

V.

Aus dem pathologischen Laboratorium der Psychiatrischen Klinik
zu Rom.

Ein Beitrag zum histologischen Bild der senilen Hirnrinde.

Von

Dr. Ernesto Ciarla.

(Hierzu Tafeln I—III und 10 Textfiguren.)

Vorliegende Untersuchungen sind bei einer Anzahl Gehirne von Senilen bzw. von Senildementen vorgenommen worden. Ich behalte mir vor, die Krankengeschichten in einer künftigen Arbeit mitzuteilen, um sogleich auf die Beziehungen einzugehen, die zwischen klinischem Verlauf und anatomischem Befund sich ergeben. Vorläufig möchte ich mich darauf beschränken, einige histologische Details zu illustrieren, die auf die Frage nach dem Wesen der senilen Plaques bzw. der Alzheimer'schen Neurofibrillenveränderungen sich beziehen.

Das Untersuchungsmaterial wurde in die üblichen Fixierungsflüssigkeiten eingelegt (Alkohol, Formol, Gliabeize, Müller'sche Flüssigkeit); die Präparate wurden nach der Alzheimer'schen Technik gefärbt. Zur Ergänzung habe ich mich des Donaggio'schen Fibrillenverfahrens bedient. Das Verfahren wurde nämlich bei dem Material angewendet, welches, der Vorschrift Donaggio's entsprechend, in Pyridinnitrat eingelegt worden war. Auch aus Formolmaterial liessen sich jedoch leidlich gute Präparate herstellen. Ich muss sogar betonen, dass ein deutlicher Unterschied zwischen Pyridin- und Formolpräparaten nicht nachzuweisen war. In bezug auf das Studium der senilen Plaques und der Alzheimer'schen Ganglienzellenveränderung ergaben die Donaggio'schen Präparate einige Ergebnisse, die vielleicht einer näheren Beschreibung wert sind. Denn, soviel ich weiss, ist das Donaggio'sche Verfahren beim Studium der hier in Betracht kommenden Veränderungen nie angewendet worden.

A. Die Alzheimersche Veränderung der Neurofibrillen.

Die zahlreichen Arbeiten, die über den Gegenstand vorliegen (ich will nur die von Alzheimer, Perusini und Simchowicz erwähnen), entheben mich von einer Beschreibung der in Betracht kommenden Veränderung. Textfigur 1 und 2 stellen zwei Beispiele derselben, die aus Bielschowsky-Präparaten abgezeichnet wurden, dar. Bei Fig. 1 ist die ganze Ganglienzelle ungemein tief imprägniert, so dass im grössten Teil

Fig. 1.

Fig. 2.



Fig. 1 und 2.

Bielschowsky-Präparat
aus dem Ammonshorn einer 101jährigen
Frau. **3**

Stellt Ganglienzellen dar, die nach dem Alzheimer'schen Typus verändert sind. Bei Fig. 1 ist die ganze Zelle in eine dichte Masse umgewandelt, die eine fibrilläre Struktur kaum erkennen lässt. Bei Fig. 2 sind im Bereich des Lipochroms keine fibrillären Gebilde zu sehen. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 12.

des Zelleibes eine fibrilläre Struktur kaum zu sehen ist. Eine eigentümliche Aufrollung zeigt in beiden Ganglienzellen der Spitzenfortsatz. Dies sind Bilder, die dem Donaggio'schen Fibrillenbild wesentlich entsprechen, welches Fig. 8 auf Taf. I wiedergibt.

Bei anderen Bildern ist eine Neigung der verdickten Fibrillen nicht augenfällig, sich zu Bündeln zusammenzukleben. Man begegnet sogar zahlreichen Ganglienzellen (Fig. 1—6 auf Taf. I), die ganz dünne Fibrillen erkennen lassen. Die Verlagerung der letzteren und die bizarren Formen, die sie aufweisen, zeigen jedoch, dass es sich um ein vorgeschrittenes Stadium der Ganglienzellenerkrankung handelt. Auch dies sind Bilder, die aus den Abbildungen Alzheimer's, Perusini's u. a. gut bekannt sind. Zwischen dem Donaggio'schen und dem Bielschowsky'schen Bild dieser dünnen aufgeknäuelten Neurofibrillen scheint ein nennenswerter Unterschied nicht vorzuliegen.

Etwas schwieriger ist die Auffassung der Bilder, die Fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14 auf Taf. I wiedergeben. Man sieht, dass diese veränderten Ganglienzellen eine gewisse (wenn auch bloss äusserliche) Aehnlichkeit mit denjenigen darbieten, die Cajal als „Cellulas fenestradas“ beschrieben hat. Die Deutung dieser Bilder ist keine einfache. Vielleicht entsprechen diese veränderten Ganglienzellen dem abweichenden Typus von Fibrillenerkrankung, den Alzheimer bei einem Falle von umschriebener seniler Atrophie beschrieben hat. Er sah nämlich „grössere oder kleinere Lücken in der argentophilen Masse auftreten, um welche herum fibrillär gestreifte Bündel ziehen, die sich schliesslich wieder in der Grundmasse verlieren“. Man wird zugeben müssen, dass zwischen den von Alzheimer abgebildeten Bielschowsky-Bildern und dem z. B. von meiner Fig. 11 auf Taf. I dargestellten Donaggio-Bild eine grosse Aehnlichkeit besteht. Die sozusagen vollendete Form dieser abweichenden Fibrillenveränderung stellen aber dunkle argentophile Kugeln von der halben Grösse des Kerns bis zur doppelten desselben dar, „die bald über, bald unter dem Kern liegen und denselben nach unten oder oben verschieben“. Typische, dunkle Kugeln habe ich in meinen Präparaten nicht gesehen. Mir kommt es jedoch sehr wahrscheinlich vor, dass die Bildung, die meine Fig. 14 auf Taf. I darstellt, einer nicht kompletten Form dieser Kugeln entspricht. Die dunkle, vom Thionin tiefgefärbte Masse, die an dem Ganglienzellkern dicht anliegt, würde also den unregelmässig kugeligen Massen entsprechen, die im Bielschowsky-Bild wahrzunehmen sind. Zu Gunsten dieser Annahme spricht die weitere Tatsache, dass in entsprechenden Silbernitratpräparaten ähnliche Bildungen ziemlich häufig vorkamen. Ich möchte also, wenn auch mit Reserve, annehmen, dass die von mir be-

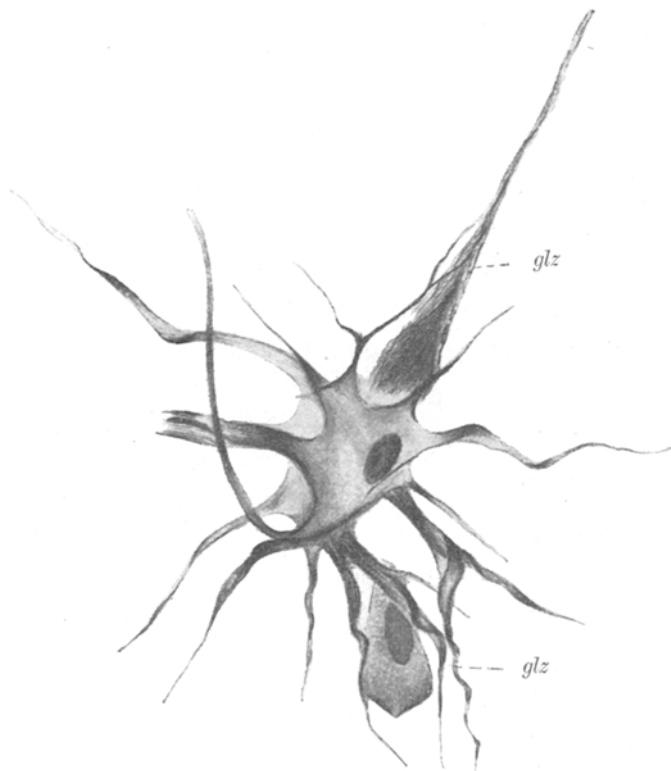
schriebenen Donaggio'schen Bilder bei den Formen von Zellveränderung eingereiht werden dürfen, die Alzheimer bei der umschriebenen senilen Gehirnatrophie beschrieb. Unter dieser Voraussetzung möchte ich ausserdem die Alzheimer'sche Angabe durchaus bestätigen, dass die zuletzt beschriebenen Bilder denen der Fibrillenveränderung der gewöhnlichen Dementia senilis und ihrer atypischen Frühform ganz ähnlich werden können. Sicher ist, dass zwischen den in Fig. 1—6 und den in Fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14 auf Taf. I abgebildeten Elementen zahlreiche Uebergänge zu sehen waren.

Wieder ein etwas abweichendes Bild zeigen die Fig. 7, 11, 12, 14 auf Taf. I. Denn diese Elemente weichen von den übrigen, die wir zuletzt beschrieben (Fig. 10, 13) nicht wesentlich ab, zeigen jedoch die Eigentümlichkeit, dass die einzelnen Fibrillenbänder mit einer ziemlich feinen, niederschlagähnlichen, staubartigen Masse zugedeckt erscheinen. Was die staubartige Masse darstellt, ist nicht mit Sicherheit festzustellen. Vielleicht ist das Auftreten derselben mit den neben der Bildung der Fibrillen im Plasma der Ganglienzelle sich abspielenden andersartigen Veränderungen in Beziehung zu stellen. Der matte Glanz, den das Zytoplasma der veränderten Ganglienzellen im Nissl-Bild zeigt, ist es vielleicht, der bei der Donaggio'schen Vorbehandlung unter dem Bilde des angedeuteten staubartigen Stoffes sich kundgibt. Einen Beweis dafür vermag ich jedoch nicht zu liefern.

Hier wollen wir weiter die von Achúcarro und Perusini hervorgehobene Tatsache vor Augen halten, dass es nämlich manchmal sehr schwer hält, veränderte Neurofibrillen von Gliazellenfortsätzen zu unterscheiden. Denn im Bielschowsky-Bild sind öfters gliöse Gewebestandteile mitimprägniert, die an veränderten Ganglienzellen anliegen und, allem Anschein nach, in die Fibrillenbänder eindringen. U. a. hat bekanntlich Achúcarro z. B. ungemein hübsch vom Silbernitrat imprägnierte Trabanzellen abgebildet, die den Alzheimer'schen aufgekäuerten Neurofibrillen identisch aussahen. Auch Gliakörbe (Gliabaskets), die keine Beziehungen zu Ganglienzellen aufwiesen, die aber den Alzheimer'schen fibrillären Ueberbleibseln von Ganglienzellen sehr ähnlich aussahen, hat Achúcarro gezeichnet. In Textfigur 3 und 4 habe ich zwei Beispiele wiedergegeben, die die Mitimprägnierung von gliösen Bestandteilen illustrieren, welche im Bielschowsky-Bild sich manchmal sehr deutlich wahrnehmen lässt. Die Abbildungen dürften zur Genüge beweisen, dass die mitimprägnierten Gliazellenfortsätze von veränderten und verlagerten endozellulären Neurofibrillen nicht ganz leicht zu unterscheiden sind. Demnach lässt sich die Frage aufstellen, ob und inwieweit die Glia bei dem Zustandekommen der

Bildungen sich beteiligt, die wir bei der Alzheimer'schen Ganglienzellenerkrankung antreffen. Meine zahlreichen Präparate sprechen dafür, dass in den verschiedenen Fällen der Anteil recht verschieden ist, der bei der Entstehung der genannten Bildungen der Glia zuzuerkennen ist.

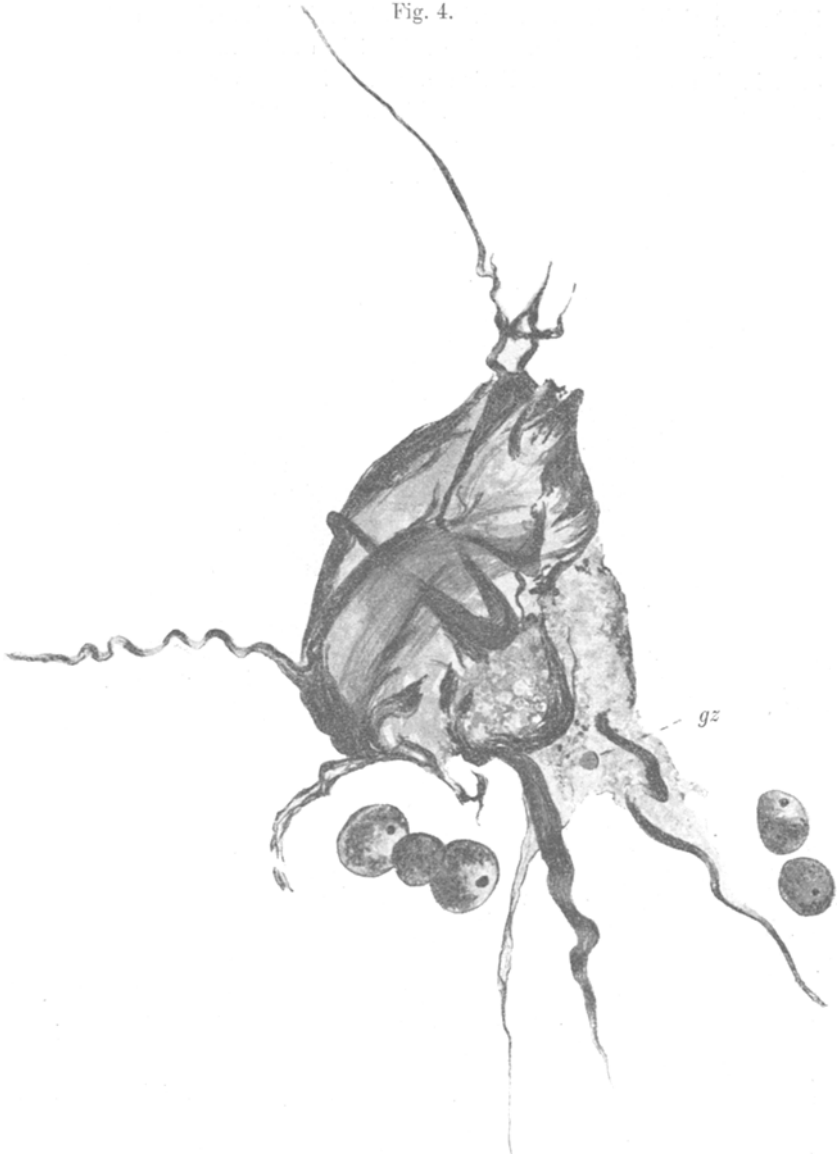
Fig. 3.



Bielschowsky-Präparat aus dem Ammonshorn einer 101jährigen Frau. Ein vom Silbernitrat stark imprägnierter Astrozyt, der zwei Ganglienzellen umfasst bzw. denselben dicht anliegt. Der Astrozyt zeigt deutlich imprägnierte Fortsätze, welche, wären sie von der Zelle abgelöst, von den Ganglienzellenfortsätzen kaum zu unterscheiden wären. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 12.

Vielleicht ist sogar die Sache in dem Sinne zu deuten, dass das Quantum der vorhandenen Glia in den einzelnen Fällen verschieden ist und dass infolge von unkontrollierbaren Zufälligkeiten bei der Fixierung des Materials bzw. bei Herstellung der Präparate die Imprägnierbarkeit der Glia einmal erheblich, einmal dagegen ganz minimal ist.

Fig. 4.



Bielschowsky-Präparat aus dem Ammonshorn einer 101jährigen Frau.
 Eine Ganglienzelle, die die Alzheimer'sche Veränderung darbietet. Rechts
 unten eine Gliazelle, deren protoplasmatische Fortsätze stark imprägniert sind;
 sie lassen sich von den Bildungen schwer unterscheiden, die in der Ganglien-
 zelle liegen. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 12.

Zur Lösung der Frage bzw. zum sicheren Beweise der nervösen Bestandteile, die an oder in veränderten Ganglienzellen liegen, sind jedenfalls die Donaggio'schen Präparate sehr wichtig. Denn eine Mitfärbung der Glia habe ich in Donaggio'schen Präparaten sehr selten gesehen, sie kam nämlich ungemein seltener wie die Mitimprägnierbarkeit der nicht nervösen Gewebsbestandteile auf Bielschowsky'schen Präparaten vor. Deswegen war es mir ganz interessant, eine ausgezeichnete Färbung von Gliazellenzytoplasmen in meinen Donaggio'schen Präparaten zu beobachten, die bei einem Falle von Presbyophrenie aus dem Ammonshorngebiet hergestellt wurden. Denn in diesen Präparaten war ein gewisser Unterschied zwischen gliösen und nervösen Bestandteilen wohl aus ihrer Farbe wahrzunehmen (letztere färbten sich rötlich, erstere dagegen veilchenartig), die Mitfärbung aber der Gliazytoplasmen war eine so ausgezeichnete, wie dies sonst im Donaggio-Bild nicht vorzukommen pflegt. Das eigentümliche Verhalten dieser Neurofibrillenmethode haben allerdings andere Autoren schon hervorgehoben; so sah z. B. Pandolfi (*Annali di Nevrologia*, 1913, Fasc. 4), dass mitunter bei pathologisch verändertem Material „das Donaggio'sche Neurofibrillenverfahren mit besonderer Vorliebe Gliaelemente färbt“. Dieser Autor konnte nämlich beobachten, dass eine Gliafärbung sich in den Fällen ergab, in welchen die Neurofibrillenfärbung nicht gelungen war. Ich habe dagegen Präparate beobachten können, die eine ausgezeichnete Gliafärbung aufwiesen, zugleich ein ganz gutes Bild der veränderten Neurofibrillen ergaben. Merkwürdigerweise konnte ich die schönsten Gliabilder nicht in Formolblöckchen beobachten, sondern in denjenigen, die nach der ursprünglichen Vorschrift Donaggio's in Pyridinnitrat eingelegt worden waren. Auf welche Umstände die ausnahmsweise deutliche Mitfärbung der Glia zurückzuführen ist, die ich in einigen meiner Präparate wahrnahm, kann ich also unmöglich präzisieren. Um unkontrollierbare Zufälligkeiten dürfte es sich wohl handeln, denn dafür spricht die Tatsache, dass bei einigen meiner Senildementen die Gliazytoplasmen ganz deutlich hervortraten, bei anderen dagegen — unter sonst gleichen Verhältnissen — von Gliazytoplasmen so gut wie nichts zu sehen war. In bezug auf die Gliamitfärbung kamen deutliche Unterschiede sogar zwischen verschiedenen Schnitten vor, die aus ein und demselben Paraffinblock hergestellt worden waren. Immerhin ist die Tatsache von Interesse, dass in der senilen Hirnrinde, in welcher die Bielschowsky'sche Methode Gliabestandteile öfters mitimprägniert, die Donaggio'sche Methode ab und zu Gliazellenzytoplasmen mit aller Deutlichkeit färbt.

Die angedeutete Mitfärbung der Gliazellenzytoplasmen wirkte jedenfalls auf die Deutung der Neurofibrillenbilder, die ich in meinen Präparaten beobachten konnte, nicht störend ein. Ich habe nämlich mit dem Donaggio'schen Verfahren äusserst saubere Neurofibrillenbilder erhalten, deren Deutung keinesfalls zweifelhaft sein kann (Fig. 1—6 auf Taf. I). Ich nehme an, dass diese Donaggio-Bilder sogar gestatten, auf die schon von mehreren Autoren (Achúcarro, Perusini, Simchowicz) aufgestellte Frage einzugehen, d. i. auf die Frage nach der Identität zwischen einigen Neurofibrillenveränderungen, die man bei der senilen Demenz beobachtet, und denjenigen, die zuerst Cajal bei Lyssa, sodann Donaggio u. a. bei der sog. „kombinierten Einwirkung von schädlichen Agentien“ beschrieben haben. Bei diesen Neurofibrillenveränderungen reiht Donaggio folgende Bilder ein: 1. die „Zerrüttung“, 2. die mit teilweiser Zusammenklebung einhergehende „Zerrüttung“, 3. die totale Zusammenklebung der endozellulären Neurofibrillen. Nach meiner Ansicht ist es anzunehmen, dass die „Zerrüttung“ der endozellulären Neurofibrillen, die ich bei Senildementen beobachten konnte, von dem entsprechenden Bilde nicht abweicht, welches Donaggio beschrieb. Dagegen ist es mir zweifelhaft, ob die von Donaggio beschriebene Fibrillenzusammenklebung den sog. Ganglienzellenskeletten, d. i. den Bildungen genau entspricht, die man bei der senilen Demenz wahrnimmt. Dafür geben meine Präparate kein entscheidendes Kriterium. Jedenfalls glaube ich, dass weder bei Lyssa noch bei den oben angedeuteten experimentellen Bedingungen die eigentümlichen argentophilen Kugeln usw. zu finden sind, die Alzheimer bei der umschriebenen Gehirnatrophie massenhaft beobachtet und andere Autoren (Montesano usw.) auch in der senilen Hirnrinde hier und da vorkommen sahen. Ein Unterschied zwischen den Neurofibrillenveränderungen, die man bei Lyssa bzw. bei den Experimenten Donaggio's und denjenigen, die man bei Senildementen beobachtet hat, ist, wie Perusini hervorhob, in der Diffusion der Veränderung zu suchen. Denn die typische und die abweichende Alzheimer'sche Form der senilen Neurofibrillenveränderung kommen ausschliesslich in der Hirnrinde vor, die Donaggio'schen Bilder treten dagegen in den Ganglienzellen des Rückenmarks mit aller Evidenz zu Tage. Man darf also zu dem Schlusse kommen, dass einige der bei Senildementen beobachteten Neurofibrillenbilder und einige der von Donaggio experimentell erzeugten wesentlich miteinander übereinstimmen. Ob die übrigen Fibrillenbilder miteinander übereinstimmen, das ist aber noch eine offene Frage.

B. Die senilen Plaques.

Mit der Donaggio'schen Neurofibrillenfärbung treten die senilen Plaques sehr deutlich hervor. Wie bekannt, hat Alzheimer folgende Teile einer senilen typischen Plaque unterschieden: eine zentrale Partie (Kern), die oft strahlenförmig aussieht; einen Hof, und eine periphere Partie. Die 3 Teile der Plaque treten in Donaggio'schen Präparaten mit Evidenz hervor. Der zentrale Teil nimmt nämlich eine rötliche oder rötlich-veilchenartige Farbe an. Das Zentrum des Kernes der senilen Plaque ist fast immer heller gefärbt wie seine Peripherie; am Rand des Kernes tritt die radiäre Streifung deutlicher wie in seinem Zentrum hervor. Manchmal ist die Auflösung in haarähnliche und radiär angeordnete Gebilde ganz deutlich; manchmal ist dagegen der Kern der Plaque von körniger Beschaffenheit. Interessant ist die Tatsache, dass im Zentrum des Plaquekernes ein Gliakern nachzuweisen war, um welchen herum die Haarbildungen radiär angeordnet waren (Fig. 25, 26, 30 auf Taf. III). Die Haarbildungen nehmen zumeist das Zentrum der senilen Plaque ein; manchmal liegen sie jedoch exzentrisch. Zumeist ist in einer senilen Plaque eine einzige rundliche Masse mit strahlenförmig angeordneten Fädchen vorhanden; manchmal ist sie dagegen in mehrere Partien zerteilt, manchmal gehen von dieser zentralen Partie Verzweigungen nach verschiedenen Richtungen aus.

Im Plaquehof sind fast immer kleine Gebilde zu sehen, die die Merkmale der Gliakerne darbieten. Manchmal sind diese Gliakerne gut erhalten, manchmal sind sie dagegen erheblich verändert und weisen allerlei Deformierungen auf; mitunter sind sie äusserst intensiv gefärbt. Ausserdem lassen sich im Plaquehofe fibrilläre Bildungen beobachten, die keine Zusammenhänge mit Ganglien- oder Gliazellen aufweisen. Gestalt und Färbung dieser fibrillären Bildungen lassen letztere den Ganglienzellenfortsätzen identisch erscheinen. Ob es sich um Ganglienzellenüberbleibsel handelt, ist zumeist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Bloss in einer Plaque habe ich (Fig. 19 auf Taf. II) deutlich gesehen, dass die Ueberbleibsel einer Ganglienzelle im Hofe lagen. Das Ganglienzellenzytoplasma bot, wie die Figur zeigt, ein typisch durchlöchertes Aussehen; dasselbe war in den meisten Ganglienzellen zu beobachten, die um die Plaque herum lagen.

Der periphere Teil der Plaque besteht aus fadenförmigen, ganz unregelmässig angeordneten Bildungen. Sie liegen derart, dass sie einen rundlichen Gewebsteil umgrenzen. Zumeist sind diese fadenförmigen Bildungen ganz kurz und aufgerollt; viel seltener sind sie geradlinig.

Sie nehmen eine rosa-veilchenartige Farbe an; die derjenigen der Ganglienzellenfortsätze identisch ist. Ganz selten finden diese fadenförmigen Bildungen in einer Anschwellung ihr Ende. Gliakerne kommen in der Plaqueperipherie zahlreich vor; zumeist sind sie erheblich verändert. Eine gute Färbung der Gliazellenzytoplasmen habe ich um die Plaque herum nie gesehen. Die gliöse Einkapselung der senilen Plaques, die sich mit verschiedenen Färbungsmethoden deutlich kundgibt, tritt also im Donaggio-Bild nicht hervor.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die Donaggio'schen Präparate in der senilen Hirnrinde ziemlich hochgradig elektiv für nervöse Strukturen ausfielen. Leider ist es mir nicht gelungen, gute Beispiele der merkwürdigen Anschwellungen usw. aufzufinden, die besonders im Plaquehof zu beobachten sind. Dass es solche gibt, die mit Nervenfasern, und solche, die mit gliösen Strukturen in Beziehung stehen, nehmen heutzutage die meisten Autoren einstimmig an.

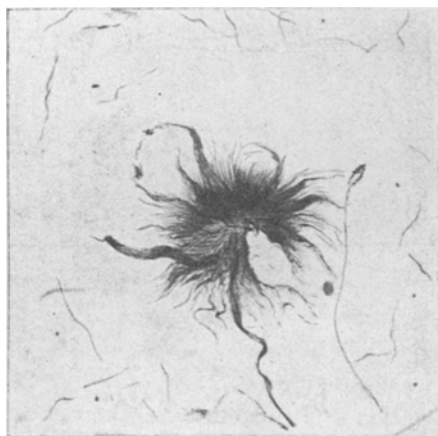
Die oben angedeutete Beschreibung des Aussehens, das die senilen Plaques im Donaggio-Bild aufweisen, bezieht sich auf die sozusagen typischen Plaques. Mir kommen jedoch etwas andersartige Bilder interessant vor, wie sie Fig. 27 auf Taf. III darstellt. Dies sind Bilder, die Fischer in seiner letzten Mitteilung schon beschrieben hat. Man sieht, dass die hier in Betracht kommenden Bildungen ganz klein sind; sie bestehen bloss aus einer strahlenförmigen Masse, die weder von einem Hof noch von einem peripheren Teil umgeben ist. Diese „Sternchen“ lassen sich in der weissen Substanz öfters wie in der grauen Substanz beobachten. Manchmal sieht man sogar, dass diese „Sternchen“ eine Anordnung darbieten, die derjenigen identisch ist, die die umgebenden Kerne der Gliazellen darbieten.

Bei anderen Bildungen kommt ein ganz andersartiges Aussehen zur Beobachtung. Man findet nämlich senile Plaques, bei welchen der periphere Teil und der Hof ganz deutlich sind, bei welchen aber der zentrale Teil (Kern) vollständig fehlt. An Ort und Stelle des zentralen Teiles sieht man einen Gliakern, der allerlei Veränderungen aufweist. Wieder bei anderen Bildungen sieht man bloss den peripheren Teil der senilen Plaque oder den peripheren Teil und den Hof, den zentralen Teil jedenfalls nicht. Selbstverständlich ist, dass es sich bei diesen Bildungen um Plaques handeln dürfte, die an ihrer Peripherie geschnitten wurden. Folglich ist in diesen Bildungen der Plaquekern nicht im Schnitt miteinbegriffen. Mit der Art der Schnittführung u. dgl. können dagegen die beiden oben angedeuteten Erscheinungen unmöglich zusammenhängen. Ein besonderes Gewicht möchte ich folglich den beiden folgenden Tatsachen beilegen: 1. dass im Zentrum einer

radiär angeordneten Haarbildung ein Gliakern sich manchmal nachweisen lässt; 2. dass in einigen typischen senilen Plaques ein Gliakern an Ort und Stelle der zentralen Masse zu beobachten ist.

Diese Tatsachen sprechen dafür, dass die senilen Plaques aus veränderten Gliazellen bestehen können. Eine ähnliche Meinung haben Sarteschi, Mijake, Léry, Obersteiner, Ziehen geäußert. Ich glaube, dass vorliegende Untersuchungen gestatten, diese Annahme zu bestätigen, zugleich die Modalitäten zu präzisieren, nach welchen die Gliazellen in senile Plaques sich umwandeln.

Fig. 5.



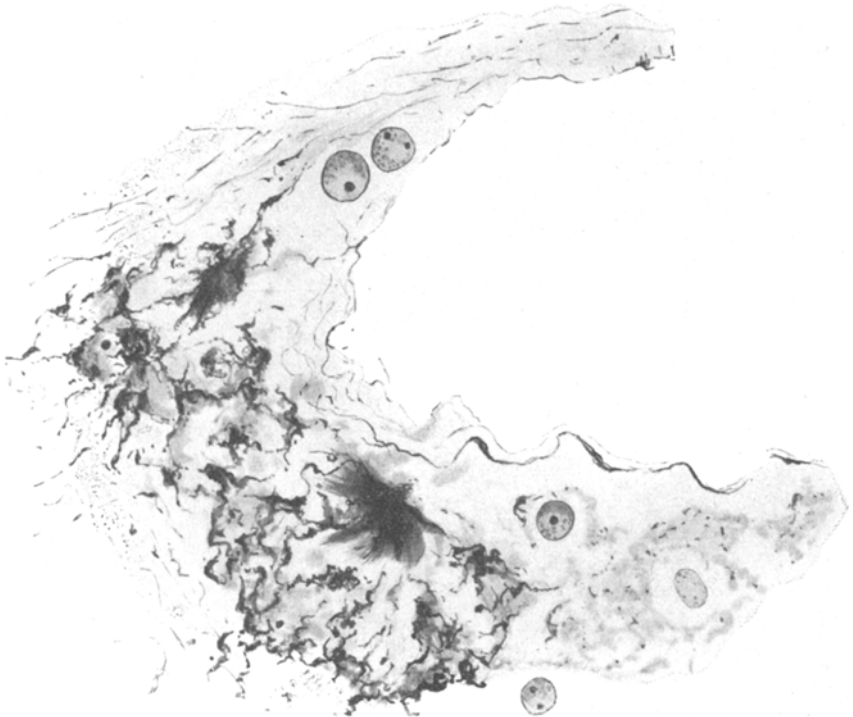
Bielschowsky-Präparat aus einem Falle von seniler Demenz.

Die senile Plaque gibt sich unter der Form eines Haufens von dünnen fibrillären Bildungen kund. Einige von diesen erinnern an die glösen Fortsätze, die Textfigur 1 darstellt. Rechts eine ganz dünne Faser, die in eine kleine Anschwellung endet, stellt möglicherweise eine Anschwellung einer Gliafaser dar. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 12.

Dass das Plaquezentrum von einem Gliakern manchmal gebildet wird, haben wir oben gesehen. Die Haarbildungen, die um diesen Gliakern herum zu sehen sind, dürften sein Zytoplasma darstellen. Kommen nun die Haarbildungen infolge einer eigentlichen Umwandlung der Gliazellenzytoplasmen zustande oder ist vielmehr ihre Entstehung auf eine Ablagerung eines nicht näher präzisierten Stoffwechselproduktes zurückzuführen, welches in Gliazellen und möglicherweise in schon veränderten Gliazellen stattfindet? Entscheiden lässt sich dies nicht; die beiden Annahmen sind jedoch mit meiner Auffassung der Entstehung der senilen Plaques gut in Einklang zu bringen. Ich nehme

also an, dass die „Sternchen“, die wir oben beschrieben (Fig. 27 auf Taf. III) eine besondere Gliaveränderung darstellen, die in den sogen. kleinen Gliazellen zustandekommt. Ueber die Bildung der grösseren senilen Plaques gibt jedoch diese meine Annahme keinen Aufschluss. Offenbar sind bei grösseren Plaques die Verhältnisse etwas komplizierter wie dies bei den kleinen „Sternchen“

Fig. 6.



Bielschowsky-Präparat aus dem Ammonshorn einer 101jährigen Frau. Stellt zwei senile Plaques dar, die um ein Gefäss herum liegen. Gegen die Gefässwand zu ist der Umkreis der Plaque unterbrochen, so dass die beiden halbkreisförmig sind. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 6.

der Fall ist. Eine grosse senile Plaque dürfen wir uns als ein Gebilde vorstellen, welches von kugelliger Gestalt ist. Mir kommt die Tatsache wahrscheinlich vor, dass beim Zustandekommen der Plaque die Störungen der Gewebsversorgung mit in Betracht gezogen werden müssen, die mit den in den befallenen Gliazellen (Sternchen) sich abspielenden nekrobiotischen Vorgängen einhergehen. Der Glia wird doch eine nutritive

Funktion heutzutage allgemein zuerkannt. Beim Zustandekommen der Plaque ist allerdings die Art, der die befallene Gliazelle angehört, wahrscheinlich massgebend. Ich habe z. B. Beispiele beobachten können (Fig. 24 auf Taf. III und Textfigur 5, 9), die möglicherweise dafür sprechen, dass selbst Astrozyten von der eigentümlichen zur Plaquebildung führenden Veränderung befallen werden können. Dass bei kleinen fortsatzlosen Gliazellen die Vorgänge verschieden von denjenigen sind, die sich bei Astrozyten abspielen, ist selbstverständlich. Auch das Zusammenfliessen von kleineren Plaques ist zur Erklärung der grossen rundlichen Plaques in Betracht zu ziehen. Am leichtesten ist zweifellos die Bildung des peripheren Teils der Plaque zu erklären. Denn in bezug auf diese Partie der senilen Plaque glaube ich, kann man nicht umhin, mit der Annahme der früheren Autoren übereinzustimmen, nämlich anzunehmen, dass der periphere Teil einen reaktiven Vorgang darstellt. Denn die Glia ist offenbar bestrebt, die senile Plaque einzukapseln, d. h. sie behandelt diese, wenn auch in einer ganz besonderen Art, wie sie Fremdkörper zu behandeln pflegt.

Zur Bekräftigung meiner Annahme über die Entstehung der senilen Plaques vermögen vielleicht folgende Tatsachen manches beizubringen:

1. Wahrscheinlich ist, dass Gliakerne mitten in einem Haufen von Haarbildungen öfters vorkommen, dass sie aber von den zahlreichen Fädchen bedeckt sind. Sicher ist jedenfalls, dass gerade im Zentrum der strahlenförmig angeordneten Haarbildungen eine helle Partie sich nachweisen lässt. Es dürfte sich wohl annehmen lassen, dass diese helle Partie den Rest eines Gliakernes darstellt, der als solcher nicht mehr zu erkennen ist.

2. Zwischen normalen Gliakernen und solchen, die von Haarbildungen umgeben sind, lassen sich alle möglichen Uebergänge auffinden. Ausserdem sind in der Nähe der „Sternchen“ (die, wie wir sahen, mit den kleinen Gliazellen abwechseln) Gliaelemente zu finden, die allerlei Veränderungen darbieten. Eigentümliche, brombeerähnliche Gliakerne habe ich z. B. sehr oft beobachtet (Fig. 24, 29 usw. auf Taf. III).

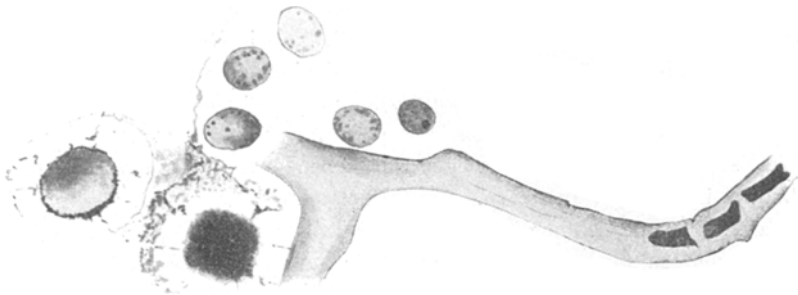
Fig. 7.



Material usw. wie bei Fig. 6. Eine in der Nähe eines Gefässgewindes liegende senile Plaque. Gegen die Gefässwand zu ist die Peripherie der Plaque unterbrochen.

3. Auch die Beziehungen, die zwischen senilen Plaques und Blutgefässwand sich öfters kundgeben, sprechen zugunsten der Annahme,

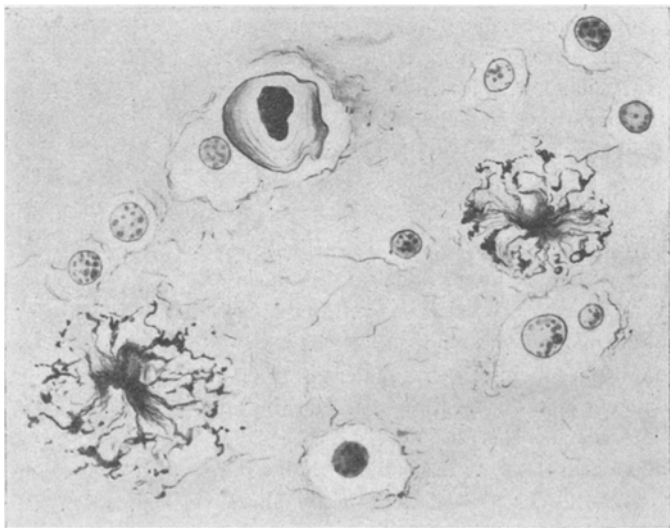
Fig. 8.



Material usw. wie bei Fig. 6.

Eine an der Verzweigungsstelle eines Blutgefässes liegende senile Plaque. In der Nähe liegt eine Gliazelle, die der senilen Plaque ähnlich aussieht.

Fig. 9.



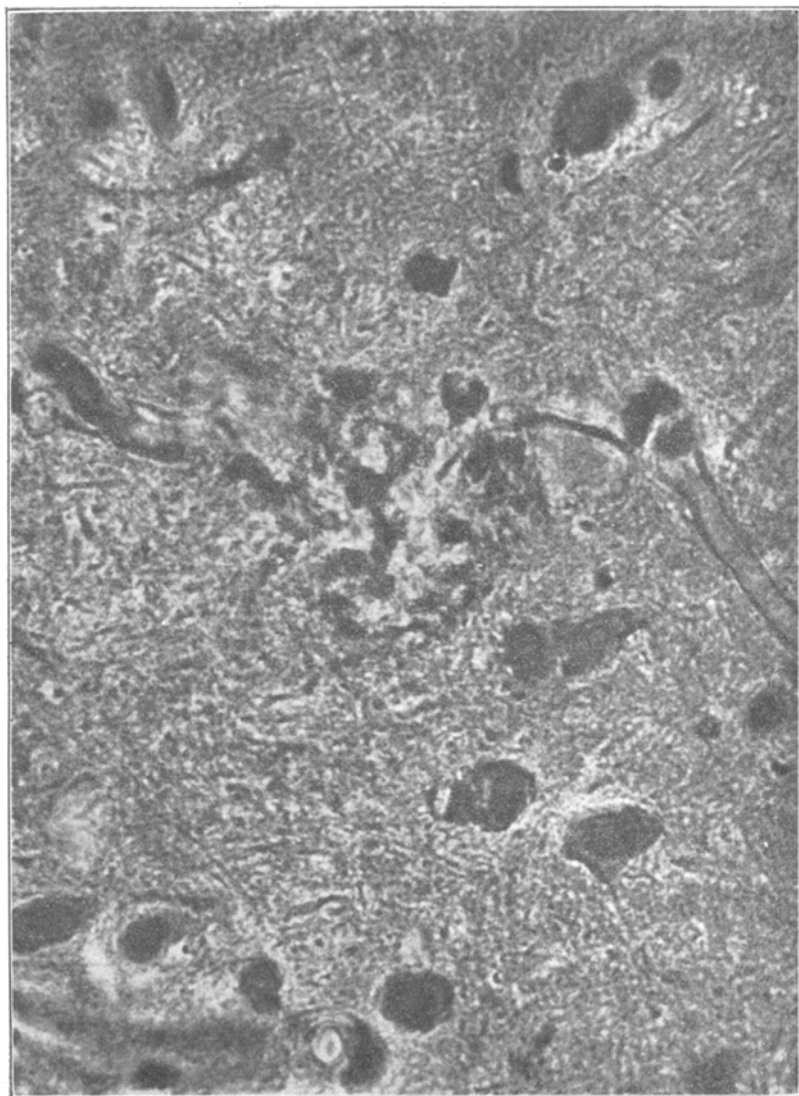
Material usw. wie bei Fig. 6.

Stellt zwei senile Plaques aus der weissen Substanz dar.

dass die Plaques veränderten Gliazellen entsprechen. Denn vor allem ist die Lage der Plaques um die Gefässwand derjenigen identisch, die die Gliazellen aufweisen. Ausserdem lässt meine Annahme das Vor-

kommen der senilen Plaques erklären, die nicht an der Gefäßwand dicht anliegen, deren Peripherie nämlich gegen die Gefäßwand zu unterbrochen erscheint (Textfigur 6, 7). Denn bei diesen Plaques ist

Fig. 10.



Donaggio-Präparat aus der Calcarinagegend einer 101jährigen Frau.
Mikrophotographie einer senilen Plaque. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 12.

im Grossen und Ganzen die Gestalt eines Astrozyten zu erkennen und (gesetzt den Fall, dass sie veränderte Astrozyten darstellen) die Unregelmässigkeit ihres Konturs bzw. die Unterbrechung, die ihr Kontur gegen die Gefässwand zu aufweist, lässt sich durch die Grössenunterschiede der einzelnen Astrozytenfortsätze erklären.

Fassen wir das über die Bildung der senilen Plaques Besprochene zusammen, so kann ich meine Annahme folgenderweise präzisieren:

Die senilen Plaques stellen nekrobiotische Vorgänge von Gliazellen, zugleich von umgebenden nervösen und nichtnervösen Bestandteilen dar, welch letztere durch die nutritive Funktion usw. mit den befallenen Gliazellen eng verknüpft sind. Dieser Nekrobiose gesellen sich die reaktiven Vorgänge der Gliazellen zu, die wir im peripheren Teil der Plaque wahrnehmen.

Der Nekrobiose der kleinen Gliazelle würde darnach die Bildung eines „Sternchens“ folgen, bei welchem keine wahrnehmbare Zerstörung des umliegenden Gewebes und keine reaktive Gliaeinkapselung wahrzunehmen ist. Grössere Plaques würden dagegen dadurch zustandekommen, dass ein grosser Astrozyt befallen wird, dass folglich die von ihm besorgte Ernährung eines ziemlich grossen Gewebsteiles aufgehoben wird.

Möglich ist, dass die Plaques eine Altersläsion der Gliazellen darstellen. Gewissermassen dürfen sie der Alzheimer'schen Neurofibrillenveränderung gleichgestellt werden. Einige Fälle, bei welchen ungemein zahlreiche Plaques, aber keine veränderten Ganglienzellen zu beobachten waren, erscheinen jedoch ganz rätselhaft. Die Fischer'sche Behauptung, dass die senilen Plaques einen für die Pathologie und Biologie vollkommen neuartigen Prozess darstellen, möchte ich also in dem Sinne erklären, dass wir tatsächlich keinen anderen Vorgang kennen, bei welchem eine primäre Nekrobiose des Gliagewebes, welchem ganz besondere Stütz- und Nahrungsfunktionen zukommen, zu beobachten ist.

Erklärung der Abbildungen (Tafeln I—III).

Tafel I

stellt einige veränderte Ganglien- und Gliazellen (Donaggio-Bild) dar.

Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 6.

Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6. Ganglienzellen, die die Alzheimer'sche Fibrillenveränderung darbieten. Die einzelnen Fibrillengewirre lassen ganz dünne Neurofibrillen erkennen. Die Bilder sehen denjenigen ganz ähnlich, die Donaggio unter experimentellen Bedingungen beobachten konnte (sog. Zerrüttung der

Neurofibrillen). Aus einem Falle von Presbyophrenie. Ammonshorn. Fixierung in Pyridinnitrat.

Fig. 7. Die Ganglienzellenüberbleibsel bestehen aus dicken Fibrillen; ob sie aus zusammengeklebten dünnen Fibrillen bestehen, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die Bildung ist von einer staubartigen, niederschlagartigen Masse bedeckt. Vgl. Fig. 11, 12, 14. Aus einem Falle von atypischer seniler Demenz (Alzheimer'sche Krankheit). Formolfixierung. Parietallappen.

Fig. 8. Aus einem Falle von Presbyophrenie. Temporalrinde. Entspricht den sogen. — aus Bielschowsky-Bildern wohlbekannten — Ganglienzellenskeletten. Fixierung in Pyridinnitrat.

Fig. 9, 10, 11, 12, 13, 14. Aus der Hirnrinde eines Falles von atypischer seniler Demenz (Alzheimer'sche Krankheit). Formolfixierung. Die Bildungen sind wahrscheinlich bei denjenigen einzureihen, die Alzheimer bei der umschriebenen Gehirnatrophie beschrieb. Zwischen den in Fig. 1—6 und den in Fig. 7—14 abgebildeten Elementen sind zahlreiche Uebergangsformen zu sehen.

Fig. 15, 16, 17. Gliazellen mit ganz deutlich gefärbtem, üppigem Zytoplasma. Aus dem Ammonshorn eines Falles von Presbyophrenie. Die Farbe, die die Gliazellen zeigten, war von derjenigen der Neurofibrillen etwas verschieden. Diese Unterschiede in der Farbennuance mussten jedoch in der lithographischen Reproduktion vernachlässigt werden. Fixierung in Pyridinnitrat.

Tafel II

stellt einige senile Plaques (Donaggio-Bild) dar. Sämtliche Figuren sind aus verschiedenen Gebieten der Hirnrinde abgezeichnet worden. Aus einem Falle von atypischer seniler Demenz. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 6 (Fig. 25, Okul. 12).

Fig. 18. Die senile Plaque lässt einen zentralen Teil (Kern), einen Hof und einen peripheren Teil deutlich erkennen. Der Kern ist rundlich und bietet an seinem Rande feine, radiär geordnete Strahlen. Letztere treten viel deutlicher und dunkler gefärbt wie das (homogene) Kernzentrum hervor. Im Hofe sind viele schollenartige Gebilde zu sehen, deren Natur nicht sicher festzustellen ist. Im peripheren Teil der Plaque sind einige etwas verschwommene Bildungen zu sehen, daneben einige unverkennbare Gliakerne.

Fig. 19. In der senilen Plaque ist ein Bruchstück einer Ganglienzelle zu sehen. Die Ganglienzelle bietet Veränderungen dar, die den in Fig. 9, 12 usw. auf Taf. I abgebildeten identisch aussehen.

Fig. 20. Im zentralen Teil der senilen Plaque lässt sich ein körniges Gebilde erkennen, das sehr intensiv gefärbt ist und wahrscheinlich einem veränderten Gliakern entspricht. Rechts oben eine Bildung, die wahrscheinlich eine Achsenzyylinderanschwellung darstellt.

Fig. 21. Die senile Plaque ist wahrscheinlich aus dem Zusammenfließen von zwei Plaques entstanden. Die nach unten gelegene enthält in ihrem Zentrum eine radiär geordnete Masse; die nach oben gelegene enthält dagegen ein rundliches, körniges Gebilde, welches an einen veränderten Gliakern erinnert. Die Abbildung stellt andere Gliakerne dar, die in der Peripherie der

Plaque liegen und ähnliche Veränderungen darbieten. Sie sind alle sehr intensiv gefärbt.

Fig. 22. Im Plaquehofe und im peripheren Teil sind verschiedene Gliakerne deutlich zu sehen. Um die Plaque herum, z. T. auch in der Peripherie der Plaque liegen viele, zumeist spiralartig aufgerollte Bildungen, die wahrscheinlich nervöse Strukturen darstellen.

Fig. 23. Im zentralen Teil der Plaque ist ein körniges und sehr intensiv gefärbtes Gebilde zu sehen, welches wahrscheinlich einen veränderten Gliakern darstellt. Gliakerne, die ähnliche Veränderungen aufweisen, sind im peripheren Teil der Plaque wahrzunehmen. In unmittelbarer Nähe der Plaque ein Gebilde, welches wahrscheinlich eine keulenartige Achsenzyliinderanschwellung darstellt.

Tafel III

stellt einige senile Plaques (Donaggio-Bild) dar. Sämtliche Figuren sind aus einem Falle von atypischer seniler Demenz (Alzheimer'sche Krankheit) und aus verschiedenen Hirnrindengebieten abgezeichnet worden. Leitz Oelimmersion $\frac{1}{12}$, Komp. Okul. 6.

Fig. 24. Der strahlenförmige Kern der Plaque zeigt keine rundliche Form. Dagegen bietet er zahlreiche Ausläufer, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Gliazellenfortsätzen darbieten. Rechts liegt ein intensiv gefärbter Gliakern; um diesen herum ist eine körnige Substanz zu erkennen; die Entstehung dieser Substanz ist in einer Umwandlung des Gliazellenzytoplasmas möglicherweise zu suchen.

Fig. 25. Die senile Plaque zeigt einen strahlenförmigen Kern. Letzterer lässt deutlich wahrnehmen, dass seine zentrale Partie aus einem Gliakern besteht.

Fig. 26. Ein Gliakern, der von strahlenförmigen Bildungen umgeben ist und dem Kerne einer senilen Plaque ganz ähnlich aussieht.

Fig. 27. Mitten in einem Haufen von Gliakernen liegen ganz kleine strahlenförmige Bildungen.

Fig. 28. Gliakerne, die von einer strahlenförmigen Substanz (Haarbildungen Fischer's) umgeben sind.

Fig. 29. Stellt veränderte Gliakerne dar. Dieselben lassen ein brombeerähnliches Aussehen wahrnehmen.