

A) Systematische Form der Neurocytogenie

Hier ist es unsere Aufgabe, die Histopathologie der *sicher-gestellten* Formen der primär-systematischen heredofamiliären Krankheiten in ihren charakteristischen histopathologischen Zügen zusammenzufassen. Wir sind bestrebt, die Befunde von *rein* endogenen Fällen vorzuführen, für welche das endogene Wesen verbürgt wird entweder durch die *Heredofamiliarität* oder durch den „*endogenen*“ *Verlauf*, d. h. Mangel jedes äußeren Momentes, fatalen Verlauf und Kombination mit anderen sicher endogenen Krankheiten familiären Charakters, wie z. B. Pickische Krankheit u. a. Dabei wäre zu betonen, daß die Aufarbeitung der *richtig gewählten* Fälle in möglichst vollkommener Weise geschehe, was folgenderweise erreicht wird. Die Ursprungszentren der erkrankten Systeme müssen in ihrer Gänze und nicht nur an einem probeweise herausgeschnittenen Stück untersucht werden; genau so müssen wir die Systeme in jeder Segmenthöhe des Zentralorgans durchforschen; ferner dürfen Entwicklungsstörungen nicht vernachlässigt werden und schließlich soll sich unsere histologische Technik nicht auf 1–2 Methoden beschränken, sondern alle gangbaren notwendigen Verfahren anwenden, um ein typologisch komplettes Bild zu gewinnen. Nur bei Einhaltung dieser Bedingungen werden wir in der Lage sein, eine eingehende *Strukturanalyse* vorzunehmen, die gemäß unserer heutigen Methodik eine *richtige Bewertung* der Befunde gewährt. Die manchmal so stark divergierenden Ansichten haben ihre Begründung in 2 Momenten: erstens in der unrichtigen Wahl des Falles, dann in der unvollkommenen, deshalb nicht zum Ziel führenden Untersuchungsmethodik.

I. Willkürlich-motorische Formen

Diese gliedern sich in 3 Unterformen; in die rein-pyramidale *Heredodegeneratio spastica*, in die bulbo-spinale *nucleäre Muskelatrophie* und in die Kombination beider, in die *amyotrophische Lateralsklerose*. Bereits hier wäre einleitend mit dem größten Nachdruck darauf zu verweisen, daß von den genannten 3 Formen keine einzige ganz rein zu erscheinen pflegt, denn selbst in *klinisch* ganz reinen Fällen der ersten zwei Formen vermäg die genaue histologische Untersuchung Spuren der Veränderungen auch im *klinisch* intakt erscheinenden System nachzuweisen: bei nucleärer Amyotrophie im Pyramiden-system oder umgekehrt und selbst bei der kombinierten Form, der amyotrophischen Lateralsklerose bemerkt man solche Differenzen im Grad der Degeneration der beiden motorischen Systeme, daß man leicht die zeitlich bedeutend frühere Affektion des einen oder anderen motorischen Neurons feststellen kann. Hieraus dürfte man schließen, daß es nur eine Zeitfrage ist, ob aus dem anscheinend selbständigen Krankheitsbild eines Neurons durch Hinzugesellen der Erkrankung des anderen Neurons das kombinierte Bild entsteht. Aus diesem Verhalten dürfte folgen, daß die endogene heredodegenerative Erkrankung der willkürlich motorischen Systeme prinzipiell die gleiche ist für beide Neurone und so gäbe es im Grunde nur eine *vollentwickelte* Form, die amyotrophische Lateralsklerose. Freilich dürfen wir nicht vergessen, daß von den beiden motorischen Neuronen der Erkrankungsbeginn entweder im peripheren oder im zentralen gegeben ist, wodurch der Fall *anfänglich* entweder rein muskeltrophisch oder rein spastisch-paretisch ist. Diese zwei Initialformen ergänzen sich mit der Zeit zur dritten kombinierten Form. Dieses pathologische Verhalten kommt deshalb zum Ausdruck, weil es sich bei der spastischen Heredodegeneration, der chronisch progressiven bulbo-spinalen Muskelatrophie und der amyotrophischen Lateralsklerose im wesentlichen um ein und denselben pathologischen Prozeß handelt. Diese Wesensidentität ist keineswegs ein Hindernis, die 2 Teilformen der willkürlich-motorischen systematischen Formen der Neurocytogenie *einzel*n abzuhandeln. In dieser Arbeit ist es unser Hauptziel, an klinisch



reinen Fällen (heredofamiliäre bzw. rein-endogene Fälle) festzustellen, *was wir sehen* und ob unsere Befunde sich mit oben angegebenen histopathologischen Kriterien decken. Um es vorwegzunehmen, wir sind bestrebt eindeutige Fälle als Grundlage für unsere Wesensbestimmung zu wählen und begnügen uns lieber mit 1—2 reinen, deutlichen Fällen, welche mehr sagen, als eine wahllose Menge der Fälle.

1. *Familiäre spastische Spinalparalyse. — Heredodegeneratio spastica.*

Das histopathologische Substrat möchten wir mit dem Bruderpaar illustrieren, welches von *Schaffer* beschrieben wurde. Zwei Brüder, wohl um 10 Jahre auseinander, erkrankten übereinstimmend im 3. Lebensjahr (Homochronie) mit spastischen Erscheinungen (Homotypie); Tod des Jüngeren im 28. Lebensjahr infolge von Phthise, des Älteren im 38. Lebensjahr an Erschöpfung.

a) Der jüngere Bruder, klinisch das reinste Bild der spastischen Diplegie, zeigte folgende Veränderungen. 1. Marklichtung beider Pyramidenbahnen vom oberen Dorsalmark abwärts, cerebralwärts normales Markbild. 2. Die Marklichtung beider Gollischen Stränge vom oberen Dorsalmark bis zu den Gollischen Kernen hinauf. 3. In der vorderen Zentralwindung (*Ca*) nebst intaktem Stratum zonale und radiatum eine evidente Lichtung des Stratum supraradiatum im oberen und mittleren Drittel (s. Abb. 18); im unteren Drittel war eine auf sämtliche Schichten sich erstreckende Lichtung der Markfasern nachzuweisen, so daß auch das Mark abgeblaßt erschien. 4. In der *Ca* zeigte sich eine tektonische Wahlaffektion der Schichten III, V und VI (s. Abb. 19), wobei die Schichten III und VI die Alzheimersche Fibrillenveränderung (s. Abb. 20), Schicht V den einfachen und progressiven Schwund der Riesenpyramidenzellen zeigten. Einzelne Zellen in Schicht III bekundeten eine hochgradige und diffuse Schwellung der Apikal- und einiger Basaldendriten (s. Abb. 21). Einzelne Zellen in Schicht III zeigten eine hochgradige ballonförmige Schwellung des basalen Zellkörpers. 5. Spinalganglienzellen fenestriert, wodurch der

Untergang zahlreicher Zellen bedingt wurde. 6. Vorderhornzellen normal.

b) Der ältere Bruder bot klinisch außer einer spastischen Diplegie $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tod noch Zeichen des Muskelschwundes in den kleinen Handmuskeln, ferner ausgeprägt im Triceps

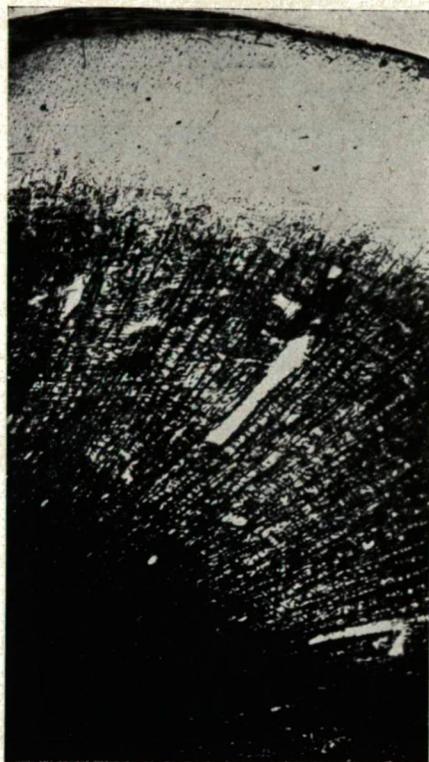


Abb. 18. Weigert'sches Markscheidenpräparat aus dem unteren Drittel der *Ca* des jüngeren Bruders K. mit völligem Mangel an Markfasern im Stratum supraradiatum.

surae und Tibialis anticus, mit Entartungsreaktion, vereinigte daher in sich die Komponenten einer amyotrophischen Lateralsklerose. Die anatomischen Veränderungen waren die folgenden. 1. Bemerkenswert waren die zahlreichen Kennzeichen der Anlageschwäche, so makroskopisch eine beiderseitige *Affenspalte*, mikroskopisch *Zweikernigkeit*, *Formlosigkeit* und *Schiefstellung der Ganglienzellen ausschließlich in der III. Schicht der*

Ca. Alle übrigen (13) untersuchten Stellen des Endhirns (Centr. post., Front. orbit., I, II, Pariet. sup., Supramarginalis, Angularis, Temp. I, II, Occip. III, Calcarina, Fusiformis, Ammonshorn) waren ganz normal. *Entwicklungsstörungen in den Spinalganglien* als Zwillingszellen und Zellkolonien (s. Abb.

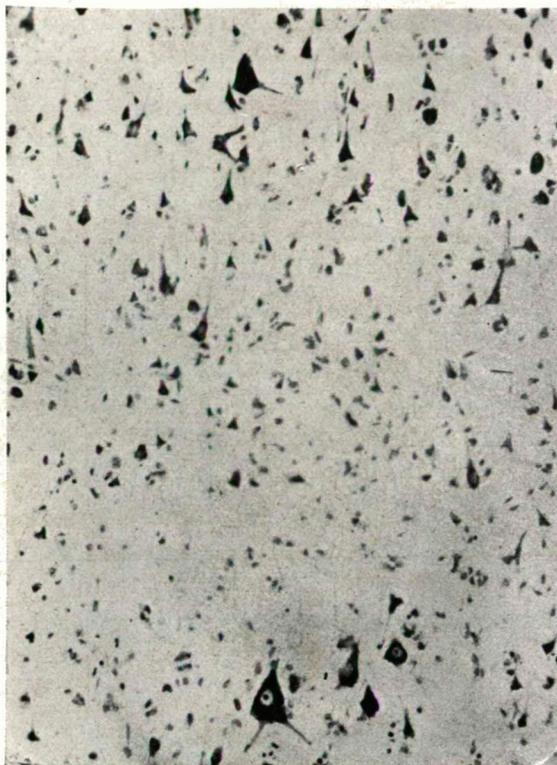


Abb. 19. Toluidinpräparat aus dem Parazentrallappen des jüngeren Bruders. Unten eine Betzsche Riesenzelle, oben eine größere Pyramidenzelle in Schicht III; oberhalb der Riesenzelle befindet sich in der Sublamina magnopyramidalis ein höchstgradiger Ausfall von Nervenzellen.

22) sowie biaxonale Zellen, letztere ein fetales Relikt darstellend.
 2. Progressive histopathologische Veränderungen nur im Ca: Alzheimerische Fibrillenveränderung in den Schichten III und VI, Schwund der Betz-Zellen in V. Bemerkenswert ist es, daß die Ganglienzellen der Schichten III und VI am Fibrillenpräparat eine *gleichmäßige* 3–5 fache Schwellung der apikalen

und gewisser basalen Dendriten zeigten (s. Abb. 23). 3. Corticodistale Markdegeneration beider Pyramidenbahnen, ausgeprägter als beim jüngeren Bruder; Gollische Stränge degeneriert (s. Abb. 24). 4. Im Vorderhorn der Segmente C_7 und L_5 fanden sich radiculäre Ganglienzellen in ausgesprochener Schwellung nebst neuronophagischen Ansätzen und Aufzehrungen vor (s. Abb. 25), womit das anatomische Substrat für die Atrophie der kleinen Handmuskeln und Waden gegeben



Abb. 20.

Abb. 20. Alzheimersche Fibrillenveränderung in einer Nervenzelle aus der Sublamina magnopyramidalis in Ca ; pathologische Knäuelbildung im basalen Teil des Zellkörpers. Jüngerer Bruder.

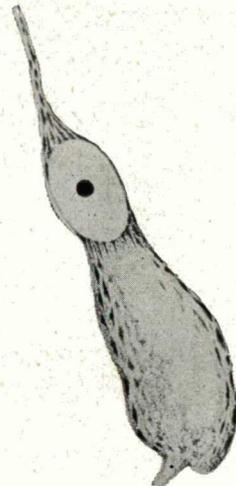


Abb. 21.

Abb. 21. Toluidinpräparat aus Ca des jüngeren Bruders, welches einen cystisch geblähten Zellkörper mit apicalwärts gedrängtem und geschwollenem Zellkern zeigt.

ist. 5. Im Hinterstrang des Cervicalmarks Marklichtung (s. Abb. 24). 6. In den Spinalganglienzellen progressive Zellerkrankung wie beim jüngeren Bruder.

Das histopathologische Substrat der beiden Brüder besteht aus folgenden Veränderungen. *Erkrankte Neurone* sind beim jüngeren Bruder: 1. das zentral-motorische Neuron mit progressivem Schwund der Schicht V in Ca und konsekutiver Pyramidendegeneration; 2. die intracorticalen Systeme, Schicht III und VI nur in Ca teils schwundmäßig, teils durch Alz-

heimersche Fibrillenveränderung affiziert; 3. System der lumbosacralen Spinalganglien durch endogene Satellitenproliferation zerstört, wodurch die Hinterstränge aufsteigend degeneriert sind. Beim Älteren gesellte sich zu diesen 3 Neuronen noch ein viertes, das nucleärspinale motorische Neuron in der Höhe C_7 und L_5 . Aus diesen Neuronenerkrankungen ergaben sich folgende Symptome. Die Parese durch das zentralmotorische Neuron; der Spasmus durch das intracorticale tonusbedingende Neuronensystem in den Schichten III und VI;



Abb. 22. Eine aus 6 Spinalganglienzellen bestehende Zellkolonie im Lumbalmark des älteren Bruders; in dieser Form eine ausgeprägte Entwicklungsstörung. Fibrillenpräparat.

die Muskelatrophie durch die spinal-nucleäre Affektion; schließlich die ausgesprochene Erkrankung der Spinalganglien gab trotz der aufsteigenden Hinterstrangdegeneration keine nachweisbare Ataxie. Sämtliche Systemdegenerationen sind durch die Affektion der *Ursprungszellen* bedingt. Da die gangliocellulären Zentren in gewissen entwicklungsgeschichtlichen Segmenten des Zentralnervensystems liegen, muß man diese segmentär fixierten Systeme in ihrer Degeneration als zentrosegmentär gestaltet erachten. Da diese segmentäre Zentrumerkrankung das histopathologische Bild beherrscht, denn die Systemdegenerationen lassen sich ausschließlich auf die neuro-

cytäre Affektion zurückführen, so erblicken wir hierin das Walten eines *elektiven Prinzips*, welches als Charakterzüge die oben erwähnte dreifache Wahl darbietet: 1. die Systemwahl, 2. die segmentäre Zentrumwahl und in diesem Bilde tritt noch ein 3. Motiv auf: die neuroektodermale (neuronale) Wahl, denn nur gewisse Abkömmlinge des Neuroektoderms gehen zugrunde. Die *centrosegmentäre Systemdegeneration* entspricht den echten primären Systemkrankheiten, wie dies bei der spa-

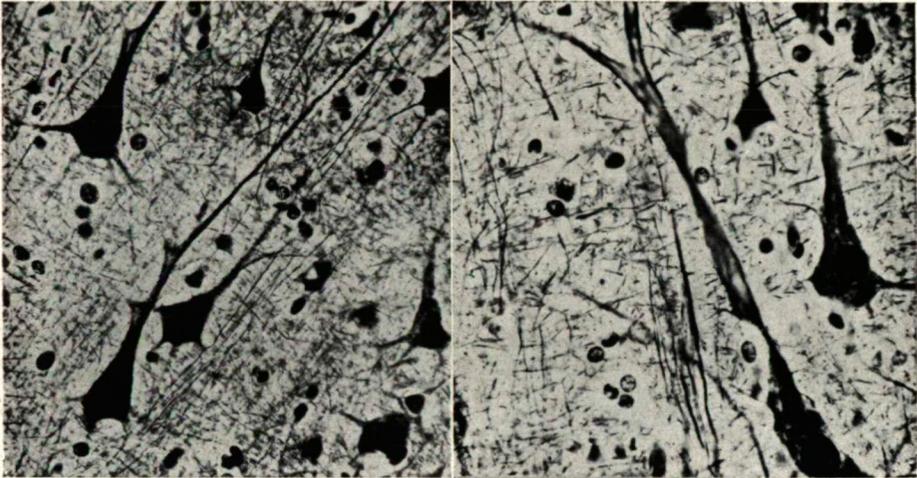


Abb. 23. Kontrastbilder aus dem Fall des älteren Bruders; links normales Fibrillenbild aus dem granulären Frontallappen, rechts Dendritenschwellung in *Ca*; bemerkenswert die neuronophagischen Ansätze der geschwollenen Ganglienzellen, besonders an 2 Stellen des geblähten Dendrits.

stischen Heredodegeneration deutlich ist. Die *Dysgenese* kann bei dieser Krankheit sehr gut ausgeprägt sein, wie bei dem älteren Bruder, wo wir Zweikernigkeit, Formlosigkeit, Schiefstellung der Ganglienzellen ausschließlich in der III. und V. Schicht der *Ca* als mikrostrukturelle Degenerationszeichen im Großhirn antrafen. Auch die Affenspalte ist als ein allgemeines schweres Degenerationszeichen zu bewerten. In den Spinalganglien waren als dysgenetische Bildungen Zwillingzellen und Ganglienzellkolonien sehr ausgebreitet zu sehen, als fetales Relikt biaxonale Ganglienzellen. Als höchstwichtiger Allgemeinzug in negativem Sinne sei im ganzen Zentralorgan die

absolute Intaktheit der Häute und Gefäße, also der mesodermalen Elemente, hervorgehoben.

Das anatomische Substrat der familiären spastischen Spinalparalyse ist nicht immer so scharf umrissen wie in unseren zwei Bruderfällen. Ich möchte nämlich auf den auch histologisch bearbeiteten Fall aus der *Spechtschen* Familie durch *A. Kahlstorf* verweisen, wo von 17 Mitgliedern dreier

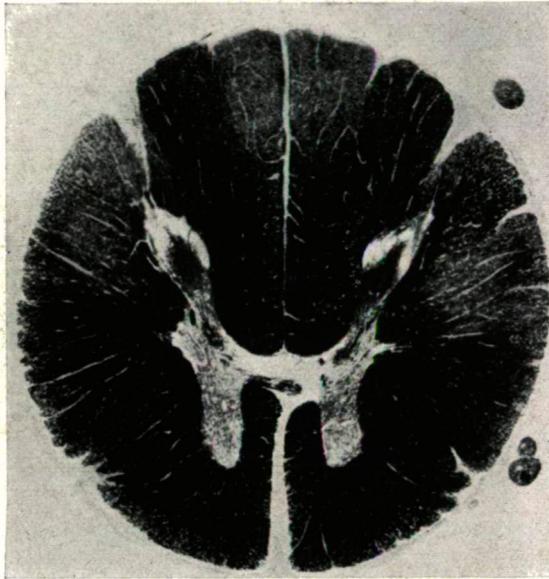


Abb. 24. Oberes Brustmark des jüngeren Bruders. Markscheidenpräparat. Systematische Degeneration der Seitenstrangpyramiden und Goll'schen Stränge.

Generationen 11 erkrankt gewesen sind. Am Zentralnervensystem der im 63. Lebensjahr verstorbenen Kranken, die von ihrem 31. Lebensjahr spastisch-paretisch war, ließ sich nach *Kahlstorf* folgender Befund erheben: 1. Degeneration der Pyramidenbahnen, 2. Marklichtung beider *Goll'scher* Stränge, 3. Marklichtung der Kleinhirnseitenstrangbahnen und Hypoplasie des Kleinhirns, 4. Atrophie der basalen Ganglien, 5. Verminderung der Riesenpyramidenzellen in *Ca*. In diesem Fall ist als bedeutendes Plus die beiderseitige schwere Degeneration der *Flechsigschen* Bahnen, die Kleinhirnatrophie und

schließlich die Schrumpfung der basalen Ganglien zu verzeichnen. Dieser Befund beweist, daß in diesem Zentralorgan außer dem bekannten Substrat der familiären Lateralsklerose noch andere Systeme bilateral-symmetrisch degenerieren können. Anatomisch-klinisch ist daher der *Kahlstorfsche* Fall keine einfache, reine familiäre Lateralsklerose wie *Schaffers* Fälle, sondern eine kombinierte.

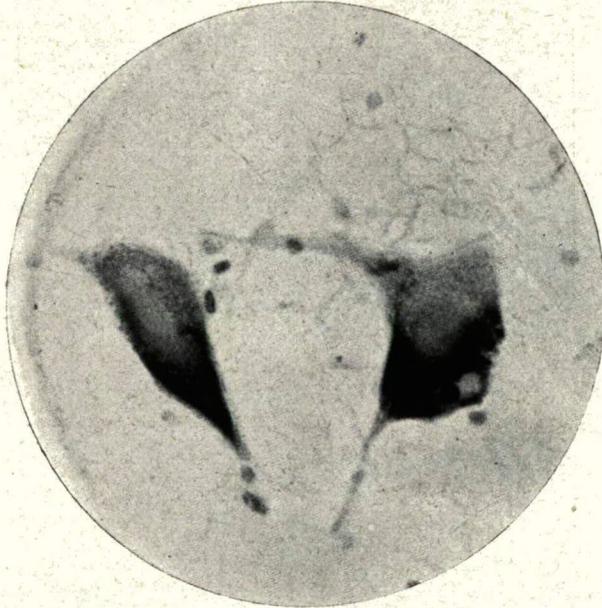


Abb. 25. Zwei motorische Vorderhornzellen aus L_5 in Schwellung; an einer Zelle den Zellrand emporbuchtender Zellkern. Älterer Bruder. Toluidin.

2. Bulbo-spinale Muskelatrophien.

Hier möchten wir 2 Fälle anführen.

Der erste Fall stammt von *B. Hechst*. Die 51 jährige Frau war 3 Jahre vor ihrem Tode in leichtem Grade zuckerkrank. $1\frac{1}{2}$ Jahre vor dem Exitus bemerkte sie näselnde Sprache, Verdünnung der Lippen und Schluckbeschwerden; klinisch wurde noch eine Atrophie der Zunge und der Schulter- und Handmuskeln beobachtet. Alle Reflexe waren auslösbar, pathologische Reflexe nicht vorhanden und die Sensibilität war normal. Der

Tod erfolgte durch akute Bronchopneumonie. Bei der Sektion wurde eine disseminierte Tuberkulose in der Lunge festgestellt. *Mikroskopisches Substrat.* Weder in der Großhirnrinde, noch in den Häuten entzündlich-infiltrative Veränderungen. In *Ca* die Betzchen Zellen an Zahl vermindert, teils ganz leicht ge-

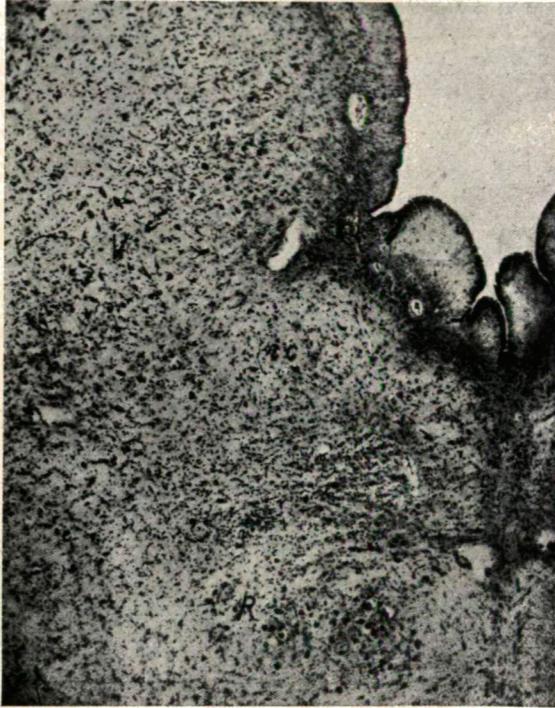


Abb. 26. Totaler Schwund des Hypoglossuskerns mit Verschonung des Nucleus intercalatus (*ic*), Nucleus Rollerii (*R*) und des visceromotorischen Vagus (*V*). Toluidin. Fall von *Hechst*.

schwollen mit randständigem Kern, teils geschrumpft und dunkel homogen gefärbt. Keine Pseudokörnerschicht. Die Veränderungen sind im oberen Drittel der *Ca* viel stärker ausgeprägt als im Parazentrallappen. Ganglienzellausfälle allein in *Ca* beiderseits gleich stark in gleicher Ausdehnung, während alle übrigen Regionen cytoarchitektonisch normal sind. Nur eine *diffuse* Lipoidose der Rindenzellen ist zu verzeichnen, bedingt durch die schwere Tuberkulose. Normale Myeloarchi-

tektion. Fibrillenbilder normal, auch in den Betzschen Zellen, welche nur hie und da argentophile Körner und homogene Imprägnation als pathologische Struktur zeigen. Neuroglia normal. Subcorticale Ganglien frei. Mit Rücksicht auf die krankhafte Bulbomotilität wurde die Brücke und das verlängerte Mark an

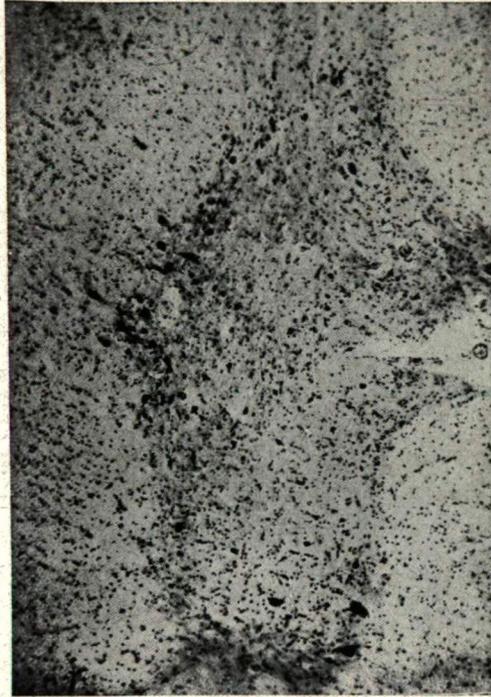


Abb. 27. Vorderhorn aus *Ds*, Toluidin.—Erhaltene ventromediale (funiculäre) Nervenzellen, hingegen sind die lateralmotorischen Nervenzellen verschwunden. Die sympathische Lateralzellgruppe ist ebenfalls erhalten. — Fall von *Hechst*.

Nisslserien studiert. III., IV. und VI. Kern normal, hingegen die motorischen Kerne V, VII, IX—X, und XII wohl verschiedengradig doch beiderseits gleich intensiv und ausgesprochen erkrankt (Abb. 26). Höchstgradigen Ausfall zeigte XII. Zu betonen ist, daß die ihm enganliegenden übrigen Kerne, wie der Rollersche Kern, Nucl. paramedianus, intercalatus, der sympathische Kern des Vagus verschont waren. Sämtliche sensible, sensorische und vegetative pontobulbäre

Kerne wiesen in jeder Hinsicht normale Verhältnisse auf. Im Kleinhirn nichts Pathologisches. Im Rückenmark nirgends entzündliche Erscheinungen. An Nisslbildern sind allein die motorischen Vorderhornzellen der cervicalen und dorsalen Segmente an Zahl erheblich vermindert, am ausgeprägtesten im C₅₋₈; Veränderung in Form von Schrumpfung und homogener Färbung. Die vegetativen Seitenhornzellen sind verschont (Abb. 27).

Zusammenfassung und Analyse. Klinisch eine rein chronisch-progressive Muskelatrophie seitens der bulbo-spinalen motorischen Kerne ohne spastische Komponente. Anatomisch schwerer Zellausfall *ausschließlich* in den *motorischen spinobulbopontinen Kernen*. In der Hirnrinde mäßiger Ausfall der Betzschen Zellen, welcher aber noch nicht zu einer nachweisbaren sekundären Bahnveränderung in der Pyramide führte; der Ausfall ist beiderseits gleich intensiv. *Mesodermale Elemente ohne Veränderung*. Aus diesem Substrat läßt sich mit größter Deutlichkeit feststellen, daß es sich um eine motorische neurocytäre Elektivität handelt bei absoluter Unberührtheit sämtlicher übrigen Systeme, daher ein überzeugendes Beispiel für die *systematische Neurocytogenie*. Sehr interessant ist es, daß der Ausfall im zentral-motorischen Neuron (Betz-Zellen) noch zu keiner sekundären Veränderung in der Pyramidenbahn führte (Mark- und Fettfärbung negativ), doch paßt der systematische, weil beiderseits ganz gleich intensive Ausfall der Betz-Zellen in das Bild einer rein-systematischen Affektion der motorischen spinobulbären Kerne *ganz* hinein, weil dadurch die *anatomische Andeutung* einer amyotrophischen Lateral-sklerose zustande kam.

Als zweiten Fall möchte ich jenen von *F. Kino* anführen. Es handelt sich um einen 72 jährigen Eisengießer, bei dem sich neben intakter Psyche und vollkommen freien Augen dünne, kaum bewegliche Lippen zeigten; schwache Mundöffnung, Zunge stark atrophisch, fibrilläres Wogen, Gaumensegel atrophisch, Lautbildung nur für a, e, i erhalten, beide Arme und Hände stark, untere Extremitäten weniger atrophisch. Eigenreflexe gut erhalten, beiderseits deutlicher Babinski. Tod durch Bronchopneumonie. Die Großhirnrinde wurde leider systematisch nicht untersucht, doch sollen die Pyramidenzellen in

Ca nicht abnorm gewesen sein. Befallen sind einzig und allein die rein motorischen Zellgruppen im Rückenmark, im Hals-Lendenmark bis zu 50 % degenerativ verändert, während die Gesamtzahl kaum eine Verminderung aufweist. Hypoglossuskern ganz zellentblößt; caudale Zellen im Nucleus ambiguus fehlen, die oralen vorhanden. Facialis kaum reduziert; motorischer Trigemuskern zeigt deutliche Zelldegeneration und verringerten Zellgehalt. Substantia reticularis an großen Elementen ärmer. Von der Degeneration ist der Hypoglossus bevorzugt, dann kommen in abnehmender Reihenfolge die Subst. reticularis, der Ambiguuskern, der Nucl. motorius trigemini und schließlich der Facialis. Die sensiblen, sensorischen und vegetativen Kerne sind völlig verschont. Die spino-bulbärparalytische Komponente des Falles ist unzweifelhaft; mit Rücksicht auf den positiven Babinski muß auch eine Lateralsklerose angenommen werden, wenn *Kino* auch über die Pyramidenbahn nichts aussagt und der negative *Ca*-Befund dagegen spricht.

Auf Grund obigen Substrates können wir den Fall von *Kino* als einen scharf neurocytogenen bezeichnen; handelt es sich doch um einen segmentär-systematischen Prozeß, der das nucleo-motorische System im Segment Rhombencephalon elektiv ergriff. Da der segmentär-systematische Prozeß elektiv neuronal ist, entspricht er einem idealen neuronal-ektodermogenen, also neurocytogenen Vorgang. Der echte bulbärparalytische Prozeß stellt faktisch ein Paradigma für die dreifache Elektivität der Neurocytogenie dar. Deshalb sind wir mit *F. Kino* einer Ansicht: „Wenn die Ektoderm-, Segment- und Systemwahl das Spezifische und Ausschließliche des heredodegenerativen Prozesses in der Tat wäre, so gäbe es kaum ein besseres Paradigma für die dreifache Elektivität, als das anatomische Bild der Bulbärparalyse.“ Bedenklich erscheint für *F. Kino* allein der Mangel der Heredofamiliarität. Nun wies *Schaffer* darauf hin, daß diese Afamiliarität solcher, anatomisch neurogen gezeichneter Fälle oft nur eine scheinbare ist, wie dies aus der von *Kalinowsky* beobachteten Familie hervorgeht, in welcher die zweifellos familiäre myotonische Dystrophie der Kinder dem durch die amyotrophische Lateralsklerose als degenerativ stigmatisierten mütterlichen Boden ent-

wuchs. Dabei haben wir uns vorzustellen, daß die afamiliäre Form ihre kongenitale Schwäche eines gewissen Systems dadurch bekundet, daß dieses ohne äußere nachweisbare Noxe in einem gewissen Zeitpunkt progressiv zu degenerieren beginnt.

Hier müssen wir den von *F. Kino* beanstandeten klinischen Mangel der Heredofamiliarität als ein solches Moment besprechen; welches gegen die Zugehörigkeit eines *anatomisch* rein endogen gezeichneten Falles geltend gemacht wird. Dazu haben wir vor allem zu bemerken, daß es genug Fälle der unzweifelhaft echten heredofamiliären Krankheiten gibt, die dieses klinische Zeichen oft vermissen lassen, wie man es im Falle des *einzigsten* Kindes bei infantil-amaurotischer Idiotie sehen kann, oder wenn ein *fälliges* Glied in der Familie vorzeitig stirbt. Eben in diesen Fällen hat die *anatomische Forschung* uns gute Dienste geleistet. Ich erwähne die *Picksche* Krankheit; hier hat *H. Richter* auf Grund der rein endogenen anatomischen Zeichnung des Prozesses auf die endogen-familiäre Natur aufmerksam gemacht und tatsächlich hat dann *Gans* später auch den fehlenden klinischen Beweis erbringen können. Wie sehr die endogene anatomische Zeichnung für die *nicht-familiär* erscheinenden Fälle sich bewährte, dürfte unter anderem auch aus der Lehre der olivo-cerebellaren Atrophien hervorgehen; hier gelang es längere Zeit weder die Heredität, noch die Familiarität nachzuweisen, wie z. B. in den Fällen von *Haenel*, *Stauffenberg* und *Schob*, bis dann in den Fällen von *Gordon Holmes* eine ausdrückliche Familiarität festzustellen war. Dasselbe wurde für die olivopontocerebellaren Fälle erhoben; so wurden in den Fällen von *Dejerine-Thomas* und *Bakker* nur Einzelfälle beschrieben, bis dann *W. M. Keiller* die mit vollständiger Homotypie und Homochronie auftretende Krankheit durch 3 Generationen verfolgen konnte. Auf diese Verhältnisse weist *Sántha* in seiner Arbeit über das Verhalten des Kleinhirns bei endogen-afamiliärer Idiotie ausdrücklich hin. *Diese Erfahrungen machen uns dringend darauf aufmerksam, daß man bei deutlich endogener Zeichnung eines Falles, welcher auch bei jedem exogenen Momentes ist, gerade diese Zeichnung als einen unmißverständlichen Fingerzeig im Sinne der heredofamiliären Natur beachten und sich nicht auf den unfruchtbar-skeptischen Standpunkt stellen soll.*

Eine vorzügliche Beleuchtung und Unterstützung erfährt die Lehre der endogenen nucleospinalen Neuronendegeneration durch die ungemein wichtige experimentelle Arbeit von *Ch. R. Stockard*, deren Zusammenfassung wir kurz im folgenden geben. In der Rasse der Bernhardinerhunde findet man häufig ein Tier, welches in den Hinterbeinen einen fehlerhaften Gang bei sonst guter Entwicklung zeigt. Solche Tiere werden aus dem Artstamm wohl ausgeschlossen, jedoch trotz der Elimination vermag dieses krankhafte Merkmal von neuem in gewissen Gliedern der Zucht zu erscheinen, ein Beweis für den erblichen

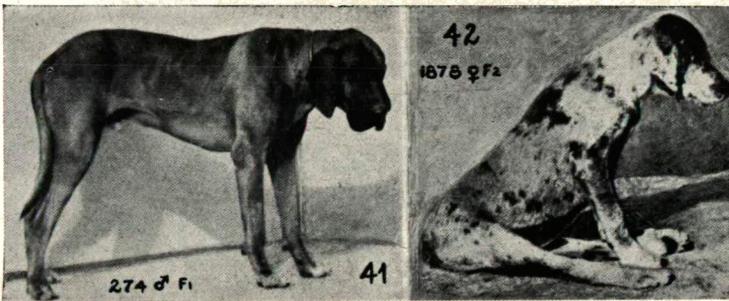


Abb. 28. Hund 41 gesund; 42 aus Kreuzung eines Bernhardiners mit dänischer Dogge hervorgegangen, zeigt die Lähmung der Hinterbeine (nach *Stockard*).

Ursprung des Defektes. Ein sehr ähnlicher Zustand kann bei der dänischen Riesendogge vorkommen.

Bei Kreuzung ausschließlich des Bernhardinerhundes mit der großen dänischen Dogge erzielt man die schlaffe Lähmung beider hinteren Beine mit Fehlen des Patellarreflexes (s. Abb. 28), u. zw. in einem Drittel der zweiten Filialgeneration. Dieses numerische Verhalten als mendelndes Moment veranlaßt *Stockard*, die Lähmung als durch gewisse Genfaktoren bedingt aufzufassen. Dieser Genkomplex bedeutet die letale Bestimmung für gewisse motorische und praeganglionär-sympathische Neurone im Vorder- und Seitenhorn des Lumbalmarks. Diese Neurone sterben in der 8-ten bis 14-ten Woche nach der Geburt ab. Die Lähmung variiert sowohl in Bezug auf ihre zeitliche Erscheinung, als auch ihre Ausdehnung. Es hat den Anschein, als erbten gewisse Nervenzellen in einer umgrenzten Region des Rückenmarks eine extrem kurze Lebensspanne,

welche den Ausfall dieser zwischen den übrigen lebensfähigen Nervenzellen bedingt. Eine Infektion, welche nach *Stockard* an dieser eigentümlich begrenzten letalen Reaktion interessiert wäre, war nicht nachzuweisen. Die Vererbung dieser Lähmung ist ganz beschränkt auf die Kreuzung der dänischen Dogge und des Bernhardiners. Mehr als 2000 junge Hunde sind auf der Brutstation geworfen worden, befanden sich daselbst unter gleichen Ernährungs- und Milieubedingungen und alle überlebenden Tiere wurden mit den gelähmten Tieren zusammen großgezogen, ohne daß sich Symptome einer Ansteckung durch die Berührung gezeigt hätten. Die Bedeutung dieses genetischen letalen Faktors für gewisse Neurone bespricht *Stockard* vom phylogenetischen Standpunkt in Verbindung mit der Artdegeneration und dem partiellen Verlust der hinteren Extremitäten, welche bei einer Anzahl von Säugetieren (Pinnipedier) vorkommt. Sehr lehrreich und eindeutig war der histopathologische Befund von *Stockard*, welcher für uns sehr wichtig ist. An mit Kresylviolett gefärbten Schnitten zeigt das Rückenmark des gelähmten Tieres ausgeprägte „Infiltration“ („pronounced infiltration“) in der grauen Substanz durch *Mikroglia*; die Anhäufung letzterer ist *allein* auf die Lumbalregion beschränkt; das Dorsalmark ist in jeder Beziehung normal. Doch die Mikrogliazellen sammeln sich nicht allein um die erkrankten Nervenzellen, sondern auch in den motorischen Vorderwurzeln an, was an der tieferen Färbung derselben erkenntlich ist. Die kranken Ganglienzellen aktivieren die Gliazellen, welche die ersteren auffressen. Im Verlauf dieses Neuronentodes verschwinden die scharf gezeichneten *Nisslkörper*; der Kern liegt excentrisch peripher, am Rand des geschwollenen hyalin-homogenen Zellkörpers (s. Abb. 29). Auf diese Weise starben die Nervenzellen ab, daher die Lähmung. *Im Dorsal- und Sakralmark desselben kranken Rückenmarks erschienen sämtliche motorische Neurone völlig normal.* *Stockard* berührt die Möglichkeit einer Poliomyelitis acuta anterior und *betont*, daß in seinen Experimenten ein mit diesem Prozeß gleichzusetzender Ausfall nicht besteht; denn wenn auch hier hauptsächlich motorische Neurone selektiert werden, die Wirkung des Virus ist bei der Poliomyelitis acuta anterior *nicht auf eine einzige Region* des Rückenmarks beschränkt. Eigentümlicher-

weise erwähnt *Stockard* den mesodermalen Faktor der Poliomyelitis acuta anterior, die Entzündung, gar nicht; wir möchten aber unsererseits die besondere Aufmerksamkeit auf sie deshalb hinlenken, weil sie in differentialdiagnostischer Beziehung von einer eminenten Bedeutung ist, da doch der

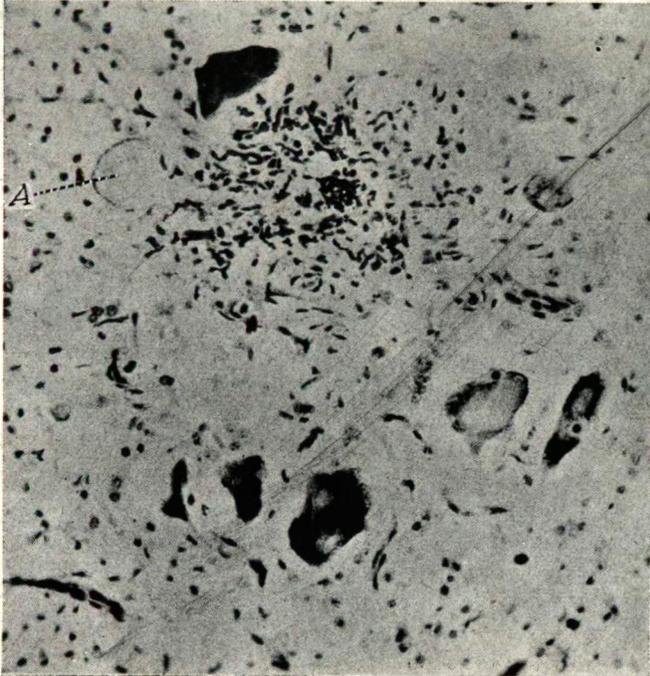


Abb. 29. Aus dem lumbalen Vorderhorn des gelähmten Tieres (nach *Stockard*). Bei *A* eine höchstgradig geblähte hyalin aussehende Nervenzelle, rechts von ihr eine Gruppe neuronophagierter Nervenzellen. In der unteren Reihe mehrere beginnend erkrankte Nervenzellen mit lateralisierten Kernen und Tigroidschwund.

Mangel einer mesodermalen Erscheinung in den *Stockardschen* Experimenten schon allein die Poliomyelitis acuta anterior ausschließt. An den guten Mikrophotogrammen *Stockards* sind Zeichen einer Entzündung nicht sichtbar. Aus diesem Verhalten folgt der rein neuronale Charakter des Prozesses, und weil dieser gerade an motorische Ganglienzellen auf hereditärer Grundlage gebunden ist, sprechen wir mit Recht von einem *neurocytogenen* Prozeß. In dieser Form sind die Befunde von

Stockard eine ideale Bekräftigung der endogen systematischen Neuronenerkrankungen mit der Bemerkung, daß es sich in diesen Befunden um eine *kombinierte Systemerkrankung* handelt, denn neben der Affektion der typisch-motorischen Zellen ist als koordinierte Erscheinung die Erkrankung der sympathischen Nervenzellgruppe des Rückenmarks zu verzeichnen, mit welcher *Stockard* den Priapismus der gelähmten maskulinen Tiere in Zusammenhang bringt, da diese Zellen ein Vasoconstrictorzentrum darstellen.

Die Arbeit von *Stockard* hat eine ganz besondere Bedeutung aus dem Grund, weil hier der Nachweis einer *experimentell* hervorgerufenen systematischen Nervenkrankheit mit gut umschriebenem, histopathologischem Substrat geboten wird. Die experimentelle Vererbungslehre strotzt förmlich von Normalvarianten, hingegen dürfte die Erzeugung pathologischer Formen in so deutlicher Art als systematische Nervenkrankheit bislang nicht so gutbekannt gewesen sein. Tatsächlich ist das klinisch-anatomische Substrat in *Stockards* Arbeit das denkbar ausgeprägteste. Eine umschriebene, spinal-motorische Nervenzellgruppe des *Lumbalsegmentes* als motorisches Zentrum der Beine, erleidet bilateral eine endogene, heredodegenerative, fortschreitende Nekrose; die betreffenden Ganglienzellen sterben als *neuroektodermale Elemente* in rein elektiver Weise ab mit darauffolgender motorischer *System- (Bahn-) entartung* (s. die sklerotischen Vorderwurzeln), wobei die mesodermalen Elemente (Bindegewebe-Gefäße) ganz unberührt bleiben. Es handelt sich nach diesem Befund um eine endogene Zentrumerkrankung (Ganglienzellen als ektodermale Elemente) eines Segmentes, woraus die entsprechende System- (Bahn-) Degeneration folgt bei Freilassung des Mesoderms. Auf diese Weise haben wir die reinste Faktorentrias vor uns: 1. segmentäre Zentrumaffektion, 2. Systemaffektion, 3. Keimblattaffectio, die für die endogenen-systematischen Nervenkrankheiten pathogenetisch bezeichnend ist, und deshalb nicht nur eine *anatomische*, sondern auch eine *pathologische Trias* bedeutet. Schließlich sei erwähnt, daß *Stockard* trotz der rein tierexperimentellen Natur seiner Arbeit selbst auf ähnliche Lähmungszustände beim Menschen hinweist. Er führt die Werdnig-Hoffmannsche Form als hereditär-spinale Amyotrophie an, betont deren fa-

miliären Charakter, sowie den Umstand, daß infektiöse bzw. kontagiöse Momente bei dieser Krankheit keine Rolle spielen.

3. *Amyotrophische Lateralsklerose (AL).*

1. Wir möchten vor allem das Substrat der rein endogenen amyotrophischen Lateralsklerose (*AL*) mit folgendem klinisch-anatomischem Durchschnittsfall (Fall 2 von *Sántha*) vorführen. Der Patient erkrankt im 42. Lebensjahr mit einer zunehmenden Atrophie der kleinen Handmuskeln und Schwäche

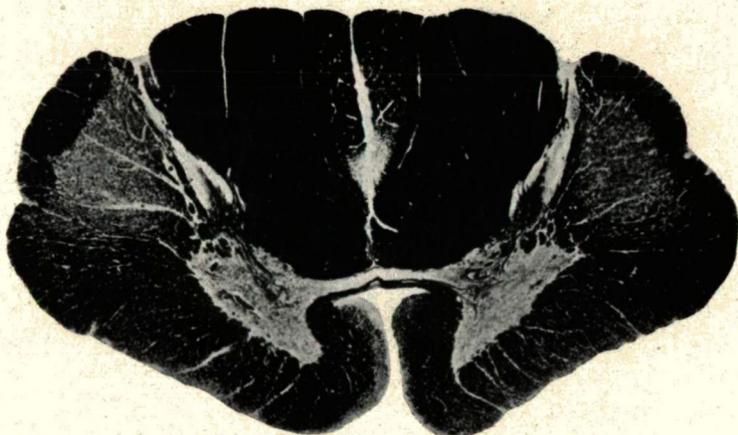


Abb. 30. Halsmark, Weigert-Präparat. Außer hochgradigem Markausfall in Vorder- und Seitenstrangpyramiden mäßige Lichtung des anterolateralen Grundbündels; kombiniert-systematische Degeneration bei *AL*. Fall 2. von *Sántha*.

der Beine, die symmetrisch verteilt ist. Es treten deutliche Pyramidenzeichen und nach $1\frac{1}{2}$ Jahren Sprach- und Schluckbeschwerden auf. Die Augenmuskeln, Sensibilität und Sinnesorgane bleiben frei. Nach fortschreitendem Marasmus Tod durch Bronchopneumonie nach $4\frac{1}{2}$ jährigem Krankheitsverlauf. Befund: 1. Beiderseitige gleichstarke Erkrankung der motorischen Rinde (*Ca*), am schwersten im Beinzentrum, leichter im Armzentrum, am leichtesten im Gesichtszentrum. *Vollständiger Untergang* der Betz-Zellen, selbst geschrumpfte Überbleibsel fehlen; stark ergriffen ist die Schicht III, in der jedoch noch viele Nervenzellen erhalten sind. Eine Pseudokörnerschicht (hyperplastische Gliakerne) ist nicht sehr ausge-

prägt. Die Rindenerkrankung ist noch in der Area frontalis agranularis bemerkbar; die hintere Zentralwindung ist samt allen übrigen *Hirnwindungen vollkommen normal*. 2. Starke Pyramidendegeneration des Rückenmarks im Vorder- und Seitenstrang (Abb. 30), welche sich ausgeprägt bis in die Olivenhöhe hinauf verfolgen läßt und von hier bis zu der Höhe der Hirnschenkel abnimmt, wo die Lichtung nur angedeutet ist. 3. Bemerkbare Lichtung in den Grundbündeln des Vorder-Seitenstrangs. 4. Nucleäre Degeneration der motorischen Vorderhornzellen; im Bulbus starke Kerndegeneration von XII, während VII und V mot. ganz erhalten sind. 5. Normale Mittel- und Hinterhornzellen. 6. Eine Besonderheit des Falles besteht in einem dysraphischen Herd in der Höhe D_{1-6} , welcher auf eine fehlerhafte Schließung des hinteren Septums zurückzuführen ist; das Rückenmarksgrau selbst war nicht ergriffen, daher *klinisch* keine Syringomyelie. Strukturanalyse: Ausschließliche Erkrankung neuroektodermaler, speziell neuronaler Elemente: *ektodermaler Typ*. Die Affektion beschränkt sich streng systematisch auf die zentralen und peripheren, willkürlich motorischen Neuronensysteme, deren Ursprung in 3 Segmenten, im Telencephalon, Rhombencephalon und Rückenmark liegt, woraus der segmentäre Ursprung folgt. Da eine segmentär-systematische Degeneration neuroektodermaler Elemente stattfand, handelt es sich um ein *ektodermogenes* speziell *neurocytogenes Leiden*.

2. Der folgende Fall (Fall 1 von *Sántha*) bezieht sich auf eine 64 jährige Frau, die mit 62 Jahren Muskelatrophien an den oberen Extremitäten und ein Jahr später Sprachstörungen und Ausbreitung der Muskelschwäche auf den ganzen Körper zeigte. *Die stärker ausgeprägte Atrophie der rechten Extremitäten was bis zum Tode auffallend*. Vor dem Lebensende war die Kranke vollkommen unfähig zum Schlucken und Kauen; es bestanden keine Augenmuskellähmungen und Sensibilitätsstörungen. Es handelte sich um das reinste Bild der schweren nucleobulbären (Zunge) und nucleospinalen Atrophie beiderseits, jedoch mit rechtsseitiger Betonung. *Der bilaterale Prozeß war in seiner Intensität wohl ungleich, jedoch in seiner Lokalisation ganz gleich*. Pyramidenzeichen waren nur angedeutet, daher zeigte sich klinisch nebst schwacher Lateralsklerose

eine höchstgradige bulbonucleäre Atrophie. Befund: 1. Beiderseitige Affektion der *C_α*; Schwund der Betz'schen Riesenzellen und starker Ausfall in der III. Schicht mit reaktiver Gliakern-

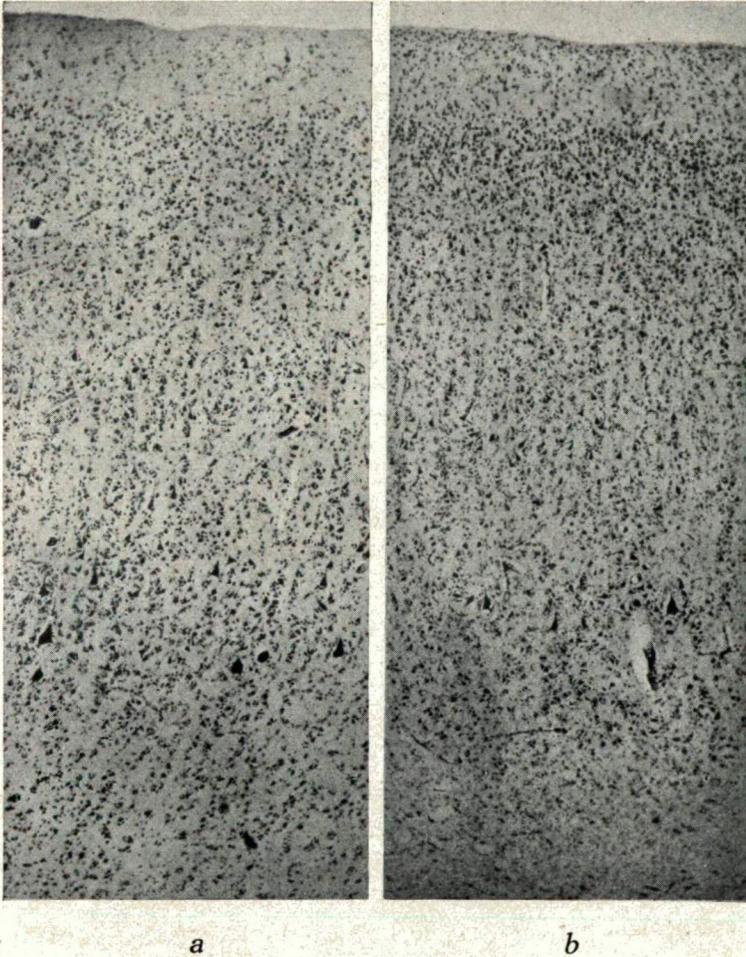


Abb. 31. Identische Rindenstellen aus dem Beinzentrum (Area 4—*Economomo*) beider Hemisphären desselben Falles. *b*: linksseitige Rinde mit ausgesprochenem Ausfall in den Schichten III und V; *Betz*-Zellen nicht allein stark reduziert sondern auch atrophisch; *a*: kaum angegriffene Rinde der anderen Seite. Fall 1 von *Sántha*.

vermehrung. Die Erkrankung ist links ausgeprägter (Abb. 31), denn die Verschmälerung der Rinde und die Gliakernproliferation ist links größer. Am schwersten ergriffen ist das Zen-

trum der kleinen Handmuskeln (Area 5) und die Affektion nimmt gegen das Paracentralläppchen (Area 4, 3) allmählich ab. Gesichtszentrum nur schwach angegriffen. 2. Eben bemerkbare Lichtung der vorderen und seitlichen Pyramidenbahnen im Rückenmark; in höheren Ebenen keine Degenerationsspur. 3. Schwere Degeneration der motorischen Vorderhornzellen und der motorischen XII-, XI-, VII- und V-Kerne. Es ist zu bemerken, daß die rechtsseitigen ponto-bulbären und spinalen Kerne entsprechend der stärkeren Muskelatrophien der rechten Körperhälfte auch einen höheren Grad der Erkrankung aufweisen. *Als eine koordinierte Erscheinung wäre anzusehen, daß das linksseitige motorische Rindenzentrum stärker affiziert ist, als das rechte.* 4. Veränderungen rein degenerativ, ° keine Entzündungsspur. Strukturanalyse: Ausschließliche Affektion neuroektodermaler Elemente, *ektodermaler Typ.* Dann systematische Affektion aller willkürlich motorischen (zentralen und peripheren) Neurone auf Grund nucleärer Degeneration der segmentären Systemzentren, daher segmentär-systematische Degeneration neuroektodermaler Elemente. In dieser Form handelt es sich um ein *ektodermogenes*, genauer *neurocytogenes Leiden*. Bemerkenswert ist die in Ausbreitung wohl symmetrische, jedoch in Stärke der Degeneration beiderseitig ungleiche Affektion.

3. Folgender Fall *Schaffers* stellt ein Seitenstück zum 2. Fall von *Sántha* dar. Bei dem 63-jährigen Mann besteht die Krankheit seit einem Jahre. Sie begann mit Sprach- und Schluckbeschwerden, schließlich wurde der Patient sprachunfähig. Die linke untere Extremität schwächer als die rechte, das linke Gesichtsgebiet atrophisch, massenhafte Fibrillationen an beiden unteren Extremitäten, links spastische Reflexe. Sensibel-sensorisch intakt, ebenso die Psyche. Während des mehrwöchentlichen Aufenthaltes in der Klinik Somnolenz, Marasmus und praeterminales Fieber. Nach einjährigem Bestehen der Krankheit Exitus. Befund: Makroskopisch nichts zu bemerken. Die *Ca* wurde an 6 Stellen in ihrer Länge untersucht, außerdem noch Centralis posterior, Frontalis agranularis, intermedius und polaris, Parietalis superior, Temporalis I., Area striata, peri- und parastriata. Als hauptsächlichster Befund sei hervorgehoben, daß in der gesamten Großhirnrinde allein

die *Ca* in den Schichten IIIc und V ausgeprägte Ganglienzell-erkrankung und -ausfall erkennen ließ. Die Affektion der *Ca* war auf der rechten Seite stärker und dementsprechend die Degeneration in der linken Rückenmarkspyramide im Scharlachpräparat etwas intensiver. Am ausgeprägtesten war die Degeneration im rechtsseitigen Parazentrallappen, hier waren nur ein-zwei kümmerliche Reste der Bétzchen Zellen vorhanden; stark war der Ausfall in IIIb, wo eine bemerkbare Ansammlung von Gliakernen („Pseudokörnerschicht“) festzustellen war. *Die ungleiche Stärke der Affektion in beiden Ca und die damit zusammenhängende ungleich starke Degeneration der gekreuzten Rückenmarkspyramiden beweist handgreiflich den Ausgang der Degeneration aus dem corticalen Zentrum, folglich ist die Pyramidenbahndegeneration centrogen. Da das Zentrum im Segment Telencephalon liegt, sprechen wir von einer centrosegmentären Degeneration der Pyramidenbahn.* Übrigens beweist die Tatsache, daß von der gesamten Großhirnrinde allein die *Ca* erkrankt ist, unabweisbar den Zusammenhang der Pyramidenbahndegeneration mit der motorischen Rinde. Im Bulbus fast leerer XII-Kern mit absoluter Verschonung des Rollerschen Kerns; der motorische V. zeigt beginnende Erkrankung (leider konnte der VII. nicht untersucht werden). In den cervicalen und lumbalen Segmenten Ausfall der motorischen Vorderhornzellen mit Verschonung der sympathischen Seitenhornzellen. Mesoderm intakt. Zusammenfassend können für den Fall folgende Tatsachen hervorgehoben werden. Es handelt sich um die reinste neuroektodermale Elektivität des Prozesses, denn die Degeneration begrenzt sich strengstens auf die *neuronalen Elemente* eines *bestimmten Systems* von ganz *bestimmtem segmentärem Ursprung* (Faktorentrias).

Folgerungen aus obigen Füllen der rein endogenen AL. Bei makroskopisch intaktem Nervensystem, wobei wir darauf Gewicht legen, daß die Häute und Gefäße normal sind, sehen wir einen rein degenerativen Prozeß der neuronalen Elemente in der Form einer neurocytären Elektivität, welche an das zentrale und periphere willkürlich motorische System gebunden bleibt. Da der Prozeß seinen Ursprung aus den Ganglienzellen nimmt, sprechen wir von einer Neurocytogenie. Im all-

gemeinen handelt es sich um eine Degeneration, welche begrenzt ist auf die *neuroektodermalen* Elemente eines bestimmten *Systems* von ganz bestimmtem *segmentärem* Ursprung, woraus sich die dreifache Zeichnung, meine *Faktorentrias* ergibt: 1. die Keimblattwahl, 2. die Systemwahl, 3. die Segmentwahl.

Unsere Feststellungen wurden durch die Befunde *Wohlfahrts* in 4 Fällen reiner *AL* vollauf bestätigt. Auch er betont den zentrosegmentären Ursprung des Leidens, denn die *AL* ist auf das telencephale motorische Zentrum beschränkt als Zentrum für die Pyramidenbahn bzw. auf die rhombencephalen und spinalen motorischen Kerne. Aus diesem scharf umgrenzten Ursprung ergibt sich die bilaterale Degeneration der Pyramidenbahn und der motorischen bulbo-spinalen Wurzeln. In diesem Prozeß gehen ausschließlich neuroektodermale Elemente als Keimblattelemente zugrunde; es handelt sich daher um die elektive Erkrankung ganz gewisser Keimblattelemente. Auf Grund dieses Befundes läßt sich auch für die Fälle von *Wohlfahrt* die dreifache Wahl des segmentären Zentrums, des Systems und des Keimblattes in reinsten Form verwirklicht feststellen, wobei noch als Negativum die Intaktheit der mesodermalen Elemente zu betonen ist. Ist dieser Prozeß in seiner *Vollentwicklung* vorhanden, so springt er inmitten des sonst gesunden zentralen Nervensystems ins Auge, hebt sich daher als isoliert veränderter, krankhaft veranlagter Abschnitt scharf ab und bekundet somit seine *pathologische Bestimmung*. Ist derselbe aber mehr im *Beginn* bzw. Verlauf seiner Ausbildung, so bemerkt man folgende *Ausbildungsvarianten*. 1. Es ereignet sich eine zeitlich differente Degeneration in den beiderseitigen Systemen (s. Fälle 2, 3), woraus sich anfänglich klinisch eine Hemiparese ergibt. Es ist jedoch mit Nachdruck darauf zu verweisen, daß die reine Lokalisation des Prozesses dadurch nicht im geringsten beeinträchtigt wird. Die Fälle 2 und 3 ergaben also, daß *Ca* wohl bilateral, jedoch ungleich stark ergriffen und dementsprechend auch die Pyramidenbahn degeneration ungleich intensiv war, denn *jene Bahn, welche aus dem höhergradig erkrankten Zentrum (Ca) hervorging, zeigte eine stärkere Affektion*. Dieses histopathologische Verhalten bedeutet einen schlagenden Beweis zugunsten des Ursprunges aus dem

segmentären Rindenzentrum seitens des krankhaften Prozesses bei AL. Deshalb ist auch die Annahme, daß der Pyramidenbahnprozeß *im Verlauf* des langen Neurons an einem gegebenen „primären“ Punkt läge und das Rindenzentrum nur „sekundär“ leide (*Marinesco, Schröder*), *unhaltbar*, da die tatsächlichen Befunde der reinen, daher verwertbaren Fälle dieser Annahme widersprechen. 2. Das zentrale und periphere motorische Neuron degenerieren selten zu gleicher Zeit, da bald das eine, bald das andere Neuron die primäre Stätte des Prozesses ist. So kann es vorkommen, daß bei schwach entwickelten anatomischen Veränderungen die klinischen Erscheinungen kaum oder gar nicht angedeutet sind. 3. Die Degeneration der langen Pyramidenbahn beginnt corticodistal und endet corticoproximal. Doch können sich von Fall zu Fall sehr große Abweichungen im zeitlichen Degenerationsverlauf ereignen; selten sieht man die ganze Pyramidenbahn fettig entartet (Osmium, Scharlachrot wie im Fall von *M. Probst*, s. Abb. 32), häufiger kommt die Sklerose zur Beobachtung, während am häufigsten die initiale Form einer corticodistal gut, corticoproximal schwach angedeuteten Weigert-Degeneration zu beobachten ist. *In allen Variationsmöglichkeiten fällt die strenge Lokalisation auf die Pyramidenbahn auf.* 4. Die centrosegmentäre Degeneration läßt sich in ihren Einzelheiten besonders in der motorischen Rinde gut verfolgen. Man beobachtet den Beginn des Ausfalls regelmäßig im Fußzentrum, hierauf folgt bald jene des Armzentrums, während das Gesichtszentrum lange verschont bleibt. Seltener sieht man die Einbeziehung des *motorischen* agranulären Frontalfeldes in den corticalen Prozeß (s. Fall 2 von *Sántha*). Im Verlauf des Prozesses bilden die schwer erkrankte *Ca* und die ganz unberührte *Cp* ein scharfes Kontrastbild, ebenso die übrige intakte Gesamtrinde. Schließlich erhält der Ausfall der motorischen Zellelemente des II. Neurons durch die Verschontheit der benachbarten sensiblen und sympathischen Nervenzellen (z. B. Rollescher Kern, sympathische Vaguskerne und Rückenmarkskerne) eine entschiedene Betonung.

Hier wäre noch die *Inkongruenz von Nervenzell- und Bahnerkrankung* zu berühren. Oben sahen wir im Falle von *Hechst*, daß bei bulbospinaler motorischer Kernerkrankung

auch in der motorischen Hirnrinde mäßiger Ausfall der Betz'schen Zellen gefunden wurde ohne eine darauffolgende nachweisbare Degeneration in der Pyramidenbahn. Sehr richtig erblickte *Hechst* für diese widerspruchsvolle Erscheinung den Grund darin, daß der Tod wegen der überwiegenden Affektion der bulbären Kerne frühzeitig eingetreten ist. Dagegen konnte in meinem zweiten Fall von familiärer Lateralsklerose, der seinen erkrankten Bruder genau um zehn Jahre überlebte, die spinal-nucleäre Komponente offenbar infolge des viel längeren Krankheitsbestandes zur Ausbildung gelangen. Wir müssen hier im Auge behalten, daß in der zeitlichen Ausbildung des Degenerationsprozesses solche Mißstimmigkeiten vorkommen können, *welche aber bei längerem Bestand des Prozesses ausgeglichen werden.* Wenn also der Prozeß anatomisch im übrigen einer rein ausgeprägten *AL* entspricht, so dürfen wir uns dadurch nicht irreleiten lassen, denn es handelt sich nur um eine zeitlich nicht vollständig abgelaufene, daher noch unvollkommen entwickelte Degeneration. Alle Entwicklungsvarianten dürften ihre restlose Erklärung in der Chronizität des Prozesses finden.

Wir wollen die reinen Fälle der endogenen *AL* mit einem Fall von *Teschler* und *Soós* abschließen, in welchem klinisch das spastisch-paretisch-amyotrophische Syndrom mit Bildungs-

Abb. 32. Frische (*Marchi*-) Degeneration der beiderseitigen Pyramidenbahnen bei amyotrophischer Lateralsclerose von der vorderen Zentralwindung ausgehend hinab bis ins Lendenmark nebst gleichfrischer Entartung der motorischen Trigeminus-, Facialis- und Hypoglossuswurzeln. Nach *M. Probst*. Für Abb. *a, b*: *SK* Schweiffkern, *Li3* Linsenkern [Putamen], *LS* longitudinales Sagittalbündel, *S1-3* Stirnwindungen, *vC* vordere Zentralwindung, *hC* hintere Zentralwindung, *marg.* G. supramarginalis, *ang.* G. angularis, *O* Occipitalwindung, *C* Cuneus, *PrC* Praecuneus, *Gf* G. fornicatus, *B* Balken, *V* Ventrikel, *a* vorderer Sehhügelkern. Für Abb. *c, d, e, f*: *rK* roter Kern, *Aqu* Aquaeduct, *III* normaler Nerv. oculomotorius, *HL* hinteres Längsbündel, *S* Schleife, *iK* innerer Kniehöcker, *nig* Subst. nigra, *p* Pedunculus im mittleren (motorischen) Drittel degeneriert, *n* Tract. tectospinalis degeneriert, *Ps* mediale Abteilung des Pedunculus, *S* Bindearm, *ZO* Zwischenhirn-Olivenzahn, *s* hospitierendes (degeneriertes) Pyramidenbündel in der Schleife, *BrA* Brückenarm, *V* degenerierter motorischer Trigeminus, *VII*, *aVII* Facialiswurzel degeneriert, *XII* Hypoglossuswurzel degeneriert, *sV* absteigende (sensible) Trigeminuswurzel, intakt, *St* Strickkörper, *fs* absteigende sensible Vaguswurzel, intakt, *x* gleichseitige absteigende Pyramidenfasern, *PV*, *PS* Pyramidenvorderstrang, Pyramidenseitenstrang.

anomalien des Knochen-Knorpelsystems verbunden war, weshalb er als eine Erkrankung der Abkömmlinge von zweierlei Keimblättern, des äußeren (Nervensystem) und des mittleren (Knochen-Knorpel) Keimblattes, erschien. Der von einem buckligen Vater stammende, mit 50 Jahren verstorbene Mann bemerkte nach einer im 24. Lebensjahr durchgemachten Pneumonie eine zunehmende Schwäche der unteren Extremitäten, welche vor dem Tod nebst spastischen Reflexen normale Sensibilität, geringgradige Ataxie, ausgesprochene Abnahme der Muskelkraft und Atrophie zeigten. In den oberen Extremitäten war besonders die Muskelatrophie des Schultergürtels auffallend, ferner die „Halslosigkeit“, bedingt durch die Aplasie des Atlas und Epistropheus; schließlich die Mißbildung der ersten Rippe und des Hinterhauptknochens. Im Zentralnervensystem war allein die *Ca* und das Vorderhorn in seinen radiculären Elementen ergriffen. Die Pyramidenzellen der III. Schicht waren im Nisslbild schwerer degeneriert, teils in Form von stark atrophisierten, teils von ballon- bzw. eiförmig aufgeblähten Nervenzellen, auch fand sich ein zweikerniges Exemplar vor. Gefäße und Häute intakt. Im Rückenmark zeigte sich in der Höhe *C*₄ hochgradiger Ausfall, so daß im Schmitte nur 1–3 Ganglienzellen sichtbar waren in schwer erkrankter Form: stark geblähter Zellkörper ohne Tigroidzeichnung. Zusammenfassend sind also im Fall einer endogenen amyotrophischen Lateralsklerose nur die segmentären Zentren der willkürlich motorischen Bahn und in diesem die neuronalen Elemente bei Freilassung der mesodermalen Elemente in neurocytogenetischer Form erkrankt. Interessant ist die Tatsache, daß im Organismus noch ein zweites Keimblatt, das Knochen-Knorpelsystem, eine kongenitale Abnormität zeigt. Die familiäre spastische Spinalparalyse weist ja diese Kombinationsmöglichkeit auf, wie dies aus folgenden Daten des Schrifttums hervorgeht. So zeigten die 4 Schwestern der *Higi*erschen Beobachtung Hohlfuß und Hyperextension der großen Zehe; *Marinesco* sah bei einem Kranken von familiärer spastischer Spinalparalyse Spaltbildung der Lumbosacralwirbel und Dermoidcyste; in *Büsschers* Fall lag Spina bifida vor und in der Beobachtung von *Salus* Kyphoskoliose, Hallux valgus, Hohlfuß und Spina bifida.

Mit diesen Fällen wollten wir nur die *Tatsache* vorführen, daß die *Kombination* von endogen-elektiver Erkrankung gewisser Keimblattelemente vorkommen kann, wie dies klinisch-anatomisch im Fall von *Teschler* und *Soós* sehr lehrreich zu sehen ist. Dieselbe Kombination ist ebenfalls verwirklicht noch im Fall von *Friedreichscher Ataxie* (neuronal) mit Muskeldystrophie (muskulär).

Das histopathologische Substrat der reinen *AL* möchten wir mit zwei *gemischten Fällen* ergänzen. Im ersten Fall von *Lehoczky-Schaffer* handelt es sich klinisch neben der *AL* um schwere Tuberkulose. Außer der schwer-tuberkulösen Erkrankung der Lungen und des Coecum, fand sich bei der Sektion noch eine tuberkulöse Basilar meningitis vor, besonders stark ausgeprägt in der Gegend des Tuber cinereum, woselbst sich gallertartige Verdickungen mit weißkörnigen Besprenkelungen vorfanden; die Frontal- und Occipitalgegend waren hingegen ganz frei. Auch im Rückenmark waren die Leptomeningen verdickt und weiße Körnchen entlang der Gefäße sowie an der Hirnbasis sichtbar. *Befund*: Die weichen Häute des Gehirns und verlängerten Markes Sitz von miliartuberkulösen Prozessen. In *Ca* beiderseits schwere cytotoxische Störungen, wie vollständiger Mangel der Betz'schen Zellen, starke Abnahme der Pyramidenzellen, Undeutlichkeit der Rindenschichtung, schichtartige Gliawucherung. Ein Gegenbild ist hierzu die *Cp* mit normalen cytotoxischen Verhältnissen, wie denn auch alle übrigen Regionen des Endhirns normal sind. Als allgemeine Rindenveränderung ist die starke Auftreibung der Ganglienzellen, die Neuronophagie und Randgliose zu verzeichnen. Doch gibt es in der *Ca* Veränderungen, welche in allen übrigen Gegenden nicht wahrzunehmen sind, nämlich die Beladung der Markgefäße in *Ca* mit Fettkörnchenzellen und die Markstrahlen sind mangelhaft und degeneriert. Genau dieselbe Veränderung bemerkt man nur im Pyramidenareal des Rückenmarks. Im Weigertpräparat Entartung der beiderseitigen Vorder- und Seitenstrangpyramiden des Rückenmarks, welche in den Bulbus hinauf verändert sind. Im Cervicalmark (Abb. 33) zeigt die Kleinhirnseitenstrangbahn hochgradigen Markschwund, verursacht durch die entzündliche Meningealveränderung dieser Gegend, was zu einer Randdegenera-

ration führte (Abb. 34). Die lumbalen Spinalganglien weisen vakuolige Zellschatten auf, wodurch die Degeneration der Gollischen Stränge verständlich ist. In den Vorderhörnern besonders des Halssegmentes hochgradiger Ausfall der motorischen Ganglienzellen, dagegen in den tieferen Segmenten fast normale Verhältnisse. In den Seiten- und Hinterhörnern normaler Gehalt an Ganglienzellen. Die Nervenzellen des XII., XI. und X. mot. stark geschwollen, hingegen VII-Kern normal. Klinisch bestanden eine Atrophie der Zunge, Unbeweglichkeit

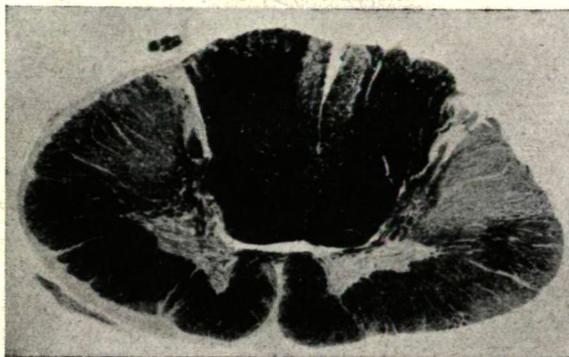


Abb. 33. Halsanschwellung des Falles *Lehoczky-Schaffer*. — Ausgesprochene Degeneration in den Seitenstrangpyramiden, welche gegen die Flechsig'sche Kleinhirnbahn zu undeutlich wird. Eine tuberkulöse Leptomeningitis hat in diesem Fall eine Randdegeneration bewirkt. Die Degeneration im Goll'schen Strang ist durch eine lumbale Leptomeningitis bedingt; die Lichtung im Vorderseitenstrang ist auch auf eine Erkrankung der Häute zurückzuführen. — Weigert.

der Rachenbögen, starke Atrophie der kleinen Handmuskeln mit fibrillären Zuckungen und Pyramidenzeichen (Babinski positiv, Patellarklonus). Tuberkulöse Hirnhautveränderungen am Kleinhirn, Purkinjezellen degeneriert, Gliakernvermehrung. Periphere Nerven zeigen verschieden starke Markdegeneration mit Wucherung der Neurilemmkerne und des endo-perineuralen Bindegewebes. Muskeln stark atrophisch, Wucherung der Sarkolemmkerne und vakuoläre Degeneration der Muskelfasern.

Strukturanalyse. Da sich sowohl neuroektodermale als auch mesodermale Elemente im Zentralnervensystem als erkrankt erwiesen, haben wir einen doppelten Typ der Verände-

rungen vor uns. Der *ektodermale Typ* erscheint in 2 Formen. Vor allem *ektodermogen*, bedingt durch eine segmentär-systematische Affektion des zentralen und peripheren motorischen Systems. Hierauf verweist die beiderseitige *alleinige* und schwere Affektion der *Ca* mit einer vom Rückenmark bis zur Brücke hinaufreichenden Pyramidendegeneration auf beiden Seiten; ferner die schwere Erkrankung des spino-bulbären nucleomotorischen Neurons. Beide motorischen Systeme sind

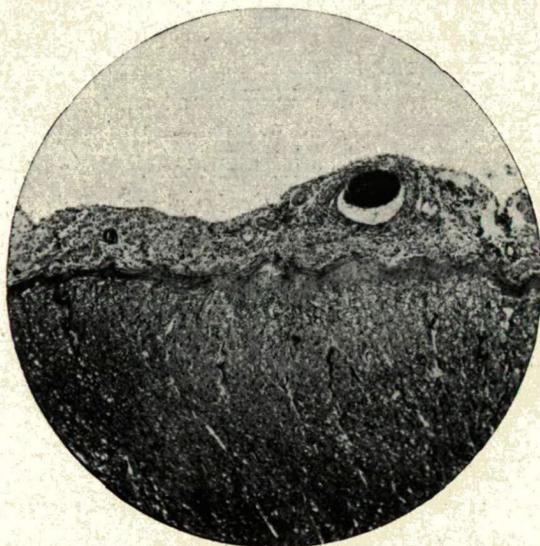


Abb. 34. Teil aus dem Seitenstrang des II. Lumbalsegments mit verdickter und stark infiltrierter Pia. Hämatoxylin-Eosin. Fall von *Lehoczky-Schaffer*.

von den telencephalen bzw. rhombencephal-spinalen motorischen Zentren abhängig erkrankt. Die andere Form des ektodermalen Typs ist die *ektodermotrope*, worunter wir die nicht systematische, jedoch rein neuroektodermale Affektion seitens der Großhirn- und Kleinhirnrinde verstehen, nämlich die diffuse und gleichförmige Ganglienzellveränderung als generellen Effekt des tuberkulösen Virus. Der *mesodermale Typ* ist durch die tuberkulösen spino-cerebralen Meningealveränderungen gegeben. Zusammenfassend charakterisieren den Fall ektodermogen-neuronale, ektodermotrop-toxische und granulomatös-infektiös gezeichnete mesodermale Strukturveränderungen. Dieses

mehrfache Strukturbild weist auf eine *mehrfache Ätiologie* hin; die motorischen Systemveränderungen deuten auf eine endogen-ektodermogene, die ektodermotropen und mesodermalen Veränderungen auf eine exogene, in beiden Keimblattelementen des Nervensystems sich auswirkende Affektion. Es bestehen deshalb *genetisch wesensverschiedene* Veränderungen nebeneinander ohne wechselseitige Wirkung.

Der zweite *gemischte Fall* (B. Hechst) bezieht sich auf einen 52 jährigen Kutscher ohne familiäre Anamnese. Innerhalb eines halben Jahres entwickelten sich degenerative Atrophien der kleinen Handmuskeln, an den Unterschenkeln und an der Zunge, im weiteren Verlauf schwere Schluck- und Sprachstörungen. Beiderseits positiver Babinski. Exitus infolge schwerer allgemeiner Tuberkulose. *Befund.* Makroskopisch sichtbar die Atrophie der *Ca* im oberen Drittel; mikroskopisch hochgradiger Schwund der Riesenpyramiden, beiderseits gleichstark, und diffuser Zellausfall in den Schichten, III b, c, hier Pseudokörnerschicht. Außerdem diffuse Nervenzellipoidose. Schwere Degeneration der Vorderhornzellen, der beiderseitigen XII., XI., IX.-Kerne (Rollerscher Kern intakt), hingegen VII., VI. und V. quantitativ ganz normal. Die sensiblen pontobulbären Kerne normal. Beiderseitige Pyramidenbahnen degeneriert, im Weigertbilde wohl abnehmend, jedoch bis zur inneren Kapsel hinauf zu verfolgen: komplette Degeneration im Lumbosacralsegment, im Cervicalmark noch sehr ausgeprägt, obschon etwas abgeschwächt, in der inneren Kapsel eine mäßige Lichtung, doch hier am Fettpräparat sehr distinkte und scharf abgegrenzte Pyramidendegeneration (Abb. 35). Die corticodistal absolute Degeneration klingt corticoproximal ab, doch erscheint durch dieses Verhalten die Pyramidenbahn in ihrer vollen Länge als bilateral degeneriert. *Strukturanalyse.* Ausschließlich neuroektodermale Elemente erkrankt (ektodermaler Typ) auf Grund centrosegmentärer Affektion nebst normalem Mesoderm (ektodermogene Erkrankung). Die diffuse Nervenzellipoidose gehört nicht zum Grundprozeß, denn sie ist Effekt einer diffusen Giftwirkung (Tuberkulose).

Anschließend an unseren Fall von *AL* gepaart mit Meningomyelitis tuberculosa wäre darauf zu verweisen, daß es Fälle gibt, welche *allein* auf Grund eines exogenen Virus ein

Imitationsbild der *AL* geben und hier wäre außer der Encephalitis und der multiplen Sklerose in erster Linie auf die *Lues* aufmerksam zu machen. Dieses Bild kann wohl das *Syndrom* der *AL* zeigen, unterscheidet sich aber *klinisch* wesentlich dadurch, daß, während der Verlauf der echt endogenen *AL* unaufhaltsam, in einigen Jahren ein fataler ist, wir bei der *luetischen Pseudoform* sehr häufig Intermissionen sehen, welche einem Stillstand gleichkommen, da, wie *Marburg* erwähnt,

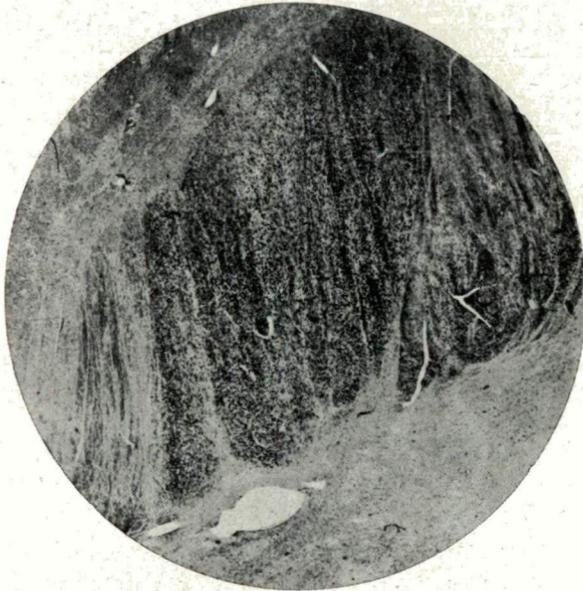


Abb. 35. Innere Kapsel, in welcher ausschließlich der motorische Abschnitt degeneriert ist; dichte Besetzung mit scharlachaffinen Körnchen. *Hechsts* Fall.

auch 15 Jahre verstreichen können ohne Fortschritt. Dann aber ist das *anatomische Bild* ein grundverschiedenes; denn dieses kann bald zentral-parenchymatös im Vorderhorn lokalisiert sein und dann Muskelschwund bedingen, oder aber auch oberflächlich meningomyelitisch sein und dann spastische Symptome geben; ja wie dies *Marburg* bezeichnend bemerkt, können noch polyneuritische und tabische Formen vorkommen. Nun wäre mit Nachdruck darauf zu verweisen, daß in solchen Fällen eine eingehende Strukturanalyse uns oft sicheren Aufschluß über das genetische Wesen des Falles gibt, denn der mesoder-

male Charakter der Veränderungen und die Abwesenheit eines endogen-systematischen Prozesses werden keinen Zweifel über die exogene Pathogenese aufkommen lassen.

Zusammenfassend kann man in bezug auf die Histopathogenese des klinischen *Zustandsbildes* der *AL* 3 Möglichkeiten der Genese unterscheiden: 1. das rein neuroektodermale oder endogene *Wesensbild*, 2. das rein exogene *Imitationsbild*; 3. die *Kombination* beider, wobei die endogene Form mit der Aufpflanzung eines exogenen, zumeist infektiös entstandenen Bildes *zufällig* zusammentrifft. In diesen Fällen wird uns die eingehende Strukturanalyse aufklären (s. Fall *Lehoczky-Schaffer*).

Vom *prinzipiellen* Standpunkt aus möchten wir betonen, daß das spastisch-amyotrophische Syndrom eine doppelte Pathogenese bekunden kann. a) Als *endogen-primäre* systematische Erkrankung des willkürlich-motorischen Systems kommt anatomisch eine strenge Systemaffektion zustande mit Begrenzung auf das telencephale motorische Zentrum. Es entsteht eine *reine, systematische* Pyramidendegeneration, — daher in Rückenmark eine ausschließliche *pyramidale* Seitenstrangsklerose —, welche gepaart mit der amyotrophisch-nucleären Komponente, *anatomisch* eine *Sclerosis pyramidalis amyotrophica* gibt. b) Als *exogen-sekundäre* Erkrankung in nicht-systematischer Weise, welche anatomisch als eine wahllose, *asystematische* Seitenstrangsklerose wohl mit stärkerer Affektion der Pyramidenbahn verläuft. Dies ist dann eine *Sclerosis lateralis amyotrophica*. Erstere Form als streng endogene, wohl selten, aber dann sicher als heredofamiliär nachweisbar, ist eine *idiotypische*, die zweite eine *paratypische* Form. Bezüglich der idiotypischen Form der *AL* betrachtet *Marburg* die geringe Zahl als nicht beweisend für deren Existenz. Ja, mein Fall von familiärer Lateralsklerose mit dem klinisch-anatomischen Bild der nucleären spinalen Amyotrophie (s. oben), soll für *Marburg* ein „fraglicher Fall“ sein. Hierauf erwidere ich mit Nachdruck, daß sowohl die Familiarität, als auch das anatomisch *reinste* Substrat meines Falles diesen über jeden Zweifel erheben, und wenn *Marburg* meint, daß „das heredofamiliäre Moment gegenüber der großen Menge von Fällen, bei denen es fehlt, eigentlich verhältnismäßig belanglos, jedenfalls

nicht als Beweis der Endogenität des Prozesses anzusehen“ wäre, so ist dies ein Standpunkt, welchen wir nicht teilen können. *Nicht die Zahl, sondern der nachgewiesene Wesenscharakter der Fälle entscheidet über deren pathologische Bedeutung.* An dieser Stelle möchte ich nur aus historischen Gründen die Stellungnahme in der Wesensfrage der *AL* von *Schmaus-Sacki* erwähnen, wonach es sich um die Erkrankung der beiden motorischen Neurone und der Rückenmarkstrangzellen handeln soll, wobei wahrscheinlich „eine abnorme kongenitale Anlage die wahre Ursache der Erkrankung“ wäre. Dabei weisen sie darauf hin, daß primäre Zellerkrankungen als Ursache der Pyramidenerkrankung mehrfach auch bei sorgfältiger Untersuchung nicht nachzuweisen waren; dieses auffallende Moment fand in unseren oben dargelegten Untersuchungen (Inkongruenz der Nervenzell- und Bahnerkrankung) seine Erklärung. Auch die alte Histotechnik mag ein Grund hierfür sein.

II. Cerebellare Heredoataxie

Es handelte sich um eine Familie, mitgeteilt durch *Schaffer*, deren zwei Generationen an cerebellaren Gehstörungen litten: der Vater und dessen Bruder waren in identischer Weise gehunfähig; von den 5 Kindern erkrankten 3 cerebellarataktisch nach dem 30. Lebensjahr. *Befund.* Am Zentralorgan der weiblichen Kranken fiel allein das Kleinhirn vermöge seiner Kleinheit auf, welche wohl nicht hochgradig war, jedoch zeigten die Windungen eine unleugbare Verschmälerung. Mikroskopisch handelte es sich um ein normales Großhirn, welches am Nisslpräparat diffuse Schwellung der Ganglienzellen mit Schwund des Tigroids aufwies. Im Kleinhirn war allein das Neocerebellum (Hemisphären) ergriffen: intensive Degeneration bzw. Schwund der Purkinjezellen, wodurch eine Verödung in der Kleinhirnrinde entstand. Stratum granulosum und moleculare waren fast unverändert, daher die Korbgeflechte erhalten, wenn auch infolge des Schwundes der Purkinjezellen als „leere Körbe“. Der höchstgradige Ausfall der Purkinjezellen erklärte die Marklichtung der Kleinhirnhemisphären und den Fasermangel um den Nucleus dentatus. Hochgradig degeneriert waren die Nuclei tecti, emboliformis und globosus. Sehr

bemerkenswert war die systematische *sensible Wurzeldegeneration des Rautenhirns*, welche den Trigemini, Vestibularis und Vagus sowie deren absteigende Trakte ergriff. Die Oliven waren normal. *Strukturanalyse*. Ausschließlich neuroektodermale Elemente erkrankt: *ektodermaler Typ*, in zwei Formen. 1. Die diffuse Ganglienzellerkrankung der Großhirnrinde als Effekt der praeterterminalen fieberhaften Peritonitis. 2. Die zweite Kategorie der Ganglienzellaffektion beschränkt sich auf das Segment Rautenhirn, welches durch seine Reduktion auffiel. Hier war eine phylogenetisch gefärbte Ausdehnung der Erkrankung nachzuweisen: verschontes Palaeocerebellum (Wurm), ergriffenes Neocerebellum (Hemisphären) und im letzteren war die Wahlerkrankung der Purkinjezellen dominant. Eine weitere Elektivität ließ sich im angegriffenen Rhombencephalon durch die Degeneration der *sensiblen* Wurzelprotoneurone nachweisen. *Zusammenfassung*: In einem embryologisch wohldefinierten Segment des Gehirns fand eine kombinierte Systemdegeneration statt, denn erkrankt war das System der Purkinjezellen und der sensiblen Rautenhirnwurzeln. So handelte es sich um eine segmentär-systematische Erkrankung des Rautenhirns, welches ausschließlich neuroektodermal erkrankt war. Dies bedeutet die *Ektodermogenie* des Prozesses bei intaktem Mesoderm.

Anschließend an unseren Fall von *familiärer Ataxia herodocerebellaris*, eines typischen Mariesehen Falles, möchten wir einen anatomisch sehr lehrreichen Fall von endogener, *nicht-familiärer Cerebellarataxie*, kombiniert mit Idiotismus und Rückenmarksmißbildung vorführen, den *v. Sántha* beschrieben hat. *Klinisch* handelt es sich um ein 42-jähriges Mädchen, welches *Schaffer* vor mehr als 30 Jahren in seiner poliklinischen Ordination, 10 Jahre später in der Nervenabteilung des Siechenhauses und zuletzt 1927 auf der Nervenklinik beobachtete. Der Vater der Patientin war Alkoholiker; ein Kind des Bruders ihres Vaters war zwergwüchsig und schwachsinnig. Die Krankheit läßt sich in das früheste Kindesalter zurück verfolgen; Pat. lernte erst im Alter von 7 Jahren gehen, der Gang war aber auch später unbeholfen, so daß sie häufig hinfiel. Zu sprechen begann sie mit 3 Jahren, und ihre Sprache blieb immer schwer verständlich. Schulun-

terricht (4 Klassen der Volksschule) ganz erfolglos. Die Krankheit zog sich über 4 Jahrzehnte hin, langsam fortschreitend. Bei der Aufnahme (1927): Ataxie, Asynergie, Adiadochokinese, choreiforme Unruhe der Beine, der Schultern und des Halses, beiderseitiges Fehlen der Patellar- und Achillessehnenreflexe. Nystagmiforme Zuckungen. Oberflächliche Sensibilität und Stereognose erhalten. Sprache langgezogen



Abb. 36. Fall von endogener und nicht familiärer Cerebellarataxie (Fall von *Sántha*). Fibrillenpräparat der Kleinhirnrinde. Absoluter Mangel der Purkinjezellen, auch Str. moleculare und granulosum rarefiziert. Besonders beachtenswert sind die *erhaltenen Korbzellen*, deren Axone die sog. *leeren Körbe* bilden, welche infolge des Fehlens der Purkinjezellen sehr auffallen.

skandierend. Subjektiv Schwindel und Kopfschmerzen. In letzter Zeit zunehmender psychisch-somatischer Verfall; Exitus infolge Bronchopneumonie. *Anatomisch.* Großhirn unterentwickelt, weist nur die primären und sekundären Furchen auf; diffuser Ausfall der Ganglienzellen vornehmlich im Stirnhirn, hauptsächlich in der III. Rindenschicht. Progressiver fettiger Abbau in der Rinde und den Stammganglien. Am Kleinhirn die Gesamtrinde atrophisch und sklerotisch, wobei die Me-

dullarsubstanz ziemlich gesund blieb. Sowohl im Paläo- als auch im Neocerebellum fehlen die Purkinjezellen völlig. Die molekuläre Schicht stark verschmälert, das Granulosum rarefiziert, mehr in den Hemisphären als im Flocculus; Korbzellen und Golgizellen gut erhalten (Abb. 36). Starke Gliafaservermehrung mit der Ausbildung einer mehrreihigen Bergmannschicht, welche im Flocculus fehlt. In den Markstrahlen Lichtung entsprechend dem Purkinjeaxonschwund. Korbfasern beträchtlich gewuchert. Die afferente Faserung ziemlich normal; die Kleinhirnkerne zeigen keine deutliche Veränderung, nur die Dentatumzellen sind etwas atrophisch und um diesen Kern herum eine Lichtung. In der Oblongata schwerer Zellschwund der Olivenzellen, starke Lichtung in der Olivocerebellarfaserung, während die Affektion der Nebenoliven, des medialen Teiles der Hauptolive und der parolivaren Faserung nur geringeren Grades ist. Corpus restiforme verschmälert, die Hinterstrangkerne atrophisch, während die übrigen Kerne und Systeme der Oblongata, auch der Vestibularis, intakt sind. Leichte Atrophie im Griseum pontis; Brücken- und Bindearme normal; Mesencephalon ohne Abweichung von der Norm. In der Hüllwegschen Bahn der cervicalen Rückenmarkssegmente eine Faserlichtung, endlich im caudalen Teil des Rückenmarks mehrfache Entwicklungsstörungen: so in der lumbalen Anschwellung eine inkomplete Diplomyelie und zwischen den Wurzeln der Cauda eine multipolare Ganglienzellen enthaltende Tumormasse.

Mit Rücksicht auf die endogene Kleinhirnataxie ist anatomisch das Verhalten des hochgradig geschrumpften Kleinhirns maßgebend. *Sántha* betont, daß von den Veränderungen der absolute Mangel der Purkinjezellen die auffälligste Erscheinung bildet, und da nicht nur keine einzige Purkinjezelle, sondern auch keine Dendritfragmente sichtbar waren, „*unterliegt es keinem Zweifel, daß wir hier der reinsten und vollkommensten Systemelektivität gegenüberstehen*“. Diese Systemaffektion bezeichnet *Sántha* mit vollstem Recht als eine *abiotrophische*, weil an der Stelle der geschwundenen Purkinjezellen eine mächtige Ersatztätigkeit der Glia, eine mehrzeilige Bergmannsche Gliaschicht zu beobachten war. „Es handelt sich nicht um eine Agenesie, sondern um einen auf der Abiotrophie der Purkinjezellen be-

ruhenden, systematischen Untergang“ (*Sántha*). Sehr lehrreich sind die Schlußfolgerungen von *Sántha*, welche ich wörtlich wiedergebe.

„Wir stehen einem cerebellaren Krankheitsbild gegenüber, wo aus dem Symptomenkomplex die Heredofamiliarität zwar vollkommen fehlt, das anatomische Bild aber die von *Schaffer* festgestellten Charakterzüge der systematischen Heredodegenerationen mit unverkennbarer Klarheit und überzeugender Kraft demonstriert. Die Veränderungen bestehen in einer auf das rhombencephalische Segment des im ganzen minderwertigen zentralen Nervensystems lokalisierten unisegmentären Degeneration. Innerhalb dieses Segmentes äußert sich eine kombinierte Systemaffektion in dem bilateralen, vollständigen Untergang der Purkinjeelemente und in der durch phylo-ontogenetische Momente charakterisierten bilateral-symmetrischen, progressiven Degeneration der Systeme des Granulosum und der Oliva inferior. Der Prozeß berührt die neuronalen Elemente elektiv; die Degeneration ist demnach von ektodermalem Typ. Und da diese keine topisch-diffuse, sondern eine streng segmentär-systematische ist, kann sie auf keine toxisch-ektodermotrope Noxe, sondern nur auf eine ektodermogene Erkrankung bezogen werden. Nach der letzten Analyse handelt es sich um eine entwicklungsgeschichtlich und embryologisch bestimmte, durch Keimblatt-, Segment- und Systemwahl charakterisierte degenerative Veränderung des zentralen Nervensystems; um eine Erkrankung, die nach *Schaffer* als ‚endogen‘ bezeichnet worden ist.“

In dem Fall von *Sántha* bedeutet die Idiotie und die Mißbildung des Rückenmarks nur eine Assoziation von wesensgleichen fixen Bildungsstörungen der Segmente Endhirn und Rückenmark (Idiotie bzw. Diplomyelie) mit dem endogen-systematischen *Degenerationsprozeß* des Systems der Purkinjeurone im Rhombencephalon; kurz, es gibt in dem äußerst schwer veranlagten Zentralnervensystem Veränderungen von zweierlei Ordnung, *fix-agenetische* und *progressiv-abiogenetische*: zu den ersten gehört das Endhirn und Rückenmark, zu den letzteren das System der Purkinjeurone im Rautenhirn. Es bedarf keines ausdrücklichen Hinweises, daß *durch das Zusammentreffen dieser zweifachen Veränderungen des Zentral-*

organs, letzteres das Maximum der pathologischen Anfälligkeit, seine absolute Lebensunfähigkeit erreichte. Hier wäre der Ort auf die wichtige Tatsache zu verweisen, daß auf endogen-familiärer Grundlage das Rhombencephalon jener Abschnitt des Zentralnervensystems ist, welcher uns die an ein gewisses Segment gebundene Systemerkrankung in variabler Form vorführt. Namentlich ist das rhombencephale System der Purkinjezellen jener morphologisch wohlgezeichnete neuronale

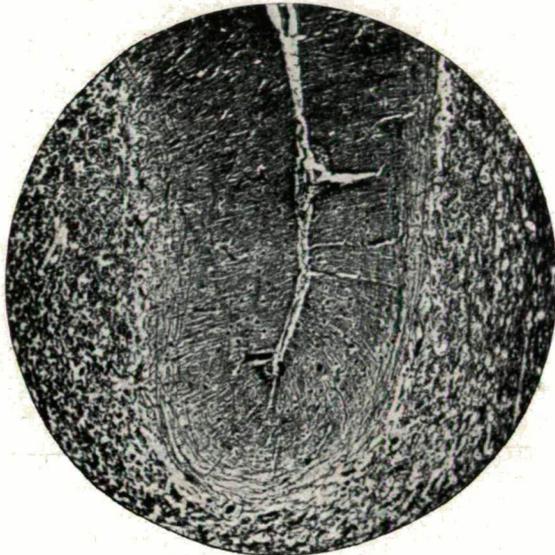


Abb. 37. Ausfall der Purkinjezellen neben erhaltenen tiefen Tangentialfasern der Molecularis (Korbzellenaxone): zentrifugaler Degenerationstyp (*Bielschowsky*). — Fibrillenpräparat eines Falles von familiärer Kleinhirntaxie.

Komplex, welcher in zwei Hauptformen degenerieren kann. Entweder so, wie wir dies oben bei der Marieschen Heredoataxie sahen, daß infolge des elektiven Schwundes der Purkinjezellen es zur Bildung der sog. „leeren Körbe“ kommt, wie dies uns *Schob* bildlich in seinem Fall vorführte, denn auf Grund des elektiven Verschontseins der Sternzellen in der Kleinhirnmolecularis müssen auch deren Korbgeflechte um die Purkinjezellen herum erhalten sein. Doch gibt es auch den umgekehrten Fall: vermöge der Erkrankung der mit den gesunden Purkinjeelementen artikulierenden Kletter- und Korbzellenneu-

rone ergibt sich das Bild der *nackten* Purkinjeganglienzellen. Das erste Bild nannte *Bielschowsky* den *zentrifugalen* (Abb. 37), das zweite Bild den *zentripetalen Degenerationstyp* (Abb. 38), denn die Purkinjeschen Nervenzellen sind efferente Neurone des Kleinhirns, hingegen die Kletterfasern afferente Kleinhirneurone. Nun möchte *Schob* noch einen dritten Degenerationstyp unterscheiden, für welchen der Schwund der intracorticalen Systeme, jene der Granularis- und Molecularis-

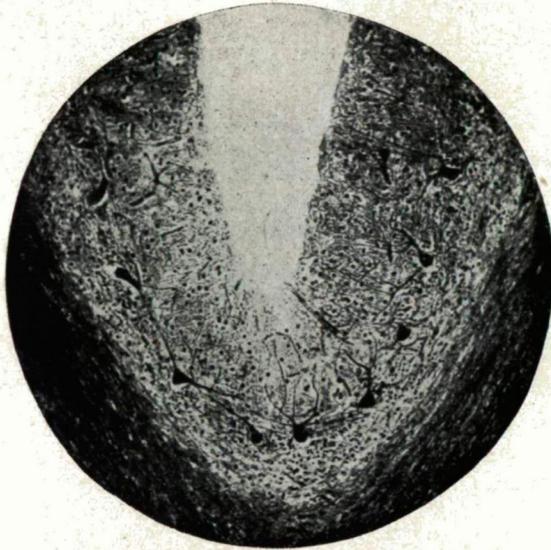


Abb. 38. Nackte Purkinjezellen neben Ausfall der Korbzellen und Granularis-Neuronen: zentripetaler Degenerationstyp (*Bielschowsky*); aus einem Fall nicht-familiärer aber endogener Kleinhirnafektion. — Fibrillenpräparat.

neurone charakteristisch sei; einen solchen Fall erwähnt *Strüssler*: Schwund der Körnerschicht und Verschmälerung der Molecularis bei Erhaltensein der Purkinjezellen.

Komplizierter wird das Bild, wenn außer den geschilderten rein cerebellaren Neuronen noch paracerebellare Neurone (*Nucl. globosus*, *emboliformis*, *tecti* und besonders *N. dentatus*, sowie die pontobulbären Kleinhirnanteile, wie *Griseum pontis* und die bulbären Oliven samt Nebenoliven) ergriffen werden. Man unterscheidet folgende Formen. 1. Die *olivocerebellare Atrophie* bzw. Degeneration: Ausfall des *Tractus olivocerebellaris*

laris, daher Strickkörper reduziert, ebenso die trigeminale und Hilusfaserung. 2. Die *olivo-pontocerebellare Atrophie*, bei welcher außer den erwähnten Gebilden die Brückenarme und Kerne des Brückengraues degenerieren. 3. Die *olivo-rubro-cerebellare Atrophie*, welche als Zutat noch Atrophie des Dentatus, der Bindearme und des roten Kerns enthält neben Intaktheit der Brückenarme und Kerne. — Einen höchst interessan-

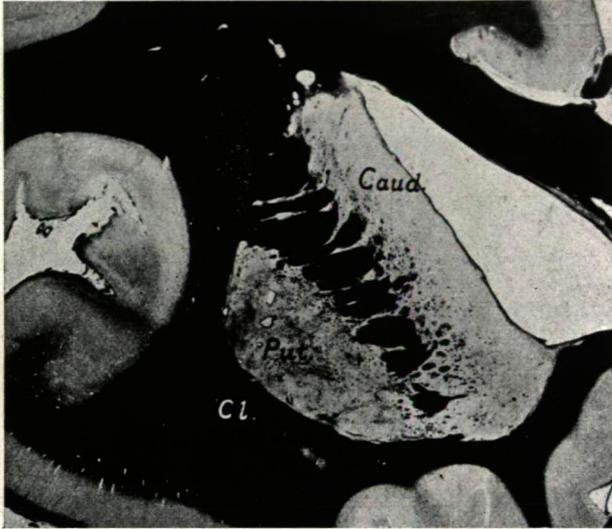


Abb. 39. Frontalschnitt in der Höhe des Caudatumkopfes (*Caud.*). Weigertfärbung. Fall von *Sántha*.

ten und wichtigen Fall von Bindearmatrophie bei idiopathischer Athetose schilderten *Bostroem* und *Spatz*, in welchem elektive bilaterale Bindearmatrophie ohne mesenchymale Veränderungen vorhanden war und woselbst die Autoren zu folgendem Schluß kamen: „Nach dem ganzen Bilde ist es unwahrscheinlich, daß eine exogene Schädigung vorliegt. Sowohl das histologische Bild, als auch die systematische und symmetrische Ausbreitung der Veränderung spricht für einen endogenen Prozeß, ähnlich wie bei der verwandten olivo-pontocerebellaren Atrophie.“ Es ergibt sich aus dieser Bestimmung von *Bostroem* und *Spatz* selbst eine vollkommene Übereinstimmung mit *Schaffers* Faktorentrias, denn es handelt sich um einen rein ektodermalen, segmentären und systematischen Degenera-

tionsprozeß, denn mit Ausschluß der mesodermalen Elemente nekrotisierten nur ektodermal-neuronale Elemente innerhalb des metencephalen Segments mit genauer Beschränkung auf das Dentatumsystem.

III. Extrapyramidale Formen

1. *Chorea hereditaria Huntingtoni*

Im Falle von *Sántha* handelte es sich um eine 47 jährige Frau, die seit 15 Jahren an choreiformen Zuckungen mit Sprachstörung litt. Zuletzt trat Demenz auf; das Leiden ließ sich durch 3 Generationen dominant verfolgen. *Anatomisch*: septische Veränderungen in den inneren Organen; das Zentralnervensystem zeigte nur geringfügige Furchenvarietäten und im Rückenmark ein Psammom. Caudatum und Putamen stark geschrumpft (Abb. 39). *Befund*: Im Putamen die kleinen Ganglienzellen höchstgradig geschwunden, die großen Nervenzellen, obschon numerisch verschont, doch chronisch degeneriert (Abb. 40 und 41). Im ganzen Striatum geringe gliöse Verfärbung, im Scharlachbild intensiver fixer gliöser Abbau, starke Eisenreaktion. Pallidum normal, ebenso Corpus Luysi, Thalamus, Mittelhirn und Rautenhirn. Hirnrinde normal, allein in der frontalen, temporalen, zentralen und supramarginalen Rinde Zellveränderungen und geringfügige Zellausfälle in den Schichten III, V und VI; Occipitallappen und Ammonshorn normal. In der ganzen Rinde und im Mark diffus ein ziemlich intensiver Fettabbau. *Strukturanalyse*: *Sántha* erblickte den Wesenszug des Prozesses in der Degeneration des neuroektodermalen Parenchyms, in der Form des primären Schwundes der Ganglienzellen neben Intaktheit des Mesoderms. Die Gefäße waren nur unbedeutend, sekundär-fibrös verändert. Der *ektodermale Typ* erscheint im Fall von *Sántha* in 2 Formen. 1. *Ektodermotrop* sind die durch die Sepsis bedingten Verfärbungen der Rinde. 2. *Ektodermogen* ist der primäre elektiv-systematische Prozeß einschließlich der zur Verblödung führenden Rindenerkrankung, die in Fällen von *Chorea hereditaria* ein ergänzendes Symptom sein kann. *Sántha* schließt wie folgt:



Abb. 40. Nisslbild eines normalen Putamens. *a* große, *b* kleine Striatumzellen.



Abb. 41. Putamen des Choreafalles, Nisslfärbung. — *a* große, *b* kleine Zellen, *c* mit Abbaukörnern beladene Makrogliazelle; *G* Gefäße; *pv* perivascularer Raum.

„Die Schaffersche Trias der Heredodegeneration kam im anatomischen Bilde des vorliegenden Falles folgend zum Ausdruck: 1. Keimblattwahl = ektodermale Erkrankung bei intaktem Mesoderm. 2. Segmentwahl = Telencephalon. 3. Systemwahl = kleine Elemente des Striatums (in ganz schwachem Grade auch die großen Elemente) und die frontale und zentrale Rinde.“

2. *Dystonia lordotica*.

Eine russische Jüdin erkrankte mit 11 Jahren mit Schleuder und Ruckbewegungen in Hals und Rumpf, mit grobschlägigem Schüttelremor in den Extremitäten; Tod im 44. Lebensjahr infolge eines Herzleidens. Bei der Sektion wurde an der Leber nichts Abnormes gefunden. *Befund.* Im Markbild ein deutlicher Status fibrosus im mittleren Teil des Putamen; klaffende Gefäßspalten um die Art. lenticulostriata. Hiedurch wird ein Schrumpfungsprozeß angedeutet, der das Pallidum ganz frei läßt. Diesem Prozeß entsprechend sieht man einen deutlichen Markmangel im obersten und untersten Teil des Putamens und damit zusammenhängend einen Ausfall in der strio-pallidären Faserung im obersten Teil der Lamina medullaris externa, woraus sich ein Ausfall jener dicken Markfasern ergibt, welche im obersten Abschnitt das Pallidum striofugal durchqueren. An Nisslpräparaten ließ sich der einfache Schwund sowohl der großen als auch der kleinen Nervenzellen des Striatum feststellen, welche im caudalen und mittleren Putamenabschnitt schon weit fortgeschritten, im frontalen Abschnitt auch deutlich ausgesprochen war, hingegen im Kopf des Caudatum die geringste Intensität zeigte. Dieser Schwundprozeß der Nervenzellen zeigt lokale Betonungen und weist im Nissl- und Markbild des äußeren Abschnitts des Putamens die schwerste Affektion auf. Seitens der Glia verhältnismäßig schwache Reaktion. Alle Nervenzellen im hinteren Teil des Putamen fettig verändert. Im Pallidum keine Reduktion der Nervenzellen. Hingegen schwere Veränderungen seitens des Nucleus ruber in seinem Nucleus magnocellularis, wo blaßgefärbte, wabig zerklüftete Zellkörper mit undeutlichem Kern von Gliazellen umringt sind. Einzelne Nervenzellen der Substantia nigra geschrumpft oder zerfallen.

Kleinhirn und Nucleus dentatus intakt, ebenso die Betzchen Resenzellen, nur einzelne Elemente der Schicht III geschrumpft. Großhirnrinde normal. *Strukturanalyse*. Nur neuroektodermale Elemente erkrankt: *ektodermaler Typ*. Allein die neuroektodermalen Elemente des Putamen, der Subst. nigra und des Nucl. ruber angegriffen, durchweg Elemente des *extrapyramidalen Systems*. Die affizierten Zentren liegen in zwei Segmenten: Putamen im Telencephalon, Subst. nigra und Nucl. ruber im Mesencephalon. Hieraus ergibt sich eine kombinierte *segmentär-systematische Affektion*, welche den ektodermalen Typ zu einem *ektodermogenen* stempelt. *Mesoderm absolut frei*. Den Fall bearbeitete *H. Richter*.

Bei der extrapyramidalen Heredodegeneration möchte ich aus dem Schrifttum den sehr bezeichnenden Fall von *L. van Bogaert* anführen. Bei einem 20 jährigen jungen Mann begann das Leiden im 7. Lebensjahr mit Zittern der linken Hand, sehr bald auch des Armes und Fußes; im 12. Lebensjahr zitterten auch der Kopf und die rechte Seite und schließlich im 20. Lebensjahr gesellte sich noch das Zittern des Unterkiefers und eine artikulatorische Sprachstörung zu diesem Bilde, welches noch durch Gesichtstarre, Pro- und Retropulsion ergänzt wurde ohne Rigidität und Hypertonie, Erscheinungen, welche bei der senilen Paralysis agitans und bei Parkinsonismus vorhanden sind. Anatomisch war schwere Degeneration der Ganglienzellen im Pallidum nachweisbar, welche förmlich zu Pulver aufgelöst erschienen; die großen Nervenzellen des Striatums waren etwas schwächer ergriffen bei mäßiger Reduktion der Ansa lenticularis und der striohypothalamischen und strioluysischen Fasern. In der Substantia nigra nur einzelne Nervenzellen zerfallen ohne systematischen Charakter. *Die Leber war intakt und alle übrigen Abschnitte des Gehirns normal*. Aus diesem Substrat ergibt sich ein rein neuronales, daher ektodermogenes Leiden, welches auf segmentär-systematische Zentren begrenzt ist, denn die neuronalen Elemente des prosencephalen Pallidums und Striatums samt den efferenten striohypothalamischen und strioluysischen Fasern sind schwer degeneriert. Mesodermale aktive Veränderungen werden nicht erwähnt. Der Fall ist sehr bemerkenswert, denn wenn auch Heredofamiliarität nicht vorhanden ist, so bedeutet der Frühbeginn im 7. Le-

bensjahr, die progressive Ausbildung innerhalb von 13 Jahren und frühzeitiges Lebensende einen typisch fatalen, daher endogenen Fall, dessen anatomisches Substrat mit jenem eines typisch heredofamiliären Falles völlig übereinstimmt. Der Fall ist nach obigen ein vollständiger Repräsentant der Faktorentrias.

Allgemeine Charakteristik der echten Systemkrankheiten

Überblicken wir die vorgeführten unzweifelhaften, durch uns bearbeiteten Formen der systematischen Heredodegeneration, so läßt sich feststellen, daß bei diesen die *spezifischen Kennzeichen der Neurocytogenie*, welche ich unter dem Sammelnamen „Faktorentrias“ seit 1924 schilderte, mit Sicherheit nachzuweisen waren; ich beschrieb damals in meinem Referate die systematische Heredodegeneration als eine *ektodermal charakterisierte, segmentär lokalisierte und systematisch gestaltete elektive Degeneration des Zentralnervensystems*. Mit der Bezeichnung Trias soll ausgedrückt sein, daß alle 3 Faktoren zur Charakteristik notwendig sind und nicht etwa 2 beliebige. Diese förmlich auf der Hand liegende, im *richtigen* Fall *deutlich* verfolgbare Trias wurde teils übersehen, teils nur in bedingter Weise anerkannt, wie dies in *F. Kinos* Ausspruch über die familiäre Bulbärparalyse geschah (s. oben). Die neueste Äußerung stammt von *F. Kehrer*, der in seinem Artikel: „Erbliche organische Nervenkrankheiten. Allgemeine Einleitung“ bei der Gruppenordnung der erblichen Nervenleiden unter *alleinigem* Gesichtspunkt entweder das klinische Bild (*Jendrassik, Bing*) oder die Sichtung nach der Art der befallenen Keimblattabkömmlinge (*Schaffer*) erwähnt und an letztere anknüpfend folgende Bemerkung macht: „Es soll dabei keineswegs das Verdienst von *K. Schaffer* geschmälert werden, welcher als erster in durchaus origineller Weise den Gedanken zum Siege zu verhelfen sich bemüht hat, daß die eigentliche Verschiedenheit der Typen erblicher Nervenleiden allein davon abhängig sei, 1. ob elektiv und systematisch alle oder gewisse Abkömmlinge eines der 3 Keimblätter betroffen sind, ob 2. die so bestimmte Keimblatterkrankung sich auf ein bestimmtes Segment, auf kombinierte oder auf alle Segmente erstreckt, und ob sie

schließlich 3. bilateral-symmetrisch und gleichstark eines oder mehrere Systeme befällt. Der Widerspruch, den *Schaffers* Ableitungen gefunden haben, läuft im wesentlichen darauf hinaus, daß die *Schaffersche* Trias der ektodermalen, segmentären und systematischen Elektivität des Krankheitsvorganges zwar vorzugsweise, aber keineswegs unter allen Umständen für die erblichen Krankheiten kennzeichnend sei, sondern auch bei exogenen, insbesondere toxisch-infektiösen Schädigungen des Zentralnervensystems angetroffen werde.“

Tatsächlich hatte man mir anfangs den Vorwurf gemacht, daß man in exogenen Fällen Bildern begegnet, welche scheinbar die von mir aufgestellten Kennzeichen an sich trügen. Doch hatte ich seit 1924 schon wiederholt diese Bedenken, besonders in toxisch-infektiöser Beziehung zerstreut. Ich betone, daß man in *rein endogenen* heredo-familiären und durch exogene Aufpfropfung nicht verunreinigten Fällen (nicht wie z. B. im gemischten Fall von *Lehoczky-Schaffer* der amyotrophischen Lateralsklerose) das deutlichste Bild der Faktorentrias zu sehen bekommt. Es ist doch selbstverständlich, daß uns zum Nachweis der Existenz einer Trias *ausschließlich* die *nicht mißdeutbaren* Fälle verhelfen, denn widrigenfalls bekommen wir derartig komplizierte Bilder zu sehen, deren richtiges Verständnis uns nur durch eine *zielbewußte* und *gründliche* Strukturanalyse und eine hierauf begründete Differentialdiagnose ermöglicht wird. Um es zu wiederholen: das Bild der endogenen amyotrophischen Lateralsklerose werden wir nicht durch den soeben erwähnten 4. Fall (*Lehoczky-Schaffer*), sondern in erster Linie durch den 1. Fall (*Sántha*) überzeugend beweisen, und allein im Besitze des *klar umrissenen endogenen Bildes* sind wir in der Lage, die einzelnen Variationen im Prozeßverlauf zu verstehen und so die endo-exogenen oder rein exogenen Fälle *richtig* zu bewerten. Wenn man dieses Postulat des klar umrissenen endogenen Bildes nicht scharf ins Auge faßt, und die aus diesem sich zwanglos ergebenden Sätze ignoriert, dann kann man, wie dies *Balthasar* tat,¹ zu folgender Konklusion ge-

¹ *Schaffer, Karl* und *Desiderius Miskolczy*: Anatomische Wessensbestimmung der hereditär-organischen Nerven-Geisteskrankheiten. Acta Med. Scandin. (Stockh.) Suppl. Bd. 75. Berichtet in Kongreßzbl. f. d. g. inn. Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 89.

langen: „Bei aller Würdigung der erwähnten ungeheueren einzelwissenschaftlichen Arbeit, die von den Autoren auch in diesem Buch geleistet wurde, ist die auf sie angewandte Theorie der reinen Elektivitäten als mit den Tatsachen nicht vereinbar abzulehnen.“ Diese Behauptung steht im schroffsten Widerspruch mit unseren auch fotografisch belegten *Tatsachen* und auf diese Weise kann die Streitfrage nicht geschlichtet werden. Freilich wäre es eine im Interesse der wissenschaftlichen Wahrheit gelegene Forderung meinerseits, daß die gegnerische Ansicht *meine* Tatsachen als falsche Beobachtungen nachweise, denn die Folgerung, d. h. die neurogene Nervenzellektivität, meine Neurocytogenie, ist doch eine unwiderlegbare Tatsache. Worauf es mir ankommt, ist der *Nachweis*, daß *gleich* aussehende Systemkrankheiten in *zweifacher* Ausbildung entstehen können. Es gibt eben eine endogen-idiotypische und eine exogen-paratypische Form der Systemkrankheiten, wie ich es zuletzt im Handb. d. Neurol. (1936) über die spastische Spinalparalyse und amyotrophische Lateralsklerose erörtert habe. Die endogene Form der Systemkrankheiten ist von reinsten neurocytären Charakter, daher ein Repräsentant der Faktorentrias, während die exogene durch die *zufällige* Lokalisation der exogenen Schädigung auf das System nur ein Imitationsbild ist, welches eben die charakteristische Faktorentrias *nicht* darbietet. Die Brauchbarkeit der von mir oben dargelegten Gesichtspunkte in der Erkrankung endogener Leiden konnten wir (*Schaffer, Lehoczky, Sántha, Hechst, Fényes* und *Szatmári*) nicht allein für die streng systematischen Nervenkrankheiten vermöge der Faktorentrias nachweisen, sondern auch an Geisteskrankheiten als intracorticalen *Systemkrankheiten* dasselbe Prinzip erkennen, so für die Pickische Krankheit und Schizophrenie, wie dies *Miskolczy* genauer darlegen wird. Wir können mit Genugtuung darauf verweisen, daß unser Mitarbeiter *H. Richter* für die Pickische Krankheit *allein* auf Grund des neurocytogenen Charakters der Gewebsveränderungen als *erster* (1917) die rein endogene Natur dieser Krankheit betonte und erst *nach ihm* hatten *Gans* (1923), *Scholz* (1923), *v. Braunmühl* (1928), und besonders überzeugend *Grünthal* (1931) sowie *Schmitz* und *Meyer* (1933) die *Heredofamiliarität* dieses Leidens mit ihren Fällen nachgewiesen. *Unsere histopathologische Cha-*

rakteristik hat somit ihre Lebensfähigkeit ihren differential-diagnostischen Wert schlagend bewiesen.

Unsere histopathologische Charakteristik gehört daher keineswegs in die Kategorie der „nachträglichen Etikettierung“ von *Spielmeyer*, denn *H. Richter* hat die endogene Erkrankungsform der Pick'schen Krankheit *allein* auf Grund des histologischen Befundes *vorausgesagt!* In *unserem* Vorgehen handelt es sich um *Erkenntnisse* und *nicht* um *Etikettierungen*.

Zurückgreifend auf die soeben angeführte Meinung von *Balthasar* über unsere Monographie sei es mir erlaubt auf die Stellungnahme von *P. Mollaret* hinsichtlich desselben Bandes in der Revue Neurologique Bd. 67, Nr. 6, 1937 zu verweisen: „Au total, ce volume est digne des précédents et continuera à faire accorder une place de premier plan à la neurologie hongroise tant dans le domaine de l'hérédité que dans celui de l'histopathologie théorique; de cette dernière d'ailleurs elle apparaît un des rares porte-flambeaux survivants“.¹ In diesem Ausspruch kommt eben die wegweisende Bedeutung meiner Arbeit mit *D. Miskolczy* zur Geltung, welche *Mollaret* gewiß nicht hervorgehoben hätte, wenn die von uns „angewandte Theorie der reinen Elektivitäten als mit den Tatsachen nicht vereinbar abzulehnen“ (*Balthasar*) wäre.

Aus den echt-endogenen Fällen der systematischen Nervenkrankheiten, welche die systematische Form der Neurocytogenie darstellen, ersehen wir deutlichst die Beschränkung des degenerativen Prozesses auf gewisse Neuronenkomplexe, wie z. B. auf das zentrale oder periphere motorische Neuron und auf diese Weise ist der Nachweis erbracht, daß der *krankhafte Vorgang innerhalb der Grenzen des angegriffenen Neurons bleibt, womit die Selbständigkeit des Neurons auch unter pathologischen Verhältnissen erwiesen ist*. Die Beschränkung des Prozesses auf ein bestimmtes Neuron erheischt aber eine gewisse Modifikation in dem Sinne, daß die *funktionell zusammenge-*

¹ „Im Großen und Ganzen ist dieser Band der vorangehenden würdig, und er wird dazu beitragen, der ungarischen Neurologie, sowohl im Bereich der Vererbung wie in dem der theoretischen Histopathologie einen Platz im Vordergrund zu sichern; übrigens erscheint diese in letzterer Beziehung als einer der seltenen überlebenden Fackelträger.“

hörigen Neurone im weiteren Verlauf *in ihrer Gesamtheit* erkranken können: dem primär erkrankten Neuron folgt das Kontaktneuron, wie wir dies bei der amyotrophischen Lateralsklerose darlegen konnten, wobei es gleichgültig ist, ob das zentrale oder periphere Neuron das primär ergriffene ist. Diese Kombination der Neuronensysteme läßt sich aber noch für Neuronensysteme nachweisen, welche nur in *weiterer* Funktionsverbindung stehen, wie bei der spastischen Heredodegeneration. Hier wurde außer dem zentralen motorischen Neuron noch das Hinterwurzelssystem erkrankt gefunden und zwar genau so *neurocytogen*, wie das motorische System, *womit die Wesensgleichheit der Erkrankung beider Systeme erwiesen ist*. Komplexe endogene Neuronendegenerationen bedeuten eigentlich soviel, daß *die Abiogenese nicht allein im zuerst erkrankten Neuron steckte, sondern sich ursprünglich auch auf das später erkrankte Neuron bezog*. Deshalb entwickelt sich der abiotrophische Prozeß auch im Kontaktneuron. Diese Ausdehnung des endogen-abiotrophischen Prozesses auf das Kontaktneuron bedeutet daher *kein* Übergreifen der Degeneration, also *keine* transneurale Degeneration, wie wir sie bei *exogener* Neuronendegeneration beobachten (hierüber s. unten), sondern eine gegebene *endogene* Neuronenschwäche im Kontaktneuron, *bei welcher es nur eine durch den Grad der Schwäche bedingte Zeitfrage ist, wann in demselben die endogene Neuronendegeneration beginnt*. Da nun diese endogene Schwäche sich in mehreren, mit einander nicht in direkter Neuronengliederung bestehenden Neuronen zeigen kann, ist es auch verständlich, daß hier nicht der funktionelle Zusammenhang, sondern die Abiogenese gewisser Neurone, also ein *kongenitaler Neuronendefekt ausschlaggebend ist*. Die transneurale Degeneration ist, wie wir sehen werden, der Ausdruck der funktionellen Zusammenstimmung der Neurone (s. den lehrreichen Fall von *Miskolczy* und *Dancz*); die mehrfache endogene Neuronendegeneration bedeutet die Gebundenheit der Abiogenese an *mehrere bestimmte Neurone*.

Den Begriff des kongenitalen Neuronendefektes möchten wir noch mit einem äußerst lehrreichen Fall von *Parasympathicusdegeneration* auf rein endogener Grundlage von *A. Weil* und *M. Keschner* beleuchten. Die amerikanischen Autoren fan-

den in einem Fall von *Dystrophia myotonica* Zelldegenerationen in den vegetativen Kernen um den III. Ventrikel, im Pons, in der Oblongata und in den Seitenhörnern des Brustmarks. Letztere Veränderungen bringen sie mit der muskulären Dystrophie (Verfettungen, Vermehrung der Sarkolemmkerne, besonders der runden Binnenkerne) in Zusammenhang und betrachten die Dystrophie und parallel damit die innersekretorischen Störungen als gemeinsame Folge der Läsion des vegetativen Nervensystems, speziell des Parasympathicus. Die Autoren stellen folgende Konstruktion auf. Die somatische Innervation der quergestreiften Muskelfasern ist ungestört (normale Vorderhornzellen), aber diese Muskelfasern selbst sind in ihrem Chemismus, ihrem Aufbau und in ihrer Struktur geschädigt auf Grund von Störungen des Kreatininstoffwechsels. Der Stoffwechsel des Muskels ist abhängig vom sympathischen und vom endokrinen System; beide zeigen krankhafte Veränderungen (Degeneration des Nucleus sympathicus lateralis superior, Testes, Hypophysis, Thyreoidea). Daher ist es verständlich, daß trotz normaler somatischer Innervation die erkrankte quergestreifte Muskelfaser verändert auf motorische Impulse reagiert (Myotonie) und auch einen veränderten Tonus besitzt. „In der *Dystrophia myotonica* hätten wir dann eine selektive Erkrankung des sympathischen Systems“. *Weil* und *Keschner* heben die Schaffersche Elektivitätskonzeption hervor. Dazu möchten wir folgendes bemerken. Gemäß unserer Terminologie und Auffassung handelt es sich um eine Keimblattelektivität im Sinne der Ektodermogenie, da allein ektodermal-neuronale Elemente, die Ganglienzellen des Parasympathicus, erkrankt sind. Sie sind bilateral gleichförmig degeneriert, und so ist dieses neuroektodermale System auch systematisch erkrankt. Die systematische Begrenzung der neuroektodermalen Degeneration stempelt diese anatomische Veränderung zu einer genetisch-elektiven, speziell zu einer neurocytogenen Affektion. Schließlich erscheint die segmentäre Affektion in kombinierter Form, da das parasympathische System vom Tubercinereum angefangen bis in das untere Brustsegment angegriffen erscheint.

Diesem Fall von *Weil* und *Keschner* ist eine Beobachtung von *Foix* und *Nicolescu* an die Seite zu stellen. Es handelte

sich um einem Fall Thomsenscher Krankheit, in dem im Putamen und Pallidum hochgradige Zelldegeneration, im Tuberculum cinereum und Hypothalamus Zellatrophie, ferner in der Substantia nigra geringe Veränderungen, hingegen im Locus coeruleus hochgradige degenerative Veränderungen vorhanden waren. Die motorischen Kerne der Brücke und Oblongata waren intakt, hingegen die Nervenzellen des Seitenhorns angegriffen. In den Muskeln fand sich Atrophie und fettige Entartung. Zusammenfassend: 1. Abwesenheit aller entzündlichen und vasculären Veränderungen, 2. systematische Verteilung der Läsionen auf das *extrapyramidale* und *parasympathische* System. Da allein neuroektodermale Elemente in segmentär-systematischer Weise angegriffen sind, handelt es sich um ein ektodermogenes Leiden. Dieses ist als eine kombiniert-systematische primäre Degeneration zu bezeichnen; die affizierten Segmente sind das Di- und Mesencephalon sowie das Rückenmark.

Am Schluß der Strukturanalyse der heredofamiliären systematischen Nervenkrankheiten taucht die Frage auf, ob die systematische neurocytäre Elektivität in ihren feinsten *besonderen* Merkmalen etwas Charakteristisches darbietet? Wir machen auf die Tatsache aufmerksam, daß gemäß unserer Erfahrung selbst im eminent chronischen Verlauf (familiäre Lateralsklerose) die Zellschwellung eine ins Auge springende Erscheinung sein kann, vorausgesetzt, daß das Material in richtigem Zeitpunkt zur Untersuchung kommt, in welchem die Schwellung voll ausgebildet ist, wie z. B. bei *Schaffers* Fällen von spastischer Heredodegeneration (s. Abb. 21). Recht sinnfällig sind die hochgradig geschwollenen motorischen Ganglienzellen von endogener Amyotrophie im Fall von *Petényi-Horányi* (s. Abb. 79, 80). Diese Bilder legen uns die Möglichkeit nahe, daß es sich um einen wesensgleichen Vorgang mit dem kolossalen Schwellungsprozeß der infantil-amaurotischen Idiotie handelt. Es soll später gezeigt werden, daß der primär angegriffene Neuronenbestandteil das strukturlose Neuroplasma (Hyalo- oder Cytoplasma) ist, wodurch dann sämtliche heredofamiliären Nervenkrankheiten als *Neuroplasmakrankheiten* anzusprechen wären. Mit dieser Erkenntnis dürften die übrigen Neuronenbestandteile, wie das Tigroid und die fibrilläre

Struktur ihre Bedeutung als *Wesenssubstrat* für die heredofamiliären Nervenkrankheiten verlieren. Trotz dieser wichtigen Erkenntnis möchten wir mit Nachdruck darauf verweisen, daß dieses ein Moment ist, *über* dem das biologische Faktum der Neurocytogenie steht, welche eben dem Prozeß den bestimmenden und charakteristischen Stempel aufdrückt.

IV. Intracorticale Systemkrankheiten

1. Schizophrenie

Zu einer anatomischen Wesensbestimmung dieser Krankheit dürfen nur Fälle herangezogen werden, bei denen die Entstehung des charakteristischen Symptomenkomplexes endogen-idiotypisch bedingt ist. Die schizophrenen Reaktionen schizoider Persönlichkeiten als paratypische Fälle sind von vornherein auszuschließen. Auch die sog. *schizoformen* Reaktionen infolge exogener Gehirnprozesse, die sog. symptomatischen Schizophrenien, sind aus dem anatomischen Ausgangsmaterial auszuschneiden. Aber auch wenn diese Forderungen durch den Nachweis der Erblichkeit, durch das Vorhandensein der überaus eigenartigen Grundsymptome dieser Krankheit und durch den fatalen Verlauf erfüllt sind, ergeben sich noch immer Schwierigkeiten, die erst durch sorgfältige vergleichend-pathologische Untersuchungen und eine gewissenhafte Auslese der geeigneten Fälle behoben werden können. Sterben nämlich Schizophrene in hohem Alter, so muß man mit dem störenden Einfluß der involutiven Veränderungen des Gehirns rechnen. Werden die Kranken in jüngeren Jahren dahingerafft, so kann die interkurrente tödliche Erkrankung (in erster Linie Sepsis, Tuberkulose, Bronchopneumonie, Enteritis u. a.) das histologische Bild komplizieren. Nur die sog. „reinen“ Fälle ermöglichen uns, diejenigen Gehirnveränderungen, die allein auf die idiotypisch bedingte Erkrankung bezogen werden können, kennen zu lernen.

Die Schizophrenie geht mit keinen gröberen Formveränderungen der Hirnoberfläche einher, die Hirnwindungen zeigen keine makroskopisch feststellbare Atrophie.

Pathologische Veränderungen der mesodermalen Abkömm-

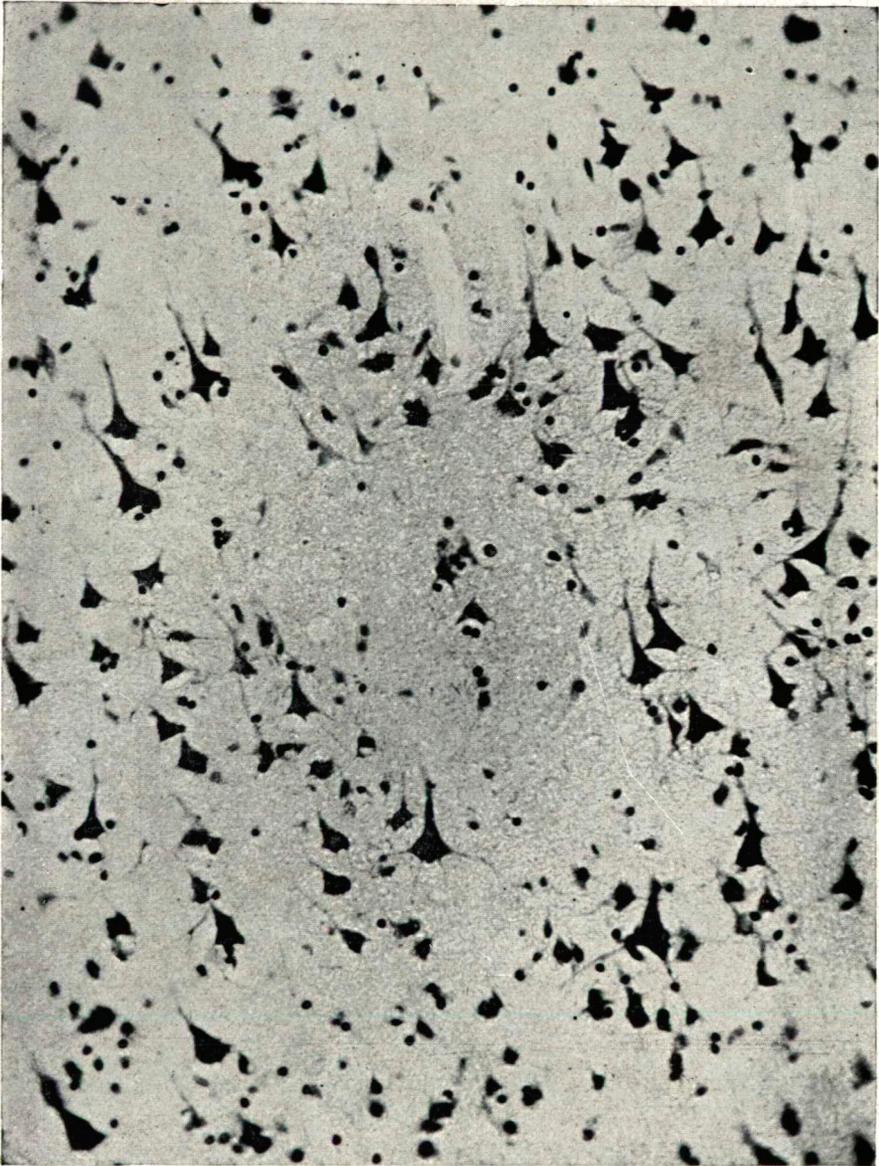


Abb. 42. Umschriebener Zellausfall aus der III. Schicht der ersten Frontalwindung. In der Mitte der Lichtung sind nur Zellreste zu sehen, am Rand Zellschatten. Die Nervenzellen der Umgebung sind normal (Nach *Hechst*). Nissl-Bild.

linge, der Gefäße und der Hirnhäute, sowie des Liquorsekretions- und Abfuhrsystems gehören nicht in das regelmäßige Bild der Anatomie der Schizophrenie; der Prozeß spielt sich ohne jede primäre Mitbeteiligung dieser Apparate ab.

Bei der Schizophrenie findet ein nekrobiotischer Vorgang der Nervenzellen vornehmlich der Großhirnrinde statt, wo-



Abb. 43. Eine Gruppe von schiefgelagerten Pyramidenzellen in der unteren Lage der III. Schicht. Die Umgebung der Zellgruppe ist ringsherum gelichtet.

durch diese einzeln oder gruppenweise erkranken und später verschwinden. *Schwundprozeß* der Nervenzellen und *Lücken* in den sonst wohlgeordneten Zellreihen der Rindenarchitektur sind also in erster Reihe die verwertbaren Zeichen der schizophrenen Gehirnerkrankung (Abb. 42).

Da von dieser „schwundähnlichen Erkrankung“ (*Fünfgeld*) nicht nur einzelne, zerstreut liegende Elemente, sondern

auch zugleich mehrere ganze Zellgruppen ergriffen werden, so entstehen in den befallenen Rindenschichten durch diese Art von „Rodung“ der Nervenzellen zellfreie Lücken, Lichtungen. Man unterscheidet diffuse und umschriebene Lichtungen in der Rinde, wodurch eine beträchtliche Reduktion des ursprünglichen Zellbestandes der betroffenen Rindenschichten zustande kommt.

Bei älteren Fällen werden die Schwundformen in geringerer Zahl beobachtet oder sie fehlen ganz. Dagegen zeigt die Rinde den Ausgang des Prozesses: die diffusen und umschriebenen Lichtungen, welche infolge der Untätigkeit der Gliazellen, die selbst oft einem Schwundprozeß zum Opfer fallen, nicht mehr ausgefüllt werden. Manchmal wird man auf die Lückfelder dadurch aufmerksam, daß die Pyramidenzellen in ihrer Umgebung schief gelagert sind (Abb. 43). Ob diese Verlagerungen infolge des Schwundes der umgebenden Nervenzellen zustandekommen, oder ob solche Befunde nur auf ein zufälliges Nebeneinander der Zelllichtungen und der normalerweise auch vorkommenden ontogenetischen Fehllagerungen der Zellsäulen in der *Lamina pyramidalis* zurückzuführen sind, läßt sich schwer entscheiden. Zwischen scheinbar gesunden Nervenzellen finden wir oft viele *sklerotische* Zellexemplare.

Das Vorhandensein der ischämischen Zellnekrose, sowie der schweren Zellerkrankung *Nissls* sind einer komplizierenden Miterkrankung zuzuschreiben.

Viele Zellen tragen im *Nisslbild* die Zeichen der wabigen Degeneration. Mit Hilfe der Fettfärbemethoden kann in solchen Fällen eine *lipoidde Degeneration der Nervenzellen* festgestellt werden. *Naito* und *Marburg* haben in der sog. lipoiden Sklerose der Nervenzellen eine besondere Charakteristik des schizophrener Degenerationsprozesses erblickt. Tatsächlich wird die Lipoidose der Nervenzellen in allen Fällen der Schizophrenie regelmäßig gefunden (*Josephy, Klarfeld, Naito, Miskolczy, Hechst, Peters* u. a.) als Zeichen einer tiefgreifenden Stoffwechselstörung sowohl der Nerven- als auch der Makro- und Oligodendrogliazellen (*Hechst*). *Josephy* und *Hechst* folgern aus ihren Befunden, daß der lipoidde Abbau des Nervengewebes mit dem Alter des Prozesses parallel geht. Es verdient diesbezüglich auch der bemerkenswerte Befund erwähnt zu

werden, daß die Rindengebiete mit Lipoidose und jene mit Schwundprozeß keineswegs kongruent sind. Die von *Alzheimer, Walter, Josephy* beschriebenen glösen Knötchen an der Rinden-Markgrenze sind seltene Nebenbefunde.

Auch die gelegentlich beobachteten leichten Markscheidenveränderungen, hauptsächlich der supraradiären und tangentiellen Fasern, können nicht zum regelmäßigen Bild gerechnet werden. Es ist sehr auffallend, wie wenig der Fibrillen- und Markfasernbestand der Rinde durch die Krankheit berührt wird. Auch die Zellichtungen besitzen im Fibrillenbild ein normales Fasergeflecht.

Nach alledem kann also der Zellschwund und die dadurch bedingte diffuse und umschriebene Verminderung des Zellschatzes der Rinde als die anatomische Grundlage der Schizophrenie betrachtet werden. Zellschrumpfung und Lipoidose gehören wohl auch in das anatomische Gesamtbild, doch können sie bei der Bewertung des Prozesses kaum den ersteren den Rang streitig machen.

Die hier geschilderten qualitativen Veränderungen vermögen aber den schizophrenen organischen Prozeß an und für sich noch nicht genügend zu charakterisieren. Es müssen die Ausfälle auch in *quantitativer* Hinsicht in Augenschein genommen werden. Insbesondere die Veränderungen der Großhirnrinde lenken unsere Aufmerksamkeit auf sich, da der Prozeß sowohl in die *Tiefe* als auch in die *Breite* der Rinde verschiedenen Grad und Ausmaß zeigt. In der Rinde sind nämlich nicht alle Zellschichten gleichmäßig erkrankt, sondern gewisse Zelllagen besonders bevorzugt. So sind die Lamina pyramidalis und multiformis am meisten mitgenommen, wenn dabei auch andere Schichten vom gefäßunabhängigen Prozeß mitbetroffen werden. Die graduelle Reihenfolge war in unseren Fällen: III, V, VI, II und IV. Eine leichte Erkrankung der Rinde gab sich darin kund, daß nur die III. Schicht erkrankt gefunden wurde.

Die *Ausbreitung* des Prozesses auf die gesamte Hirnrinde zeigt ferner die Eigentümlichkeit der *arealen Diskontinuität* des Schwundprozesses (*Fünfgeld, Naito*). Unter diesem Begriff ist zu verstehen, daß gewisse Rindenformationen vom nekrobiotischen Prozeß stärker ergriffen werden, während andere

verschont bleiben. Beide Großhirnhemisphären erkrankten im allgemeinen annähernd gleichstark.

Unsere nächste Aufgabe ist in Anbetracht der areal-diskontinuierlichen Natur des Prozesses irgendwelche Regelmäßigkeiten in dessen örtlicher Verteilung festzustellen; gelingt uns dies, so ist zu prüfen, ob diese Veränderungen mit den einzelnen Krankheitssymptomen und der Schwere des klinischen Bildes in Zusammenhang gebracht werden können.

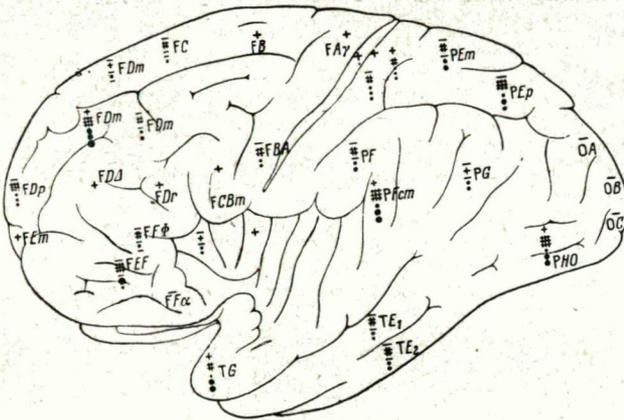


Abb. 44. Hirnkarte eines „reinen“ Schizophreniefalles (Fall Grenz). Kreuze bezeichnen die Ausfälle der supragranulären (II, III), Punkte jene der infragranulären Schichten. Ein (—) Zeichen bedeutet die Intaktheit der betreffenden Schicht.

Um einen Überblick über das Ausmaß des Prozesses zu erhalten, haben wir von den quantitativ festgestellten Ausfällen eines jeden Falles, den *Hechst* und *Miskolczy* klinisch und anatomisch studiert haben, eine graphische Darstellung, eine sog. *individuelle* Hirnkarte angefertigt, in der Weise, daß der Grad der Erkrankung in das Oberflächenschema v. *Economus* an den entsprechenden Stellen eingezeichnet wurde. (Wir haben von jedem Falle möglichst viele — etwa 44 — Rindenformationen untersucht.)

Aus einer vergleichenden Betrachtung dieser Hirnkarten geht hervor (vgl. Abb. 44), daß trotz typischer Verteilung der Ausfälle doch beinahe jeder Fall gewisse individuelle Züge bezüglich der örtlichen Ausdehnung zeigt. Typisch war dabei in jedem Fall ein wichtiges Merkmal des schizophrenen Lich-

tungsprozesses, jene Tatsache nämlich, daß gewisse Rindenareale im allgemeinen vom Prozesse *verschont* wurden, andere hingegen konstant *erkrankt* waren. Diese *Lichtungen* und *Schonungen* wechseln nicht wahllos und zufallsgemäß in den Rindenterritorien, sondern ihre Verteilung folgt einem gewissen Systeme. Am meisten intakt sind nämlich die Area striata, Area postcentralis oralis granulosa und gigantopyramidalis, Area para- und peristriata, sowie die vordere Zentralwindung und der Parazentrallappen. Auch die agranu-

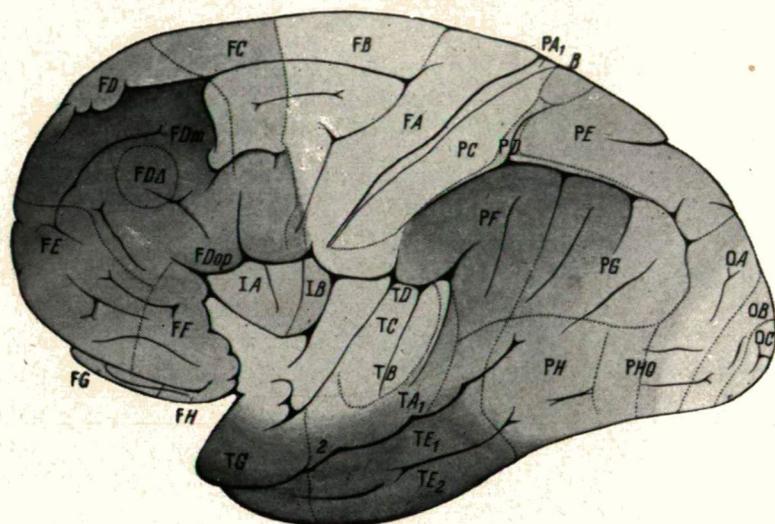


Abb. 45. Die telencephale Ausbreitung des schizophrenen Rindenprozesses. Erkrankte Gebiete sind in dunkelgrauem, verschonte Areae in hellem Ton gehalten.

läre Frontalrinde (*FB*) ist mit der Area frontalis intermedia (*FC*) im allgemeinen weniger stark geschädigt. Außerdem ist noch zu betonen, daß im *Sommerschen* Sektor des Ammonshorns von 13 Fällen nur 4 Ausfälle zeigten, wo doch dieses Gebiet sonst eine besondere Anfälligkeit gegenüber den verschiedenen Schädigungen zeigt.

Die *Ausfälle* dagegen sind am stärksten in den einzelnen Regionen der Präfrontalgegend und der III. Frontalwindung, in Regionen des Lobulus parietalis inferior (Area supramarginalis, angularis, parietalis basalis) und endlich in der Area

temporalis superior und temporopolaris (vergl. Abb. 45). Die verschonten Gebiete stellen phylogenetisch alte Rindenformationen dar, sie sind frühmarkreife Felder mit sensibel-sensorisch-motorischen Aufgaben (vergl. Abb. 54). Klinisch ist dies damit in Einklang zu bringen, daß bei der Schizophrenie einfache motorische und sensorische Funktionen meistens nicht geschädigt sind. Die Bewegungsstörungen haben immer apyramidalen Charakter, das Sichzuwenden gegen die verschiedenen Reize trotz lebhafter Sinnestäuschungen spricht für die Intaktheit der primären Sinnesfelder. Die befallenen Gebiete dagegen erhalten im Verlaufe der Ontogenese spät ihre Markscheiden, und in phylogenetischer Hinsicht sind diese spätreifenden Regionen neoencephale Anteile der Großhirnrinde. Gerade diese Gebiete sind diejenigen, die im Laufe der progressiven Cerebration (*Economo*) beim Menschen ihre große Ausdehnung erlangt haben. Der schizophrene Prozeß vernichtet diese im Frontal-, Temporal- und Parietallhirn liegenden, „menschlichsten“ Teile des Gehirns, demgemäß müssen die höchsten psychischen Funktionen eine Störung erleiden.

Es fragt sich, ob außer der Großhirnrinde noch andere Gehirnteile vom Prozeß geschädigt sind. Die Stammganglien und die hypothalamischen Zentren, ferner die übrigen tiefer liegenden Segmente des Zentralnervensystems (Mittel-, Nachhirn, verlängertes Mark, Rückenmark) wurden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle frei von nennenswerten Veränderungen gefunden. Die selten vorkommenden Veränderungen im Thalamus können als Folge der Rindenschädigung aufgefaßt werden, die Beteiligung des striopallidären Systems kann eher als akzidentell angesehen werden (*Hechst*). Die vegetativen Störungen und manche sog. Hirnstammsymptome bei der Schizophrenie müssen also mit der Schädigung der Großhirnrinde erklärt werden. Da infolge der Zerstörung der subgranulären Schichten V und VI die cortico-thalamischen Verbindungen unterbrochen wurden, kommt eine abnorme Selbständigkeit, eine Isolierung des Hirnstammes und des Hypothalamus, zustande. So fallen im Sinne *Josephys* infolge der Rindenerkrankung normalerweise vom Cortex ausgehende Regulationen aus, oder sie ändern sich (Enthemmungssymptome).

Man könnte uns entgegenhalten, daß die pathologischen

Lichtungen des Großhirns nicht genügend hochgradig sind, um die klinischen Ausfälle allein zu erklären. Wir können mit *Josephy* betonen: „Geringfügig sind die Befunde nicht, es addieren sich die vielen kleinen Befunde zu einer recht beträchtlichen Schädigung des Gehirns.“ *Bouman* und *Hechst* führten mühsame Zellzählungen aus und haben auch statistisch den Ausfall nachgewiesen. Nach *Bouman* kann sogar die Hälfte des Zellbestandes zugrunde gehen.

Der Vergleich unserer Hirnkarten mit dem klinischen Bilde ergab, daß die Dauer der Erkrankung im allgemeinen mit der Schwere des Prozesses in Parallele steht. Doch sahen wir auch, daß klinisch anscheinend gleichschwere Fälle verschiedene Grade und Ausdehnung der Schädigung zeigten, und andererseits auch gleichschweren Prozessen verschieden gear- tete klinische Bilder entsprechen. Wir müssen uns den fortschreitenden Degenerationsprozeß so vorstellen, daß die Gewebsdestruktion, wie auch bei anderen endogenen Gehirnkrankheiten, eine gewisse Sukzessivität zeigt. Der Herd des stärksten Prozesses wandert von einer Area in die andere, er springt vom Frontalpol auf das Parietalläppchen über, wobei auch die Ausdehnung auf die übereinandergeschichteten Laminae, welche verschiedene Aufgaben erfüllen, eine bedeutende Rolle spielen muß.

Inwiefern lassen sich nun für die Gehirnkrankheit Schizophrenie charakteristische anatomische Veränderungen feststellen?

Bei unserem heutigen, im Verhältnis zu den Anforderungen leider beschränkten methodologischen Können dürfen selbstverständlich die bei der Schizophrenie gefundenen verschiedenen pathologischen Zellveränderungen nicht als *spezifische* angesehen werden. Was ist aber von den bei der Schizophrenie festgestellten anatomischen Veränderungen für diese Krankheit *charakteristisch*? Darin möchte ich der auf die wertvollen Erhebungen *Spielemeyers* sich stützenden Skepsis *Steiners* gewiß beipflichten, daß die Anhäufung von lipoiden Stoffen keine sichere Handhabe zur Beurteilung des betreffenden Prozesses bietet. Auch *de Crinis* konnte auf experimentellem Wege zeigen, daß wir aus dem Nachweis von Lipoidstoffen nicht auf das Einwandern von zellfremden Substanzen schließen dürfen,

sondern wir müssen annehmen, daß durch irgendeinen Prozeß sich der kolloidale Zustand der Lipoidkörper geändert hat. So kann man nach *de Crinis* u. a. die Lipoidfärbbarkeit der Nervenzellen zwanglos mit dem azidotisch veränderten Blute erklären. Neuerdings hat *Fazekas* tierexperimentelle Untersuchungen mit *Ammoniakvergiftung* ausgeführt. Er stellte fest, daß in der Blutbahn freie Fettröpfchen erscheinen, die die Hirngefäße und den Plexus chorioideus embolusartig verstopfen, wodurch Blutungen und Erweichungen entstehen können. In der Umgebung dieser Veränderungen ließ sich auch eine Verfettung der Nervenzellen nachweisen. Bemerkenswert ist, daß *Fazekas* bei seinen ammoniakvergifteten Tieren außer der Lipämie auch hochgradige *Hyperglykämie*, starke *Verminderung der Alkalireserve* im Blutserum und u. a. eine schwere *dekompensierte Acidose* beobachten konnte. Die Anhäufung von lipoiden Stoffen ist also für den schizophrenen Gehirnprozeß durchaus nicht charakteristisch.

Gegen die Bewertung der sklerotischen Veränderungen der Nervenzellen sind ebenfalls schwerwiegende Argumente geäußert worden, und auch wir sind der Ansicht, daß man derartige Veränderungen keineswegs als charakteristisch für die Schizophrenie ansehen kann. Das Problem dieser sehr unspezifischen und auch experimentell leicht nachweisbaren Veränderung ist unseres Erachtens — gleich der Lipoidose — auf kolloidchemischem Wege zu lösen.

Auf Grund dieser und ähnlicher Erwägungen bleiben von den bei der Schizophrenie gefundenen Veränderungen in erster Reihe die nach dem Vollzug des Schwundprozesses entstandenen Lücken in der cytoarchitektonischen Anordnung der Rindenschichten, welche uns anzeigen, daß an der betreffenden Stelle ehemals funktionierende Nervenzellen lagen. Daß es Fälle gibt, wo trotz des schweren psychischen Krankheitsbildes anatomisch nur geringfügige Alterationen gefunden werden, ist uns auch aus eigener Erfahrung bekannt. Es scheint also, daß manche Zustandsbilder nicht auf anatomisch faßbaren und irreversiblen Schädigungen der Nervenzellen beruhen, sondern ihre Manifestation mit vorübergehenden biochemischen, gegebenenfalls toxischen Veränderungen gewisser Hirnteile verbunden ist. Es wäre sehr erwünscht, auf experimentellem

Wege darüber Klarheit zu verschaffen, ob die „schwundähnliche Erkrankung“ der Nervenzellen tatsächlich zur endgültigen Vernichtung des erkrankten Neurons führt, oder ob die Zellen sich nachträglich erholen, und ihre normale Struktur und Funktion wiedererlangen können. Wo aber als Zeichen des Unterganges *Lichtungen* nachweisbar sind, dort besitzen wir eine quantitative, morphologische Handhabe zur Feststellung der Verluste. Dabei darf es nicht unerwähnt bleiben, daß in der letzten Zeit mehrere Forscher (*Wohlfahrt, Meyer, Watanabe, Peters*) sich gegenüber den oben geschilderten Befunden sehr skeptisch verhalten. *Wohlfahrts* Untersuchungen an schizophrenen Gehirnen ergaben keine greifbaren morphologischen Veränderungen, die auf einen schizophrenen Prozeß bezogen werden könnten. *Peters* konnte in den Gehirnen Hingerichteter, die „alle einwandfrei nicht an Schizophrenie litten“, Veränderungen zeigen, die von einer Anzahl von Forschern — und auch von uns — als die charakteristischen Zeichen einer schizophrenen Gehirnerkrankung aufgefaßt werden. Er untersuchte die Gehirne von 8 Hingerichteten und 14 Schizophrenen. Seine Untersuchungen ergeben einwandfrei in beiden das Vorhandensein von Lückenfeldern, scheinbarer diffuser Zellichtung und verschiedenen Ganglienzellveränderungen (Schrumpfung, Lipoidose, schwundähnliche Zellerkrankung). *Peters* stimmt — wie er selbst betont — mit diesen Befunden in den Gehirnen Schizophrener mit anderen Autoren vollkommen überein. Nur sind nach ihm die Befunde anders zu deuten. Das Vorhandensein der Lückenfelder auch bei Hingerichteten, die *Peters* als hirngesundes Kontrollmaterial verwendete, weiter die Morphologie und Lokalisation der Zellichtungen läßt ihn diese als eine normale Variante im Rindenaufbau betrachten. Er vermutet hierbei eine individuelle Schwankungsbreite in der Anzahl und Ausdehnung der Lückenfelder. Da man bei der Feststellung eines „diffusen Zellausfalles“ infolge technischer Mängel und der individuellen Verschiedenheit des Rindenaufbaues auf kaum abmeßbare Fehlerquellen stößt, so soll eine einwandfrei als pathologisch zu verwertende diffuse Verminderung der Zellzahl nur in ganz seltenen Fällen mit Sicherheit feststellbar sein. Die einzelnen, bei der Schizophrenie beobachteten Ganglienzellveränderungen (Schrumpfung, Lipoidose,

schwundähnliche Erkrankung) sind auch nach *Peters* keine für den schizophrenen Prozeß spezifischen Befunde. Sie fanden sich nach seinen Feststellungen in gleicher Ausdehnung und Beschaffenheit in den Gehirnen Hingerichteter. Demnach erscheint es ihm sehr zweifelhaft, ob es sich bei den Zellschrumpfungs- und Zellschwundvorgängen überhaupt in jedem Fall um einen intravital entstandenen pathologischen Vorgang handelt. Auf Grund seiner Untersuchungen bezweifelt *Peters* nicht die organische Natur der Schizophrenie, er neigt aber eher zu der Auffassung vieler Forscher, daß das Gehirn bei der Schizophrenie nicht primär erkrankt ist.

Die Suche nach einem extracerebralen Sitz der schizophrenen Geisteskrankheit hat bisher die Erwartungen enttäuscht. Man hat weder in den endokrinen Drüsen, noch in anderen Körperorganen greifbare Veränderungen gefunden, die konstant und eindeutig auf die primäre Stelle der Erkrankung hingewiesen hätten. Die von *Gamper* und *Kral* einwandfrei festgestellte Toxizität des Schizophrenenliquors läßt eher an einen primären Abbau des Gehirngewebes denken. Ähnliche Toxizität wurde doch von den erwähnten Verfassern außer bei der Schizophrenie auch bei anderweitigen organischen Gehirnerkrankungen beobachtet.

Bevor wir zu den Befunden von *Peters* endgültig Stellung nehmen, möchten wir noch das Ergebnis von weiteren Nachuntersuchungen abwarten. Leider finden wir in den Mitteilungen von *Peters* keine Angaben über das Vorleben und die Delikte der Hingerichteten, deren Gehirne als Vergleichsmaterial zu seinen Schizophreniefällen verwendet wurden. Wir geben gerne zu, daß ein derartiges Material von Hingerichteten in dem Sinne einheitlich und „rein“ ist, daß die Gegenwart von körperlichen exogenen Erkrankungen leichter auszuschließen ist, agonale Erscheinungen fehlen, und möglicherweise auch der Tod durch Verblutung keine nennenswerten morphologischen Veränderungen im *Nissl*schen Äquivalentbild hervorruft. Ist man aber berechtigt, die Gehirne von so Schwerekriminalen, deren Delikte mit dem Verlust des Lebens gestraft werden mußten, als normales Vergleichsmaterial zu verwenden? In Ermangelung der nötigen Daten sind wir nicht in der Lage, den Verdacht vollkommen auszuschließen, ob nicht unter den

Hingerichteten sog. verkappte Schizophrene, oder sonstige schwere Psychopathen waren.

Die Kenntnis der individuellen Bauunterschiede in der Rindenarchitektur, sowie der technischen Unzulänglichkeiten sind selbstverständlich unerläßliche Forderungen bei der Beurteilung hirnpathologischer Befunde. Es ist auch zuzugeben, daß vergleichende Arbeiten an größerem geistesgesunden Material bisher systematisch noch nicht durchgeführt wurden und daher dringend notwendig sind. Aus diesem Grunde sahen wir uns genötigt, als Grundlage die *Economio-Koskinasschen* Schilderungen und Tafeln als allgemein erreichbares und kontrollierbares Vergleichsmaterial zu wählen. Wir haben identische Rindenareale unserer Fälle mit jenen des *Economio-Koskinasschen* Werkes auf Grund von gleichen Vergrößerungen verglichen, um die subjektiven Fehlerquellen auch auf diese Weise womöglich ausschalten zu können. — Wir erwarten dabei von den weiteren Untersuchungen über die Entstehung und Bedeutung des Schwundvorganges und der Lückenfelder wertvolle Aufklärungen im Bewußtsein dessen, daß wir heute in unseren histologischen Präparaten Äquivalentbilder vor uns haben, die in das biochemische Wesen des krankhaften Geschehens noch keinen genügend tiefen Einblick gewähren. Vorläufig müssen wir uns mit der kritischen Sichtung des vorhandenen Beobachtungsmaterials begnügen. Bei einer weitverbreiteten und schwer auf der Menschheit lastenden Krankheit wie der Schizophrenie ist jede Mitarbeit, wenn sie einstweilen noch so bescheidene Ergebnisse zutage fördert, besonders erwünscht. Es harren doch sowohl in der Genealogie, wie in der Psychopathologie, so in der Pathologie, wie in der Pathochemie noch große Probleme der Lösung. Das bisher Gefundene mag uns einstweilen als Ausgangspunkt dienen.

Überblicken wir nun unsere Ergebnisse:

Wenn man die Hirnorganisation des Menschen mit jener der phylogenetisch tieferstehenden Arten vergleicht, so stellt sich heraus, daß das frontale, temporale und parietale Rindengebiet die *Brennpunkte* der menschlichen Intelligenz (*Economio*) darstellen, welche im Verlaufe der *progressiven Zerebration* beim Menschen den Gipfelpunkt ihrer Differenzierung erworben haben. Die progressive Zerebration gibt sich auch

darin kund, daß infolge von glücklichen Mutationen gewisse Teile der Stirn- oder parietotemporalen Rinde eine das Gehirn der *orthophrenen* Menschen (*Schaffer*) übertreffende, *hyperphrenische* Organisation erlangen. In dieser Organisation finden gewisse Begabungen (Musiker, Maler, Sprachtalente, rechnerisch Begabte) ihr anatomisches Korrelat.

Die Natur zerstreut leider auch Keime der *progressiven Dezerebration*, der unaufhaltbaren Degeneration gerade dieser zerebralen Neuerwerbungen des Menschengeschlechtes. Infolge dieses zerebralen Abbaus zeigt die Psyche des schizophrenen Menschen jene archaisch-primitiven Züge, voll von mysteriösen, symbolischen Deutungen, zauberhaften und abergläubischen Wahnerlebnissen, welche die primitiven Menschen und Völker mit nachweisbar niederer Organisation ihres Gehirns zeigen. Die Schizophrenie ist mithin eine spezifisch menschliche Krankheit; vergeblich möchten wir nach ihren Analogien bei tiefer stehenden Arten suchen. Gerade die neuerworbenen Teile des Gehirns, welche das spezifisch Menschliche in unserer Psyche gewährleisten, neigen zum Zerfall. Dieser ergibt eine progressive Dezerebration, wie sie in den spezifisch menschlichen Gehirnkrankheiten hervortritt, deren wichtigste Vertreterin die Schizophrenie ist.

Die schizophrene Heredodegeneration, denn mit *Kleist*, *Fünfgeld*, *Schaffer*, *Hechst* u. a. sind wir der Ansicht, daß es sich hier um einen endogen-abiotrophischen Prozeß der neencephalen Teile des Gehirns handelt, erwächst nach unseren heutigen Kenntnissen auf dem Boden einer, bezüglich der seelischen Funktionen, schizoid organisierten Konstitution des Nervensystems. So müssen die Schizophrenen die doppelte Last einer krankhaften Vererbung tragen. Es würde zu weit führen, wollten wir an dieser Stelle die ungeheure Literatur, die über den Erblichkeitsmodus dieser Krankheit entstand, auch nur auszugsweise anführen. Das erbpathologische Ausgangsmaterial kann aber nur dann als einwandfrei gelten, wenn alle *reaktiven* und *symptomatischen* Erscheinungsformen sorgfältig ausgeschieden werden. Bei genügend langer Beobachtungszeit kann der schicksalsmäßige Verlauf die exakte Diagnose noch ermöglichen. Ernste Schwierigkeiten entstehen aber dann, wenn die Kranken in relativ kurzer Zeit nach der Manifesta-

tion der Psychose sterben, noch bevor die klinische Beobachtung allein die unzweifelhafte Diagnosestellung zuließ. Solange wir keine spezifischen biologischen, pathochemischen, oder serologischen Reaktionen der Schizophrenie kennen, solange ist die anatomische Untersuchung dazu berufen, die klinische Diagnose womöglich zu sichern. Besonders bei den „frühen“ und „frischen“ Fällen hat noch die klinisch-anatomische Forschung große Aufgaben zu lösen. Vorerst wäre der Beweis zu liefern, daß die anatomischen Veränderungen dem klinischen Ausbruch der Krankheit so vorangehen können, wie dies bei der Paralyse und der senilen Demenz der Fall ist. Da es sich bei der Schizophrenie um einen Gehirnabbau handelt, muß man annehmen, daß dieser mit pathochemischen Veränderungen einhergeht, die auch mit Hilfe biologischer Reaktionen nachgewiesen werden können. Solange diese Voraussetzung nicht erfüllt ist, müssen wir uns damit begnügen, die Diagnose aus dem schicksalsmäßigen Verlauf, aus der bereits erwiesenen Unheilbarkeit der Erkrankung und aus dem anatomischen Befund zu erschließen. Gerade bei dieser Arbeit kommen uns die im Sinne *Schaffers* gewonnenen Ergebnisse zugute. Die ausschließliche Lokalisation der durch den Schwundprozeß verursachten Nervenzelllichtungen in neoenzephalen Territorien der Großhirnrinde bei völliger Intaktheit des mesodermalen Apparates sind diejenigen Kriterien, die unter Heranziehung der klinischen Symptome unserer Diagnose die nötige Sicherheit verleihen. In den letzteren Kriterien sehen wir die *Schafferschen* Leitsätze verwirklicht: ektodermale Elektivität, telenzephale Lage des Zentrums des pathologischen Vorganges, Abbau neoenzephaler Hirnrindensysteme.

2. Die *Picksche* Krankheit

Unter *Pickscher* Krankheit verstehen wir eine primäre endogene Degeneration des Hirngewebes, welche sich in einer bilateralen umschriebenen Atrophie der Stirn-, Schläfen- und Scheitellappen äußert.

Pick hat 1892 festgestellt, daß infolge einer Betonung der senilen Hirnatrophie in umschriebenen Bezirken eigenartige Herdsymptome auftreten können, wodurch eine Lokaldiagnose

ermöglicht wird. Er sah in seinen Fällen nur lokalisatorisch besondere Formen der senilen Atrophie und dachte nicht an eine umgrenzbare Krankheitsform. *Reich* (1905) gebührt das Verdienst, diese Krankheitsformen aus dem Rahmen der senilen Demenz herausgehoben zu haben. Er bezeichnete sie als *Alogie* und zählte zu ihren Symptomen 1. aphasische, 2. agraphische, 3. ataktische, 4. asymbolische und 5. apraktische Störungen miteinander kombiniert, jedoch ohne Hemianopsie, Hemiplegie und Hemianästhesie. Die *Picksche* Krankheit wurde also zu einer selbständigen, symptomatologisch und anatomisch einheitlich charakterisierten Krankheit erst durch *Reich*.

Die späteren Untersuchungen haben die von *Pick* erkannten Formen teils mit lokalisatorischen Kombinationen und Übergängen bereichert, teils mit der Feststellung ergänzt, daß nicht nur die Hirnrinde, sondern auch die subkortikalen Ganglien in verschiedenen Kombinationen miterkranken können. In *Verhaarts* Fall 4 war die Erkrankung der Großhirnrinde mit einer Atrophie des Neocerebellum vergesellschaftet.

Eine Übersicht über die hauptsächlichsten Syndromtypen der *Pickschen* Krankheit ergibt nach *Schneider* folgende klinische Formen:

1. Stumpfe, instinktmäßige, moriaartige Zustände.
2. Fälle mit Akinese. Diese beiden Symptomenkomplexe zeigen die Erkrankung des Frontallappens an.
3. Aphasische Formen, bei Erkrankung des Schläfenhirns.
4. Fälle mit Apraxie, Asymbolie, bei Erkrankung des Scheitellappens.
5. Kombinierte Formen. Hinter- oder nebeneinander können Aphasie, Apraxie, Asymbolie usw. auftreten.

Allen Formen gemeinsam sind die Störung der Affektivität, die Verblödung, Stereotypien, Anfälle von Tonusverlust, sowie das Fehlen sonstiger psychotischer Symptome, wie Delirien usw.

Die Krankheit geht mit charakteristischen histopathologischen Veränderungen und mit deren charakteristischer Lokalisation einher. Das anatomische Bild weicht wesentlich von dem der sonstigen Verblödungsprozesse des senilen und präsenilen Alters ab.

Am meisten überrascht bei der Obduktion die *hochgradige*

Atrophie der Windungen im Bereich einzelner Lappen neben Intaktbleiben der übrigen. Nach der Lokalisation der Atrophie können wir 2 Hauptgruppen auseinander halten: in die eine gehören die *rein corticalen* Fälle, in die andere jene, bei welchen die *Rindenatrophie mit einer Erkrankung der subcorticalen Ganglien* kombiniert ist. Die Rindenatrophie kann sich auf den Stirn- oder auf den Schläfenlappen beschränken. Eine isolierte Scheitellappenatrophie ist noch nicht bekannt, sie schließt

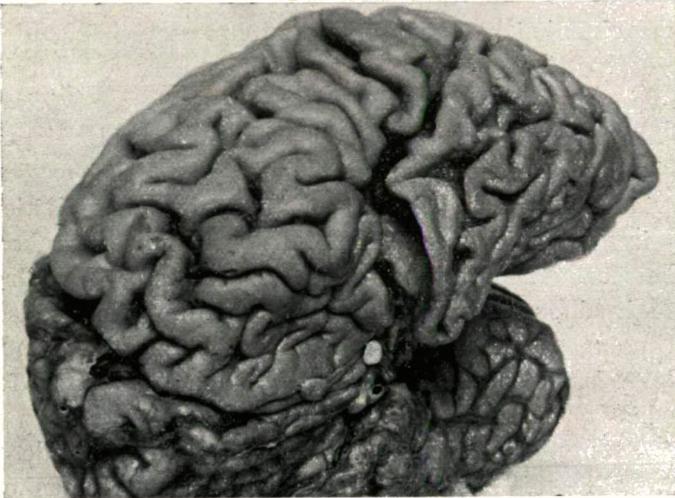


Abb. 46. *Picksche Krankheit.* Atrophie des Temporallappens. Infolge der hochgradigen Erkrankung des Temporalpols ist die Fiss. Sylvii klaffend, wodurch die Inselwindungen sichtbar werden. Ansicht von vorne und unten.

sich in der Regel der temporalen oder fronto-temporalen Atrophie an. Häufig sind auch Fälle, in welchen Stirn- und Schläfenlappen zusammen erkranken. Es wurden auch Atrophien im Okzipitallappen, ja in beiden Zentralgegenden (*Atrophia birolandica*, *Chr. Jacob*) beschrieben; jedoch kann man bei jenen den Verdacht auf *Alzheimersche Krankheit* nicht ausschließen, und diese gehören wahrscheinlich in die Gruppe der spastischen Pseudosklerose.

Die *Atrophie der einzelnen Lappen* ist nicht gleichmäßig. Am *Temporallappen* zeigen der untere Teil der oberen Windung, die mittlere und die untere Windung, ferner der Gyrus fusiformis, sowie der Pol die stärkste Atrophie (Abb. 46). Hin-

gegen widerstehen in den meisten Fällen der mittlere Teil des Gyrus temporalis superior mitsamt der *Heschlschen* Windung, der Gyrus hippocampi, dentatus und das Ammonshorn lange dem Prozeß und erkranken in der Regel nur in besonders schweren Fällen. Hierauf haben bereits die ersten Beobachter dieser Krankheit, *Pick, Liepmann, Reich, Rosenfeld*, aufmerksam gemacht.

Nach *v. Braunmühl* wäre es sehr erwünscht, ein *Zentrum des atrophisierenden Prozesses* genau festzustellen, denn es ist wahrscheinlich, daß gewisse Prädilektionsstellen der Rinde besonders *früh* und besonders *schwer* erkranken. Soviel scheint bereits aus den bisherigen Untersuchungen hervorzugehen, daß sich die makroskopisch gut abgrenzbare Atrophie an die *Grenzen bestimmter Rindenregionen* hält. Jedoch gibt es auch Ausnahmen. *V. Braunmühl* meint, daß am Temporallappen am frühesten und stärksten der polare Teil, die untere Windung und der am meisten polar liegende Abschnitt des Gyrus fusiformis befallen werden.

Bei der Atrophie des *Stirnlappens* fällt besonders auf, daß die Atrophie an der oralen Grenze der vorderen Zentralwindung halt macht, so daß diese durch ihren normalen Umfang sehr eindrucksvoll von den davorliegenden, eingesunkenen Stirnwindungen absticht. Am schwersten erkranken die polaren Teile der oberen und mittleren Windung. Interessant ist, daß das kaudale, an die vordere Zentralwindung angrenzende Drittel der oberen Stirnwindung selbst in schweren Fällen verschont bleibt, wie es bereits von *Reich* hervorgehoben wurde (Abb. 47). Anscheinend kann man je nach dem Ausgangspunkt des Prozesses zwei Typen unterscheiden. Bei dem einen beginnt er an der *Konvexität*, bei dem andern an der *Orbitalfläche*. Während bei der Atrophie an der Konvexität klinisch die Einbuße der Spontaneität im Vordergrund steht, können in den Fällen mit orbitalem Beginn besonders Charakterveränderungen, moralische und soziale Hemmungslosigkeit hervortreten, wie bei dem von *Grünthal* beobachteten Geschwisterpaar. Die Atrophie breitet sich bei den einzelnen Fällen in verschiedenem Grade auf die mediale Oberfläche aus. *A. v. Braunmühl* und *Leonhard* fanden in einem ihrer Fälle (*Schall*) an der medialen Fläche den *Praecuneus* am ausgesprochensten erkrankt.

Eine ähnliche Beobachtung stammt auch von *V. Haskovec*. Auch der Balken kann an der Atrophie beteiligt sein, d. h. im Bereich der Faserung der erkrankten Rindenabschnitte eine Verschmälerung zeigen.

Eigenartig ist das Verhalten der *Insel*. Es kommt nicht selten vor, daß bei frontaler Atrophie die vorderen Gyri breves atrophisieren (*Gans, Kufs, Schneider, Stief*). Bei temporaler Atrophie greift wieder der Prozeß auf das hinter dem Sulcus centralis insulae liegende Gebiet über (*Alzheimer*).

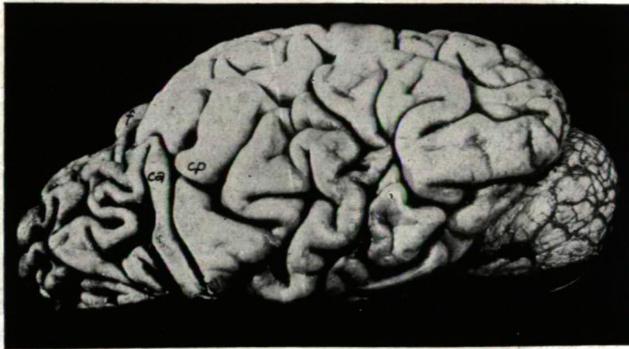


Abb. 47. *Picksche Krankheit*. Hochgradige Atrophie des Stirnlappens. Verschont erscheint das kaudale Drittel der oberen Stirnwindung (*f*). Leichte Atrophie der Schläfen-Scheitelgegend. Die Zentralwindungen (*ca, cp*) und der Okzipitallappen sind frei. (Beobachtung von *H. Richter*).

Der *parietale* Typ ist noch nicht genügend studiert. Zwar erwähnen *Pick, Reich, Richter, Altman, Kufs, Stief, Lemke* u. a. die Atrophie des Scheitellappens, doch sind die Beschreibungen, wie *v. Braunmühl* darauf richtig hinweist, meist nicht genügend genau. Eine Beobachtung, bei der ausschließlich das untere Parietalläppchen atrophisch gewesen wäre, kennen wir noch nicht. Beachtenswert ist, daß die Atrophie oralwärts an der hinteren Zentralwindung und dorsalwärts am Lobulus parietalis superior scharf absetzt und auf den Okzipitallappen nicht übergreift. Eine Ausnahme bildet *v. Braunmühls* Fall, in dem die Atrophie auch die hintere Zentralwindung ergriff.

Außer der Großhirnrinde können auch die *Stammganglien* dem Prozeß verfallen. In solchen Fällen ist der Schweifkern abgeplattet, seine Oberfläche gerunzelt, wie übrigens auch die

sonstigen Wandteile der in der Regel erweiterten Seitenventrikel (*v. Braunnühl*). Erwähnenswert ist auch die Atrophie des Sehhügels. Die *Veränderungen der Gefäße* sind, wenn überhaupt vorhanden, nur solchen Grades wie bei anderen gleichalt-rigen Individuen. Wie *Spatz* richtig bemerkt, wäre es nicht überraschend, wenn bei älteren Individuen außer dem atrophisierenden Prozeß auch Zeichen einer arteriosklerotischen Gewebszerstörung nachweisbar wären. Auch das Verhalten der *Hirnhäute* ist uncharakteristisch und evtl. vorhandene Veränderungen sind nur accessorischer Natur.

Die *histopathologischen Veränderungen* können wir in zwei Gruppen einteilen: in die der corticalen und extracorticalen. Es erscheint angezeigt, die Übersicht über den Rindenprozeß mit einer Betrachtung der Randteile der atrophischen Gebiete zu beginnen, wo die Zerstörung noch keine schwere ist, und von hier nach den stärker ergriffenen Abschnitten weiterzugehen. Hierbei läßt sich feststellen, daß nicht alle Rindenschichten gleichmäßig erkranken, sondern daß einzelne längere Zeit freibleiben, während andere bereits frühzeitig leiden. Die Veränderungen sind teils primär, teils sekundär. Die primäre Degeneration betrifft die Bestandteile des Nervengewebes, also die Ektodermabkömmlinge, während die Veränderungen am mesodermalen Gefäßsystem nur Folge des Parenchymvorganges sind.

In den am wenigsten atrophischen Rindengebieten schwinden zunächst die Ganglienzellen der 3. Schicht, insbesondere der Sublamina 3a. *Altman* fand dort, wo auch die Marksubstanz in hohem Grade erkrankt war, einen fortgeschrittenen Ausfall auch in der unteren subgranulären Schicht. *Onari* und *Spatz* halten das starke Befallensein der supragranulären Schichten für besonders charakteristisch. Mit weiterem Fortschritt des Prozesses, bzw. in den schwerer erkrankten Gebieten kann die Atrophie so hochgradig sein, daß die einzelnen supragranulären Schichten nicht mehr unterschieden werden können (Abb. 48, 49). In den extrem geschädigten Gebieten fehlt nicht nur die normale Architektur, sondern es kann keine einzige gesunde Ganglienzelle gefunden werden.

Zu diesen schweren architektonischen Störungen führen

verschiedene Arten der *Ganglienzellerkrankungen*, wie sie auch bei den sonstigen chronischen Involutionsprozessen zu finden sind. Sie sind also nicht für die *Picksche Krankheit*

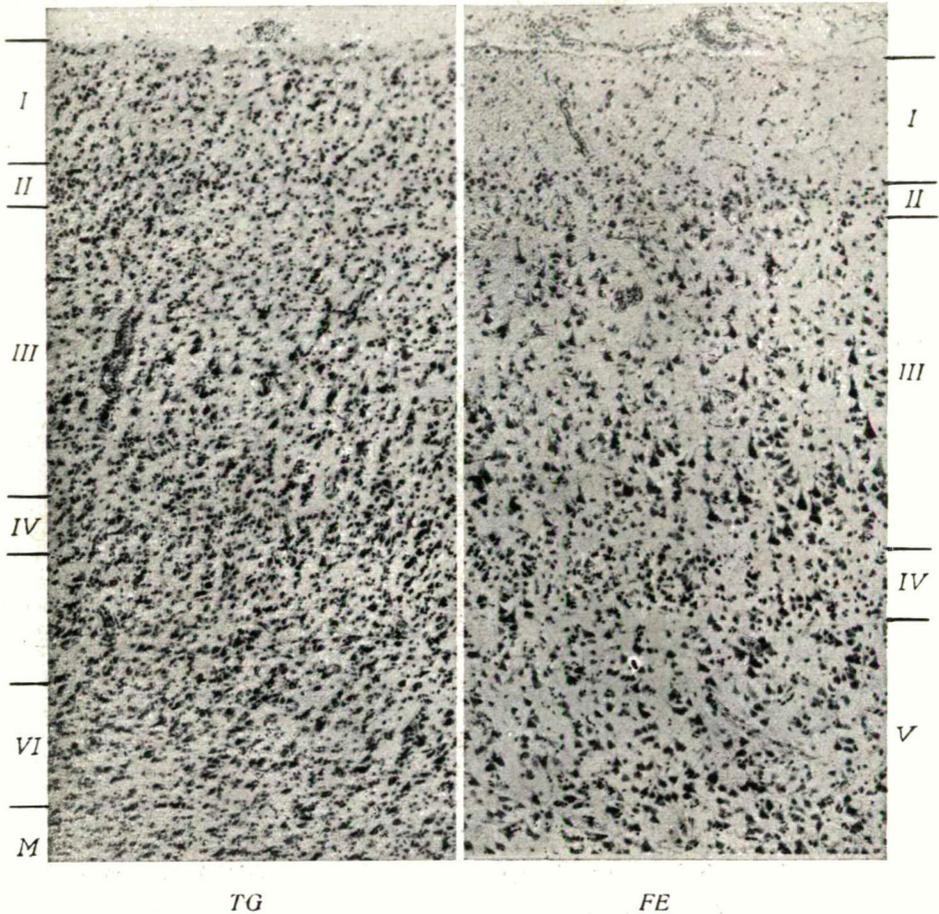


Abb. 48. Die *TG* Formation des Temporalpols ist hochgradig erkrankt. Die Schichten sind verschmälert, die Zahl der Nervenzellen verringert. Der Kernreichtum ist auf die Proliferation der Gliaelemente zurückzuführen. Die Grenze zwischen den einzelnen Schichten ist unscharf. — In der Area *FE* der Frontalrinde ist der Ausfall von Nervenzellen ebenfalls beträchtlich, die supragranulären Schichten, besonders die Sublamina IIIa sind rarefiziert und verschmälert. Im Gegensatz zur Area *TG* ist hier keine nennenswerte Gliahyperplasie zu sehen.

spezifisch. Doch kennen wir zwei Arten der Ganglienzellver-

änderung, welche, wenn sie an sich auch nicht spezifisch sind, die Differentialdiagnose ermöglichen, da sie in der Regel weder bei der senilen Demenz noch bei der *Alzheimerschen* Krank-

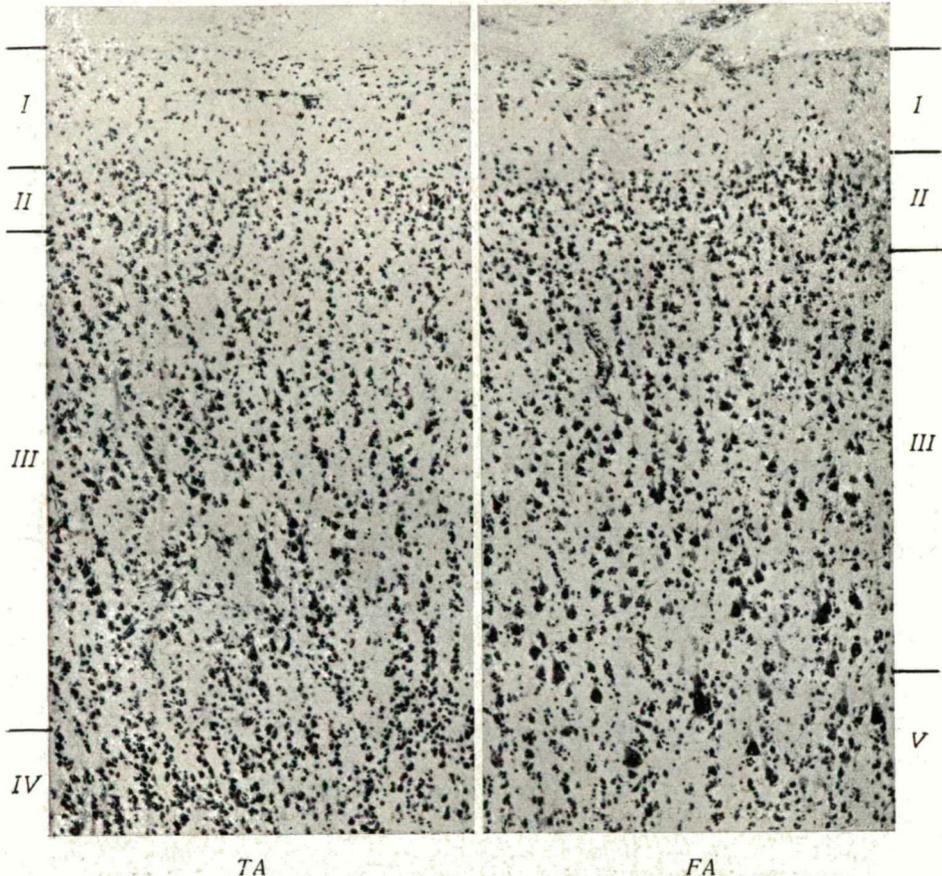
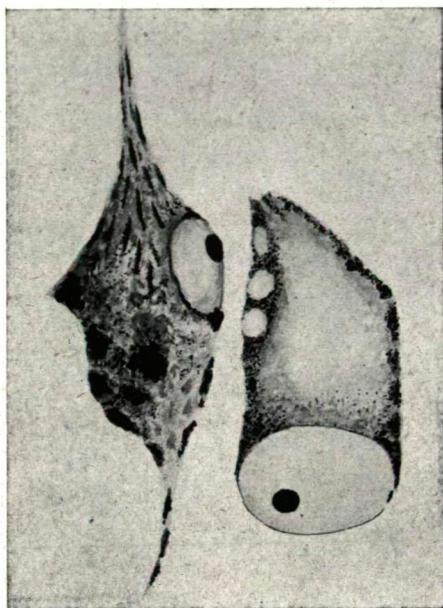


Abb. 49. In der Area *TA* des Temporallappens ist die Rindenstruktur verhältnismäßig gut erhalten. — Die vordere Zentralwindung (*FA*) ist bezüglich der Schichtenanordnung weitgehend intakt.

heit vorkommen. Diese sind die *Zellschwellung*, sichtbar im *Nissl-Präparat*, und das Entstehen sog. *argentophiler Körper* in der Ganglienzelle, welche im Imprägnationspräparat erkennbar sind. Die Ganglienzellschwellung hat als erster *Mingazzini* (1902) beobachtet (Abb. 17 u. 50). In den geschwollenen Ganglienzellen konnten *Mingazzini* u. a. mitunter kugelige Gebilde

finden, welche sie für Pigment hielten. Diese erreichen mitunter enorme Größe.

Die andere charakteristische Ganglienzellveränderung besteht im Erscheinen der sog. *argentophilen Kugeln*, wie sie nach *Alzheimer*, der sie als erster beschrieben hat, genannt werden (Abb. 51). *Altman* erwähnt außerdem auch eine eigen-



a

b

Abb. 50. *Picksche Krankheit*. Atrophie des Frontallappens. *Broca'sche Gegend*. *a* mittelgroße geblähte Nervenzelle mit tiefblau gefärbten Klumpen und seitlich verlagertem Kern. *b* Schwellungsform aus der *Lam. multiformis*. Die Nisslschollen sind nur an der Peripherie der Zelle erhalten. Nissl-Bild (Nach *H. Richter*).

artige *Fibrillenverklumpung* (Abb. 58 *a*), welche an die *Alzheimersche Fibrillenveränderung* erinnert.

Die Beziehung der *Zellschwellung* und der *argentophilen Kugeln* zueinander ist noch nicht völlig geklärt. *V. Braunnühl* meint mit Recht, daß in Fällen, bei denen *argentophile Kugeln* vorkommen, auch die *Zellschwellung* ausgesprochen sein muß. *Van der Heide* erwähnt, daß das Vorhandensein der *argentophilen Kugeln* bei kaum einem Drittel der in der

Literatur dargelegten Fälle vermerkt wird. Er selbst sah unter seinen 5 eigenen Beobachtungen nur in einem Falle diese charakteristische Zelldegenerationsform. Merkwürdigerweise finden sich geschwollene Zellen in den am schwersten atrophischen Gebieten in geringerer Anzahl als in den mittelschwer oder geringfügig ergriffenen.

Die *Achsenzylinder* sind in den erkrankten Rindenbezirken an Zahl stark verringert, und die noch vorhandenen zeigen

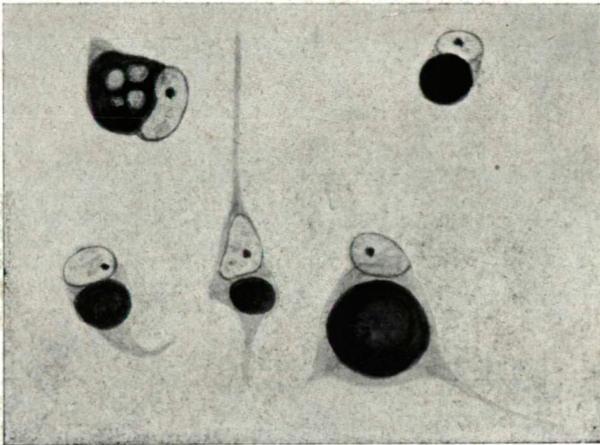


Abb. 51. Nervenzellen mit argentophilen Kugeln bei *Pickscher* Krankheit (Nach *Alzheimer*).

Aufsplitterung, Schängelungen. In verschiedenem Grade sind auch die Markscheiden krankhaft verändert; man sieht spindeelige Auftreibungen, Varicositäten und scholligen Zerfall (*Mingazzini*, 1902). In erster Linie schwindet die tangentielle und supraradiäre Faserung (*Mingazzini*, *Onari* und *Spatz*), später aber werden auch die radiären Fasern und die tieferen Anteile der Marksubstanz rarefiziert (*Richter*, *Kufs*; Abb. 52).

Bei den reinen Fällen der *Pickschen* Atrophie fehlt die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung. In den wenigen Fällen, in denen man sie auffinden konnte (*Horn* und *Stengel*, *Liebers*, *Moyano*, *Pasqualini*), erscheint der Verdacht gerechtfertigt, daß es sich um eine *Alzheimersche* Krankheit gehandelt hat. In der Mehrzahl der Fälle fehlen auch die senilen Drusen. Das Fehlen von Fibrillenveränderungen und der Plaques ist für

die histologische Diagnose mindestens ebenso wichtig, wie das Vorhandensein von Ganglienzellschwellungen und argentophilen Kugeln. Gelegentlich kommen allerdings Fälle vor, bei welchen in geringerer Anzahl Plaques nachweisbar sind, doch ist es bereits *Alzheimer* (1911) aufgefallen, daß trotz seiner Erwartung in den am schwersten erkrankten Gebieten ihm weder Plaques noch Fibrillenveränderungen zu Gesicht kamen.

Der Schwund der neuronalen Elemente wird teils von progressiven, teils von regressiven *Gliaveränderungen* begleitet.



Abb. 52. *Picksche Krankheit*. Sagittalschnitt aus der linken Hemisphäre. Markscheidenfärbung nach *Weigert-Pal*. Im Stirnlappen (*F*) ist die Rindensubstanz verschmälert und das Mark diffus gelichtet. Rarefizierung der Markfasern in der Insel und am Temporalpol. (Beobachtung von *H. Richter*).

Diese bestehen 1. in der Einverleibung lipoider bzw. pigmentartiger Substanzen, 2. in Proliferation, 3. in Faserbildung.

Die Veränderungen der *Mesenchymabkömmlinge* sind von geringerem Belang. Wenn arteriosklerotische Veränderungen überhaupt vorkommen, so bedeutet das lediglich ein zufälliges Zusammentreffen. *Kufs* war der erste, der um einzelne Gefäße der Rinden- und Marksubstanz Infiltrate sah. Diese faßt er aber als Ausdruck eines *Reparationsvorganges* im Sinne von *Spielmeyer*, *Ostertag* und *Scholz* auf, welche solche reparativen Entzündungen auch bei anderen heredodegenerativen

Krankheiten gefunden haben. *Sántha* stellte das Nissl- und Scharlachbild aus der degenerierten Seitenstrangpyramide bei amyotrophischer Lateralsklerose nebeneinander. Er wies auf diese Weise nach, daß am Nisslpräparat wie kleinzelliges Infiltrat aussehende Rundzellenanhäufung eigentlich aus gliogenen Gitter-, bzw. Körnchen-Zellen besteht.

Die *extracorticalen* Veränderungen kann man in primäre und sekundäre einteilen. Einer schon makroskopisch feststellbaren Atrophie des Striatum entspricht im histologischen Bilde ein schwerer Ausfall der *kleinen* Ganglienzellen mit Ersatzwucherung und Verfaserung der Glia (*Stief*). Doch sieht man in der Regel auch an den *großen* Zellen Zeichen des Schwundes. Alle diese Veränderungen erinnern sehr an den Befund der *Huntington'schen* Krankheit (*Onari* und *Spatz*, v. *Braunmühl*). Beachtenswert ist, daß v. *Braunmühl* in zwei Fällen die charakteristische Schwellung auch an den großen Striatumzellen sah. Im atrophischen Pallidum kann eine Vermehrung der Zellen vorgetäuscht werden, in manchen Fällen erkennt man auch hier Zellrarefikation und Gliawucherung. V. *Braunmühl* fand im Pallidum umschriebenen, sich auch auf die Nachbarschaft verbreitenden Markausfall. *Bonfiglio* beschrieb einen klinisch und anatomisch atypischen Fall, der besondere Beachtung verdient. Neben diffuser Atrophie leichten Grades der Großhirnhemisphären fand er eine ausgeprägte Atrophie der Basalganglien. Die *großen* Zellen sind fast im ganzen Bereich des Nucleus caudatus beinahe vollkommen verschwunden. Die *kleinen* Zellen sind zum Teil noch erhalten. Ähnliche Veränderungen fanden sich auch im Putamen, aber von geringerem Ausmaße. Die Ausfälle nahmen im Striatum oralwärts zu. Im Pallidum fand *Bonfiglio* beträchtliche Zellausfälle. Dagegen war die Cytoarchitektonik der Hirnrinde, abgesehen von einer geringen Verminderung der Nervenzellen der oberflächlichen Schichten (Lamina granularis ext., Lam. pyramidalis), gut erhalten. Senile Plaques und Alzheimersche Fibrillenveränderungen fehlten. Vorliegender Fall scheint die Vermutung v. *Braunmühls* zu bestätigen, wonach in manchen Fällen die Erkrankung des Striopallidum derjenigen der Rinde vorausgehen kann. *Bonfiglio* bezeichnet seinen Fall vorsichtig als „*umschriebene Atrophie der Basal-*

ganglien“, weil er keine betontere Atrophie in umschriebenen Arealen des Gehirnmantels fand. Weitere ähnliche Beobachtungen werden uns zeigen, ob wir berechtigt sind, neben den corticalen Hauptformen der Pickschen Krankheit auch eine Stammganglienform abzugrenzen.

Auch in der Substantia nigra wurde Ganglienzellschwelung beobachtet (*Stief, v. Braunmühl* u. a.). Dabei sieht man eine Verringerung des Pigments, Untergang von Ganglienzellen und Gliaproliferation (Vgl. Abb. 17).

Von krankhaften Veränderungen des Kleinhirns liest man nur selten; so von der Atrophie des Neocerebellum bei *Verhaart*, über Rarefication der *Purkinjezellen* bei *Lua* und über Vermehrung der *Bergmannschen Fasern* in der sonst intakten Rinde bei *Schmitz* und *Meyer*.

Die hypothalamische Gegend fand *Stief* intakt.

Während man einen Teil der erwähnten Veränderungen mit *Onari* und *Spatz* sowie *v. Braunmühl* als primär ansprechen kann, gibt es zweifellos auch sekundäre Veränderungen im Hirnstamm. Eine solche ist die hochgradige Atrophie des medialen und lateralen Sehhügelkernes (*Richter, Altman, Grünthal*). Mit dem Schwund der supragranulären Zellschichten hängt die wiederholt beobachtete Degeneration der fronto- bzw. temporo-pontinen Bahnen zusammen. Auf diese möchten wir deswegen besonders die Aufmerksamkeit lenken, weil in ihnen u. E. der systematische Charakter des Hirnprozesses zum Ausdruck kommt. Wenn dieser, wie es *v. Braunmühl* glaubt, nach Art der diffusen Sklerose primär in der Marksubstanz einsetzt, dann ist es unverständlich, weshalb in der Rinde die oberen Schichten früher erkranken.

Den anatomischen Befund der Pickschen Krankheit können wir im Folgenden zusammenfassen. Am Prozeß sind lediglich ektodermale Elemente beteiligt; die Veränderungen der mesodermalen sind teils sekundärer Natur, teils durch anderweitige ätiologische Faktoren bedingte Komplikationen¹.

¹ *Ferraro* und *Jervis* fanden in ihren Fällen umschriebene Zellausfälle, die sie sehr richtig als gefäßbedingte auffassen. Sie gehen aber wohl zu weit, wenn sie das Wesentliche des Prozesses deswegen in der Gefäßabhängigkeit des Neuronenunterganges erblicken.

Die Erkrankung der ektodermalen Elemente setzt in den Ganglienzellen oft in Form einer Schwellung und Ausbildung argentophiler Körper ein. Die fibrilläre Struktur kann verschwinden oder nach Abbröckelung verklumpen. *Alzheimer*-sche Fibrillenveränderungen und die *Redlich-Fischerschen* Drusen gehören nicht zum histologischen Bild der *Pickschen* Krankheit. Die Veränderungen der Markscheiden und Achsenzylinder gehen parallel mit dem Zelluntergang. Dieser läuft in der Rinde nach einem gewissen Plan ab. Zuerst werden die kleinen, dann auch die größeren Pyramidenzellen der 3. *Brodmannschen* Schicht ergriffen, im weiteren die 2. und 1. und zum Schluß die 5. und 6. Schicht. Die 4. Schicht widersteht lange dem Prozeß. Im allgemeinen erkranken am schwersten und am frühesten die supragranulären Schichten; eine Läsion der infragranulären weist auf längeres Bestehen bzw. auf die Schwere des Prozesses hin. Diese Reihenfolge im Befallensein der einzelnen Schichten entspricht dem eunomen Typ von *C. und O. Vogt*.

Im extrapyramidalen System ergreift die Krankheit in erster Linie das System der kleinen Striatumzellen, jedoch können auch an anderen Stellen Veränderungen nachweisbar sein. Die Systeme der Oblongata und des Rückenmarks zeigen keine primären Veränderungen. Die Veränderungen im Sehhügel und Kleinhirn lassen sich als transneuronalen Atrophien deuten, entstanden infolge des Ausfalles der cortico-thalamischen bzw. der cortico-pontinen Bahnen.

Die neuronalen und tektonischen Störungen zeigen eine areale Ausbreitung, wie aus einem Vergleich der zerstörten und der verschonten Gebiete hervorgeht. Schon die ersten Autoren der lobären Atrophie haben betont, daß die Zentralwindungen, das obere Parietalläppchen, der Okzipitalpol, einzelne Teile der unteren Stirnwindung, die obere Stirnwindung, bzw. das *Wernickesche* Feld, die *Heschlschen* Querwindungen unversehrt bleiben. Andererseits hat jeder Typ der Atrophie ein charakteristisches Zentrum, von dem der Prozeß nach den übrigen Teilen fortschreitet. Dieses Zentrum ist am Stirnlappen die Konvexität oder die orbitale Fläche des polaren Teils. Die Erkrankung des Schläfenlappens kommt auch durch eine hochgradige Atrophie des polaren Abschnittes zum Ausdruck,

mit der allerdings die Erkrankung der mittleren und unteren Schläfenwindung Schritt hält. Bei einer Erkrankung des Scheitellappens leidet der Lobulus parietalis inf. am meisten. Sehr interessant und charakteristisch ist das Verhalten der Insel. Ihr vorderer Teil erkrankt bei der frontalen, der hintere bei der temporalen Atrophie. Die parietale Atrophie kann die hintere Zentralwindung miteinbeziehen, während die Stirnhirnatrophie auf die vordere Zentralwindung übergreifen kann. In den Fällen von *Reich, Richter, v. Braunmühl* und *Lemke* fällt das Freibleiben des hinteren Drittels der oberen Stirnwindung auf. In früheren Stadien kann das hintere Drittel auch der übrigen Stirnwindungen verschont sein. Diese Abgrenzungstypen bzw. die Ausbreitung des Prozesses auf immer neue Rindenfelder spiegelt sich im klinischen Bild vom Anfang bis zum Abschluß des Prozesses wieder bis in das Stadium der Kontrakturen, der völligen Stummheit, der Wort- und Tontaubheit. *Stertz* redet mithin mit Recht von einem *systematischen* Charakter des klinischen Bildes. Wenn wir die einzelnen Phasen und das Endbild der Atrophie mit den *Brodmannschen* oder *Economoscenen* cytoarchitektonischen Karten vergleichen, so fällt uns dieses Übergreifen von Area auf Area auf. Die cytoarchitektonischen Grenzen der *Wernickeschen* Felder fallen z. B. mit der Grenze des gesunden und kranken Gebietes zusammen. Gleiches gilt für die Zentralwindungen und den Hinterhauptlappen (Abb. 53).

Die cytoarchitektonischen Grenzen haben aber mehrfache Bedeutung. Zunächst entsprechen sie den Grenzen *physiologisch* mit verschiedenen Funktionen betrauter Gebiete; in dieser Hinsicht genügt es, auf die bekannten arealen und tektonischen Unterschiede der Zentralwindungen und der primären Sinneszentren hinzuweisen. Ferner besteht zwischen den einzelnen Feldern auch in *ontogenetischer* Hinsicht ein Unterschied, wie es aus *Flechsigs* myelogenetischen Feststellungen hervorgeht. Die Grenzen der frühmarkreifen Gebiete *Flechsigs* stimmen bis zu einem gewissen Grade mit den cytoarchitektonischen überein. Schließlich besteht zwischen den früh- und spätmarkreif werdenden Rindenabschnitten auch in phylogenetischer Hinsicht ein tiefgreifender Unterschied insofern, als die spätmarkreifen Territorien in größter Ausdehnung und

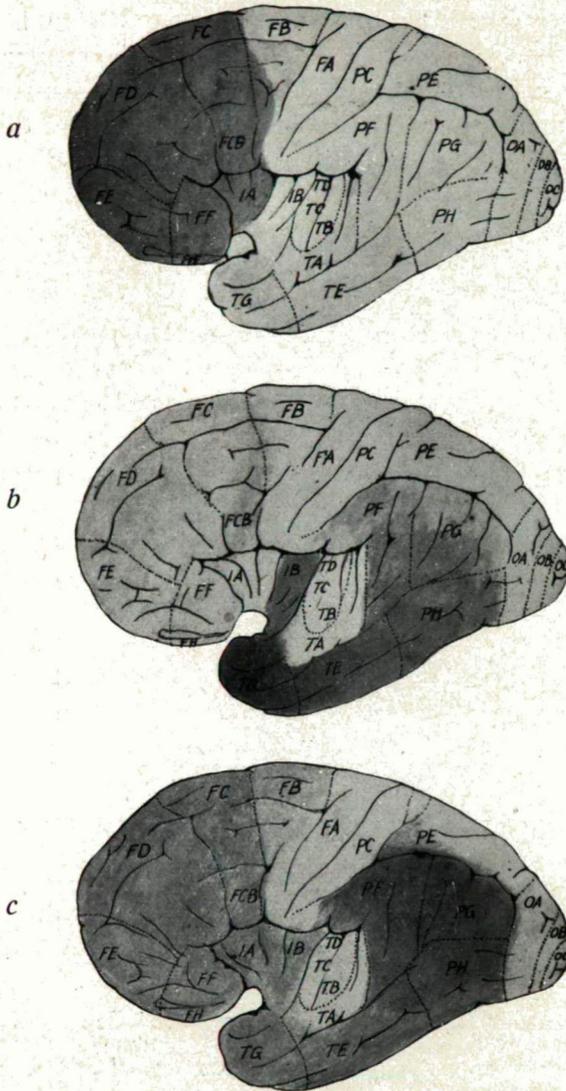


Abb. 53. Ausbreitung der umschriebenen frontalen (a), temporalen (b) und parietalen (c) Atrophie in ihrer Beziehung zu den Grenzen der *Economos*chen Rindenfelder. Die frühmarkreifen paläencephalen Gebiete bleiben in der Regel verschont (vgl. Abb. 54). Die Area *FB*, das vermeintliche Zentrum des aufrechten Stehens und Gehens, ist verhältnismäßig wenig ergriffen. Die Areae *OA*, *OB*, und *OC* des Okzipitallappens sind verschont. Die vordere (*FA*) und hintere (*PC*) Zentralwindung sowie die temporalen Felder *TA*, *TB*, *TC* und *TD* sind im allgemeinen nur wenig atrophisch.

reichster Gliederung nur bei den höheren Säugern bzw. nur beim Menschen vorhanden sind. Dieses Phänomen wurde von *v. Economo* als *progressive Cerebration* bezeichnet. Diese betrifft vor allem die polaren Teile des Stirn- und Schläfenlappens und gewisse Abschnitte des Scheitellappens. Gerade

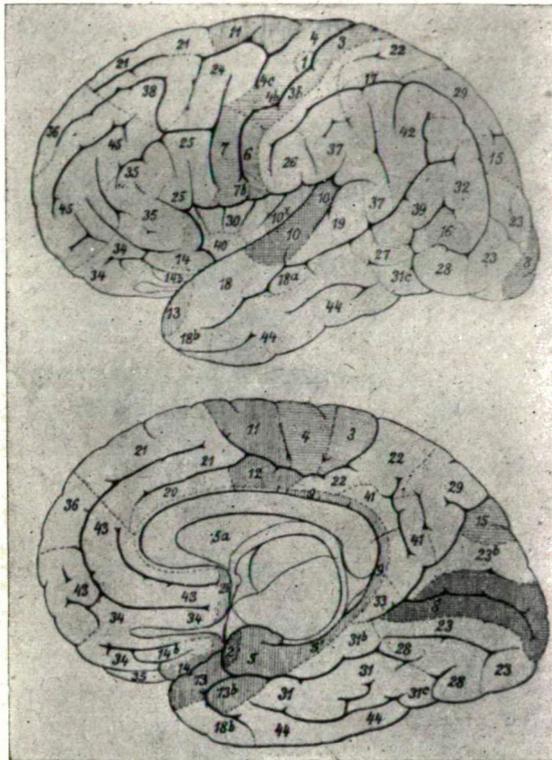


Abb. 54. Schema der Myelogenese der Großhirnrinde nach *Flechsig*. Die schraffierten Gebiete (1—16) entsprechen den *frühmarkreifen* primordialen Feldern. Unter den *spätmarkreifen* Territorien sind die Randgebiete der Assoziationszentren mit 18—40, deren zentrale Gebiete mit 41—45 bezeichnet.

diese durch die progressive Cerebration erlangten neencephalen Gebiete fallen der *Pickschen* Atrophie in erster Linie anheim, während die paläoencephalen Rindenabschnitte, wenn überhaupt, erst spät erkranken (Abb. 54).

Daß in erster Linie die ontogenetisch spätmarkreifen Gebiete zerstört werden, ist bereits *Pick* aufgefallen und er hat

betont, daß die Atrophie auf einer isolierten Erkrankung der *Flechsigschen* Assoziationszentren beruht. *Gans* sowie *Onari* und *Spatz* meinen mit Recht, daß der Prozeß die menschlichen Erwerbungen, die am meisten menschlichen Gebiete, ergreift. Dementsprechend gehen die für den Menschen charakteristischen Funktionen—Sprache, Handeln, Denken — verloren. Es werden gleichsam stufenweise die im Laufe der Onto- und Phylogenese erworbenen höheren Funktionen abgebaut. Allmählich schwinden alle psychischen und höheren motorischen Äußerungen, so daß zum Schluß nur noch primitive Reflexe — Saug-, Greif- und Schnappreflex—und sonstige für das vegetative Leben nötige Mechanismen erhalten bleiben. Dieser systematische Abbau von Hirnterritorien und ihrer Funktionen zog auch die Aufmerksamkeit anderer Autoren auf sich. *Gans* vergleicht die Blutversorgungsgebiete des Gehirns sowie die embryologischen bzw. cytoarchitektonischen Areale mit der Ausdehnung der *Pickschen* Atrophie und stellt fest, daß diese sich nicht aus Störungen der Gefäßversorgung ableiten läßt, wie es *Alzheimer* glaubte, sondern daß sie sich nach den Grenzen der spätmarkreifen Gebiete richtet.

Da es sich um den primären Untergang entwicklungsgehistorisch charakterisierter Rindenterritorien handelt, ist es verständlich, daß *Richter*, ein Schüler *Schaffers*, den Prozeß als heredodegenerativer Natur auffaßt. Es ist auch nicht daran zu zweifeln, daß die histologischen Kriterien der Heredodegeneration bei der *Pickschen* Atrophie gegeben sind: *die* *ektodermale Elektivität, die Lokalisation auf das Endhirn und innerhalb desselben eine elektive Erkrankung areal und tektonisch abgrenzbarer Gebiete. Diese Kriterien kennzeichnen nach Schaffer die endogen-systematischen Nervenleiden.*

Jedoch haben sich *Onari* und *Spatz* sowie *v. Braunmühl* dieser Auffassung nicht angeschlossen. *Onari* und *Spatz* erkennen zwar an, daß die Ausdehnung der *Pickschen* Atrophie nicht eine zufällige, sondern eine elektive ist und wenigstens in manchen Fällen den tektonischen, genetischen und funktionellen Systemen entspricht, betonen jedoch, daß die Systemgrenzen für die Prozeßausbreitung nicht absolut entscheidend sind.

Eine solche Zurückhaltung ist zweifellos am Platze, steht

aber nicht im Widerspruch mit den anatomischen Kriterien der Heredodegeneration. Es erkrankten nämlich in *bestimmter* Reihenfolge solche Rindenareale bzw. in diesen solche Zellschichten, welche teils assoziative, teils projektive Funktion haben. Man muß mithin auch damit rechnen, daß die Vernichtung dieser Rindenschichten möglicherweise eine Atrophie jener Neurone herbeiführt, welche mit den von ihnen ausgehenden Axonen in Articulation und funktioneller Zuordnung stehen. Die Existenz solcher transneuronalen Atrophien wird von niemandem angezweifelt. Kompliziert wird die Sache noch dadurch, daß auch das vorgeschaltete Neuron atrophieren kann (retrograde Atrophie).

Wenn man die charakteristischen Veränderungen, wie z. B. die Ganglienzellschwellung und die argentophilen Kugeln auch außerhalb der frühmarkreifen Rindenterritorien auffinden könnte, so wäre es natürlich gekünstelt, hierfür eine andere Erklärung zu suchen als die Progression des Grundprozesses auf diese Gebiete. Immerhin stünde auch eine solche Progression in keinem Gegensatz zu der Annahme einer heredodegenerativen Krankheit. Entscheidend sind die Frühphasen und die Anfangssymptome; diese weisen zweifellos darauf hin, daß die *Degeneration in den neencephalen Abschnitten der Rinde, d. h. in gut umschriebenen Regionen des Endhirns, beginnt*. Mehr können wir, solange wir die Verbindungen der Rindenschichten nicht eingehender kennen, von unserer Systematik nicht verlangen.

Hinsichtlich des *Zeitpunktes des Krankheitsbeginns* sind jene Fälle entscheidend, bei denen die Abiotrophie der Degeneration verfallenden Systeme vor dem Senium einsetzt, so daß der zeitliche Unterschied zwischen physiologischer Involution und der Abiotrophie der betreffenden Hirnteile evtl. mehrere Jahrzehnte beträgt. Wenn eine Abtrennung der Gruppe der präsenilen Demenzen bereits seit langem für notwendig erachtet wurde, so muß wieder auf Grund unserer heutigen Kenntnisse die *Picksche* Krankheit auch aus dieser Gruppe herausgehoben werden. Hierzu hat den ersten Versuch *Reich* (1905) gemacht. Wenn wir vom Frühfalle von *Probst*, bei dem die Krankheit im Alter von 21 Jahren begann, absehen, so ermöglicht uns heutzutage die Kenntnis der Früh-

symptome und die Möglichkeit einer Differentialdiagnose gegenüber der progressiven Paralyse auch bei jungen Individuen mit ziemlicher Sicherheit die Diagnose. In einem anatomisch untersuchten Fall *v. Braunnühls* reicht der Krankheitsbeginn auf das Alter von 31 Jahren zurück. *Rosenfeld* und *Grünthal* (1931) beobachteten einen Krankheitsbeginn mit 38, *Springlová* mit 40 Jahren. *Richters* Kranke zeigte mit 42 Jahren bereits einen Mutazismus und Initiativlosigkeit, die ja erst dann auftreten, wenn der Prozeß bereits ziemlich ausgebreitet ist. *Guillain*, *Betrand* und *Mollaret* sahen in einem Falle die ersten Krankheitszeichen im 24. Lebensjahr auftreten.

Die angeführten Beobachtungen beweisen also, daß die *Picksche* Krankheit weder an das Senium, noch an das Präsenium gebunden ist.

Von entscheidender Bedeutung ist die Beobachtung *Grünthals* (1930), in der ein Geschwisterpaar ungefähr in gleichem Alter und unter gleichen Symptomen erkrankte. Diese durch Homochronie und Homotypie besonders charakterisierten Fälle sind deswegen wichtig, weil sie die erste genaue anatomisch-klinische Bestätigung des familiären Vorkommens der *Pickschen* Krankheit darbieten. *V. Braunnühl* und *Leonhard* (1934) haben zwei Schwester, die im Alter von 29 und 31 Jahren erkrankten, einer genauen klinischen und anatomischen Untersuchung unterziehen können. Die Mutter dieser beiden litt seit dem 36. Lebensjahr an einer „ruhig“ verlaufenden Geisteskrankheit; es ist sehr wahrscheinlich, daß diese ebenfalls eine *Picksche* Krankheit war.

Richter erkannte als erster auf Grund anatomischer Kriterien den endogenen Charakter der *Pickschen* Krankheit und wies sie den Heredodegenerationen zu. Die späteren Untersuchungen erbrachten weitere Anhaltspunkte für diese Auffassung (*Gans*, *Scholz*, *Sertz*, *Braunnühl*, *Entres*, *Grünthal*, *Schmitz* und *Meyer*, *Robertson*, *Haškovec* u. a.).

Wenn wir auch sichere Schlüsse bezüglich des Erbganges aus den z. Z. bekannten Angaben noch nicht ziehen können, so haben doch die erbpathologischen Untersuchungen, die zuerst aus dem *anatomischen Bild abgeleitete* Auffassung bestätigt, daß die *Picksche* Krankheit heredodegenerativer Natur ist,

und sie haben auch Anhaltspunkte dafür ergeben, daß sie eine selbständige Krankheitseinheit mit eigenem Erbgang ist.

3. Die senile und die Alzheimersche Demenz.

Klinische Beobachtungen machten es bereits seit langem notwendig, gewisse symptomatologisch eigenartige Krankheitsformen, welche früher zur senilen Demenz gezählt wurden, von dieser abzutrennen. Wenn die arteriosklerotische Demenz einmal auf Grund der genaueren Kenntnis der gefäßabhängigen Gehirnveränderungen, zum andern durch das Fehlen der charakteristischen histologischen Zeichen der senilen Demenz schon früher abgesondert werden konnte (*Binswanger, Alzheimer, Simchowicz* u. a.), so erschien eine Abgrenzung der atypischen Formen von der einfachen senilen Demenz in zwei weiteren Richtungen notwendig.

Auf der *einen Seite* drängte die verhältnismäßig geringe Ausprägung eines an sich charakteristischen Symptomenbildes bei geringer Progressionsneigung zur Aufstellung gewisser oligosymptomatischer Formen. Diese gehören in den Rahmen der *Presbyophrenie*.

Wenn *O. Fischers* Bestreben, die *Presbyophrenie von den übrigen Involutiondemenzen auf Grund des anatomischen Bildes zu trennen*, auch *gescheitert* ist, steht doch so viel fest, daß das Krankheitsbild existiert und sich durch seine charakteristischen Symptome — durch das Erhaltenbleiben der Persönlichkeit, die relative Koordiniertheit des Gedankenablaufs und die auffallende Lebhaftigkeit — von der einfachen senilen Demenz unterscheiden läßt.

In der Lokalisation und geringeren Intensität des Prozesses sucht die symptomatologische Begründung der *Presbyophrenie Oseki* (1924), der in seinem Fall eine mehr umschriebene herdartige Ausbreitung des senilen Gewebsprozesses als bei der senilen Demenz fand.

Die Abtrennung einer *zweiten atypischen Gruppe* von der einfachen senilen Demenz wurde durch die besondere Intensität der einzelnen Symptome, durch die verhältnismäßig schnelle Ausbildung des Prozesses und durch das Auftreten der Krankheit in ungewöhnlich frühem Alter notwendig. Diese

Form ist die *Alzheimersche* Demenz. Nach *Kraepelin* würden gegen die Annahme, daß es sich um eine besonders schwere Form der senilen Demenz handelte — woran ja das anatomische Bild denken ließe —, der frühe Beginn, mitunter bereits in den vierziger Jahren, sprechen.

Die größten klassifikatorischen Schwierigkeiten ergeben sich, wenn die progressive Verblödung bereits vor den vierziger Jahren anfängt, wie im Falle *Schnitzlers* (1911) um das 33., im Falle *Barretts* (1913) im 31. Lebensjahr. *Löwenberg* und *Rotschild* (1931) beschrieben einen Fall, bei welchem der Prozeß im Alter von 37 Jahren ziemlich akut einsetzte und später eine Remission zeigte; histologisch fanden sich nur sog. senile Plaques ohne *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen. Am eigenartigsten ist der Fall von *Malamud* und *Löwenberg* (1929), bei dem die Demenz bereits im Alter von 15 Jahren sich zu entwickeln begonnen hatte und mit Remissionen fortgeschritten war; der Tod erfolgte im Alter von 24 Jahren. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß in diesen Frühfällen das Symptomenbild in vieler Hinsicht nicht die von *Kraepelin* betonte „familiäre Ähnlichkeit“ aufweist; dies läßt daran denken, daß hier als auslösendes Moment des sonst ähnlichen und charakteristischen Prozesses irgendeine toxische Einwirkung, innersekretorische Störung oder Stoffwechselkrankheit in Frage kommt. Allerdings gibt uns auch die Tatsache zu denken, daß solche exo- oder endogene Noxen sehr oft vorkommen, ohne die Ausbildung eines Verblödungsprozesses in Gang zu bringen.

Kompliziert wird die Frage dadurch, daß die anatomischen Untersuchungen eindeutige und die einzelnen sog. involutiven Krankheitsformen kennzeichnende Merkmale bisher nicht ergeben haben. Man kann sagen, daß die Trennung der *Alzheimerschen* Krankheit von der senilen Demenz trotz der klinischen Unterschiede gerade durch die anatomische *Übereinstimmung* erschwert wurde. *Alzheimer* selbst betrachtete die nach ihm benannte Psychose auch nicht als eine Krankheitseinheit sondern als eine atypische Form der senilen Demenz. Das Problem wurde dadurch verwickelt, daß die „senilen“ *Veränderungen* einmal bei symptomatologisch gut umschriebenen anderweitigen Krankheitsformen, sodann auch im Laufe der physiologischen Involution, ja auch im jüngeren

Alter vorhanden sein können, und nicht unbedingt psychische Ausfälle herbeizuführen brauchen. So fließen die anatomischen Bilder der physiologischen Involution, der senilen Demenz, der *Alzheimerschen* Krankheit und der schwer rubrizierbaren Frühdemenzformen bis zu den eigenartigen Fällen ineinander, in denen die sog. senilen Hirnveränderungen in jungem Alter bei intakter Psyche aufgefunden werden konnten.

Neuerdings hat *Gellerstedt* (1933) an den Gehirnen von 50 geistig normalen Individuen im Alter von über 65 Jahren eingehende Untersuchungen ausgeführt, welche bei späteren Forschungen als Grundlage des Vergleiches dienen können.

Die Symptomatologie der *Alzheimerschen* atypischen Demenz kann folgendermaßen zusammengefaßt werden. Den anfänglichen 1. einfachen mnestisch-associativen Störungen schließen sich bald 2. agnostische, aphasische, akinetische oder hyperkinetische Herdsymptome an und 3. gehen am Ende beinahe alle Großhirnfunktionen verloren, so daß nur noch gewisse primitive Mechanismen und Reflexe erhalten bleiben. Alle diese Symptome bilden sich oft innerhalb weniger Jahre aus. So hielt in den Fällen *Grünthals* der leichte und mittelschwere Zustand $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Jahre an. Für die schweren Fälle berichtet *Grünthal* von einer Dauer von 1, 3, 5, 8 und 13 Jahren. Doch kommt es vor, daß der Prozeß in der mittelschweren Phase längere Zeit stehen bleibt, wie im Fall 3 *Grünthals*, bei dem das Krankheitsbild 20 Jahre stationär war.

Aus der Reihe der Involutiondemenzen läßt sich also eine atypische Krankheitsform auf Grund ihrer besonderen Schwere und des Auftretens von Herdsymptomen herausheben; sie ist nach ihrem ersten Autor als *Alzheimersche* Krankheit bekannt.

Bei der *anatomischen Untersuchung* ist es am zweckmäßigsten, von den pathologischen Veränderungen der einfachen senilen Demenz auszugehen und mit diesen auf der einen Seite das anatomische Substrat der *Alzheimerschen* Demenz, auf der anderen Seite jenes der ohne Demenz einhergehenden Gehirninvolution in Parallele zu setzen. Erst danach kann die Frage nach den klinischen und anatomischen Zeichen der Endogenität erörtert werden. Die Entscheidung dieser Frage stößt auf sehr erhebliche Schwierigkeiten, da die involutionsbedingten biologischen und anatomischen Veränderun-

gen der übrigen Organe und Gewebselemente notwendigerweise auch nicht ohne Einfluß auf das Gehirn sind. Infolgedessen begegnen wir an allen Bestandteilen des Zentralnervensystems mannigfachen Veränderungen, für deren Großteil die auslösenden Ursachen bislang ungeklärt sind. Bei vielen können wir nicht sagen, ob sie Folge der Involution des Gefäßsystems, der endokrinen Organe bzw. des allgemeinen Stoffwechsels sind, oder ob sie eine primäre Eigenveränderung des Zentralnervensystems darstellen.

Eine sich auf das ganze Gehirn erstreckende Atrophie, die sowohl die Rinden-, als auch die Marksubstanz betrifft, findet sich bei jedem hochbetagten Individuum, auch wenn es nicht die geringsten Zeichen geistigen Verfalls gezeigt hat. Die Atrophie des *senil-dementen Gehirns* ist aber nicht gleichmäßig, sondern gegen den Frontalpol am ausgeprägtesten, und gegen den Okzipitalpol am leichtesten. Allerdings zeigen in einzelnen Fällen der Scheitel- oder Schläfenlappen, ja gelegentlich die Zentralwindungen eine stärkere Atrophie, obwohl *im allgemeinen* letztere und der Hinterhauptlappen am wenigsten betroffen sind. Doch kehrt der gleiche Typ der Atrophie am Gehirn *geistesgesunder Greise* wieder. Auch die Stammganglien werden kleiner (*Critchley, Demange*). Der innere Hydrocephalus ist eine bekannte Begleiterscheinung der senilen Atrophie.

Anders bei der *Alzheimerschen* Demenz. Hier ist die Atrophie oft sehr hochgradig, und sie prägt sich nicht selten in einzelnen Lappen besonders aus. Leider wurde von diesem Gesichtspunkt aus das Material bislang nicht systematisch gesammelt. Es ist zwar wahrscheinlich, daß man in den Frühfällen eine ausgesprochene Atrophie nicht finden wird (Fall 5 von *Grünthal*), doch gibt es zweifellos keine vollentwickelten Fälle ohne deutliche und *dysproportionell verteilte Gehirn-atrophie*. Die Verteilung kann an sich verschieden sein. Bereits *Alzheimer* hat auf die deutliche Verschonung der Zentralwindungen und des Hinterhauptlappens bei stärkerem Ergriffensein des Stirn-, Schläfen- und Scheitellappens aufmerksam gemacht. Die stärkste Atrophie zeigt bald der Scheitel- (Abb. 55) (*Frey, Kehrer, Schottky*), bald der Schläfenlappen (*Creutzfeldt*, Fall 2 von *Lua*). In wieder anderen Fällen fällt eine starke Atrophie der Okzipitalwindungen auf (*Grünthal*,

Horn und Stengel). Im Fall von *Divry, J. Ley* und *Titeca* war die Atrophie des Stirnhirns so hochgradig, daß das makroskopische Bild an die *Picksche* Atrophie erinnerte. Im Fall *Bielschowskys* waren die Orbitalwindungen am stärksten befallen. Auch der innere Hydrocephalus bzw. die Schrumpfung der zentralen Ganglien kann einen hohen Grad erreichen (Abb. 56).

Bezüglich der *Histopathologie* gehen die Deutungen trotz vieler übereinstimmenden Befunde noch sehr auseinander.

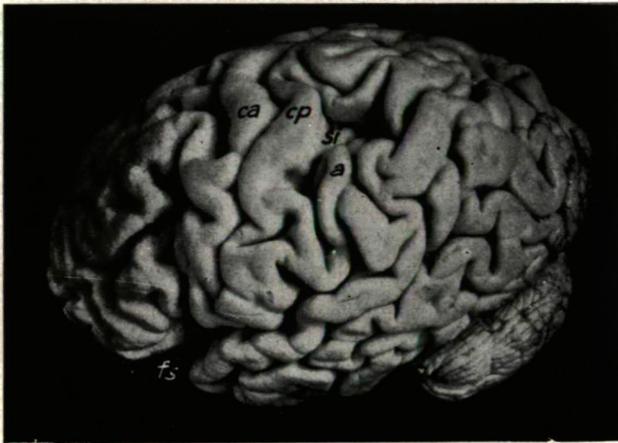


Abb. 55. *Alzheimersche* Krankheit. Die vordere (*ca*) und hintere (*cp*) Zentralwindung, sowie der Okzipitallappen sind verhältnismäßig verschont. Die Windungen des Stirn-, Schläfen und Scheitellappens sind atrophisch. Die Fissura Sylvii (*fs*) und Sulcus interparietalis (*si*) sind klaffend. Besonders stark erkrankt ist der Gyrus angularis (*a*).

Was die Veränderungen der mesodermalen Abkömmlinge — Hirnhäute und Gefäße — betrifft, so finden sich keine Abweichungen zwischen normalem Senium sowie seniler und *Alzheimerscher* Demenz. Eine Verdickung der Häute läßt sich bereits makroskopisch feststellen. Die Übergänge zwischen normalem und pathologischem Zustand sind fließend (*Simchowicz*). *Gellerstedt* fand bei 82 % der Gehirne hochbetagter Menschen, die keine geistigen Ausfälle zeigten, eine Hirnhautverdickung verschiedenen Grades. Nach *Gellerstedt* geht diese nicht mit den eventuell vorhandenen arteriosklerotischen Veränderungen, sondern mit der Atrophie des darunter liegenden Hirngewebes parallel. Die Veränderungen der Hirnhäute sind somit, soweit

sie nicht Teilerscheinungen der allgemeinen Involution des Organismus sind, als Folgen der Gehirnveränderungen aufzufassen. Hinsichtlich der Veränderungen der Gefäße möchten wir hervorheben einerseits, daß sie sich mit der allgemeinen Involution

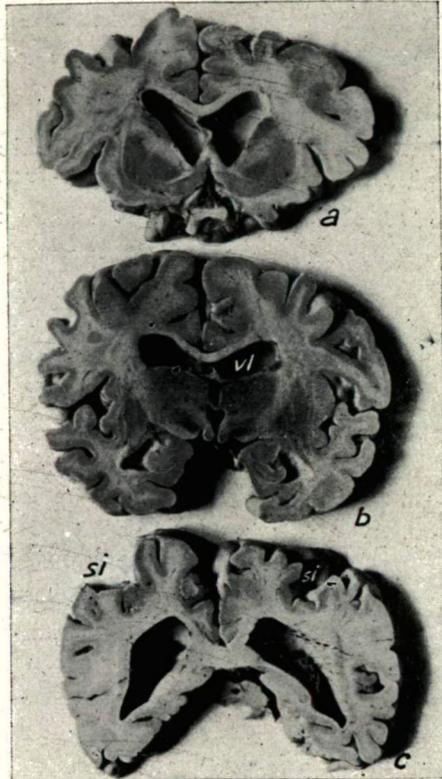


Abb. 56. *Alzheimersche Krankheit.* An den Frontalscheiben ist die Erweiterung der Seitenkammern (*vl*) gut sichtbar. Das Rindengrau ist überall verschmälert. Es fallen ferner auf: auf der Scheibe *a* die Abplattung des Schweißkernkopfes, auf *b* die starke Verschmälerng des Balkens, auf *c* das Klaffen der Interparietalfurche (*si*) beiderseits.

des Gefäßsystems in Zusammenhang bringen lassen, andererseits, daß vom Gefäßsystem abhängige Parenchymveränderungen keineswegs zum charakteristischen Bild der senilen oder der *Alzheimerschen* Demenz gehören. Da die Arteriosklerose eine von konstitutionellen Faktoren abhängige Altersverände-

rung des Gefäßsystems ist, so kann es nicht wundernehmen, daß in manchen Fällen neben den Involutionsveränderungen des Nervengewebes auch eine Erkrankung des Gefäßsystems und von dieser abhängige Gewebsschädigungen zu finden sind. Es ist auch verständlich, daß diese unter Umständen die klinischen Symptome der *Alzheimerschen* Krankheit oder der Presbyophrenie hervorrufen können (*Weimann, Runge*).

Die Altersveränderungen der Gefäße sind hauptsächlich *regressiver Natur* (*Alzheimer, Simchowicz, Fuller, Löwenberg*) und bestehen in einer Schrumpfung der Wandschichten, Pyknose der Kerne, Atrophie, Verfettung und Degeneration der Muscularis. Die *Elastica* kann anschwellen und körnig zerfallen. Die *hyaline Degeneration* ist keine senile Veränderung (*Spielmeier, Simchowicz*). Die *progressiven* Gefäßveränderungen treten als Reaktions- bzw. Restitutionsprozeß meist dort auf, wo das Nervengewebe in stärkerem Grade zerstört wird (*Perusini*). Die bindegewebigen Elemente können proliferative Veränderungen erleiden, wodurch die Arterio- und Kapillarfibrose zustande kommt. Diese Veränderungen lassen sich auch zweifellos im normalen Senium auffinden (*Gellerstedt*). Es kommen Gefäßkönvolute zustande, was *Cerletti* auf die Proportionsverschiebung zwischen Gefäßlänge und Parenchymvolumen zurückführt, welche durch die Atrophie des letzteren zustande kommt. *Gellerstedt* erklärt die Entstehung der in einigen Fällen nachweisbaren Infiltrate der Gefäßwände und der Hirnhäute durch den Reiz, welchen die Abbauprodukte auslösen.

Nach obigem erscheint uns der Schluß gerechtfertigt, daß die Gefäßveränderungen höchstens den senilen Hirnprozeß zu beschleunigen und die klinischen Symptome zu erschweren, jedoch nicht zu verursachen vermögen.

Die pathologischen Veränderungen des *Nervengewebes* beobachtet man teils an den Ganglienzellen und deren Fortsätzen, also intrazellulär, teils extrazellulär. Ferner ist sowohl an der normalen als auch an der pathologischen Involution die *Glia* beteiligt. Besonders zwei Befunde haben die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen: die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung und die sog. senilen Plaques. Diese wurden als sichere Zeichen des senilen Gewebsschwundes aufgefaßt.

Mithin ist es unsere Aufgabe, die Eigenarten des Wesens

und der topographischen Verteilung des Prozesses zu suchen und auf deren Grund zu entscheiden, ob die senile und die *Alzheimersche* Demenz hinsichtlich ihres anatomischen Substrats vom normalen Senium abweichend charakterisiert sind.

Die Veränderungen der *Ganglienzellen* bestehen einmal in einer Auflösung oder Degeneration der normalen histologischen Struktur, zum andern in der Ablagerung pathologischer Stoffe im Zelleib.

Das Verschwinden der Nissl-Schollen, die *Chromolyse*, kommt zwar häufig vor, ist aber bekanntlich für die senile Demenz nicht kennzeichnend. Die einfache *Ganglienzellatrophie* sowie die *Pigmentatrophie* gehören eher zu den charakteristischen Veränderungen beim senilen Hirnprozeß. Lipoide Stoffe häufen sich bekanntlich in den Ganglienzellen bei den verschiedensten endo- und exogenen Prozessen oft an; gewisse Zellgruppen können auch normalerweise lipoide Stoffe enthalten. *Simchowicz* fand in der Rinde von Senil-Dementen überhaupt keine Ganglienzellen ohne Fettkörnchen. Im allgemeinen ist die Verfettung dort am stärksten, wo auch die übrigen senilen Veränderungen am meisten ausgeprägt sind. Am fettreichsten sind mithin die Ganglienzellen der Stirnrinde und des Ammonsornes, während die der Zentralwindungen und der Okzipitalrinde verhältnismäßig wenig Fettröpfchen enthalten. *Gellerstedt* unterscheidet auf Grund seiner Untersuchungen bezüglich des normalen Seniums zwei Grade der Verfettung. Beim ersten füllen die Lipoidstoffe mindestens die Hälfte des Zelleibs aus, beim zweiten verfällt ein noch größerer Teil der Zelle der Verfettung. Unter 50 Fällen fand *Gellerstedt* keinen einzigen, in dem die Lipoidfüllung weniger als ein Drittel des Gesamtvolumens der Zelle betraf. Auch *Gellerstedt* fand die Zentralwindungen und die Okzipitalrinde am meisten verschont. Er kommt zu dem Schluß, daß größere Unterschiede hinsichtlich des Lipoidgehaltes der Ganglienzellen zwischen normalen Greisen und Senil-Dementen wohl kaum bestehen. Die ausgedehnte Lipoidanhäufung in den Ganglienzellen ist mithin nicht mit einer Geisteskrankheit in Zusammenhang zu bringen; sie ist nur Folge physikalisch-chemischer Veränderungen, die der Involutionvorgang mit sich bringt.

Es ist noch zu erwähnen, daß die *einfache Zellatrophie* (*Spielmeier*) sowohl beim normalen Altern als auch bei der senilen Demenz häufig vorkommt. Die meisten atrophischen Zellen finden sich in der Rinde (*Gellerstedt*). Eine auffallende Resistenz der Atrophie gegenüber zeigt im normalen Senium die Okzipitalrinde, besonders die Calcarinaformation (*Gellerstedt*).

Ein charakteristischer Befund ist die von *Alzheimer* entdeckte *granulo-vakuoläre Zelldegeneration*, bei der im *Alzhei-*

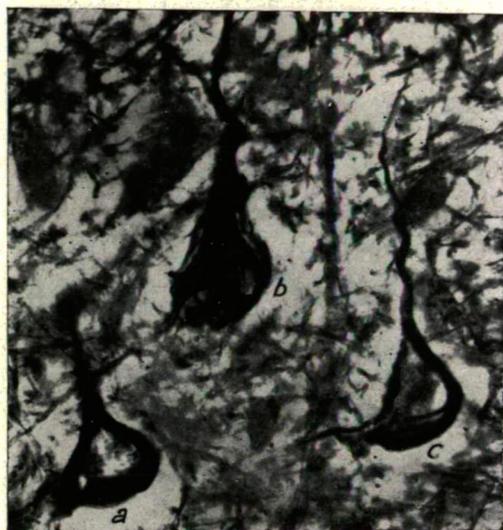


Abb. 57. Senile Demenz. *Alzheimersche* Fibrillenerkrankung aus der Schicht IIIa der vorderen Zentralwindung. *a* die verklumpte argentophile Substanz umgibt ringförmig den Zellkern. *b* knäuelige Fibrillenverklumpung. *c* das vom Apikaldendrit herabziehende derbe Bündel legt sich schlingenförmig dem Zellkern an. *Bielschowskys* Silberverfahren.

mer-Mann-Präparat im Zellkörper in einzelnen Vakuolen liegende dunkle Körnchen zu finden sind („grobkörnige Degeneration“ von *Simchowicz*). Im *Bielschowsky*-Präparat sind die Körnchen schwarz imprägniert. Diese Zellveränderung wurde von *Bielschowsky* bei der *Alzheimerschen* Krankheit in der Fascia dentata in großer Anzahl gefunden. *Grünthal* sah sie nur in schweren Demenzfällen im breiten Band des Ammonshorns immer nur der einen Seite. *Gellerstedt* dagegen beobachtete die granulo-vakuoläre Degeneration im Ammonshorn

von normalen Greisen bei 20 unter 50 Fällen, und zwar hauptsächlich im *Sommerschen* Sektor (Vgl. Abb. 59 bei *d*).

Es ist interessant, daß *Bertrand* und *van Bogaert* diese Zellveränderung auch bei der *Charcotschen* Krankheit auffinden konnten. Aus all dem können wir schließen, daß die granulovakuoläre Zellerkrankung höchstens mit dem zellchemischen Vorgang der Involution in Zusammenhang zu bringen ist. Möglicherweise ist sie der Ausdruck eines Zerfalles und Tingerbarwerdens des *Golgi*-Apparates.

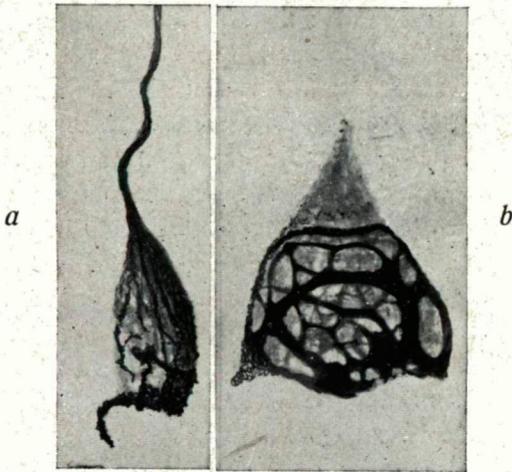


Abb. 58. *a* Fibrillenverdickung bei *Alzheimerscher* Demenz. *b* *Alzheimersche* Fibrillenerkrankung in einer Ganglienzelle des *Luysschen* Körpers bei seniler Demenz. Im Zellinnern ist ein aus stark verdickten Fibrillen bestehendes Knäuel sichtbar. *Bielschowskys* Silberverfahren.

Eine *zweite Gruppe* der degenerativen Veränderungen bei den senilen Prozessen betrifft den *Fibrillenapparat*. Die krankhaften Erscheinungen an der argentophilen Substanz der Ganglienzellen können wir in mehrere Formen einteilen: 1. *Alzheimersche* Fibrillenveränderung (grobfaserige, bzw. strähnige Degeneration der Ganglienzellen, *Bielschowsky*) (Abb. 57); 2. Fibrillenverklumpung von *Bielschowsky* und *Brodmann* (Abb. 58 *a*); 3. feinkörniger Zerfall der Fibrillen. 4. Verschwinden der argentophilen Substanz (Fibrillolyse). Als seltene Degenerationsformen der argentophilen Substanz der Nervenzellen möch-

ten wir noch das Erscheinen eines grobmaschigen argentophilen Gitters erwähnen. Das Bild ähnelt der hirudiformen Degeneration, die *Cajal* bei traumatischen Läsionen der Großhirnrinde beschrieben hat (Abb. 59 *a* und Abb. 161). Auch das sog. Stadium fusiforme der zerfallenden Neurofibrillen (Abb. 59 *c* und Abb. 160), kombiniert mit der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung und der granulo-vakuolären Degeneration, kommt gelegentlich zur Beobachtung. Alle diese Degenerationsformen konnte ich im schwer erkrankten Ammonshorn beobachten.¹

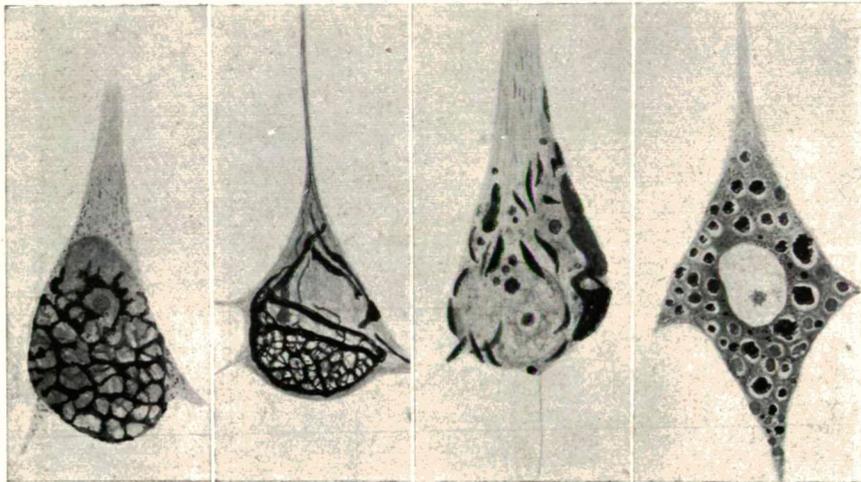


Abb. 59. Argentophile Degenerationsformen der Ganglienzellen. Senile Demenz. Ammonshorn. *a* grobmaschiges argentophiles Gitterwerk; in den Dendriten sind die Neurofibrillen verschwunden. *b* feinmaschiges Gitter am unteren Pol der Zelle. Vom apikalen Dendrit ziehen einige verdickte Fibrillen herunter. *c* spindelförmige Degeneration der Fibrillen. Am rechten Rand der Zelle liegt eine starke Fibrillenverdickung. Im Zelleib sind noch einige argentophile Kugeln zu sehen, die teilweise in Vakuolen liegen. *d* granulo-vakuoläre Degeneration. *Bielschowskys* Silberverfahren.

Schließlich können wir auch hyperchromatisch imprägnierbare Ganglienzellen finden. Die granulo-vakuoläre Degeneration (Abb. 59 *d*) betrifft nicht die Fibrillensubstanz, da bei ihr sonstige Zerfallsprodukte argentophil werden. Nur so ist es zu

¹ Über die letzteren Ganglienzellenveränderungen wird *Csermely* aus unserer Forschungsanstalt an anderer Stelle ausführlich berichten.

verstehen, daß sie in ein und derselben Ganglienzelle zusammen mit der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung (Abb. 59 c) vorkommen kann (*Gellerstedt*).

1. Die größte Bedeutung erlangte von den aufgezählten Formen die *Alzheimersche Fibrillenveränderung*, da sie bei der *Alzheimerschen* Krankheit typisch vorkommt. Doch hat es sich herausgestellt, daß man sie auch bei der einfachen senilen Demenz, ja auch bei geistesgesunden Hochbetagten (*Perusini, Constantini, Cerletti, Fuller, Ley, Grünthal* u. a.) auffinden kann. Überdies wurde sie auch bei andersartigen, mit dem Altern in keinerlei Zusammenhang stehenden Krankheiten, selbst bei jungen Individuen gesehen.

Kompliziert wurde das Problem noch dadurch, daß man eine eigenartige Verdickung der Fibrillen bei den verschiedensten Stoffwechsel-, toxischen und sonstigen Krankheiten nachweisen konnte; so bei Tieren, die mit neurotoxischem Serum behandelt wurden (*O. Rossi*), bei hungernden und stark abgekühlten Tieren (*Donaggio*), bei der Poliomyelitis (*Modena*), der asiatischen Cholera (*Michailow*), der experimentellen thyreopriven Kachexie (*Rasdolsky*), während des Winterschlafes (*Cajal* und *Tello*), bei der epidemischen Encephalitis (*Fényes, Hechst, Hallervorden*), in der Nachbarschaft alter Blutungen (*Fano*), bei experimentellen Hirnverletzungen (*Cajal, Miskolczy*). Gleich hier möchte ich aber hervorheben, daß die Fibrillenveränderungen bei diesen Krankheiten nicht immer dem charakteristischen Bild der *Alzheimerschen* Fibrillendegeneration entsprechen und es somit sehr wahrscheinlich ist, daß ihrem Zustandekommen trotz der mehr oder weniger ausgesprochenen morphologischen Ähnlichkeit sehr verschiedene chemische Vorgänge zugrunde liegen. Wir möchten nur darauf hinweisen, daß die Fibrillenveränderung im Winterschlaf ein reversibler Zustand ist, welcher durch Wecken bzw. Aufwärmen der Tiere zu jeglicher Zeit aufhört; dieses morphologische Bild entspricht also nur einer Ruhephase in der Biologie der Zelle. Demgegenüber ist die Fibrillendegeneration nach Trauma aller Wahrscheinlichkeit nach irreversibel und vielleicht Ausdruck einer Nekrobiose.

Bei der *Alzheimerschen* Krankheit kommt die Fibrillenveränderung in größter Anzahl in der Rinde, sowohl im

Iso-, als auch im Allokortex vor, und zwar am häufigsten dort, wo die Atrophie bereits makroskopisch auffällt. Die *Alzheimersche* oder die sonstige Fibrillenveränderung kann derartig ausgedehnt sein, daß man kaum Zellen mit normaler Fibrillenstruktur zu sehen bekommt.

Perusini konnte in 4 Fällen nur in der Rinde *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen antreffen. *Bielschowsky* fand in seinem Fall im Stirnlappen ungefähr $\frac{1}{4}$ aller Zellen, dagegen im Gyrus angularis nur einen geringeren Teil des Ganglienzellbestandes im Sinne der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung erkrankt. Gegen den Hinterhauptspol zu fanden sich wieder mehr kranke Zellen, vornehmlich in der Regio calcarina. Auch die Verteilung auf die einzelnen Schichten erwies sich ungleichmäßig; die inneren Schichten, insbesondere die tiefen Etagen der Lamina pyramidalis waren in höherem Grade erkrankt. Nach ihm bedeute das selbständige Vorkommen der Plaques einen leichteren, das Hinzutreten der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung einen stärkeren Grad der Erkrankung.

Einen interessanten Verteilungstyp zeigte *Freys* Fall, welcher mit schwerer Apraxie verlaufen war. In diesem enthielten die meisten Fibrillenveränderungen der Gyrus angularis und die Schläfenwindungen, während solche in der Okzipitalrinde nur in geringer Zahl vorhanden waren. Im Fall 1 von *Lua* fand sich die Veränderung in ziemlich gleichmäßiger Verteilung in der Rinde, hingegen in seinem zweiten Fall waren sowohl Fibrillenveränderungen als auch Plaques in größter Anzahl im Schläfen-, Stirn- und Scheitellappen, in geringster in den Zentralwindungen und Hinterhauptlappen.

Der erste, der an einem größeren Material von *Alzheimer*-Fällen vergleichende Untersuchungen ausführte, war *Grünthal* (1926). Er konnte ebenso wie *Bielschowsky* im allgemeinen bestätigen, daß Fibrillenveränderungen am zahlreichsten dort vorkommen, wo auch viele Plaques liegen. Doch entsprach in einem seiner schweren Fälle (Fall 12) die Zahl der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen der bei den andern schweren Fällen festgestellten, obwohl sich Plaques nur in geringer Zahl fanden. Interessant ist die Feststellung *Grünthals*, daß in manchen schweren Fällen an einzelnen Stellen der Rinde sich neben sehr vielen Plaques nur verhältnismäßig wenige

Alzheimersche Fibrillenveränderungen finden. Über ähnliches berichtete auch *Schottky*. In mittelschweren Fällen konnte *Grünthal* in manchen Rindenregionen die Fibrillenveränderung gar nicht antreffen, was bei den schweren Fällen nur in einem einzigen vorkam.

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß zum histologischen Bild der *Alzheimerschen* Demenz ein *ausgedehntes Vorkommen der Fibrillenveränderungen in der Rinde* eng hinzugehört.

In allgemeinen zeigt sich auch ein Parallelismus zwischen Anzahl der Fibrillenveränderungen und Schwere der klinischen Erscheinungen (*Grünthal*). Hinsichtlich der Lokalisation verdient die auffallende Verschonung gewisser Rindenabschnitte eine besondere Beachtung. So sind die Zentralwindungen im allgemeinen wenig erkrankt und die *Betz*-schen Zellen gänzlich frei (*Bielschowsky*, *Visser* und *Frets*). Eigenartigerweise bleibt der Okzipitallappen mitunter auffallend intakt, während er in anderen Fällen schwere Veränderungen aufweist (*Visser* und *Frets*). Jedenfalls entspricht den klinischen Herdsymptomen eine ungleichmäßige Verteilung der an sich allgemeinen Rindenveränderungen.

Es ist unsere nächste Aufgabe das *Vorkommen und die Verteilung der Alzheimerschen Fibrillenveränderung bei der senilen Demenz und bei geistesgesunden Greisen* zu prüfen.

In den mit Rindenveränderungen einhergehenden schweren Demenzfällen fand *Simchowicz* die Fibrillenveränderung in geringster Anzahl in der Okzipitalrinde und den Zentralwindungen, in größerer in der Stirn- und Schläfenrinde. Die oberen drei Schichten erwiesen sich stärker befallen als die unteren. Hingegen sah *Simchowicz* keine Fibrillenveränderung in den Stammganglien, im Kleinhirn und im Rückenmark. *Spielmejer* begegnete bei 10 unter 44 Fällen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung, *O. Fischer* in 17 % seiner Fälle, *Bonfiglio* in einem Drittel der von ihm untersuchten Fälle seniler Demenz, *Frigerio* bei 4 unter 10 Fällen, in welchen senile Plaques nachweisbar waren, *Rizzo* bei 11 unter 12 solchen Fällen. Dieser Autor führt seinen häufigen Befund auf die genaue Untersuchung zurück, insbesondere darauf, daß er dem Gyrus hippocampi eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat.

Der Gyrus hippocampi und das Ammonshorn sind die *wichtigsten Fundorte* der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung (*Simchowicz* u. a.). Dabei fehlt sie nach *Grünthal* im sog. resistenten Bandteil ständig. Mit Vorliebe kommt sie in den großen polymorphzelligen Glomeruli der Area uncinata vor, wo in schwereren Fällen jede einzelne Zelle erkrankt sein kann. Sie ist mitunter auch in den Zellen der Fascia dentata nachweisbar (*Simchowicz, Grünthal* u. a.).

Im Gegensatz zu *Simchowicz* stellte *Grünthal* fest, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung nicht nur in den schweren, sondern auch in den leichtesten Fällen — wenn auch nur in geringer Zahl — vorkommt. Durch einen Vergleich mit der *Alzheimerschen* Krankheit gelangte *Grünthal* zu dem Resultat, daß die Zahl der Fibrillenveränderungen bei *schwerer* seniler Demenz jener bei *mittelschwerer Alzheimerscher* Krankheit gleichkommt. Jedoch muß man beachten, daß *Grünthal* die mittelschweren *Alzheimerschen* Fälle mit *schweren* Fällen der senilen Demenz vergleicht. Stellen wir aber die *Frühfälle* beider Krankheiten einander gegenüber, so läßt sich feststellen, daß die Fibrillenveränderung bei solchen der senilen Demenz nur im temporalen Allokortex nachweisbar ist, dagegen selbst bei den bisher beobachteten frühesten Fällen der *Alzheimerschen* Krankheit allgemein verbreitet war. Natürlich gelangen Frühfälle letzterer Krankheit nur selten zur Untersuchung. Umso wertvoller sind *Flügels* Angaben, die er über die Untersuchung des intra vitam gewonnenen Punkts vom Frontalhirn dreier Fälle macht. In diesen präsenilen Fällen ermöglichte die histologische Untersuchung des Punkts die Frühdiagnose. Besonders charakteristisch war der Befund im Fall I, bei einem 54 jährigen Kranken. Der Prozeß war klinisch nur wenig ausgeprägt, trotzdem waren im Punkt neben Plaques in *großer Anzahl Alzheimersche* Fibrillenveränderungen zu finden.

Hieraus kann man schließen einmal, daß die *Alzheimersche* Krankheit mit *schwereren* anatomischen Veränderungen einsetzt als die senile Demenz, somit zwischen beiden Prozessen nicht nur hinsichtlich des zeitlichen Auftretens, sondern auch in Bezug auf die Intensität wesentliche Unterschiede bestehen, zum andern, daß zu der Zeit, wo die klinischen

Symptome ausgesprochener werden, die histologischen Veränderungen bereits eine ziemlich starke Intensität erreicht haben.

Es fragt sich nun, ob die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung auch bei geistesgesunden Greisen vorkommt. *Simchowicz*, *Marinesco* und *Minea*, *Kuczynski* haben bei hochbetagten geistig gesunden Individuen vergeblich nach Fibrillendegenerationen gesucht. *Gellerstedt* verarbeitete die Gehirne von 50 Greisen, die größtenteils durchschnittliche geistige Frische oder zum mindesten keine auffallenderen Zeichen des psychischen Verfalls zeigten. Er kam dabei zum überraschenden Resultat, daß die Fibrillenveränderung bei 41 Fällen, d. h. in 82 % nachweisbar war. Jedoch hebt *Gellerstedt* selbst hervor, daß sie nur in Ausnahmefällen auf größere Gebiete ausgebreitet war, ja er konnte sie in manchen Fällen nur vereinzelt nachweisen. Der Fundort war das Ammonshorn bzw. der Gyrus hippocampi, bis auf zwei Fälle, bei welchen *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen *nur im Hirnstamm* gesehen wurden. Viele erkrankte Zellen befanden sich im *Sommerschen* Sektor des Ammonshorns, ihr Vorkommen setzte scharf im resistenten Bandteil ab. Es ist sehr beachtenswert, daß im Isokortex die Fibrillenveränderung sich *nur in zwei Fällen* auffinden ließ. Die diffusen Veränderungen waren aber auch über diese Teile ziemlich verstreut.

Die Unterschiede, die hinsichtlich der Ausbreitung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung in der Großhirnrinde zwischen *Alzheimerscher* und seniler Demenz, sowie normalem Senium bestehen, können wir somit folgendermaßen zusammenfassen:

a) Das Vorkommen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung beschränkt sich bei geistesgesunden Greisen auf den basalen Allokortex. Im Isokortex kommt sie vereinzelt vor.

b) Bei der senilen Demenz kann außer dem Allokortex auch der Isokortex *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen aufweisen, jedoch entspricht deren Ausbreitung in den schweren senilen Demenz-Fällen mitunter derjenigen, wie sie bei den nur mittelschweren Fällen der *Alzheimerschen* Krankheit beobachtet wird.

c) In größter Zahl und in schwerster Form findet sich die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung bei der *Alzheimer-*

schen Krankheit und zwar reichlich auch in solchen Fällen, bei denen das klinische Bild erst dem Anfangsstadium entspricht.

Es ist wichtig zu wissen, daß das Vorhandensein der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung in der Rinde oder in sonstigen Stellen des Zentralnervensystem noch keine Geisteskrankheit voraussetzt. Die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung kann bei rein neurologischen Erkrankungen, ja, bei psychisch und neurologisch gesunden Individuen vorkommen. Nur die Anzahl der so veränderten Ganglienzellen und ihre Lokalisation kann für die Erklärung der Symptome in Betracht kommen. So hat z. B. *Schaffer* bei einem Bruderpaar, welches an spastischer Heredodegeneration gelitten hatte, ausschließlich in der vorderen Zentralwindung *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen gefunden. Psychische Ausfälle zeigten diese Kranken nicht (Vgl. S. 50).

F. H. Lewy traf die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung bei Paralysis agitans in den Kernen des Hirnstammes an. Beachtenswert ist, daß *Fényes* in den extrapyramidalen Kernen einer 28 jährigen Postencephalikerin sehr charakteristische Fibrillenveränderungen fand. Ähnliche Befunde wurden von *Horányi-Hechst* und *Hallervorden* erhoben. *Flügel* konnte bei der Untersuchung des Rückenmarks von 6 neurologisch-psychiatrisch gesunden, über 80 Jahre alten Greisen in den Vorderhornzellen zweier Fälle charakteristische *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen nachweisen.

Alle diese Befunde zeigen, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung einen besonderen Typ der Degeneration des Fibrillenapparates darstellt, welcher überall auftreten kann, wo die Zellen argentophile Stoffe enthalten. Es nimmt nicht wunder, daß *Achúcarro* und *Gayarre* in Gliazellen, ferner *Biondi* in den Zellen des Plexus chorioideus und des Ependyms Strukturen entdeckt haben, welche an die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung erinnern. Es wäre aber verfehlt, aus der morphologischen Ähnlichkeit auf eine pathogenetische Gleichwertigkeit zu schließen. Die morphologisch ähnlichen Fibrillenveränderungen bei verschiedenen exo- und endogenen Erkrankungen können durch verschiedene kolloidchemische Prozesse bedingt werden. Das Resultat ist das eine Mal eine eigen-

artige Koagulation der argentophilen Substanz (*Alzheimersche Krankheit*, sonstige endogene und Involutionsprozesse), das andere Mal das Argentophilwerden gewisser, früher nicht oder nur wenig argentophiler Substanzen (Plexusepithel, Glia). Daß aber diese Zellerkrankung entweder durch den ursprünglichen Chemismus der Zelle oder durch die Elektivität des Degenerationsprozesses bestimmt wird, das beweisen gerade die bisher als Raritäten geltenden Beobachtungen.

Hierher gehört eine Beobachtung von *Schnitzler*. Der Hirnprozeß begann im Alter von 31 Jahren und ging mit Demenz einher. Dabei nahm das Körpergewicht wie beim Myxödem zu. Aphasie und Apraxie bestanden nicht. Nach zunehmender Verschlechterung trat der Tod im Alter von 37 Jahren ein. *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen wurden über die ganze Rinde verteilt gefunden, dagegen keine senilen Drusen. Besonders schwierig wird die Beurteilung des *Schnitzlerschen* Falles dadurch, daß bei ihm auch die für die *Picksche* Krankheit kennzeichnenden argentophilen Kugeln nachweisbar waren. Dies läßt an eine eigenartige Kombination mit der *Pickschen* Krankheit denken. Als ähnliche schwer deutbare Fälle sind die von *Moyano* beschriebenen zu erwähnen, bei denen bei umschriebener Rindenatrophie große Mengen von Plaques und *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen gesehen wurden. *Moyano* reiht die Fälle in den Kreis der *Pickschen* Krankheit ein, obgleich zu deren histologischen Zeichen weder die Drusen noch die Fibrillenveränderungen gehören.

Lafora (1912) stellte in vergleichenden Untersuchungen für eine Reihe exogener Erkrankungen (Nierenkrankheiten, Tumor-Kachexie, Tuberkulose) fest, daß sie eine *Alzheimersche* Fibrillenveränderung zu erzeugen nicht imstande sind. Wenn wir also Fällen begegnen, wie die von *Fényes*, *Hórányi-Hechst*, *Hallervorden* u. a. untersuchten *Parkinsonismus-Kranken*, dann müssen wir daran denken, daß die Entstehung der Fibrillenveränderungen durch die exogene Krankheit nur beschleunigt worden sei, daß aber die Bedingungen ihrer Entstehung durch die Kolloid-Konstitution bestimmt seien.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist auch der Fall von *Malamud* und *Löwenberg* zu beurteilen. Hier fiel der Krankheitsbeginn wahrscheinlich in das 15. Lebensjahr, obgleich der

Kranke bereits nach einem Scharlach, den er mit sieben Jahren durchgemacht hatte, geistig nicht ganz intakt war. Die Krankheit ging mit Unruhezuständen, Verwirrtheit, Sprachstörung und zunehmendem geistigen Verfall einher und endete im Alter von 24 Jahren tödlich. Histologisch wurden außer *Alzheimerscher* Fibrillenveränderung in der Rinde in großer Anzahl sog. senile Plaques gefunden. Beachtenswerterweise waren auch die Plexus chorioidei schwer erkrankt. Wenn wir auch eine untergeordnete Rolle exogener Faktoren für diesen Fall nicht ablehnen wollen, so erscheint es uns zweifellos, daß die Demenz bzw. eine solche Spätpsychose sich nicht in den Rahmen der Scharlachfolgen fügen läßt. Wäre es nicht so, so müßte man ein häufigeres Vorkommen derartiger Beobachtungen erwarten. Gerade ihr seltenes Vorkommen läßt an konstitutionelle Faktoren denken, wenn uns solche Fälle heute auch noch pathogenetisch rätselhaft erscheinen.

Mit den sonstigen Degenerationsformen des Fibrillenapparates der Ganglienzellen brauchen wir uns nur kurz zu beschäftigen.

2. Die Fibrillenverklumpung läßt sich sowohl im Senium als auch bei der senilen Demenz, bei der *Alzheimerschen* Krankheit und der *Pickschen* Atrophie auffinden (vgl. Abb. 58 a). Möglicherweise werden die zerfallenden Fibrillen von irgendeinem argentophilen Degenerationsprodukt überzogen, oder aber es kommen plumpe Knoten im Innern der Ganglienzelle durch eine Fibrillenschwellung zustande. Diese Knoten lassen sich von der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung dadurch unterscheiden, daß ihr Rand wie angenagt aussieht, während die *Alzheimerschen* Strähnen völlig glatt sind.

3. Der feinkörnige Fibrillenzерfall ist vielleicht eine Frühphase der Bildung größerer Klumpen oder der Fibrillose. Nicht selten ordnen sich noch die feinen Körnchen entsprechend dem Fibrillenverlauf in Reihen.

4. Bei der Fibrillose verschwindet der fibrilläre Apparat gänzlich. Eine argentophile Struktur ist im homogen erscheinenden oder vakuolisierten Plasma nicht nachzuweisen. Auch der Zellkern geht krankhafte Veränderungen ein.

Alle diese Veränderungen können in ein und demselben Präparat nebeneinander sowie auch neben normalen Ganglien-

zellen vorkommen. Da aber die unter 2 bis 4 aufgezählten Veränderungen auch bei sonstigen Nerven- und Geisteskrankheiten, ja auch bei Allgemeinkrankheiten und Intoxikationen auftreten können, so ist ihr Wert für die Charakterisierung des Krankheitsbildes nur gering.

Was die *cytoarchitektonischen Störungen* betrifft, welche bei der senilen Demenz infolge des Neuronenunterganges im *Nissl*-Bild zutage treten, so müssen wir mit *Oseki* sagen, daß alle Rindenschichten in verschiedenem Grade und verschiedener Variation erkranken können. Gelegentlich bleiben gewisse Schichten auffallend verschont, wie in einem Fall *Osekis* die V. Am häufigsten erkrankt die III. Schicht, seltener die IV. und V., aber auch die VI. zeigt mitunter schwere Veränderungen. Die Ausfälle können entweder herdförmig oder diffus sein. *Oseki* betont die Intensität der Ausfälle. In Bezug auf die Prozeßausbreitung kommt *Oseki* zu der Feststellung, daß auf der lateralen Hirnfläche am schwersten und mitunter in seiner Totalität der Stirnlappen erkrankt; nach diesem folgt der Schläfenlappen, welcher von Fall zu Fall wechselnd befallen ist. Im Scheitellappen sind mitunter schwere Ausfallsherde zu sehen, während im Okzipitallappen die Calcarinaregion am meisten — wenn auch nicht völlig — verschont bleibt (Abb. 60). Auf der medialen Fläche zeigen die um den Balken gelegenen Gebiete schwere Ausfälle. Interessanterweise ist das Ammonshorn nicht immer im schwersten Grade ergriffen.

Gellerstedt fand im normalen Senium in 80 % eine Zellrarefizierung wechselnder Intensität. Gelegentlich erreicht diese bei geistig normalen Greisen gleiche Grade wie bei seniler Demenz. *Gellerstedt* hebt auch hervor, daß die Abnahme der Zellzahl nicht unbedingt parallel mit dem Alter geht. So fand er z. B. im Gehirn eines 97 Jahre alten Individuums nur *sehr geringgradige Ausfälle*. Die vergleichende Untersuchung der übrigen Teile des Nervensystems zeitigte noch weniger verwertbare Angaben.

Es folgt nun eine kurze Übersicht über die Erkrankungsformen der *Nervenfasern*. Es können sowohl die *Achsenzylinder* als auch die *Markscheiden* krankhaft verändert sein. Alle diese Veränderungen sind aber von der knotigen oder spindelförmigen Schwellung der Achsenzylinder angefangen, über

deren Aufsplitterung (éffilochement) und Fragmentation bis zu den kolbigen Auftreibungen und völligem Faserschwund absolut unspezifisch und kommen bei den verschiedensten exo- und endogenen Erkrankungen vor. *Bouman* fand eine spinde-

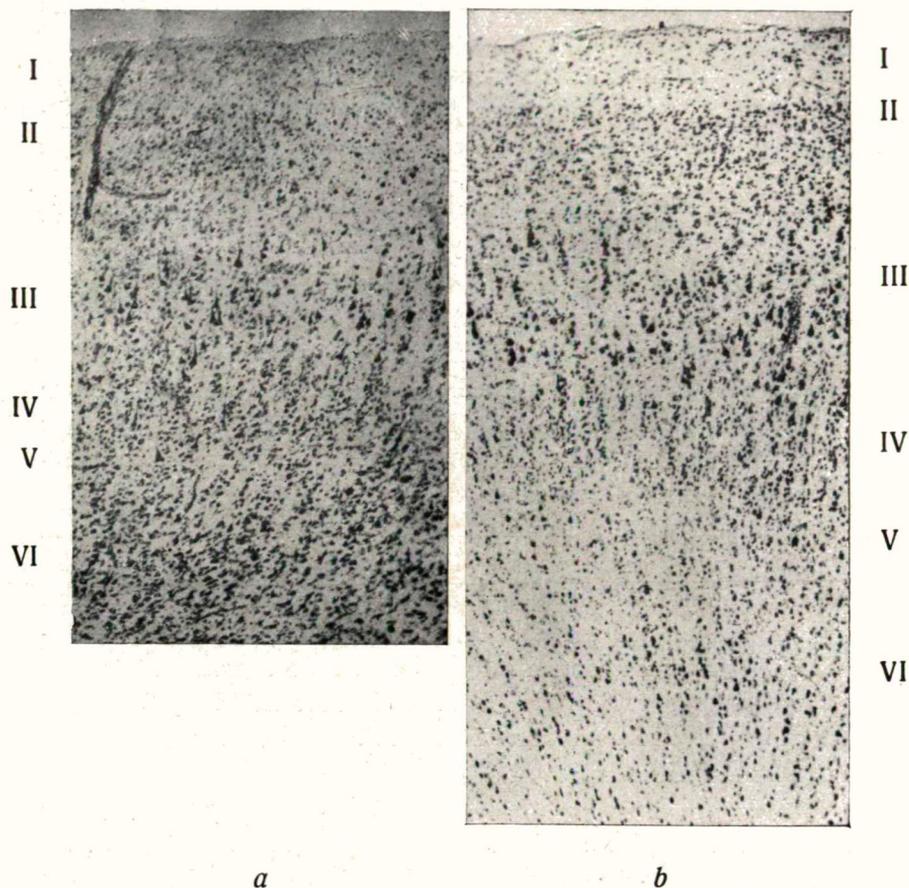


Abb. 60. Nisslbild des Gyrus angularis bei *Alzheimerscher* (a) und *seniler Demenz* (b). Auf beiden Aufnahmen ist eine Rarefizierung der Ganglienzellen aller Rindenschichten, besonders aber der III. sichtbar. Im Präparat des *Alzheimer-Falles* sind auch die Körnerschichten (II. und III.) außerordentlich gelichtet, die III. V. und VI. Schicht hochgradig verschmälert, ihr Zellbestand verringert.

lige „torpedoartige“ Auftreibung der *Purkinjeaxone* bei der *senilen Demenz* so oft (unter 67 Fällen fehlten sie nur bei 2), daß er sie für ein noch konstanteres Zeichen als die *senilen*

Plaques hält. *Gellerstedt* fand aber diese Torpedos bei 96% normaler Seniler (Vgl. Abb. 16). Pathologische Veränderungen sehen wir auch an der übrigen Faserung des Kleinhirnes. So können z. B. die Moosfasern stark geschwollen sein, wie ich es sowohl bei der *Alzheimerschen* Krankheit als auch bei der senilen Demenz beobachten konnte (Abb. 61). Auch die Klet-

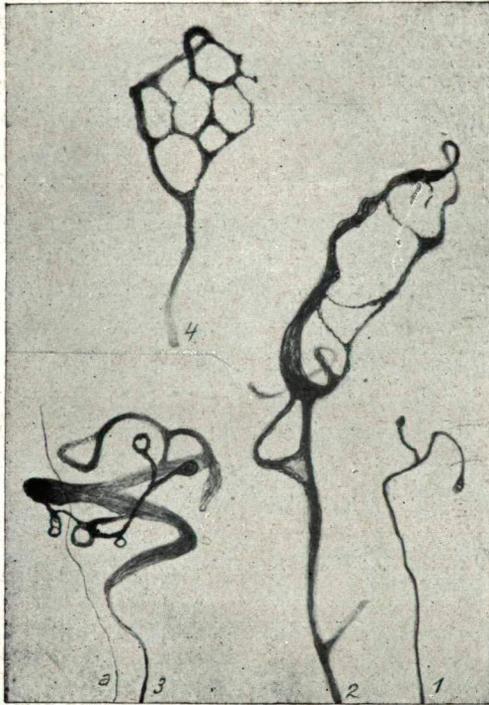


Abb. 61. *Alzheimersche* Demenz. Degenerationsformen der Moosfaserendigungen in der Körnerschicht des Kleinhirns. 2, 3 unregelmäßig verdickte Moosfasern mit Schlingenbildung; neben 3 eine normale Nervenfasern (a). 4 schaumschlägerförmige Moosfaserendigung. 1 eine normale Moosfaser zum Vergleich. *Cajals* Silberverfahren.

terfasern können an vielen Stellen knotige Verdickungen und kolbige Endgebilde zeigen. Doch kommen Axonschwellungen auch bei sonstigen Krankheiten so häufig vor, daß wir ihnen keinen diagnostischen Wert beimessen können. Es gibt aber eine Art der Achsenzylinderveränderungen, welche sich mit

den senilen Plaques in Zusammenhang bringen läßt. Oft zeigen nämlich die Achsenzylinder in ihrem Verlauf innerhalb der Plaques Seitenauswüchse, kolbige Gebilde (*O. Fischer*) Es scheint, daß gewisse von den Plaques ausgehende Reize eine derartige vitale Reaktion seitens des Axons auslösen können. Eine diagnostische Bedeutung kommt auch den schaufelförmigen Dendritenschwellungen nicht zu, welche man am besten an den Purkinjellen beobachten kann. *Cajal* fand diese bei einem alten Schizophrenen. Neuere Untersuchungen zeigen, daß sie bei den verschiedensten Krankheiten (*v. Sántha*) und auch in normalen Senium (*Gellerstedt*) vorkommen (Vgl. Abb. 7 und 10).

Der Zerfall von *markhaltigen Nervenfasern* kommt in verschiedengradigen Störungen der Myeloarchitektonik zum Ausdruck. Nach *Oseki* spielt eine chronische progressive Atrophie der Fasern hierbei die größte Rolle. Der Atrophie fallen sämtliche Faserarten anheim, mitunter die radiären Fasern der Rinde in stärkerem Grade als ihre horizontalen Geflechte. Der Faserausfall kann mit der Zellerkrankung parallel gehen; bisweilen entsteht aber eine Dysproportion zuungunsten der Fasern. Allerdings hält *Grünthal* das Markbild nicht für charakteristisch, da er ausgesprochene Faserausfälle selbst in den übrigens schwer erkrankten Bezirken nur selten nachweisen konnte. *Simchowicz* wieder fand in den Stellen, wo die Zellveränderungen — insbesondere die *Alzheimersche* Fibrillendegeneration — ausgesprochen waren, auch die Markscheiden auffallend verringert.

Gellerstedt faßt die myeloarchitektonischen Veränderungen, wie sie im normalen Senium gefunden werden, folgendermaßen zusammen. Sie sind von wechselnder Intensität und Ausdehnung, kommen dabei nicht so oft vor wie die Störungen der Zytoarchitektonik. Meistens findet man sie in den vorderen Hirnabschnitten; verhältnismäßig am resistantesten sind vielleicht die motorische Rinde und die Calcarinaformation. Im Okzipitalmark kommt ausgesprochener Markschwund nur selten vor; in erster Linie leiden die *horizontalen Systeme* der Rinde. Die subkortikalen Teile sind im Vergleich zur Rinde nur wenig verändert, allerdings sind die Befunde nicht ganz eindeutig.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß, daß wir z. Z. für die senile Demenz bzw. das Senium *charakteristische* Faserveränderungen nicht kennen. Soviel ist jedoch sicher, daß am atrophisierenden Prozeß auch die Nervenfasern beteiligt sind.

Wenn wir im folgenden die Veränderungen der gliösen Elemente besprechen, so möchten wir bereits jetzt vorausschicken, daß diese für diagnostische Zwecke größtenteils ungeeignet sind.

Qualitative Unterschiede zwischen *Alzheimerscher* und seniler Demenz sowie normalem Senium lassen sich auf Grund der Gliaveränderungen nicht aufstellen. Quantitative Unterschiede scheinen zwar bis zu einem gewissen Grade zu bestehen; jedoch haben die bisherigen Untersuchungen hinsichtlich dieser Frage nicht zu völlig übereinstimmenden Resultaten geführt.

Die senile Involution und die mit ihr verwandten Prozesse gehen mit einer schweren Alteration auch der gliösen Elemente einher. Da die Glia nach unserem heutigen Wissen sowohl in der Assimilation als auch in der Dissimilation des Nervengewebes eine große Rolle spielt, so ist anzunehmen, daß ihre Veränderungen auch für die Funktion des Parenchyms nicht belanglos sind und ihnen auch im Zustandekommen der Krankheitssymptome eine bedeutende Rolle zukommt (*R. Ley*).

Die Gliaveränderungen sind teils progressiver, teils regressiver Natur. Jene bestehen — wie aus der allgemeinen Neuropathologie bekannt — in einer Hypertrophie und Hyperplasie; diese äußern sich sowohl am Zelleib als auch am Kern. Alle drei Gliarten erleiden natürlich Veränderungen. Diese gehen mit dem Hirnschwund ziemlich parallel und sind im allgemeinen bei der *Alzheimerschen* Krankheit schwerer als bei der senilen Demenz oder der normalen Involution.

Im Zusammenhang mit dem ausgedehnten Abbau des Hirngewebes erscheinen außer Lipoiden und sonstigen pigmentartigen Stoffen mannigfache Stoffwechsel- und Abbauprodukte: Eisen, verschiedene Zelleinschlüsse, kalkartige und sonstige Konkremente. Die Verhältnisse können wir noch nicht so weit übersehen, daß wir diese entweder differentialdiagno-

stisch verwerten oder durch sie einen tieferen Einblick in Vorgang und Wesen der Involution gewinnen könnten.

Wir kennen jedoch eine sehr wichtige und charakteristische Veränderung bei der senilen Involution und den senilen Prozessen: die sog. *senilen Plaques* oder *Drusen*.

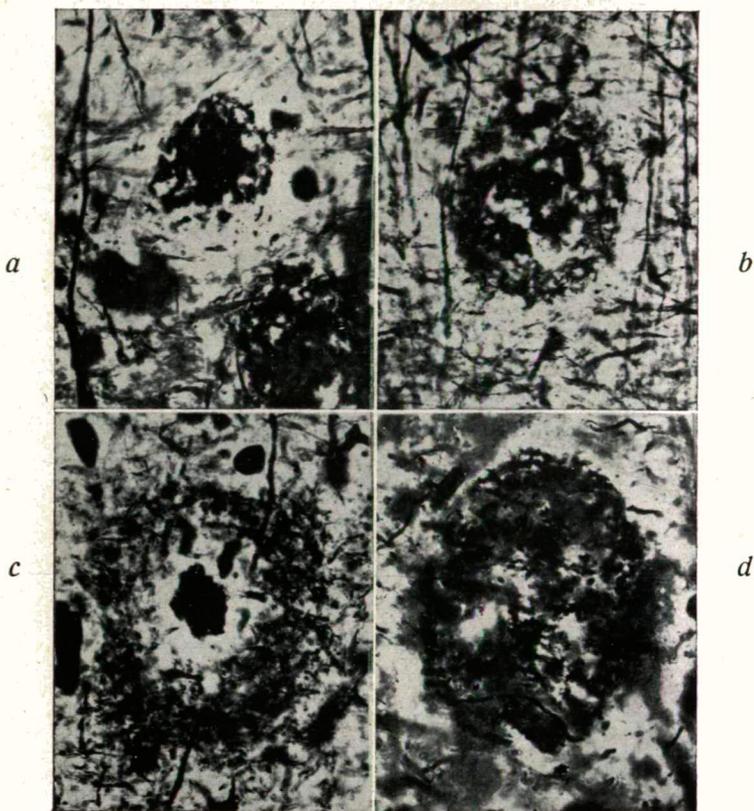


Abb. 62. Senile Drusen in der Großhirnrinde bei seniler Demenz. *a* kleine Druse. *b* die runde Druse besteht aus einem Kranz dunkel imprägnierter formloser Schollen verschiedener Größe. Im Inneren 4 größere Schollen mit Ausläufern. *c* große Druse, bestehend aus einem hellen Hof, in dem oben 2 dunkel imprägnierte, radiär gelagerte Mikrogliakerne liegen, und einem peripheren Schollenkranz. *d* großer Schollenhaufen ohne zentralen Kern. Bielschowskys Silberverfahren.

Die primitivste Form der Drusen besteht in einer umschriebenen Auflockerung des Grundgewebes, die später stärker imprägnierbar wird. Diese *argyrophilen Knoten* (Abb. 62),

sind in der Regel rund; höchstens diejenigen haben eine elliptische Form, welche in den tieferen Rindenschichten zwischen den Markradialien liegen.

Außer den primitiven Knoten sehen wir auch komplizierter gebaute, in deren Mitte entweder ein homogenes Gebilde liegt oder ein Kern und um ihn herum eine gestreift strukturierte Scheibe. Der zentrale Teil wird kranzartig von einem dunkel imprägnierten, bisweilen Kolben enthaltenden Geflecht umgeben, welches höchstwahrscheinlich teils aus Achsenzylindern, teils aus Gliafortsätzen und Gliakernen zusammengesetzt ist. Die schon längst bekannten, radiär angeordneten, stäbchenförmigen Zellen (*Simchowicz*) haben sich in *Hortega*-Präparaten als Mikrogliaelemente erwiesen. Um die älteren Drusen herum entsteht ein gliafaseriger Wall, in dem die Gliazellen oft verschiedene Degenerationsformen aufweisen. Die älteren Plaques bestehen somit aus einem zentralen Kern und dem diesen umgebenden Faserkranz. Zwischen den beiden sieht man einen mehr oder weniger ausgesprochenen Hof, welchen mitunter radiär angeordnete Fasern durchziehen („Morgenstern“, *O. Fischer*). Nebeneinander liegende Drusen können zu ausgedehnten Konglomeraten zusammenfließen. Je länger eine Druse im Parenchym liegt, um so stärker kann um sie die Gewebsreaktion und der Abbau sein. Hiedurch wird verständlich, daß in den Drusen nur einzelne Autoren lipoider Stoffe nachweisen konnten, andere dagegen nicht.

Die chemische Natur des Drusenkernes ist bis heute unentschieden. *Divry* beobachtete an ihm Doppelbrechung. *Bielschowsky* stellte fest, daß er die Jodreaktion — wenn auch unvollkommen — gibt. Der positive Ausfall auch anderer Amyloidreaktionen führte zur Annahme, daß der Kern amyloider Natur sei. Nach *Divry* entsteht der zentrale Teil der Scheibe durch eine amyloide, der Rand dagegen durch eine hyaline Entartung. Ähnlich spricht sich auch *Hechst* aus. Doch reicht das Verhalten dieser Substanzen nach *Corten* nicht aus, um sie mit dem Amyloid zu identifizieren. Dies geht schon daraus hervor, daß man mit der empfindlichsten Methode des Amyloidnachweises, der *Bennholdschen* Kongorotreaktion, in den Drusen kein positives Resultat erzielen kann. *Almeida* identifiziert dementsprechend die Substanzen der Drusen nicht

mit dem echten Amyloid, sondern hält sie nur für amyloidähnlich.

Auf Grund unserer bisherigen Befunde erscheint uns der Schluß gerechtfertigt, daß die Drusen eine eigenartige Degenerationsform des ektodermalen Gewebes darstellen. Bei ihrem Zustandekommen ist die Mitwirkung des Gefäßsystems nicht notwendig, da sie auch bei intakten Gefäßen vorkommen, andererseits aber bei schweren Gefäßveränderungen fehlen können. Das beste Beispiel hierfür ist die arteriosklerotische Demenz, bei der trotz ausgedehnter Gewebszerstörung Plaques nur selten vorkommen und auch nur dann als Nebenfund bewertet werden können (*Uyematsu* u. a.). Die Fälle, in denen die Plaques neben Gefäßveränderungen auffindbar waren, beweisen höchstens soviel, daß eine Erkrankung des Gefäßsystems die Plaquesbildung unter gewissen Umständen zwar begünstigen, nicht aber hervorrufen kann.

Es fragt sich, wie weit sich die Plaques mit dem Alter, bzw. der Involution in kausalen Zusammenhang bringen lassen. Zweifellos kommen sie in der Mehrzahl der Fälle am reichlichsten an jenen Stellen der Großhirnrinde vor, wo auch die Atrophie, bzw. auch die anderen krankhaften Veränderungen den höchsten Grad erreichen, d. h. im Frontal- bzw. Temporalappen und im Ammonshorn, während die Zentralwindungen und die Hinterhauptlappen gewöhnlich die wenigsten Plaques beherbergen. Doch gibt es ziemlich viele Ausnahmen. *Rizzo* sah z. B. die Plaques in großer Anzahl in der Insel. *Grünthal* beobachtete Fälle sowohl *Alzheimerscher* als auch seniler Demenz, in denen die sonst regelmäßig verschonten Okzipitalgebirge stark mit Plaques übersät waren.

Die Angaben, welche sich auf das Vorkommen der senilen Plaques in den Stammganglien beziehen, stimmen weniger überein. Während sie hier nach *Alzheimer*, *Simchowicz*, *Bielschowsky*, *Fuller*, *Uyematsu*, *Stief*, *F. H. Lewy*, *Grünthal* seltener vorkommen sollen, konnten *Bouman* und *Bok* unter 10 Fällen von seniler Demenz bei 9 in den Stammganglien Drusen nachweisen. An der Verschiedenheit der Angaben sind wohl nicht nur die Eigenarten der einzelnen Fälle oder die Zahl der untersuchten Schnitte, sondern auch die Launenhaftigkeit und wechselnde Empfindlichkeit der histotechnischen

Verfahren schuld. Das Pallidum scheint im allgemeinen resistent zu sein, nicht so die Substantia innominata und die hypothalamische Region, in welchen wiederholt Drusen gefunden wurden (*Grünthal, Stief*). *Divry* fand im Hypothalamus von 35 untersuchten Fällen seniler Demenz bei 30 Beobachtungen Plaques (86 %). Außerordentlich selten kommen sie im Bereich der Brücke, des verlängerten Marks und des Rückenmarks vor. Das Kleinhirn enthält sie ebenfalls selten, und auch dann vornehmlich bei der *Alzheimerschen* Demenz (*Bielschowsky, Alzheimer, Lafora* u. a.), was dafür zu sprechen scheint, daß das Kleinhirn am Prozeß eher bei den schweren Fällen beteiligt ist. Im Falle *Alzheimers* waren die Drusen nicht nur in der Rinde, sondern auch im Mark des Kleinhirns vorhanden. *Simchowicz, Fuller* und *Grünthal* haben in Fällen einfacher seniler Demenz, *Spiegel* und *Sommer* im normalen Senium die Plaques vermißt.

Man muß sich die Frage vorlegen, ob die Drusen für die Demenz oder nur für den Involutionvorgang charakteristisch sind. Um diese zu klären, ist es notwendig zu wissen, 1. ob echte senile Demenz ohne Drusen bestehen kann, 2. ob Drusen bei Nicht-Dementen zu finden sind.

1. Die Angaben der Literatur sind sehr wechselnd, besonders die aus früheren Zeiten stammenden, bei deren Wertung man berücksichtigen muß, daß seinerzeit oft auch Krankheitsbilder als senile Demenz aufgefaßt wurden, welche wir heute anders etikettieren würden. Die sog. Angstpsychosen, die Involutionssparanoia und die Involutionmelancholie werden heute nicht mehr zu der senilen Demenz gezählt, und auch unsere anatomischen Kenntnisse scheinen ihre Absonderung zu verlangen (*Fünfgeld* 1933). *Simchowicz* und *Uyematsu* sind geneigt, die Fälle, welche keine Plaques enthalten, zu den andersartigen Demenzen zu zählen. *Grünthal*, der 13 klinisch gut beobachtete Fälle systematisch untersucht hat, vermißt in keinem der Fälle die Drusen. Besondere Beachtung und Nachprüfung verlangt, daß *Schükry* und *F. H. Lewy* in aus Kleinasien stammenden Fällen von seniler Demenz weder Plaques noch *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen nachweisen konnten. Doch hat neuerdings *Schükry* auch in der Türkei Fälle mit senilen Plaques beobachtet. Wir sind also vorläufig

noch nicht berechtigt, die Existenz einer senilen Demenz ohne Plaques zu leugnen. Leider stehen uns noch sehr spärliche Angaben darüber zur Verfügung, inwieweit die Rassenunterschiede für die Entstehung der Plaques eine Bedeutung haben. Nur soviel wissen wir aus den Mitteilungen von *Lafora* und *Uyematsu*, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung und die Plaques bei Negern ebenso zustande kommen wie bei der weißen Rasse. Sollten sich aber bei künftigen Untersuchungen tatsächlich solche Rassenunterschiede erweisen, so wäre es zu prüfen, ob solche Fälle nicht etwa bei der *Pickschen* Atrophie einzureihen wären. Jedenfalls können wir von einer Untersuchung der senilen und präsenilen Demenzformen nach ihrer geographischen und rassischen Verbreitung wertvolle Angaben erwarten. *Verhaart* teilt aus Niederländisch-Ost-Indien mit, daß dort bei Chinesen und Malaien zwar die *Picksche* Krankheit beobachtet worden ist, nicht aber die *Alzheimersche* Krankheit; senile Demenz ist dagegen nicht selten. Nach ihm müßte also ein besonderer Faktor, etwa eine Eigentümlichkeit des Stoffwechsels für das Zustandekommen der *Alzheimerschen* Krankheit notwendig sein. Offenbar handelt es sich — nach *Verhaarts* Auffassung — um rassische Eigentümlichkeiten. Sehr beachtenswert sind *Uyematsus* Angaben, die er bezüglich der Kombination mit Arteriosklerose an Hand von 100 Fällen macht. Aus diesen geht in Übereinstimmung mit *Alzheimer* hervor, daß das Gehirn, welches Plaques enthält, nicht notwendigerweise arteriosklerotische Veränderungen aufweisen muß. *Uyematsu* fand in 73% der Gehirne, in denen Plaques vorhanden waren, keine arteriosklerotischen Herde und auf der andern Seite in 60% der arteriosklerotischen Gehirne keine Plaques. Das gleichzeitige Vorkommen dieser beiden Veränderungen ist mithin vom anatomischen Gesichtspunkte als Kombination zweier voneinander unabhängiger Vorgänge zu betrachten.

2. Die Frage, ob senile Drusen ohne Demenz vorkommen können, gliedert sich nach zwei Gesichtspunkten. Es fragt sich einmal, ob Plaques bei geistesgesunden Hochbetagten überhaupt und in welcher Ausdehnung vorkommen, zum andern, ob Plaques bei weniger als 50 Jahre alten Individuen ohne geistige oder neurologische Ausfälle bestehen können.

a) Es ist heute allgemein anerkannt, daß die senilen Pla-

ques im hohen Alter auch bei geistig normalen Individuen auffindbar sind (*Cerletti, Costantini, Oppenheim, Hübner, O. Fischer, Lewy, Grünthal, Gellerstedt* und a.).

Nach *Simchowicz* finden sie sich im Gehirn jedes einzelnen Menschen, falls er genügend lange lebt, daß sie entstehen konnten. Hingegen verfügen wir in der Literatur über Angaben, nach denen im Gehirn sehr hochbetagter Individuen keinerlei anatomische Zeichen der senilen Demenz nachgewiesen werden konnten (*Kuczynski, Schükriü*).

Unter solchen Umständen fragt es sich, ob zwischen einfachen Involutionsveränderungen, seniler Demenz und *Alzheimerscher* Krankheit quantitative und Verteilungsunterschiede nachweisbar sind. Tatsächlich behauptet *Simchowicz*, daß diese drei Prozesse nur hinsichtlich des quantitativen Vorkommens der Plaques voneinander abweichen; außerdem zeige die *Alzheimersche* Krankheit, die nach *Simchowicz* nur eine spezielle Form der senilen Demenz darstellen soll, auch Eigenarten hinsichtlich der regionären Verteilung, wie es aus einer Zählung der Drusen hervorgehe.

Simchowicz bezeichnet die Zahl der Plaques in den einzelnen Rindenteilen als Index. Er behauptet, daß, während bei der einfachen senilen Demenz der frontale Index größer sei als der okzipitale, bei der *Alzheimerschen* Demenz dieser den frontalen erreichen, ja unter Umständen übertreffen könne. Eine allgemeine Gültigkeit hat allerdings nach *Grünthal* dieser Satz nicht. Unter seinen schweren *Alzheimer*-Fällen fand dieser Autor die meisten Plaques bei 4 im Stirn- und nur bei 3 im Hinterhauptlappen.

In ein völlig neues Licht wurde die Frage der senilen Plaques durch *Gellerstedts* Untersuchungen gerückt.

Dieser Autor hat mit der empfindlichen *v. Braunmühl*-schen Methode unter 50 Fällen bei 42 Plaques gefunden. In 27 Fällen waren sowohl der Isokortex als auch der basale Allokortex erkrankt, in 13 Fällen nur der Isokortex. Zwar erwiesen sich die frontalen und temporalen Regionen als Prädilektionsstellen; jedoch gab es auch Fälle, in denen in größter Anzahl der Okzipitallappen Plaques enthielt. Diesen begegnete *Gellerstedt* auch in den Stammganglien häufig. Wichtig ist seine Feststellung, daß er sowohl die *Alzheimersche* Fibrillenverän-

derung als auch die Plaques in den Gehirnen zweier hochbetagter, hervorragender Gelehrter auffinden konnte, obgleich beide bis zu ihrem Tode rege geistige Leistungen entfaltet haben. Diese Angaben lassen darauf schließen, daß die Plaques nicht mit dem Geisteszustand sondern mit dem Grad der Involution parallel gehen, was übrigens auch von anderen Autoren betont wurde (*R. Ley*). Die quantitativen Schwankungen müssen mit den die Involution begünstigenden exo- und endogenen Faktoren in Zusammenhang gebracht werden. Für die Bedeutung der exogenen Faktoren läßt sich eine Beobachtung *Grünthals* verwerten, bei der in *jener* Hemisphäre mehr Plaques zu finden waren, welche alte narbige Veränderungen zeigte. Es scheint, daß auch Stoffwechselleiden und mit Kachexie einhergehende Krankheiten die Entwicklung der Plaques beschleunigen können, wie dies aus den Untersuchungen *Neubürgers* bei Carcinom-Kranken hervorgeht.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Plaques bei Greisen auch ohne Demenz bzw. höhergradigen geistigen Verfall in individuell wechselnder Anzahl und Verteilung vorkommen können, wenn auch ihre Zahl nicht die bei der senilen Demenz gewöhnliche erreicht. Rechnen müssen wir dabei auch mit der in der Hirnpathologie bekannten Tatsache, daß der anatomische Prozeß schon ziemlich fortgeschritten sein kann, ehe klinische Ausfälle nachweisbar werden (Vgl. *Flügels* Fälle). Bekannt sind die Paralysefälle von *Spielmeyer*, *Jakob* und *Wohlwill*. Diese waren möglicherweise Kandidaten der Paralyse, ohne daß die anatomischen Veränderungen ausgereicht hätten sich klinisch zu manifestieren. Vielleicht geben sich die organischen Hirnprozesse klinisch erst dann kund, wenn auch die Reserveelemente des Gehirns mitzerstört sind (*R. Ley*). Nach *Divry* stellt sich die senile Demenz gegenüber dem normalen Senium unter dem Gesichtspunkt des Vorkommens von senilen Plaques und *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen als eine einfache Steigerung dar. *Divry* konnte keine engere Korrelation zwischen den klinischen Erscheinungsformen der senilen Demenz und dem Vorkommen bzw. der Anzahl der Drusen und der Fibrillenveränderung finden.

b) Es wurden aber die Plaques auch bei jüngeren Individuen beobachtet. Systematische Untersuchungen mit einer ein-

pfindlichen Methode, wie der *v. Braunnühlschen* wurden allerdings im Präsenium m. W. bisher nicht ausgeführt.

Van Bogaert und *Bertrand* beschreiben ihr Vorkommen bei zwei endogenen Fällen, die in den Kreis der *Charcotschen* Krankheit gehören. In dem einen Fall, bei einem 46-jährigen, waren die Plaques und sonstigen Veränderungen in den Stirnwindungen und im Ammonshorn, im andern Fall lediglich im Ammonshorn nachweisbar. Eine ähnliche Beobachtung stammt von *v. Sántha*. *Alzheimer* fand im Gehirn eines 31-jährigen Tabikers vereinzelte Plaques. Leider wurde dieser Fall nur mit der *Alzheimer-Mannschen* Methode untersucht, welche Täuschungen veranlassen kann. Ausnahmsweise können also Plaques auch ungewöhnlich früh bei organisch-nervenkranken, jedoch geistig normalen Individuen auftreten. Beachtenswert ist aber, daß jene jugendlichen Fälle, in welchen die Plaques *allgemein* verbreitet waren, einen schweren geistigen Verfall bzw. Demenz zeigten. Hierhin gehören die erwähnten 37-, bzw. 24-jährigen Kranken von *Barrett*, *Malamud* und *Löwenberg*, sowie ein 37-jähriger tuberkulöser Mongoloidkranker von *Struwe*.

Die zweite von uns aufgeworfene Frage kann mithin folgendermaßen beantwortet werden. Drusen kommen im hohen Alter auch ohne psychische Ausfälle vor; im Präsenium oder in noch früherem Alter wurden Plaques nur bei endo- und exogenen organischen Leiden oder kachektischen Zuständen gefunden. Ihr vereinzeltes Vorkommen im jugendlichen Alter war bei neurologischen Krankheiten feststellbar u. zw. in umschriebener Lokalisation; bei ihrer allgemeinen Verbreitung fehlten aber niemals geistige Ausfälle bzw. fortschreitende Demenz.

Wenn wir nach alledem die endogenen senilen Hirnprozesse charakterisieren wollen, so müssen wir uns noch die Frage nach der Genese und dem Wesen der Plaques vorlegen. Zusammenfassend sei diesbezüglich nur soviel erwähnt, daß als Ausgangspunkt der Drusenbildung von den Autoren bald die Ganglienzellen, bald die verschiedenen Gliazellarten, bald das Gefäßsystem und das Grundgewebe angesprochen wurden. Nach unseren heutigen Kenntnissen scheint es besonders im Hinblick auf die Frühformen der Plaques festzustehen, daß diese eine extrazellulär entstehende Veränderung des ektodermalen Gewebes darstellen.

Das Studium der frischesten Phasen der Plaquesbildung führt zu der Überzeugung, daß gewisse pathologische Stoffwechselprodukte der interzellulären Substanz umschriebene Stellen des Nervengewebes durchtränken oder sich dem dort befindlichen Fasergeflecht auflagern, wie es aus der metachromatischen Färbung und der Argyrophilie hervorgeht. *V. Braunmühl* hat sich der Aufgabe angenommen, *Ruzičkas* Gedanken des Kolloidalterns und der Ausfällung für die Erklärung zerebraler Degenerationsprozesse anzuwenden. *Ruzička* geht davon aus, daß im Laufe des Alterns die lebendige Substanz sich kondensiert, d. h. von einem stark dispersen in einen weniger dispersen Zustand übergeht. Diese Kondensation der Biokolloide muß schließlich zu einer Herabsetzung des Stoffwechsels führen. *Ruzička* nennt diese allmähliche Kondensation der lebendigen Substanz *Protoplasma-Hysterese* und vergleicht den Vorgang, welcher sich während des Alterns abspielt, mit der Hysterese der Kolloide (*Bredig*). Im Verlauf der Kondensation wird die Oberflächenspannung erhöht, und schließlich tritt Ausflockung ein als Folge der Veränderung der Oberflächenspannung, welche sich an der flüssigen Hülle der sich einander nähernden Teilchen der dispersen Phase abspielt. Falls diese Annahme der Wirklichkeit entspricht, so muß man nach *Ruzička* zwischen jungen und alten Zellen, bzw. Geweben einen Unterschied in der Ausfällbarkeit der Biokolloide finden und zwar in dem Sinne, daß sie bei den älteren gesteigert ist. Von diesen Gedankengängen ausgehend legt sich *v. Braunmühl* die Frage vor, ob die Ausfällungen nicht etwa aus der interstitiellen Saftströmung stammen. Nach ihm soll das alternde Gehirn ebenso wie das sich kondensierende Kolloid seine Fähigkeit, gewisse kolloidale Substanzen, also auch die Stoffwechselschlacken, in Lösung zu halten, einbüßen, und zwar jedenfalls in individuell verschiedenem Grade. Wenn dabei die Kondensationsvorgänge aus irgendwelchen dispositionellen Gründen in falscher Richtung abfließen, so häufen sich die Abbauprodukte noch stärker an, und sie werden in erhöhtem Grade ausgefällt (Plaques, corpus amylaceum).

Nach alledem kommen also die Plaques deshalb zustande, weil das alternde *ektodermale Hirngewebe* seine Fähigkeit, gewisse kolloidale Substanzen in hoher Dispersität zu halten, ein-

büßt. Dieser Vorgang ist mithin an die primäre Kolloidstruktur des Hirngewebes bzw. deren Involutionsveränderung gebunden. Es ist aber auch verständlich, daß Störungen der Blut-, Lymph- und Liquorzirkulation das Zustandekommen dieser Involutionsveränderungen begünstigen können.

Es ist nicht daran zu zweifeln, daß die bekannten primären histologischen Veränderungen und Parenchymdegenerationen letzten Endes ein morphologisch faßbarer Ausdruck der Veränderungen der Biokolloide sind. Leider konnte man aber die wichtigsten und charakteristischen Veränderungen des Nervengewebes in Experimenten, welche die Bedeutung der oben erwähnten Faktoren hätten beleuchten können, noch nicht her-vorrufen.

Zur Frage des Seniums und der Demenz zurückkehrend müssen wir zwischen normaler und pathologischer Involution und überdies innerhalb der pathologischen Involution zwischen den Früh- und Spätfällen eine scharfe Grenze ziehen. Dabei lassen wir uns von folgenden Gedanken leiten:

1. Es gibt Gewebsveränderungen, welche auch beim harmonischen, das ganze Individuum betreffenden Altern, wenn hier auch erst in sehr späten Jahren auftreten (Senium und physiologische Involution).

2. Die gleichen, teils durch ein Altern der Kolloide, teils durch einen Verbrauch der funktionierenden Elemente bedingten Gewebsveränderungen können der Involution der übrigen Organe — evtl. um Jahrzehnte — vorausseilen als Ausdruck eines dysharmonischen Alterns.

3. Wenn die Gewebsveränderungen die Großhirnrinde zwar bei Verschonung einzelner Territorien, jedoch in großer Ausdehnung befallen, so treten selbstverständlich Symptome einer Geisteskrankheit (senile Demenz, *Alzheimersche Krankheit*) in Erscheinung. Die histologische Verwandtschaft bedeutet aber keineswegs einen klinischen Übergang. Die *Alzheimersche Demenz* kommt nicht durch eine graduell stärkere Ausprägung der senilen Demenz zustande. Dies beweist ihr Auftreten im Präsenium und das Vorkommen charakteristischer Herdsymptome gleich beim Krankheitsbeginn. Schließlich im selben Sinne spricht, daß die senile Demenz selbst nach langem Bestehen regelmäßig nicht in den *Alzheimer-Typ* übergeht.

4. Das einfache Vorkommen von Plaques und sonstigen histologischen Zeichen des Kolloidalalters ist naturgemäß allein noch kein Kriterium der Demenz. Es besagt nur soviel, daß die chemischen Vorgänge zu einem histologischen Bild geführt haben, wie es dem Vorgang des Alters eigen ist. Die Ausbildung von Zeichen der Demenz wird durch das zahlenmäßige und topographische Vorkommen der *gesamten* Veränderungen des Telencephalons bestimmt.

5. Hinsichtlich der sehr *frühzeitigen* Ausbildung sog. seniler Plaques und *Alzheimerscher* Fibrillenveränderungen können wir nur soviel sagen, daß der Degenerationsprozeß des Gehirns aus uns bisher noch kaum bekannten Gründen nach gleichem Typ vor sich geht wie bei der krankhaften Involution. Welche Rolle die exogenen Momente in solchen Fällen spielen, entzieht sich unserer Kenntnis. Gegen ihre primäre Bedeutung spricht das häufige Vorkommen gleicher exogener Einwirkungen im gleichen Alter, ohne daß dabei die sog. senilen Veränderungen entstehen. Das außerordentlich *seltene Vorkommen* derartiger atypischer Fälle lenkt unsere Aufmerksamkeit auf die entscheidende Bedeutung der endogenen Konstitution.

Die letzte und wahre Ursache der pathologischen Involution des Gehirns müssen wir in der Vererbung sehen. Obwohl wir uns erst am Beginn der Materialsammlung befinden, beweisen doch die z. Z. uns zur Verfügung stehenden Angaben, daß die *Alzheimersche* Demenz eine *familiäre, erbliche* Geisteskrankheit ist (*Lua, Löwenberg und Rotschild, Schottky*). Ob und inwieweit exogene Noxen ihre Ausbildung beschleunigen können, läßt sich heute noch nicht beantworten.

Schottky vertritt die Auffassung, daß weder die senile noch die *Alzheimersche* Demenz durch einen einzigen erblichen Faktor bedingt werde, sondern daß ihrem Zutagetreten das Zusammentreffen mindestens zweier verschiedenen Erbgang verfolgender Gene zugrunde liege. Sehr interessant ist *Schottkys* Fall 7. Der Vater der Kranken litt zweifellos an *Alzheimerscher* Krankheit. (Die ersten Symptome zeigten sich im Alter von 48 Jahren). Eine Vatersschwester war geisteskrank, der Vatersvater hatte wahrscheinlich senile Demenz und dessen Vater gleichfalls eine Geisteskrankheit. Hier ließ sich also der Verblödungsprozeß in drei Generationen aufdecken; er trat bei jeder

folgenden Generation früher auf (Anteposition). Eine besondere Aufmerksamkeit verdient die von *Loewenberg* und *Waggoner* beobachtete Familie, in der die Demenz von *Alzheimer*-schem Typ *in frühen Jahren des 4. Lebensjahrzehntes beim Vater und bei 4 seiner Kinder* auftrat.

Auf dem Gebiete der Erbforschung der senilen Demenz verfügen wir über ergiebigere Angaben. *Meggendorfer* glaubt, daß die dominant erbliche Grundlage der senilen Demenz im Zusammentreffen zweier Erbfaktoren gegeben ist. Der eine besteht in der anfälligen Konstitution des Nervensystems mit Nervosität, Reizbarkeit, Unstetigkeit und schizoiden Zügen, der andere soll den pathologischen Prozeß selbst determinieren und ist vielleicht mit dem Involutionsvorgang identisch. *Weinberger* (1926) hat als Grundlage seiner sorgfältigen Studien 51 völlig *reine* Fälle benutzt. Seine Untersuchungen bestätigen einwandfrei die Erblichkeit der senilen Demenz.

Die Zwillingsmethode ist bei der Erbforschung der senilen Demenz erklärlicherweise mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Doch konnte *Lange* ein konkordantes eineiiges und *Scheele* ein konkordantes zweieiiges Zwillingspaar mit seniler Demenz beobachten.

Die Resultate unserer Betrachtungen können wir demnach in folgendem zusammenfassen. Nach unserer Auffassung sind die senile Demenz und deren atypische Formen durch eine endogen hereditäre Degeneration des Zentralnervensystems, in erster Linie der Großhirnrinde, bedingt. Ektodermotrope Vorgänge, welche in sekundärer Weise ähnliche Gehirnveränderungen hervorrufen könnten, sind uns bisher nicht bekannt. Die Annahme, daß exogene Momente die Involution beschleunigen können, hat viel Wahrscheinlichkeit. Jedoch ist nicht daran zu zweifeln, daß die involutive Zerstörung des Gehirngewebes unabhängig von den Erkrankungen des Gefäßsystems einsetzt und verläuft. Sie äußert sich teils in einer auf primärer Abiotrophie beruhenden Erschöpfung der Ganglienzellen, teils in einer Anschoppung der interzellulären Schlacken, welche durch das kolloidale Altern bedingt wird. Die *Alzheimersche* präsenile Demenz unterscheidet sich von der senilen Demenz anatomisch dadurch, daß die krankhaften Veränderungen von Anfang an schwerer sind und die auf Gewebszerstörung fußende Atrophie

in gewissen Hirngebieten umschrieben besonders schwer auftritt. In klinischer Hinsicht wird die Unterscheidung durch den Krankheitsbeginn im 4. und 5. Lebensjahrzehnt, sowie durch das Hinzutreten von Herdsymptomen zu der Demenz ermöglicht. In erbpathologischer Hinsicht sind die Angaben z. Z. noch nicht völlig befriedigend. Doch erscheint es wahrscheinlich, daß es sich nicht um eine genotypisch von der senilen Demenz abweichende Krankheitseinheit handelt, sondern lediglich um die bei hereditären Krankheiten gut bekannte Anteposition. Wenn wir berücksichtigen, daß auch die anatomischen Veränderungen nur quantitative Unterschiede zeigen, so müssen wir uns *Alzheimer* anschließen, der die nach ihm benannte Krankheit nicht als eine selbständige Krankheitseinheit, sondern als eine atypische Form der senilen Demenz auffaßte.

Bei den im obigen untersuchten Krankheitsprozessen weisen also sowohl die erbpathologischen Angaben als auch die histopathologischen Kriterien übereinstimmend auf eine selbständige und primäre Erkrankung des Zentralnervensystems hin. Mithin sind wir nach meinem Dafürhalten berechtigt, die senile und die *Alzheimersche* Demenz den ektodermalen heredodegenerativen Krankheiten einzureihen.