

## XII.

Aus der psychiatrischen und Nervenklinik zu Bonn.

# Beitrag zur Lehre von der amaurotischen Idiotie.

Von

**A. Westphal.**

(Hierzu Tafeln V und VI.)

Wohl auf wenigen Gebieten psychiatrischer Forschung hat die pathologische Anatomie in gleicher Weise klärend und fördernd gewirkt wie auf dem der Pathologie der verschiedenen Idiotieformen. Nachdem erst einmal durch gründliche Untersuchungen festgestellt war, dass die Mehrzahl der Idiotieformen auf krankhaften in frühen Lebensperioden oder auch embryonal einsetzenden Krankheitsprozessen, nicht auf echten Entwicklungs-hemmungen beruhen, gelang es allmählich der pathologischen Anatomie, aus der anscheinenden Gleichförmigkeit der unter dem Sammelnamen der Idiotie zusammengefassten klinischen Krankheitsbilder und Verlaufsweisen bestimmttere fester umgrenzte Krankheitsformen abzusondern.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der uns hier beschäftigenden Form der familiären amaurotischen Idiotie. Bei dieser merkwürdigen Krankheit setzte die pathologisch-anatomische Untersuchung erst ein, nachdem durch die klinischen Arbeiten von Waren Tay, Sachs und Kingdom das Krankheitsbild vom neurologischen und ophthalmologischen Standpunkt aus bereits in seinen wesentlichen Zügen festgelegt war. Aber der pathologischen Anatomie blieb es vorbehalten, die Eigenart des Krankheitsprozesses zu ergründen und unsere Kenntnisse des Wesens der amaurotischen Idiotieformen zu vertiefen und zu erweitern. In erster Linie knüpfen diese Fortschritte an die Namen Schaffers, Spielmeyers und H. Vogt's an, wenn auch einzelne histologische Untersuchungen (Sachs, Hirsch u. a.) schon vorausgegangen waren. Schaffer<sup>1)</sup> zeigte in einer Reihe ausgezeich-

1) Beiträge zur Nosographie und Histopathologie der amaurotisch paralytischen Idiotieformen. Dieses Archiv. Bd. 42. H. 1. — Weitere Beiträge zur pathol. Histologie der fam. amaur. Idiotie. Journal f. Psych. u. Neurol. 1905. 6. — Ueber die Pathohistologie eines neuen Falles (VIII) von Sachs'scher familiärer amaurotischer Idiotie, mit einem Ausblick auf das Wesen der sogenannten Neuro-fibrillen. Ibid. 1908. Bd. 10. — Zur Pathogenese der Tay-Sachs'schen amaurotischen Idiotie. Neurol. Zentralbl. 1905

neter Arbeiten, dass dem klinisch wohl umschriebenen Krankheitsbild der Tay-Sachs'schen Krankheit ein auch in pathologisch anatomischer Hinsicht charakteristischer Prozess zugrunde liegt. Seine Untersuchungen gewannen noch an Interesse, als Spielmeyer<sup>1)</sup> an der Hand eines sehr sorgfältig untersuchten Materials über eine besondere Form von familiärer Idiotie mit Amaurose berichtete, die im späteren jugendlichen Alter, nicht wie die von Tay und Sachs beschriebenen Fälle im Säuglingsalter, zur Entstehung kommt und sich klinisch und anatomisch von der genannten Krankheitsform abgrenzen lässt. Vogt<sup>2)</sup> hat dann in seinen zusammenfassenden Studien über die familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsformen, sowie auf Grund eigener Beobachtungen es wahrscheinlich gemacht, dass nahe Beziehungen zwischen der Tay-Sachs'schen und der Spielmeyer'schen Form der amaurotischen Idiotie bestehen, dass beide eine Krankheitsgruppe mit zwei besonderen Typen, einem infantilen (Tay-Sachs) und einem juvenilen (Spielmeyer) darstellen und weiter darauf hingewiesen, dass auch Be rührungspunkte dieser Formen mit anderen familiären Krankheiten, wie den familiären zerebralen Diplegien, den familiären Optikusatrophien u. a. anzunehmen seien.

Die Frage der Beziehungen der infantilen zur juvenilen Form der amaurotischen Idiotie, welche uns an dieser Stelle besonders interessiert, kann zur Zeit als eine noch nicht in allen Punkten geklärte angesehen werden. Wenn auch von der Mehrzahl der Autoren darauf hingewiesen wird, dass keine scharfe Grenze zwischen den familiären nervösen Erkrankungen anzunehmen sei, eine Vorstellung für die auch Jendrassik<sup>3)</sup> eintritt, lassen manche besondere Verhältnisse sowohl im klinischen wie im anatomischen Bilde der uns beschäftigenden Krankheit die Herbeischaffung weiteren Tatsachenmaterials wünschenswert erscheinen, welches geeignet ist, zur Lösung dieser Probleme beizutragen. Derartige Beobachtungen sind von allgemeinerer Bedeutung, da sie vielleicht die noch in so vieler Hinsicht dunklen Verhältnisse der Heredodegeneration unserem Verständnis näher bringen, und da sie ferner besonders geeignet erscheinen, zur Beantwortung einer der wichtigsten Fragen der Gehirnpathologie beizutragen, ob gewissen gut charakterisierten

1) Klinische und anatomische Untersuchungen über eine besondere Form von familiär amaurotischer Idiotie. Histologische und histopathologische Arbeiten von Nissl. 1908. II. Bd. Mit Literaturverzeichnis.

2) Ueber familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. l. 1905. Bd. XVIII. — Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotenformen. Zusammenfassendes Referat. Ibid. 1907. Bd. XXII. Mit ausführlichem Literaturverzeichnis.

3) Die hereditären Krankheiten. Handb. d. Neurologie von Lewandowsky. II. Bd. Mit Literaturangeben.

anatomischen Veränderungen, regelmässig Krankheitsformen von bestimmter Eigenart, wie sie ja die amaurotischen Idiotieformen darstellen, zugrunde liegen, oder ob auch hier Ausnahmen, Uebergänge und Zwischenstufen vorkommen.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend erfolgt die Schilderung unseres Falles.

Isidor W., in die Klinik aufgenommen am 23. 3. 1915, 16 Monate alt, Kind polnisch-jüdischer Eltern. Die Eltern sind gesund, mehrere Verwandte ausgesprochen degenerativ veranlagt. Ein zur Zeit der Aufnahme des I. zwei Monate alter Bruder soll nach dem Berichte der Mutter bis jetzt (Januar 1917) keine Krankheitszeichen dargeboten haben. Pat. selbst hat sich die ersten Monate ebenfalls normal entwickelt.

Im Alter von 4 bis 5 Monaten fiel den Eltern auf, dass der Knabe den Kopf nicht mehr aufrechthalten konnte, derselbe fiel nach vorn oder nach hinten herüber, die Beine waren schlaff, so dass er nicht laufen lernte. Der Hirnschädel war auffallend gross. Von dem behandelnden Arzt wurde Hydrocephalus angenommen, und der Kranke zur Vornahme der Punktion der Klinik überwiesen.

Das Kind ist seinem Alter entsprechend körperlich entwickelt, der Kopfumfang beträgt 49,5 cm. Die Tubera frontalia springen ziemlich stark vor. Im Bett liegend vermag das Kind den Kopf nicht zu heben, derselbe sinkt in die Kissen zurück. Wird das Kind auf dem Arme gehalten, dann fällt der Kopf nach hinten herüber.

Der Gesichtsausdruck ist schlaftrig und apathisch.

Pat. schläft viel, auch im wachen Zustand bewegt sich das Kind nur wenig. Es schreit selten, meist nur beim Waschen und beim Stuhlgang, nur selten lächelt es.

An Armen und Beinen bestehen keine ausgesprochenen Lähmungserscheinungen, wohl aber deutliche Muskelschwäche der Beine. Das Kind kann nicht allein stehen, es hält sich bei diesem Versuche an der Pflegerin fest. Auf Nadelstiche erfolgen nur selten Abwehrbewegungen. Die Sehnenreflexe sind von normaler Stärke. Kein Fussklonus, kein Babinski oder Oppenheim. Der Knabe ist bei Schalleindrücken äusserst schreckhaft (Hyperakusis). Beim Vorhalten scharf riechender Substanzen (Asa foetida) ändert sich die Atmung vorübergehend. Auf optische Reize erfolgt selten eine Reaktion. Die Lichtreaktion der Pupillen ist erhalten. An den Bulbi werden mitunter nystagmusartige Zuckungen beobachtet. Der ophthalmoskopische Befund (Prof. Stargardt) ergibt beiderseits eine Abblassung der Papille, besonders der temporalen Hälften derselben. In der Gegend der Macula findet sich beiderseits ein grauweisser, fast runder Fleck, der im Zentrum einen braunroten Punkt erkennen lässt, der sich stark von dem weisslichen Felde abhebt.

Im weiteren Krankheitsverlauf (März, April) ist festzustellen, dass Pat. noch imstande ist, sich am Gitter seines Bettes aufzurichten, bald aber zusammensinkt, da er sich nicht längere Zeit auf den Beinen halten kann. Mit den Händen greift er mitunter nach Gegenständen, hält sie aber nur für kurze Zeit fest. Bei Lichtblitzen mit der Taschenlampe erschrickt er nicht, blickt aber mitunter nach der

Richtung, aus der das Licht kommt. Da Pat. aber ziemlich viel spontane Kopfbewegungen macht, ist nicht sicher festzustellen, ob es sich um ein zufälliges Wenden des Kopfes nach dem Licht oder um Sehen handelt.

Die Nahrungsaufnahme ist gut, wird aber öfters durch Verschlucken gestört. Pat. schläft schlecht, weint halbe Nächte.

Im Mai traten zuerst Anfälle mit Zuckungen in beiden Gesichtshälften auf, mitunter auf der einen Seite stärker wie auf der anderen. Sie betreffen nicht die ganze Gesichtshälfte, sondern einzelne Fazialisäste, bald den Orbicularis oculi, bald den Mundteil des Fazialis usw.

Mitunter werden typische Anfälle Jackson'scher Rindenepilepsie beobachtet, die bei erhaltenem Bewusstsein bald die rechte, bald die linke Körperseite befallen, mit Zuckungen im Fazialisgebiet beginnen, dann auf den Arm und das Bein der betreffenden Seite übergreifen.

Im Juni und Juli traten dann schwere epileptische Anfälle mit Bewusstseinsverlust und allgemeinen tonischen und klonischen Zuckungen auf, zuerst vereinzelt, dann auch gehäuft in Serien verlaufend. Die einzelnen Anfälle dauern 2—5 Minuten und folgen in kurzen Intervallen aufeinander.

Im August und September vermischen sich die beschriebenen Anfallstypen immer mehr, so dass zwischen Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen, rindenepileptischen Anfällen und Anfällen echter Epilepsie alle Übergänge vorkommen.

Das Kind wird immer apathischer, schläft viel, bewegt sich noch weniger und schwerfälliger wie früher, schon im Juli lässt sich feststellen, dass es nichts mehr sieht. Die Bulbi befinden sich in fortwährender rotatorischer Unruhe. Es tritt häufiges Erbrechen auf, die Nahrungsaufnahme wird schlechter, oft Verschlucken. Im Juli wurde das Auftreten von Varizellen bei dem Kinde beobachtet, denen sich bronchopneumonische Erscheinungen anschlossen. Exitus am 11. 9. 1915.

Eine Sektion der Leiche wurde von den Eltern aus rituellen Gründen verweigert. Es gelang die Herausnahme des Gehirns und des obersten Teiles des Rückenmarks. Der makroskopische Gehirnbefund war bis auf einen mässigen Grad von Gehirnödem und Hydrocephalus internus (Erweiterung der Ventrikel, Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit) ein normaler. Die Grenzen von Rinden und Marksubstanz waren scharf, stellenweise erschien die Rinde etwas schmal, ohne dass man jedoch von einer deutlichen Atrophie sprechen konnte. Auch die grossen Ganglien, das Kleinhirn und der Hirnstamm waren ohne nachweisbare Veränderungen.

### Die mikroskopische Untersuchung.

#### Grosshirn.

Mit der Nissl'schen Methode (Toluidinblaufärbung) wurden Stücke aus dem Frontalhirn, der vorderen Zentralwindung, dem Parazentraillappen, der ersten Schläfenwindung, dem Hinterhauptsappen (Gegend der Fissura calcarina) untersucht.

Schon bei schwachen Vergrösserungen tritt hervor, dass der Aufbau der Rinde gestört ist. Helle Stellen in derselben wechseln in ganz unregelmässiger Weise mit dunkleren Stellen ab, an denen die Zellen dichter aneinander gedrängt erscheinen. An vielen Stellen ist die regelmässige Anordnung der Zellen in senk-

rechten Reihen gestört, die Zellen erscheinen unregelmässig durcheinandergeworfen. Die Zellen sind fast durchweg geschwollen. Der Grad der Schwellung jedoch ist ein sehr verschiedener. Neben stark geschwollenen, zelligen Elementen finden sich alle Uebergänge bis zu nur ganz leicht geschwollenen Zellen. Diese Schwellung der Zellen findet sich in diffuser Weise an allen zur Untersuchung gelangten Stellen der Grosshirnrinde vor. Ein elektives stärkeres Befallensein einzelner Stellen der Gehirnrinde ist nicht festzustellen. Bei Untersuchung der Zellen mit starken Vergrösserungen (Oelimmersion) ist ersichtlich, dass alle zelligen Elemente erkrankt sind. Die Nissl'schen Körperchen sind verschwunden, an ihrer Stelle findet man in der überwiegenden Mehrzahl der erkrankten Zellen eine netzartige Anordnung der basophilen Zellbestandteile. Hierdurch entstehen helle, von den Maschen des Netzwerks umgebene Lücken, welche dem Zelleib ein wabenartiges Aussehen verleihen. Das zierliche Netzwerk ist keineswegs in allen Zellen völlig erhalten, in vielen Zellen erscheint es an kleineren oder grösseren Stellen zerfallen und gelichtet. In der Umgebung dieser zerfallenen Stellen hat das erhaltene Netzwerk oft ein trübes, verwaschenes Aussehen. In vereinzelten Zellen ist das Netzwerk völlig geschwunden, so dass dann nur eine leere Hülse übrigbleibt. Die Gestalt der erkrankten Zellen ist häufig eine birnen- oder flaschenförmige, doch kommen auch andere abgerundete Formen vor. Eine nicht unerhebliche Anzahl der Zellen lässt einen Fortsatz nicht erkennen, andere weisen Dentriten auf, von denen am regelmässigsten der Spitzenfortsatz erhalten und an der überwiegenden Mehrzahl der Zellen keine Veränderungen erkennen lässt. An anderen Zellen ist der Apikaldendrit geschwollen, von leichten Anschwellungen desselben finden sich alle Uebergänge zu stärkeren Anschwellungen, die an einzelnen zelligen Elementen zu ganz extremen spindel-, ballon- oder sackartigen Aufreibungen des Fortsatzes (Fig. 1 Taf. V) führen, die mit bläulich gefärbten, staubartigen oder krümlichen Zerfallsprodukten angefüllt sind.

Dass neben dem Spitzenfortsatz noch andere Dendriten derselben Zelle derartige kolossale Aufreibungen zeigen, kommt nur an ganz vereinzelten zelligen Elementen zur Beobachtung. Auch die extremen Anschwellungen des Spitzenfortsatzes stellen im ganzen kein sehr häufiges Vorkommnis dar. Es ist nötig, oft längere Zeit zu suchen, ehe man in einem Präparat eine solche auffallende Anschwellung eines Dendriten entdeckt. Der in der Regel stark blaugefärbte Kern mit einem oder mehreren Kernkörperchen liegt gewöhnlich exzentrisch, am häufigsten an die Peripherie der Zelle an die Stelle des abgehenden Spitzenfortsatzes gedrängt. Mitunter ragt er knopf- oder siegelringartig über die Peripherie der Zelle hinaus. In den am meisten veränderten Zellen, in denen auch das feine innere Netzwerk erheblicher zerstört ist, ist häufig ein Kern nicht mehr vorhanden. Man findet dann leere, kernlose Hülsen. Fig. 1 und 2 Taf. V geben die geschilderten Veränderungen an einer Anzahl von Zellen aus der Rinde des Stirnhirns wieder. Ganz vereinzelt findet sich hier und da eine Ganglienzelle mit zwei in der Regel an verschiedenen Polen der Zelle gelegenen Kernen, mit einem oder mehreren Kernkörperchen (Fig. 3 Taf. V). Während die überwiegende Mehrzahl der zelligen Elemente diese „wabige Erkrankung“ (Nissl) ihres Protomasmaleibes aufweist, zeigt eine geringere Zahl von Zellen die Erscheinungen

der sogenannten „akuten Erkrankung“ (Nissl). Am deutlichsten tritt diese Form der Erkrankung an den grossen zelligen Elementen der vorderen Zentralwindung und des Parazentrallappens, den Betz'schen Riesenpyramidenzellen, hervor. In den stark geschwollenen, abgerundeten, birnen- oder flaschenförmigen Zellen erscheint die sonst nicht färbbare Substanz mitgefärbt. Der Zellinhalt stellt eine blassbläulich gefärbte, fein granulierte, etwas trüb aussehende Masse dar, die an einzelnen Stellen helle, weissliche Lücken erkennen lässt. Der oft vergrösserte Zellkern liegt exzentrisch an die Peripherie der Zelle, in der Regel an die Stelle des abgehenden Spaltenfortsatzes gedrängt (Fig. 4 Taf. V). Eine Anzahl von Zellen zeigt die charakteristische starke Aufreibung dieses Dendriten.

An den am stärksten veränderten Zellen ist der Kern nicht erhalten, und auch die Dendriten sind zugrunde gegangen (Fig. 5 Taf. V). In spärlicher Anzahl finden sich zwischen den in der beschriebenen Weise veränderten Zellen zerstreut kleine geschrumpfte Zellformen, die sich stark färben und einen kleinen, oft zackig aussenliegenden, intensiv tingierten Kern erkennen lassen (chronische Zellerkrankung Nissl's). Bemerkenswert ist das völlige Fehlen von Pigment oder pigmentartigen Stoffen in den Zellen bei Anwendung der Nissl'schen Methode; nirgends lassen sich auch nur Spuren von gelblichen oder grünlichen Einlagerungen in den Zellen nachweisen.

Dagegen sieht man auf nach der Weigert'schen Markscheidenfärbung angefertigten Präparaten aus den verschiedensten Stellen der Grosshirnrinde die zelligen Elemente in ihrer Gesamtheit angefüllt mit schwarz-, resp. blauschwarzgefärbten körnigen Einlagerungen. Im Uebersichtsbild treten die Zellen als dunkel gefärbte über die ganze Rinde zerstreute schwarze Klumpen und Flecken mit grosser Prägnanz hervor und zeigen die geradezu enorme Anhäufung von schwarzen Einlagerungen in den geschwollenen Zellen (Fig. 6 Taf. V).

Starke Vergrösserungen lassen erkennen, dass die grosse Mehrzahl der Zellen prall gefüllt ist mit einer dunklen, deutlich grobkörnigen Masse, während andere zellige Elemente nur spärliche schwarze Körnchen in ihrem Innern aufweisen. Die zelligen Elemente sind von sehr verschiedener Grösse und Form. Die Gestalt der Zellen, die Form der Fortsätze, sowie der grosse bläschenförmige Kern mit Kernkörperchen charakterisieren einen Teil der zelligen Elemente als Ganglienzellen, während zahlreiche andere, oft kernlose Zellen, in Körnchenzellen umgewandelten Gliazellen entsprechen. Auch im „zellfreien Rindensaum“ finden sich solche gliogenen Körnchenzellen in reicherlicher Anzahl. Die geblähten Fortsätze der Ganglienzellen zeigen in ihrem Innern ebenfalls Ansammlungen dieser schwarzen Körnchen; die schlauch- oder ballonartig aufgetriebenen, mit schwarzen Körnchen angefüllten Fortsätze verleihen diesen Zellen mitunter ein recht eigenartiges Aussehen (Fig. 7 Taf. V).

Zwischen diesen dunkel gekörnten Zellen liegen überall in wechselnder Anzahl zerstreut grosse helle, leicht gelblich gefärbte Zellen mit oft wenig deutlichen Konturen, sich mitunter nach Art von Spinnenzellen verästelnden Fortsätzen und in der Regel mehreren (2, 3, 4 und mehr) grossen, hellen, wandständigen Kernen. Diese Zellen lassen einen dunkelgekörnten Inhalt entweder vermissen oder weisen

nur vereinzelte dunkle Körnchen auf. Auf diese sog. Monstre- oder Riesengliazellen entsprechenden Gebilde komme ich noch zurück.

Schöne Bilder des gekörnten Inhalts der Zellen erhält man mit der von Schaffer angegebenen Weigert'schen Hämatoxylinfärbung.

Die zelligen Elemente der Gehirnrinde, sowohl Ganglien wie Gliazellen, erscheinen bei Anwendung dieser Methode angefüllt mit einem dunkelblau gefärbten, ausgesprochen körnigen Inhalt. Auch die geschwollenen Dendriten sind angefüllt mit diesen blaugefärbten, körnigen Massen (Fig. 8 Taf. V).

In einer Reihe von Zellen findet sich eine zentral oder perinuklear gelegene, heller gefärbte Stelle, die von der Körnelung frei ist oder nur spärliche blaue Körnchen enthält.

Bei Färbungen mit dem May-Grünwald'schen Farbstoff nach Alzheimer treten weder in den Ganglien-, noch den Gliazellen blaugefärbte, körnige Einlagerungen hervor.

Bei der Scharlachfärbung nach Herxheimer zeigen die zelligen Elemente der Grosshirnrinde ein auffallend verschiedenes Verhalten.

In den Ganglienzellen finden wir keine oder nur spärliche rote Körnchen. Vereinzelte Zellen sehen wie ganz leicht rot überstäubt aus. Die Gliazellen und zahlreiche Körnchenzellen, wahrscheinlich gliogene Natur, die oft in kleinen Haufen dicht beieinanderliegen, sind vollständig angefüllt mit sich mit Scharlach intensiv rotfärbenden Stoffen. Mitunter liegen solche körnigen oder feine Tropfen bildenden roten Partikelchen dicht beieinander, ohne eine deutliche Zellgrenze gegen die Umgebung erkennen zu lassen. Besonders zahlreiche und grosse rote Tropfen finden sich in den Zellen der adventitiellen Lymphräume.

Die Fig. 9 Taf. V, etwas schematisiert nach einer Stelle aus der Rinde in der Umgebung der Fissura Calcarina entworfen, illustriert dieses Verhalten. Wir sehen die mit g bezeichneten Ganglienzellen mit keinen oder spärlichen roten Körnelungen, bei k gliogene Körnchenzellen vereinzelt oder in Haufen beieinanderliegend, dicht angefüllt mit roten Tropfen, und bei gf ein Gefäß mit reichlicher roter Einlagerung in den Zellen des adventitiellen Lymphraumes.

Ueber das Verhalten der Fibrillen gab uns die Untersuchung mit Hilfe der Bielschowsky'schen Methode Aufschluss. Ich möchte hier gleich hervorheben, dass die nach dieser Methode nachgewiesenen Zellenveränderungen nicht an allen Präparaten mit Deutlichkeit hervortraten und mitunter der Deutung Schwierigkeiten verursachten. Im allgemeinen lässt sich folgendes Verhalten feststellen:

Die Ganglienzellen befinden sich fast durchweg im Zustand der Schwellung, und zwar nimmt an dieser Aufblähung der Zelleib in toto teil. Der erheblich geschwollene Zelleib ist angefüllt mit einer grungefärbten, staubartigen oder leicht körnigen Detritusmasse, die mitunter eine leicht faserige Zusammensetzung erkennen lässt. Vereinzelte Zellen sind mit einem schwärzlich gefärbten, wenig distinkten Inhalt gefüllt. Deutliche netz- oder wabenartige Strukturen sind im Innern des Zelleibes nicht sichtbar, nur ganz selten finden sich Andeutungen eines Wabennetzes. Zahlreich sind leere Zellhülsen sichtbar, welche keine grauen Detritusmassen mehr in ihrem Innern erkennen lassen. Die geschwollenen Zellen besitzen fast durchweg scharfe, dunkelschwarz gefärbte Konturen, denen nach innen feine,

oft wie zersplittert aussehende, schwarz gefärbte Fasernetze anliegen (erhaltene Aussenfibrillen). Nur an vereinzelten, schwer veränderten Zellen erscheinen die Aussenkonturen ebenfalls körnig zerfallen, seien wie zerrissen aus und haben statt des tief schwarzen einen mehr grauschwärzlichen Farbenton angenommen. Ebenso wie die Konturen der Zelleiber, treten die der Dendriten fast durchweg dunkelschwarz gefärbt hervor. Der Apikal- und Basaldentrit sind intensiv schwarz gefärbt, in der Regel auf weite Strecken sichtbar. Die überwiegende Mehrzahl dieser Dendriten zeigt keine Schwellungen, sie erscheinen als kompakte Stämmchen, welche ihre Zusammensetzung aus Fibrillen nicht erkennen lassen.

Eine Anzahl der Dendriten, am häufigsten der Spitzenfortsatz, zeigt die charakteristischen starken ampullen-, ballon- oder schlauchartigen Aufreibungen. Mitunter lässt sich nachweisen, dass diese Aufreibungen einer dichotomischen Teilung des Dendriten entsprechen, der sich distal von der Aufreibung noch in nicht geteiltem Zustand eine Strecke weit verfolgen lässt. Die Aussen netze sind auch an den aufgetriebenen Dendriten erhalten, die Konturen der Anschwellungen deutlich schwarz gefärbt. Das Innere der Dendritenanschwellungen lässt nur graugefärbten Detritus, keine Fibrillennetze, erkennen. Ueber das Verhalten des Axenzylinderfortsatzes vermag ich an der Hand meiner Präparate nichts Sichereres auszusagen.

Der Zellkern liegt in den Zellen, in welchen er erhalten ist, exzentrisch, in der Regel an die Stelle des abgehenden Apikal- oder Basaldendriten gerückt.

Fig. 10 Taf. V zeigt die soeben geschilderten Verhältnisse an drei Ganglienzellen der Rinde der vorderen Zentralwindung. Zelle a und b geben das Bild geschwollener Ganglienzellen wieder, das Zellinnere ist mit körnigem Detritus gefüllt, das Aussen netz und die Fibrillen der Dendriten sind erhalten, schwarz gefärbt. Die Kerne sind an die Stelle des abgehenden Apikaldendriten gedrängt. Zelle c in toto schwärzlich gefärbt, zeigt die dichotomische Teilung des Basaldendriten d mit Uebergang in die ballonartige Schwellung e und seine Fortsetzung als einfaches Stämmchen f. Die Aufreibung des Dendriten e ist mit grauem Detritus gefüllt — ihre Konturen und die der Dendriten sind schwarz gefärbt.

Die Markfaserung der Hirnrinde (Markscheidenfärbung nach Weigert) weist überall schwere Zerstörungen auf. Das supra- und intravradiäre Flechtmakr, die Tangentialfaserschicht, sind fast völlig geschwunden; nur bei starken Vergrösserungen ist noch ganz vereinzelt hier und da der Rest einer in Zerfall begriffenen Nervenfaser sichtbar. Ebenso sind von der Markstrahlung in den äusseren und mittleren Rindenpartien kaum noch Reste vorhanden. Erst in den tieferen dem Marklager angrenzenden Schichten werden wieder, zum grössten Teil aber auch in Zerfall begriffene, Nervenfasern sichtbar. An vielen Stellen zeigt die Rinde eine siebartige Durchlöcherung (Fig. 11 Taf. V), und zwar handelt es sich teils um einen grossporigen Zustand des Gewebes, teils um das Auftreten eines feinen Lückenwerkes, wohl bedingt durch starke Erweiterung und Auseinanderdrängung der Gliamaschen infolge der Schwellung der zerfallenden und sich nicht mehr färbenden Myelinscheiden. Die Markfaserung des Marklagers ist besser erhalten wie die der Rinde. An manchen Stellen erscheint das Marklager aber auffallend schmal und weniger intensiv schwarz gefärbt wie ein normales Marklager.

Besonders fällt die Verschämierung und schlechte Färbbarkeit des Marklagers in der Umgebung der Fissura calcarina auf. Bei starken Vergrösserungen treten uns Zerfallserscheinungen an den Fasern des Marklagers in diffuser Weise an den verschiedensten, zur Untersuchung gelangten Stellen entgegen. Die Markfasern zeigen ein körniges, trübes Aussehen, es finden sich zahlreiche Markklumpen, Schollen und blasig aufgetriebene Fasern von schlechter Färbbarkeit.

Die Veränderungen an den Gliaelementen (Nisslpräparate) sind sehr hochgradig und so mannigfaltige, dass an dieser Stelle nur die am häufigsten vorkommenden geschildert werden. Am besten lassen sich diese Veränderungen am „zellfreien Rindensaum“ der sog. Neurogliaschicht verfolgen. Am auffallendsten ist die Erscheinung, dass die stark vermehrten Gliakerne fast durchweg von einem deutlichen grossen, plasmareichen Zelleib umgeben sind, der bald mattblau, bald intensiv blaugefärbt erscheint. An der Peripherie lässt der Zelleib in der Regel ein gefranstes oder gezacktes Aussehen erkennen, welches bedingt ist durch fein gestippte oder faserige Ausläufer des Zelleibes, die sich mannigfach in der Peripherie der Zelle verzweigen. Durch diese in die Umgebung der Zelle ausstrahlenden und sich verästelnden Fortsätze erhalten manche Zellen das Aussehen von sog. Spinnenzellen.

Die Zellkerne, die oft exzentrisch an die Peripherie der Zelle gedrängt liegen, sind in der Regel gross, bald hell, bald chromatinreich, und enthalten ein oder mehrere Kernkörperchen. Mitunter finden sich auch mehrkernige zellige Elemente, besonders zahlreich grosse runde Zellen mit zahlreichen (3, 4, 5 und mehr) wandsständigen Kronen. Häufig sieht man benachbarte Gliazellen, deren Zelleiber ineinander übergehen und zu eigenartigen, grösseren, rasenartigen Strukturen zusammenfliessen. Diese umfangreichen Zellrasen sind bald intensiv blau, häufig mattlau gefärbt. Zwischen diesen das Zellbild beherrschenden protoplasmareichen Gliazellen mit ausgefransten Rändern finden sich in wechselnder Anzahl zerstreut, runde kleinere und grössere zellige Elemente, welche Ausläufer in die Umgebung nicht erkennen lassen, mit einem undeutlichen, leicht bläulich gefärbten, körnigen Inhalt erfüllt sind, oder als helle, wie ausgelaugt aussehende Elemente imponieren (gliogene Körnchenzellen). An einer Reihe von Gliazellen finden sich regressive Veränderungen, die sich in Formveränderungen und Schrumpfung des Kernes dokumentieren und in der Regel mit einer intensiven Färbbarkeit desselben einhergehen. In den tieferen Schichten der Hirnrinde finden sich einzelne Gliaelemente häufig in Form der sog. Trabantkerne, die der Peripherie der Ganglienzellen angelagert sind, nicht selten in Nischen und Ausbuchtungen des Zelleibes wie eingebettet liegen und bei oberflächlicher Betrachtung leicht den Eindruck mehrkerniger Ganglienzellen hervorrufen können. Auf Weigert's Präparaten (Markscheidenfärbung) erscheinen die Zelleiber der Gliaelemente mit einem körnigen, schwarzen Inhalt angefüllt. Es handelt sich in der Regel um runde Zellen von verschiedener Grösse, die teils kernlos sind, teils einen gewöhnlich exzentrisch gelegenen Kern erkennen lassen. Man findet diese gliogenen Körnchenzellen in grosser Menge diffus über Rinde und Marksubstanz zerstreut, mitunter liegen sie in kleinen Haufen dicht beieinander. Ausser diesen schwarz gekörnten Gliazellen finden sich in erheblicher Anzahl oft auf-

fallend grosse, gelblich gefärbte, gliöse Elemente, die häufig keine scharfen Konturen aufweisen, einige abgerundete, plumpe Fortsätze, mitunter aber auch zierlich verzweigte Fortsätze nach Art der Spinnenzellen erkennen lassen. Diese grossen, sog. „Monstrezellen“ darstellenden Gebilde (Fig. 11 Mz. Taf. V) zeigen in der Regel mehrere, mitunter zahlreiche am Rand der Zelle gelegene, wie geblättert aussehende, helle, leicht granulierte Kerne; sie enthalten entweder gar keine oder nur spärliche schwarze, mitunter staubartig verteilte Einlagerungen. Am zahlreichsten finden sich diese Zellen an den Stellen stärkster Gewebszerstörung.

Die Gliafasern nach der Weigert'schen Gliafärbung<sup>1)</sup> dargestellt, zeigen besonders in den oberflächlichen Schichten der Rinden eine deutliche Vermehrung. Das Mark lässt eine ausgebreitete, feinfaserige Gliawucherung erkennen.

### Kleinhirn.

Im Uebersichtsbilde tritt der Aufbau der Rinde in drei verschiedenen Schichten deutlich hervor. Schon bei schwachen Vergrösserungen sieht man aber, dass die Schicht der Purkinje'schen Zellen Lücken aufweist; während an einzelnen Stellen die charakteristischen Zellen noch erhalten sind, sind sie an anderen Stellen an Zahl stark vermindert oder völlig zugrunde gegangen.

Im Detailbild ist ersichtlich, dass die Veränderungen an den erhaltenen Purkinje'schen Zellen dieselben sind, die wir an den Zellen der Grosshirnrinde konstatierten. Schwellungen des in seinem Innern ein wabenartiges Netzwerk aufweisenden Zellleibes, Zerfallserscheinungen dieses Netzwerkes, die beschriebenen Lageveränderungen des Zellkerns treten deutlich hervor. Die Dendriten lassen an manchen Zellen die ballon- oder sackartigen Aufreibungen erkennen, die mitunter an den weitverzweigten Protoplasmafortsätzen der Purkinje'schen Zellen zu eigenartigen gewehähnlichen Bildungen führen. Zelleib und Dendriten erscheinen auf Weigert-Präparate mit körnigem, schwarzem Inhalt erfüllt, mit der Herxheimer'schen Fettfärbung lassen sie keinen körnigen, rotgefärbten Inhalt erkennen. In auffallender Weise findet sich die Schicht der Purkinje'schen Zellen von ungemein zahlreichen, gliösen Elementen durchwuchert, die den Bergmann'schen Stützzellen entsprechen. Es handelt sich um kleine bis mittelgrosse, längliche, oft spindelförmige, sich nicht sehr intensiv blau im Nissl-Präparat färbende Zellen mit ovalem, stark granuliertem Kern, die in erheblichen Ansammlungen die Schicht der Purkinje'schen Zellen durchsetzen. Die Ueberwucherung dieser Schicht durch die gliösen Elemente geht mit dem Untergang der Purkinje'schen Zellen Hand in Hand. Die Körnerschicht des Kleinhirns ist durchsetzt von sehr zahlreichen rundlichen, oft wie gequollen aussehenden Zellen. Die Zellen erscheinen im Nissl-Präparat zum Teil ganz hell, wie ausgelaugt, zum Teil enthalten sie einen körnigen, trüben, blaugefärbten Inhalt. Auf Weigert-Präparate sind sie angefüllt mit schwarzem körnigen Inhalt, auf nach der Herximerschen Methode gefärbten Präparaten enthalten sie reich-

---

1) Für die Herstellung dieser, sowie der Gliafaserpräparate der Kleinhirnrinde habe ich Herrn Kollegen Spielmeyer bestens zu danken, der mir auch bei der Beurteilung der gefundenen Gliafaserveränderungen seinen Rat hat freundlichst zuteil werden lassen.

liche rotgefärbte Körnchen. Ein Teil dieser Zellen lässt einen Kern nicht erkennen, im anderen liegt er exzentrisch an die Peripherie der Zelle gedrängt.

Neben diesen als gliogene Körnchenzellen anzusprechenden Gebilden finden sich die schon geschilderten grossen, protoplasmareichen Gliazellen mit ausgezackten Rändern, die an manchen Stellen zu rasenartigen Bildungen zusammenfliessen. Ausserordentlich weitgehende Veränderungen treten an den Gliafasern der Kleinhirnrinde bei Anwendung der Weigert'schen Gliafärbung hervor. In der molekularen Rindenschicht ist es zu einer enormen Wucherung der radiär gestellten Bergmann'schen Stützfasern gekommen. Ferner hat sich durch exzessive Vermehrung der tangential verlaufenden Gliafasern der äussersten Rindenschicht eine mächtige oberflächliche Deckschicht gebildet. Fig. 12a Taf. VI gibt ein Bild dieser sehr auffallenden Glia-wucherungen. Bei D sehen wir die Bildung einer mächtigen Deckschicht, unter der die radiär gestellten, stark gewucherten Bergmann'schen Stützfasern B nach der Oberflächenschicht zu verlaufen. Fig. 12b Taf. VI zeigt die Ausdehnung der gliösen Deckschicht D an mehreren Windungen der Kleinhirnrinde bei schwacher Vergrösserung im Uebersichtsbilde. Die oberflächliche Deckschicht ist sehr arm an Kernen, zahlreichere Kerne finden sich in der unter ihr liegenden Schicht der Bergmann'schen Stützfasern. Die Purkinje'schen Zellen werden von Zügen gewuchterter Gliafasern oft hülsenartig umgeben. Die Markstrahlen der Kleinhirnrinde, sowie des supra- und intraradiären Flechtwerks sind bis auf wenige erhaltene Faserreste geschwunden. Das Marklager selbst erscheint auffallend schmal und faserarm, die akuten Zerfallserscheinungen an den Markfasern treten weniger wie in der Grosshirnrinde hervor. Stellen mit „siebartiger Durchlöcherung“ des Gewebes sind nicht vorhanden.

#### Rückenmark und Gehirnstamm.

In den Vorderhörnern des Rückenmarks sind die Ganglienzellen im allgemeinen besser erhalten als in der Hirnrinde. Die Schwellungen und Gestaltsveränderungen der Zellen zeigen nicht die hohen dort beschriebenen Grade. Nur an vereinzelten Zellen sind ballon- oder sackartige Aufreibungen der Dendriten sichtbar. Die wabige Struktur des Zellinhalts tritt an vielen Stellen deutlich hervor (Fig. 13 Taf. VI), andere Zellen weisen an Stelle der geschwundenen Nissl'schen Granula einen leicht bläulich gefärbten, körnigen, verwaschen ausschenden Inhalt auf. Der Kern zeigt ein sehr verschiedenes Verhalten; in einer Reihe von Zellen ist er erhalten, Kernmembran und Kernkörperchen deutlich vorhanden, an anderen Zellen weist er die verschiedensten Grade des Zerfalls auf oder ist zugrunde gegangen. Besonders auffallend ist im Gegensatz zu den Befunden an den Ganglienzellen der Hirnrinde eine dunkelblau gefärbte, oft eigenartig homogen ausschende, perinukleäre Zone (perinukleäre Homogenisation Schaffers), welche von einzelnen noch stärker gefärbten Pünktchen (Reste der Nissl'schen Granula?) durchsetzt ist. Diese Zone hebt sich scharf gegen den umgebenden Zellinhalt ab (Fig. 13a, b Taf. VI). Auch an ganz in Zerfall begriffenen Zellen, welche uns als kernlose, schattenartige Gebilde mit wenig deutlichen Konturen entgegentreten, ist diese dunkelgefärbte Zone in dem hellen Zelleib noch sichtbar geblieben (Fig. 13c Taf. VI). Die Zellen der Clarke'schen Säulen weisen dieselben Veränderungen wie die Vorderhornzellen auf.

Dieselben Verhältnisse bieten die motorischen Kerne der Medulla oblongata und der Brücke.

Die Veränderungen an den gliösen Elementen treten an Intensität und Ausdehnung hinter den in der Hirnrinde nachweisbaren Gliaveränderungen zurück. Zu einer erheblichen Wucherung der Gliazellen ist es nicht gekommen. Viele Gliakerne weisen kleine, wenig protoplasmareiche Zelleiber auf, zu Gliarassen oder zur Bildung von Riesengliazellen ist es nicht gekommen. Auf Markscheidenpräparaten (Weigert) erscheinen die Pyramidenseitenstrangbahnen degeneriert. Es besteht hier deutlicher Faserausfall und Gliavermehrung, die Pyramidenvorderstränge sind nicht mitergriffen. Im übrigen ist es in den Fasersystemen des Rückenmarks nirgends zu einem Faserausfall gekommen.

Wegen Mangels an Formolmaterial konnten Fibrillenpräparate nicht angefertigt werden, auch die Untersuchung auf mikrochemische Reaktion (nach Herxheimer, Schaffer usw.) musste unterbleiben.

#### N. opticus.

Was den N. opticus betrifft (untersucht nach seinem Austritt aus dem Chiasma), ergibt sich ein Unterschied in der Beschaffenheit seiner an der Peripherie und seiner zentral gelegenen Bündel. Während auf Weigert-Präparate die äusseren Bündel keinen oder nur einen geringfügigen Faserausfall erkennen lassen, zeigen die zentral gelegenen Bündel schon bei schwachen Vergrösserungen ein mehr fleckiges, gelbliches Aussehen. Bei starken Vergrösserungen sieht man, dass es an diesen Stellen zu einem Faserausfall gekommen ist. Die einzelnen Nervenfasern liegen weiter auseinander, durch gelblich gefärbtes, mitunter maschenartig angeordnetes, glöses Gewebe getrennt.

Die Untersuchung der mesodermalen Gewebsbestandteile des Zentralnervensystems ergibt einen negativen Befund.

An den kleineren und grösseren Gefässen finden sich keine Veränderungen, es besteht keine Gefässvermehrung. Infiltrationsvorgänge sind an den Gefässen der Pia und der Gehirnrinde ebensowenig wie an denen des Rückenmarks oder des Gehirnstamms nachweisbar.

Fassen wir die wesentlichsten Punkte des Krankheitsverlaufes und des anatomischen Befundes zusammen:

Bei einem 16 Monate alten jüdischen Kinde entwickelt sich im Alter von 4 bis 5 Monaten zuerst eine Schwäche im Gebiete der Halsmuskeln (Unfähigkeit, den Kopf aufrecht zu halten), die allmählich fortschreitet und zu einem hochgradigen Schwächezustand besonders der unteren Extremitäten führt, ohne dass eine eigentliche Lähmung zu konstatieren ist. Dabei besteht auf psychischem Gebiete eine zunehmende Apathie und Schlafsucht neben auffallender Schreckhaftigkeit bei akustischen Eindrücken. Das Sehvermögen nimmt progressiv ab (Optikusatrophie und charakteristischer Maculabefund). Im späteren Krankheitsverlauf treten motorische Reizerscheinungen in Gestalt von vereinzelten Muskelzuckungen sowie rindenepileptische Anfälle von Jackson'schem Typus sowie allgemeine epileptische Anfälle auf.

Exitus unter bronchopneumonischen Erscheinungen nach etwa  $1\frac{1}{2}$  jähriger Krankheitsdauer.

Die klinische Diagnose einer amaurotischen Idiotie (Tay-Sachs) wurde durch die anatomische Untersuchung bestätigt. Während der makroskopische Befund bis auf einen mässigen Grad von Hydrozephalus keine Abweichungen von der Norm bot, ergab die histologische Untersuchung folgendes Bild:

Die Ganglienzellen des Zentralnervensystems sind an den verschiedensten zur Untersuchung gelangten Rindenstellen erkrankt. Es handelt sich in erster Linie um eine Schwellung des Zelleibes, die recht verschiedene Grade von leichten Vergrösserungen bis zu sehr erheblichen Aufreibungen der Zellen aufweist. Die Schwellung ist eine allgemeine und führt zu birnen- oder ampullenartigen Aufreibungen des Zelleibes. Die Volumenzunahme des Zellplasmas geht mit Veränderungen des Tigroids Hand in Hand. Die Nissl'schen Granula sind zerfallen. Die Mehrzahl der veränderten Zellen zeigt eine netzartige Anordnung der basophilen Zellbestandteile und bietet das Bild der „wabigen Zellerkrankung“. Das Wabennetz selbst in einer Reihe von Zellen intakt erhalten, weist in vielen anderen Zellen die verschiedensten Grade des Zerfalls bis zu völliger Zerstörung desselben auf. Neben diesem für die Zellveränderungen charakteristischen Befund der „wabenartigen Erkrankung“ bietet eine geringere Anzahl von zelligen Elementen die Erscheinungen der akuten Erkrankung Nissl's mit Auflösung der chromophilen Substanz, Mitfärbung der sonst nicht färbbaren Substanz dar. Nur relativ spärliche Elemente des Zentralnervensystems finden sich im Zustand der „chronischen Erkrankung“ Nissl's; sie erscheinen als kleine, intensiv gefärbte, geschrumpfte Gebilde, die eine deutliche Zellstruktur nicht mehr erkennen lassen. Am Rückenmark tritt an den Vorderhornzellen neben diesen Veränderungen vielfach eine perinukleäre intensiv blau gefärbte ringförmige Zone (perinukleäre Homogenisation Schaffer's) in deutlicher Weise hervor. An den Veränderungen des Zelleibs nehmen die Dendriten teil, und zwar ist von ihnen der Spitzenfortsatz am häufigsten und erheblichsten ergriffen. Die Apikaldendriten zeigen die eigenartigen ballon-, schlauch- oder sackartigen Aufreibungen, deren Inhalt dieselben Veränderungen wie derjenige der Ganglienzellen aufweist. Diese hochgradigen Dendritenschwellungen kommen jedoch im allgemeinen nicht häufig vor, sie finden sich auf Nissl-präparaten seltener wie auf nach Bielschowsky's Silbermethode hergestellten Präparaten, an denen sie stellenweise auch in zahlreicher dicht beieinander liegenden Exemplaren sichtbar sind. An diesen Präparaten ist nachweisbar, dass der bis dahin scheinbar kompakte intensiv schwarz gefärbte Dendrit sich an der Stelle der Anschwellung teilt und sich in Fibrillen auflöst, die sich auf die Oberfläche der Anschwellung ausbreiten, so dass die

Aufreibungen also eine partielle Aufblähung des Fortsatzes darstellen. Was die Fibrillennetze des Zelleibes betrifft, finden wir vermittelst Bielschowsky-Färbung in den geschwollenen Zellen nur hier und da die Andeutung einer Netzstruktur, in der überwiegenden Mehrzahl der veränderten Zellen sind die Innennetze zugrunde gegangen. Es findet sich an ihrer Stelle eine diffus verbreitete grau gefärbte Staubmasse, die auch die geblähten Dendriten erfüllt. Besser erhalten sind die Fibrillenaussennetze, insbesondere erscheinen die Konturen der Zellen fast durchweg intensiv schwarz gefärbt; und auch die Dendriten lassen sich als dunkelschwarz gefärbte Stämmchen verfolgen, die auch an ihren aufgeblähten Partien deutlich schwarz gefärbte Konturen aufweisen.

Die Kerne sind in der Mehrzahl der Zellen verlagert, liegen an der Peripherie der Zellen, sehr häufig an die Stelle des Abganges des Spitzensfortsatzes gedrängt. Ganz vereinzelt findet man in der Grosshirnrinde hier und da eine zweikernige Ganglienzelle. Sowohl auf Nissl- wie auf Bielschowsky-Präparaten sind in wechselnder Anzahl leere kernlose Zellhülsen sichtbar. Der Untergang von zahlreichen Ganglienzellen tritt uns in der Grosshirnrinde in der gestörten Architektonik derselben, in der Kleinhirnrinde in erster Linie in der starken Lichtung der Schicht der Purkinje'schen Zellen entgegen.

Pigmentablagerungen sind auf Nissl-Präparaten in den Ganglienzellen nirgends nachweisbar; es finden sich nicht einmal Spuren eines gelblichen oder grünlichen Pigments. Dagegen erscheinen die Ganglienzellen bei der Weigertschen Markscheidenfärbung oder der Hämatoxylinfärbung nach Schaffer durchweg angefüllt mit körnigem schwarzem, bzw. blaugefärbiitem Inhalt. Die meisten Zellen sind geradezu vollgepfropft mit diesen sich intensiv färbenden Substanzen, die auch die Dendriten und ihre Aufreibungen anfüllen. Die Färbung mit May-Grünwald'schen Farbstoff ergibt keine färbbaren Substanzen der Zellen. Bei der Scharlachfärbung nach Herxheimer sind in den Ganglienzellen keine oder nur ganz spärliche rot gefärbte Substanzen nachweisbar.

Neben dieser diffusen Zellerkrankung finden sich schwere Veränderungen des Nervenfaserbildes an den verschiedensten zur Untersuchung gelangten Rindenpartien des Grosshirns. Das supra- und infraradiäre Flechtwerk, die Tangentialfaserschicht sind bis auf geringe Faserreste geschwunden. Auch im Stabkranz ist der Markausfall ein so erheblicher, dass nur noch Reste der Markstrahlen vorhanden sind. Auch das Marklager selbst erscheint verschmälert, faserarm. Besonders auffallend tritt diese Atrophie im Marklager des Hinterhauptlappens in der Umgebung der Fissura calcarina hervor. In diffuser Weise findet man überall Fasern im Stadium des akuten Markzerfalls, stark gequollene, sich schlecht färbende Fasern, Zerkleüfung und Fragmentation von Fasern, Markklumpen und Tropfen

in grosser Anzahl. An vielen Stellen der Grosshirnrinde zeigt das Gewebe das Bild einer grossporigen Durchlöcherung (blasiger Zustand, Lückenfeld der Autoren).

Im Kleinhirn und Hirnstamm treten diese akuten Zerfallserscheinungen an den Markfasern an Intensität und Ausdehnung hinter denen des Grosshirns zurück. Auf schwere chronische Veränderungen weist aber auch hier der beträchtliche Faserausfall in Rinde und Marksubstanz hin. Von systemartigen Fasererkrankungen ist im Rückenmark eine leichte, aber deutliche Degeneration der Pyramidenseitenstrangbahnen nachweisbar, während die anderen Bahnen und Fasersysteme intakt erscheinen. Am N. opticus besteht leichte Degeneration besonders der zentral gelegenen Abschnitte, während die peripherischen Teile keinen deutlichen Faserausfall erkennen lassen.

Mit dem Ausfall von nervösen Elementen — dem Untergang von Ganglionzellen und Nervenfasern — gehen Veränderungen der Glia bestandteile Hand in Hand. Die progressiven Veränderungen der Gliazellen sind sehr weitgehende und mannigfaltige. Die Gliakerne sind von grossen, stark protoplasmareichen Zelleibern umgeben, deren Fortsätze sich in der Umgebung verästeln und vielfach zur Bildung von sog. Spinnenzellen führen. Durch weitere Zunahme der Zelleiber und durch Anschwellungen der Fortsätze kommt es an manchen Stellen zur Bildung von mächtigen Zellformen, oft mit mehreren in der Regel wandständigen Kernen, den sog. Monstre- oder Riesengliazellen. Am zahlreichsten finden sich diese grossen zelligen Elemente an den Stellen der stärksten Gewebszerstörung. Die geschwollenen Gliazellen liegen häufig zu mehreren dicht beieinander, wobei Zelleiber und Fortsätze ineinander übergehen und sich zu kleinen durch feinere oder gröbere netzartige Protoplasmamassen verbundenen Zellkomplexen vereinigen. Nicht selten betreffen diese Zellverbindungen eine grössere Reihe von Gliazellen und führen dann zur Bildung von umfangreichen „Gliarasen“. Einzelne Gliakerne finden sich besonders häufig den erkrankten Ganglionzellen als Trabantkerne angelagert. Diese Trabantkerne sind deutlich vermehrt. Regressive Veränderungen an den Gliazellen wie Schrumpfungen und Zackigwerden der Kerne, Bildungen von Vakuolen im Zellinnern finden sich im allgemeinen seltener. Neben den grossen vielgestaltigen protoplasmareichen Zellen finden sich über Rinde und Mark überall zerstreut ungemein zahlreiche rundliche zum grossen Teil kreisrunde Zellen vom Typus der sog. Körnchenzellen. Auf Nissl-Präparaten sind diese Zellen mit bläulich gefärbtem Inhalt gefüllt oder erscheinen als helle, wie ausgelaugt ausschende runde Gebilde. Kerne sind häufig in diesen Zellen nicht vorhanden. Auf Weigert-Präparaten sind die Zellen durchweg angefüllt mit körnigem, schwarzem Inhalt. Bei Anwendung der Schaffer'schen Hämatoxylinfärbung nimmt der körnige Inhalt

dieser runden Zellen eine tiefblaue, bei der Fettfärbung Herxheimer's eine intensiv rote Färbung an. Ungefärbt bleibt der Zellinhalt bei Anwendung der May-Grünwald'schen Methode.

Zu ganz besonders schweren Gliaveränderungen ist es im Kleinhirn gekommen. Die Schicht der Purkinje'schen Zellen ist von den stark vermehrten Zellen der Bergmann'schen Stützfasern gleichsam überwuchert und stellenweise zerstört worden. Diese Stützfasern und die über ihnen liegende aus tangential verlaufenden Gliafasern gebildete oberflächliche Deckschichte zeigen enorme Wucherungsvorgänge, die zu überaus dichten und massigen gliösen Fasergflechten führen. Nach dem Gehirnstamm zu nehmen die Gliaveränderungen an Intensität und Ausdehnung ab, um im Rückenmark, abgesehen von der sekundären Gliawucherung in der degenerierten Pyramidenbahn, fast völlig zu verschwinden.

Gefäßveränderungen sind nirgends nachweisbar; dagegen finden sich bei Anwendung der Fettfärbung nach Herxheimer überall in den adventitiellen Lymphscheiden der Gefäße Ansammlungen von intensiv rot gefärbten Substanzen, stellenweise in sehr erheblicher Menge vor.

In unserem Falle handelt es sich also um eine allgemeine über das ganze Zentralnervensystem ausgedehnte eigenartige Erkrankung der Ganglienzellen, Hand in Hand gehend mit weitgehenden Störungen des Markfaserbildes und mannigfachen Gliaveränderungen.

Es ist von Interesse, unseren Befunden die Ergebnisse der bisherigen anatomischen Untersuchungen bei Tay-Sachs'scher amaurotischer Idiotie entgegenzustellen und dieselben miteinander zu vergleichen.

Was zunächst die Veränderungen an den Nervenzellen betrifft, die am eingehendsten von Schaffer studiert sind, so schildert dieser Forsscher das Gesamtbild der Ganglienzellenveränderung in der Hirnrinde folgendermassen: „Es lässt sich vor allem hervorheben, dass die kortikalen Ganglienzellen eine Schwellung erleiden, die sich seitens des Zellkörpers und der Dendriten kundgibt. Der Zelleib verliert seine normal konvexen Konturen, erscheint vergrössert. Der Zellkern ist exzentrisch-peripherisch gelegen, die Fibrillenmasse ist ganz an die Oberfläche gehoben und erscheint als ein epizelluläres Fibrillenwerk . . . Im Gegensatz zum Zellkörper, dessen Schwellung eine totale ist, nur der Grad derselben mag ein geringerer oder grösserer sein, scheint der Dendrit immer nur partiell, d. h. lokal aufgetrieben zu sein, woraus dann manchmal enorme sack- oder ballonartige Aufreibungen resultieren. An dem Punkt, an dem der Dendrit anfängt sich aufzublähen, verliert der bis dorthin scheinbar kompakt schwarz gefärbte Fortsatz seine Ungeteiltheit, er spaltet sich durch fortschreitende Dichotomierung in immer feinere Fibrillen, die sich auf die sackartige Aufreibung oberflächlich ausbreiten, inzwischen aber durch Querverbindungen in ein wirkliches Netzwerk

sich umwandeln. Auf diese Art entsteht ein epidendritisches Gitter, das die dendritische Aufblähung oberflächlich bekleidet. Der Zellkörper enthält ein graugefärbtes Maschenwerk . . . Durch eine zunehmende Körnelung verliert das Wabenwerk seine Integrität, zerbröckelt erst in gröbere, dann in feinere Detritusmassen, die alsdann das Innere des Zellkörpers ausfüllen. Auf diese Weise entsteht die intradendritische Staubmasse, die schliesslich auch verschwinden kann, so dass dann nicht selten ganz leere retikuläre Hülsen übrigbleiben. Die Ganglienzellen der infrakortikalen Abschnitte und des Rückenmarks zeigen dieselben Veränderungen, nur dass die protoplasmatischen Fortsätze die sackförmige Blähung weniger exzessiv aufweisen. An dem also geschwollenen Zelleib, sowie an den Dendriten ist ein aus derberen Fäden gesponnenes Aussennetz sichtbar, das ich mit dem Golginetz identifiziere . . . Wird durch einen tangentialen Schnitt das Aussennetz geöffnet, so bietet sich uns ein Ueberblick in das Zellkörperinnere dar; man sieht alsdann ein aus feinen Fädchen gesponnenes Innenetz, das um den Zellkern eine auffällige Verdichtung erfährt und somit dem Donaggio'schen endozellären Netz vollkommen entspricht . . . Es ist ein charakteristisches Verhalten, dass bei beendetem Zerfall das Aussennetz noch ganz intakt dasteht.“ Das Resultat seiner Beobachtungen an Nissl-Präparaten resumiert Schaffer folgendermassen: „Die Nervenzelle erleidet vor allem eine Schwellung, wodurch der Kern wandständig wird, ferner ein intrazelluläres und dendritisches Netzwerk sichtbar wird, an dessen Knotenpunkten das Tigroid als inkrustierende Masse haftet. Die Schwellung betrifft vorwiegend und in intensivster Weise die periphere Partie des Zellkörpers, die Netzlücken sind hier vakuolenförmig gebläht, wobei die perinukleären Netzlücken noch weit feiner sind. Wohl mag dieser Umstand auch damit zusammenhängen, dass die perinukleären Lücken an und für sich enger sind, welches Verhalten bei der Identität dieses mit Toluidin demonstrierten Netzes mit dem Donaggio'schen endozellulären Netze leicht verständlich ist . . . Die engen Netzlücken um den Kern herum, welche en masse bereits eine dunklere perinukleäre Färbung bedingen, geben an dickeren etwa 10—15  $\mu$  starken Schnitten das Bild der sog. perinukleären Homogenisation . . . Hand in Hand mit diesen Veränderungen geht die Reduktion der Nissl-Substanz, welche keineswegs durch einen Zerfall, sondern vermutlich durch Aufbrauch bedingt ist. Bei vorgeschrifteter Reduktion des Tigroids entsteht das Bild des nackten intrazellulären Netzwerkes.“

Die Untersuchung der Markfaserung des Gehirns und Rückenmarks vermittelst der Weigert'schen Methode hat nach den bisher vorliegenden Befunden folgende Veränderungen erkennen lassen: In der Hirnrinde fehlen oft die Tangentialfasern, das Geflecht der supraradiären Schicht ist erkrankt, die Transversalfasern sind mangelhaft entwickelt. Es finden sich in der

Rinde erhebliche Lichtungen und starker Faserausfall, bisweilen sogar eine geradezu „marklose“ Rinde (Schaffer). Im Stabkranz ist ein Markausfall vorhanden (Sachs). Die direkte Pyramidenbahn ist gelichtet (Sachs, Kingdom und Russel). Bei den Sachs'schen Fällen erscheint als genereller Zug die Marklosigkeit der Pyramidenbahn. Allerdings zeigen die verschiedenen Sachs'schen Fälle bezügl. des Markgehalts der Pyramiden eine gewisse Variabilität, denn unter den 7 von Schaffer untersuchten Fällen „fanden sich Rückenmarke mit vollkommen entmarkter Pyramide, und auch solche, welche eine fast normal myelinisierte Pyramide enthielten.“ (Zit. nach Spielmeyer). Im Falle von Frey waren auch der Gall'sche Strang und die Fasern der Vorderhörner markarm. Besonders zu bemerken ist, dass die vorderen und hinteren Wurzeln normal bleiben.

Die Veränderungen an den gliösen Elementen haben in den bisher vorliegenden Untersuchungen weniger eingehende Schilderungen wie die der Ganglienzellen erfahren. Es werden Vermehrung und Schwellung der Gliazellen, das Auftreten von Riesengliazellen erwähnt, und das Vorkommen von regressiven Veränderungen an manchen der gewucherten Elemente hervorgehoben.

Was das Verhalten der Abbauprodukte betrifft, haben die Untersuchungen von Sachs und Schaffer die massenhafte Ablagerung von Abbaustoffen in den geschwollenen Ganglien- und Gliazellen ergeben und gezeigt, dass diese körnigen Zerfallsprodukte sich nach der Weigert'schen Markscheidenfärbung in höchst charakteristischer Weise blau bzw. blau-schwarz färben.

In allen bisherigen Untersuchungen wurde die Intaktheit des Gefäßapparates, das völlige Fehlen aller entzündlichen Veränderungen besonders betont.

Wir sehen, dass diese früheren anatomischen Befunde in ihrer Gesamtheit sich mit den unserigen in allen wesentlichen Punkten decken. Die Ausdehnung und die Art der Zellerkrankung ist die für die Tay-Sachs'sche Form der amaurotischen Idiotie charakteristische. Eine Einschränkung muss mit Hinsicht auf das Fibrillenbild nach der Bielschowsky'schen Methode gemacht werden. Das Innennetz, welches Schaffer in so eingehender Weise geschildert und in vortrefflichen Abbildungen wiedergegeben hat, vermochte ich an meinen Präparaten nicht darzustellen; an seiner Stelle fanden sich in der Mehrzahl der erkrankten Zellen die als Zerfallserscheinungen dieses Netzes von Schaffer beschriebenen grau gefärbten Staubmassen- bzw. leere Zellhülsen. Ob dieser Befund durch einen weiter vorgeschrittenen Zerfallsprozess in den Zellen in meiner Beobachtung zu erklären ist, oder ob die Darstellung dieses Netzes durch Fehler in der Anwendung der Methode nicht gelungen ist, vermag ich nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die

letztere Möglichkeit halte ich für die wahrscheinlichere. Gibt doch Bielschowsky<sup>1)</sup> selbst an, dass seiner Methode noch anhaftende Fehlerquellen die Beurteilung der Präparate oft sehr erschweren. Schon aus diesem Grunde vermag ich an der Hand meiner Präparate zu der Frage, ob das intrazelluläre Netzwerk mit dem vermittelst der Toluidin-Färbung darstellbaren Netzwerk identisch ist, wie es Schaffer im Gegensatz zu Bielschowsky<sup>2)</sup> annimmt, keine bestimmte Stellung zu nehmen, möchte nur die Tatsache hervorheben, dass vermittelst der Nissl'schen Toluidinmethode netzartige Strukturen der basophilen Zellbestandteile des Zellinnern in meiner Beobachtung in der Mehrzahl der erkrankten Zellen nachweisbar waren und als Ausdruck der wabenartigen Degeneration des Zellplasmas aufgefasst wurden. Was die sog. Aussennetze der Zellen anbetrifft, liessen dieselben in unserem Fall auch an schwer erkrankten Zellen in der Regel keine deutlichen Veränderungen erkennen, die Zellkonturen erschienen schwarz gefärbt in Uebereinstimmung mit den Befunden Schaffer's, der besonders betont, dass auch bei beendetem Zerfall des Innennetzes das Aussennetz der Zelle und ihrer Dendriten ganz intakt bleibt. Bielschowsky (l. c.) hebt bei der Kritik dieser Befunde hervor, dass nach seinen Erfahrungen „an Zellen, deren Körper schwer erkrankt ist, sich gesetzmässig auch an den Fibrillen der Dendriten Veränderungen zeigen, . . . richtig sei die Beobachtung, dass bei geringfügigen Läsionen des Zelleibs die Fibrillen der Protoplasmafortsätze noch ganz normal aussehen können. Daraus gehe nur hervor, dass die Dendritenstrecke dieser Fäden resistenter sei als diejenige im Zellkörper.“ Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, zur Lösung der strittigen Punkte beizutragen, die sich an die Frage des Verhaltens der Fibrillen unter pathologischen Verhältnissen knüpfen, wie sie die uns beschäftigende Krankheit bietet.

Ein Befund an den Ganglienzellen, der bisher bei der amaurotischen Idiotie nicht gemacht zu sein scheint, ist der des Vorkommens von zwei-kernigen Ganglienzellen in der Grosshirnrinde unseres Falles. Ich brauche kaum besonders hervorzuheben, dass das anscheinende Vorkommen von zwei Kernen, welches bei oberflächlicher Betrachtung durch das Hineindringen von Gliazellen in das Innere der Ganglienzellen infolge der Neuronophagie vorgetäuscht werden kann, berücksichtigt werden, und diese Fehlerquelle auszuschliessen ist. Schwieriger ist dem Einwand zu begegnen, ob es sich bei diesen Gebilden vielleicht um geschwollene Gliazellen handelt, welche mitunter mehrere Kerne erkennen lassen. Ich glaube

1) Allgemeine Histologie und Pathologie des Nervensystems. Lewandowsky's Handbuch. I. 7.

2) Ueber die fibrilläre Struktur der Ganglienzellen. Journ. f. Psych. u. Neurol. Bd. X. S. 274.

aber, dass auch diese Annahme mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschliessen ist. Sowohl die Form und die scharfen Konturen der in Frage kommenden Zellen, die sich von denen geschwollener Gliazellen deutlich unterscheiden, wie auch der Umstand, dass sie die für die erkrankten Ganglienzellen charakteristische netzartige Struktur der chromophilen Substanz erkennen lassen, spricht dafür, dass es sich hier um Ganglien-, nicht um Gliazellen handelt.

Diese zweikernigen Ganglienzellen sind nur ausserordentlich spärlich vorhanden, so dass man mitunter erst bei längerer Durchsicht zahlreicher Präparate ein solches Gebilde findet. Dieser Befund ist von besonderem Interesse, da ja bekanntlich bei einem anderen Verblödungsprozess des jugendlichen Alters, der juvenilen Paralyse, das Vorkommen mehrkerniger Ganglienzellen wiederholt beschrieben worden ist. Trapet<sup>1)</sup> und Strässler<sup>2)</sup>, die sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt haben, führen das Vorkommen dieser mehrkernigen Ganglienzellen auf Entwicklungsstörungen des Gehirns zurück. Trapet meint, dass „die hereditäre Lues durch ihre entwicklungshemmende Wirkung auf das Gehirn einen günstigen Boden schafft für die später sich entwickelnde Paralyse“ und hebt weiter hervor, dass er die beschriebenen Entwicklungsstörungen keineswegs für spezifische ansieht in dem Sinne, dass nur die hereditäre Lues sie hervorrufen könnte; er hält es vielmehr für möglich, dass auch irgendwelche Schädlichkeiten anderer Art, die auf das Zentralnervensystem während seiner embryonalen Anlage hemmend einwirken, gelegentlich einmal dieselben Entwicklungsstörungen (Mehrkernigkeit der Purkinje'schen Zellen), wenn vielleicht auch nicht in so ausgesprochener Weise hervorrufen könnten.“

In unserer Beobachtung treten diese Veränderungen der Ganglienzellen bei Vergleich mit den Trapet'schen Befunden an Häufigkeit in den Hintergrund und betreffen nicht das Kleinhirn, dessen Purkinje'schen Zellen ja bei der jugendlichen progressiven Paralyse zwei Kerne besonders häufig aufweisen, wenn sie auch nicht ausschliesslich den Sitz dieser Entwicklungsstörung bilden. So erwähnt Trapet einen Fall, bei dem auch das Grosshirn mit schweren Entwicklungsstörungen (Ganglienzellen von embryonalem Typus mit zwei Kernen) beteiligt war. Diese Befunde in ihrer Gesamtheit scheinen mir für die Auffassung unseres Befundes von mehrkernigen Ganglienzellen in der Gehirnrinde bei der amaurotischen Idiotie nicht ohne Bedeutung zu sein. Sie fordern dazu auf, dem Vorkommen derartiger Ganglien

1) Ueber Entwicklungsstörungen des Gehirns bei juveniler Paralyse. Dieses Archiv. Bd. 45 u. 47.

2) Ueber Entwicklungsstörungen im Zentralnervensystem bei der juvenilen progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. II. Bd.

zellen bei dieser Idiotieform bei künftigen Untersuchungen besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Der Markzerfall und die Gliavermehrung haben in unserer Beobachtung einen besonders weitgehenden Umfang angenommen. An vielen Stellen erscheint die Rinde fast marklos. Die wenigen erhaltenen Reste von Nervenfasern der Grosshirnrinde zeigen akute Zerfallserscheinungen, die im Kleinhirn weniger in die Erscheinung treten. Im Einklang mit dieser schweren Markdegeneration stellen sich auch die Gliaveränderungen als ungewöhnlich ausgedehnte und intensive dar, und zwar betreffen dieselben sowohl die zelligen wie die faserigen Elemente der Neuroglia. Die fast ubiquitäre Erkrankung der Gliazellen, das überaus häufige Vorkommen von Gliarassen in Verbindung mit den lebhaften Proliferationsvorgängen an den Gliafasern ist in unserer Beobachtung bemerkenswert und übertrifft quantitativ die bisher beschriebenen Gliaveränderungen bei der amaurotischen Idiotie. Ganz besonders treten die gliösen Veränderungen in der Rinde des Kleinhirns in der Bildung einer mächtigen gliösen Deckschicht und in der exzessiven Wucherung der Bergmann'schen Stützfasern aus dem Rahmen der früheren Befunde bei dieser Krankheit heraus und charakterisieren die Kleinhirnatrophie unseres Falles als eine besonders schwere. Spielmeyer (briefliche Mitteilung) hebt hervor, dass derartige enorme zur Bildung einer überaus breiten gliösen Decksicht führenden Gliawucherungen der Kleinhirnrinde ein recht seltes, nur bei den schwersten Formen der Atrophie zu beobachtendes Vorkommnis sei, zumal die Kleinhirnrinde unter normalen Verhältnissen nicht wie die Rinde des Grosshirns einen nennenswerten gliösen Randsaum besäße. Unter sehr vielen Paralysen mit Gliawucherung in der oberen Kleinhirnschicht, die Spielmeyer untersucht hat, hat er meist eine solche Deckschicht vermisst, nur hier und da mal eine Andeutung von einer Deckschicht gesehen. Alzheimer<sup>1)</sup> hat bei Paralysen die Bildung einer mächtigen Oberflächenschicht in der Kleinhirnrinde ähnlich unserer Beobachtung beschrieben und abgebildet. Bei Verblödungsprozessen auf alkoholischer Basis hat Spielmeyer mitunter solche breiten Deckschichten gefunden. Die Tatsache, dass diese exzessiven Gliawucherungen in unserem Fall die Rinde des Kleinhirns betreffen, in der, wie hervorgehoben, die akuten Zerfallserscheinungen der Markfasern gegenüber den in der Grosshirnrinde zu konstatierenden zurücktreten, verdient Beachtung; weist ja dieser Umstand auf die Möglichkeit hin, dass wir es in der Kleinhirnrinde mit einem älteren, vielleicht bis zu einem gewissen Abschluss gelangten Krankheitsprozess zu tun haben. Es wird

1) Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse.  
S. 113.

Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob diese auffallende Beteiligung des Kleinhirns an dem Krankheitsprozesse, wie sie unser Fall zeigt, eine mehr zufällige ist, oder ob sich dieses Verhalten häufiger, vielleicht regelmässig, in den Fällen von Tay-Sachs'scher amaurotischer Idiotie nachweisen lässt. Bei der grossen Bedeutung, welche Erkrankungen des Kleinhirns bei den verschiedenen Formen der Heredodegeneration zukommt, wäre eine solche Feststellung von besonderem Interesse.

Was die Untersuchung der Sehbahn anbetrifft, konnte eine systematische Untersuchung derselben in unserem Fall nicht stattfinden. Feststellen konnten wir, dass der Sehnerv leichte Degeneration besonders seiner zentral gelegenen Fasern erkennen liess, und dass die degenerativen, zu einer deutlichen Atrophie des Marklagers führenden Veränderungen in der Umgebung der Fissura calcarina besonders hochgradige waren. Dieser Befund stimmt mit den Untersuchungen Schaffer's und Frey's überein, die ebenfalls die Umgebung der Fissura calcarina auffallend schwer erkrankt fanden. Anatomisch ist eine Atrophie der Sehnerven in den Fällen von Mohr, Poynton u. a. nachgewiesen worden, während in den Sachs'schen Fällen ein auch anatomisch intakter markhaltiger Sehnerv und normale infrakortikale Sehzentren wiederholt gefunden wurden. Vogt hebt hervor, „dass auf Grund der bisher vorliegenden Befunde noch nicht zu sagen sei, in welcher Beziehung die nachgewiesenen Störungen des peripherischen optischen Neurons zu der Erkrankung der Sehrinde stehen. Für den Sehnerv handelt es sich wohl um eine, ihrerseits auch durch den allgemeinen Charakter der Erkrankung bedingter Anteilnahme am Krankheitsprozess, die von der retinalen Erkrankung konsekutiv abhängt.“

Die nur leichte Erkrankung des N. opticus in unserem Fall bei schwerer Degeneration der Sehrinde legt den Gedanken nahe, dass die Sehstörung im wesentlichen als eine zentral bedingte aufzufassen ist.

Der Markfasergehalt des N. opticus bei der amaurotischen Idiotie in den verschiedenen bisher zur Untersuchung gelangten Fällen muss demnach als ein recht verschiedener bezeichnet werden. Aehnlich verhält es sich mit dem Ergebnis der bisherigen Untersuchungen der langen motorischen Leitungsbahn der Pyramiden. Das Resultat unserer Untersuchung der Pyramidenseitenstränge, die eine leichte, aber deutliche Degeneration derselben ergab, unterscheidet sich in quantitativer Hinsicht von den Schaffer'schen Befunden, der, wie schon erwähnt, unter seinen Fällen sowohl solche mit völlig entmarkter Pyramide, wie solche mit fast normalem Markgehalt beschreibt.

Nach dieser Gegenüberstellung unserer und der bisher bekannten Befunde bei Tay-Sachs'scher amaurotischer Idiotie ist es erforderlich, auf die

unterscheidenden Merkmale der uns beschäftigenden Krankheit von der von Spielmeyer geschilderten „besonderen Form von amaurotischer Idiotie“ einzugehen. Wenn auch diese Unterschiede schon von Spielmeyer und Vogt in erschöpfender Weise geschildert worden sind, erscheint es uns doch aus den am Anfang unserer Arbeit hervorgehobenen Gründen nicht überflüssig, an der Hand dieses neuen anatomisch untersuchten Falles zu prüfen, ob die bekannten charakteristischen unterscheidenden Merkmale auch in unserer Beobachtung zu konstatieren sind, und auf Grund unserer Befunde Stellung zu der von allgemeinen pathologischen Gesichtspunkten aus so interessanten Frage der Beziehungen dieser beiden Formen von amaurotischer Idiotie zueinander zu nehmen.

Das von Spielmeyer bei Vergleichung seiner Fälle mit den Befunden von Sachs-Schaffer als wesentlich im histologischen Gesamtbild hervorgehobene gemeinsame Moment, die absolute Diffusion der „krankhaften Veränderungen, speziell die ganz allgemeine Verbreitung der Nervenzellenerkrankung, die überall in der Rinde wie im Hirnstamm und im Rückenmark die gleichen Züge aufweist,“ ist auch für unsere Beobachtung in vollem Masse zutreffend. In gleicher Weise ist auch der negative Befund an den Gefäßen, „die Unabhängigkeit der Veränderungen der zentralen Substanz von entzündlichen oder regressiven Gefäßveränderungen,“ sowohl für die Spielmeyer'sche Krankheit wie für unseren Fall charakteristisch. Was die Art der Veränderungen der Ganglienzellen anbetrifft, bildet die Schwellung derselben die auffallendste der uns entgegentretenden Erscheinungen. Diese Schwellung der Zellen ist aber in unserer Beobachtung eine viel erheblichere als in den Spielmeyer'schen Fällen, „bei denen auch bei totaler Auftreibung der Nervenzelle die Vergrößerung der pathologisch geschwollenen Zelle bei weitem nicht so beträchtlich ist“. Besonders aber konnte Spielmeyer die eigenartigen starken Schwellungen der Hauptdendriten nur ganz selten einmal beobachten, eine isolierte Blähung der Dendriten ohne gleichzeitige zystische Schwellung des Zellkörpers fand er nie. In unserer Beobachtung bieten diese ballonartigen Dendritenschwellungen einer Reihe von Zellen eine sehr auffallende Erscheinung. Zwar hatte ich bei dem Vergleich meiner Präparate mit den Beschreibungen und Abbildungen Schaffer's den Eindruck, als ob in der Häufigkeit des Vorkommens dieser Schwellungen, auf die Schaffer das grösste Gewicht legt, die Befunde dieses Forschers meine eigenen nicht un wesentlich überträren. Spielmeyer jedoch, der die Freundlichkeit hatte, eine Reihe meiner Präparate mit den in seiner Hand befindlichen Präparaten Schaffers zu vergleichen, teilte mir mit, dass diese ballonartigen Schwellungen in meinem Fall doch nicht wesentlich seltener seien als in den Schaffer'schen Fällen, wie das an manchen Stellen der Bielschowsky-Präparate deutlich hervorträte. Ueber das in diesen Prä-

paraten nachweisbare Fibrillenbild möchte ich mich aus den in der Detailbeschreibung gegebenen Gründen nur mit Vorbehalt aussprechen. Nur so viel scheint mir festzustehen, dass der Zerfall des fibrillären Maschenwerkes des Zellinneren in meinem Fall ein weitgehenderer ist als in den Spielmeyer'schen Beobachtungen. Die Fibrillenbilder wenig veränderter Zellen, die dieser Autor seinen vergleichenden Untersuchungen zugrunde legt, kommen für meinen Fall, der fast durchweg schwerste Zellveränderungen zeigte, kaum in Frage. Einen sehr wesentlichen Unterschied von den Spielmeyer'schen Befunden bietet in meinem Fall die schwere Zellverödung der Rinde mit Untergang zelliger Elemente, die Spielmeyer vermisste, so dass er die Tatsache, dass bei seinen Fällen der Krankheitsprozess nicht wie bei der Sachs'schen Krankheit die Tendenz habe, die Zellen zugrunde zu richten, als ein ausserordentlich wichtiges unterscheidendes Merkmal hervorhebt. Grosse Bedeutung misst Spielmeyer der vergleichenden Betrachtung der Art des Zellzerfalls zu. Während es sich in meinem Fall in Uebereinstimmung mit den früheren Befunden von Tay-Sachs im wesentlichen um die gewöhnliche Form der chromolytischen Auflösung der Nissl'schen Körperchen handelt, beschreibt Spielmeyer in seinen Fällen „die Umwandlung der normalen Zellstrukturen in eine körnige Masse, die etwas mit der Pigmentbildung zu tun habe.“ Von diesem „hellgelben“ bzw. „gelbgrün“ gefärbten Pigment im Nissl-Präparat, welches nach Spielmeyer den Eindruck erweckt, als handele es sich um Ganglienzellen eines senilen Individuums und welches auch von Behr<sup>1)</sup> als charakteristisch für das histologische Bild der juvenilen amaurotischen Idiotie bezeichnet wird, war in meinen Präparaten nirgends eine Spur zu finden.

Sehr weitgehende Unterschiede in quantitativer und qualitativer Hinsicht bieten die sog. Abbauprodukte in meiner Beobachtung und in den Spielmeyer'schen Fällen.

Ich fand die Ganglienzellen und Gliazellen strotzend angefüllt mit einem körnigen sich bei der Weigert'schen Markscheidenfärbung schwarz, bei der Ehrlich'schen Hämatoxylinfärbung (Schaffer) intensiv blau färbenden Detritus. Diese Zelleinlagerungen bei der Tay-Sachs'schen Form der amaurotischen Idiotie sind auch von Schaffer und von Alzheimer<sup>2)</sup> festgestellt und eingehend beschrieben worden.

Schaffer hat diese vermittelst der Weigert'schen Markscheidenfärbung

1) Zur Histopathologie der juvenilen Form der familiären amaurotischen Idiotie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. Bd. 28.

2) Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Histologische und histopathologische Arbeiten. Herausgegeben von Nissl und Alzheimer. III. Bd. 3. Heft. 1910.

eintretende Schwarzfärbung der in den erkrankten Zellen angesammelten Zerfallsprodukte angewandt, um über die Ausdehnung der Rindenenerkrankung und über ihre wechselnde Intensität an den verschiedenen Rindenabschnitten bei der Tay-Sachs'schen Idiotieform Aufschluss zu erhalten. Alzheimer beschreibt den ausserordentlichen Reichtum dieser körnigen Zerfallsprodukte bei dieser Krankheit folgendermassen: „Sie erfüllen die ganzen Ganglionzellen und manche Gliazellen, welche Körnchenzellenform angenommen haben, und sind in anderen grossen faserbildenden Gliazellen in der Peripherie des protoplasmatischen Zelleibs gelegen. Ja sie scheinen sich an verschiedenen Stellen sogar als kleine Körnchen in einem Netz eingelagert zu finden, welches wohl ein Gliaretikulum darstellen dürfte.“

An der Hand einer Abbildung, die weitgehende Aehnlichkeit mit unserer Abbildung (Fig. 6 Taf.) aufweist, zeigt Alzheimer die geradezu elektive Darstellung dieser enormen Mengen von Abbauprodukten bei der Weigertschen Markscheidenfärbung.

Von diesen ungemein charakteristischen Zerfallsprodukten fand Spielmeyer in seinen Fällen keine Spur. Die eingelagerten Körnchen blieben bei der Markscheidenmethode ungefärbt. Dagegen konnte Alzheimer zeigen, dass sich mit Hilfe des May-Grünwald'schen Farbstoffes eine elektive Darstellung der in den Ganglien und Gliazellen enthaltenen degenerativen Produkte bei der Spielmeyer-Vogt'schen Form der amaurotischen Idiotie erzielen lässt. Diese Färbung der Abbauprodukte mit dem May-Grünwald'schen Farbstoff fehlte in meiner Beobachtung völlig.

Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, festzustellen, ob die geschilderten eigenartigen Stoffwechselprodukte in der Tat in allen Fällen amaurotischer Idiotie vorkommen, und ob die beschriebenen Differenzen zwischen infantiler und juveniler Form konstante sind, ein Umstand, der zu der Annahme spezifischer Abbauprodukte für jede dieser Erkrankungsformen führen würde.

Fragen wir uns nach der Natur dieser Abbauprodukte, so geben uns über dieselben die grundlegenden, leider allzufrüh durch den Tod dieses Forschers unterbrochenen Untersuchungen Alzheimer's (l. c.) bis zu einem gewissen Grade Aufschluss. Alzheimer konnte in einem Falle von Tay-Sachs'scher amaurotischer Idiotie vermittelst der Herxheimer'schen Fettfärbung feststellen, „dass sich in den Ganglionzellen nicht eine den pathologischen Einlagerungen entsprechende Menge mit Scharlach geröteter Stoffe nachweisen liess. Ausser zerstreuten feineren Fetttröpfchen, welche die Menge der körnigen Einlagerungen nicht erschöpften, zeigte sich höchstens eine ganz unbestimmte mattrosa Färbung des übrigens pathologischen Zellinhalts. Dagegen waren mit Scharlach färbbare Stoffe sehr reichlich in den Gliazellen und in den Zellen der Adventitia.“ Die Ganglionzellen erscheinen mit feinen Fett-

körnchen nur wie bestäubt, die Gliazellen enthalten grosse Fetttropfen und in den Zellen des adventitiellen Lymphraumes finden sich grosse Fettanhäufungen. Aus diesem Verhalten der Zellen zieht Alzheimer den Schluss, „dass hier ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie er sie bei den basophilen metachromatischen Stoffen beobachtet hatte, die auch allmählich in den Gliazellen und noch mehr in den Adventitialzellen in neue Fettstoffe umgewandelt werden. So dürften wir auch hier wieder einen Beitrag für den Transport der Abbaustoffe gegen die Gefässe zu und für ihren weiteren Abbau während dieses Weges sehen. Dabei muss sich der Gedanke aufdrängen, ob denn nicht vielleicht die für die amaurotische Idiotie charakteristischen Stoffe nur Vorstufen der lipoiden Körnchen der gewöhnlichen fettigen Degeneration der Ganglienzellen sind, die durch irgendwelche pathologische Bedingungen nicht bis zu dem gewöhnlichen fettigen Produkte umgewandelt werden.“ An einer anderen Stelle bezeichnet Alzheimer diese durch bestimmte Farbreaktionen nachweisbaren Stoffe als „myelinoide und protagnoide.“

Diese sogenannten myelinoiden Stoffe sind nun auch von Spielmeyer bei seiner Form der amaurotischen Idiotie festgestellt worden. Er konnte in den von ihm untersuchten Gehirnen in den Ganglienzellen mit Sudan und Scharlach nur eine schwache Rotfärbung, niemals einen leuchtend roten oder gelbroten Farbenton erhalten, so dass also keine fettig pigmentöse Erkrankung der Ganglienzellen vorlag. Vielmehr wies die Unvollständigkeit der Sudan-Scharlachreaktion auf die mikrochemische Verwandtschaft zu den myelinoiden Stoffen hin.

Das Verhalten der Ganglienzellen in unserer Beobachtung bei Anwendung der Herxheimer'schen Fettfärbung stimmt völlig mit den von Alzheimer und Spielmeyer bei der infantilen und juvenilen Form der amaurotischen Idiotie beschriebenen überein, so dass wir wohl nicht fehl in der Annahme gehen, dass auch die von uns nachgewiesenen eigenartigen Abbauprodukte als myelinoide Stoffe anzusehen sind, bei welchen der Eiweißzerfall auf Stufen vor dem Fett Halt gemacht hat. Der Transport der Abbaustoffe und ihre Umwandlung in Fett über die Gliazellen nach den Gefässen zu, findet bei uns ganz in der von Alzheimer geschilderten Weise statt, bietet also eine Bestätigung der Anschauungen dieses Forschers über eine bestimmte Form der Abbauvorgänge im Zentralnervensystem.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die eigenartigen sowohl bei der infantilen wie bei der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie in den Ganglienzellen nachgewiesenen Abbauprodukte nicht zu den eigentlichen Fettsubstanzen, sondern zu den sog. myelinoiden, Vorstufen des Fettes darstellenden, Stoffen Alzheimer's gehören, dass sie aber, wie ihre verschiedenen Färbarkeitsverhältnisse bei Anwendung verschiedener

Reagentien (Hämatoxylin, May-Grünwald'scher Farbstoff) zeigen, nicht miteinander identisch sind, sondern chemische, uns ihrer Natur nach unbekannte, Differenzen aufweisen, deren Erforschung zweifellos ein interessantes Problem für künftige Untersuchungen darstellt.

Hand in Hand mit der Zellverödung der Hirnrinde in meinem Fall gehen starke Wucherungsprozesse der gliosen Elemente besonders in Form ungemein zahlreicher geschwellter Gliazellen, der Bildung von umfangreichen „Gliarassen“ und der diffusen Verbreitung gliogener Körnchenzellen, während die faserige Glia in der oberflächlichen Schicht der Rinde eine deutliche Vermehrung zeigt und in der Kleinhirnrinde eine mächtige gliose Deckschicht bildet. Spielmeyer dagegen vermisst gröbere Ausfälle von Ganglienzellen in seinen Fällen und betont, dass dementsprechend auch die Wucherung der Glia, ganz besonders der faserigen Glia spärlich ist, und dass Spinnenzellen nur vereinzelt, Gliarassen nur ausserordentlich selten vorkommen, so dass sich im ganzen die Vermehrung der Stützsubstanz in mässigen Grenzen hält.

Sehr weitgehende Unterschiede bietet das Markfaserbild in meinem Falle und den Spielmeyer'schen Beobachtungen. Während Spielmeyer bis auf das Vorkommen einiger Lichtungen im supra- und infraradiären Flechtwerk ein so gut wie normales Verhalten der Markfaserung beschreibt, finden wir ganz diffus verbreitete, sehr erhebliche Ausfälle an Markfasern, so dass an vielen Stellen eine fast „marklose Rinde“ besteht. Schliesslich sind als letzte unterscheidende Merkmale hervorzuheben die Degeneration der Pyramidenseitenstränge, und die wenn auch leichte Degeneration des Opticus in meinem Falle, während Spielmeyer in jedem seiner 3 Fälle sowohl die langen Leitungsbahnen des Rückenmarks wie auch den Befund am Opticus als normal beschreibt. Ueber das Verhalten der Netzhaut vermag ich in meinen Falle nichts zu sagen, da sie nicht untersucht werden konnte. Diese Untersuchung wäre von besonderem Interesse gewesen, um festzustellen, ob der Befund Stocks, der bekanntlich in den Spielmeyer'schen Fällen „eine elektive Degeneration der lichtperzipierenden Elemente, einen nahezu vollständigen Defekt der Stäbchen und Zapfenschicht“ nachweisen konnte, in meinem Falle ebenso wie in den spärlichen anderen bisher nach dieser Richtung untersuchten Fällen Sachs'scher Krankheit fehlte.

Wir sehen, dass die von uns gefundenen Unterschiede im anatomischen Bilde der infantilen und der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie in allen wesentlichen Punkten mit den schon von Spielmeyer angegebenen unterscheidenden Merkmalen übereinstimmen. Vogt<sup>1)</sup>, der in seinen früheren

---

1) Archiv f. Kinderheilkunde. 1909. Bd. 51. — Referat Mendel's Jahresbericht. 1909. S. 1041.

Arbeiten (l. c.) diese Unterschiede als bemerkenswert hervorhebt, sie aber „mindestens zum Teil mehr für gradueller als genereller Natur hält“, kommt später auf Grund eigener anatomischer Untersuchung eines typischen Sachsschen Falles und zweier zur juvenilen Gruppe (Spielmeyer, Vogt) gehöriger Fälle zu dem Schluss, dass nicht nur klinisch, sondern auch pathologisch-anatomisch zwischen der Frühform und seinen Fällen Uebereinstimmung herrsche, dass diese nur eine weniger fondroyante Form der Erkrankung darstelle. In ähnlichem Sinne spricht sich Schaffer<sup>1)</sup> aus, wenn er hervorhebt, „dass die histologische Differenz zwischen den beiden Formen nur eine graduelle, keineswegs eine essentielle sei“. „In Spielmeyer's Fällen spielt sich derselbe Prozess ab wie in den Sachs'schen Fällen; nur erreicht derselbe in ersten keineswegs jene Intensität wie in letzteren. Spielmeyer's juvenile Form hat dasselbe histologische Substrat wie die Sachs'sche infantile Form, mit der Bemerkung, dass letztere bezüglich der Intensität der Zellerkrankung eine entschieden schwerere Form darstellt. Somit verifizierte ich auf Grund anatomisch-histologischer Untersuchung H. Vogt's Aufstellung bezüglich eines grossen einheitlichen Typus von familiär amaurotischer Idiotie.“ „So dürfte es eine grosse Idiotieform geben, welche rein zellular-pathologisch gekennzeichnet ist, namentlich durch die mehr oder minder ausgeprägte Schwellung des Zelleibs sowie der Dendriten. Ein besonderes morphologisches Charakteristikum dieser grossen Idiotieform wäre ferner noch die absolute Diffusion der Zellerkrankung auf das gesamte Zentralgrau nebst fehlenden makroskopischen Anomalien. Hierher wäre dann die schwere Sachs'sche und die leichtere Spielmeyer'sche Form zu rechnen als zwei Glieder der grossen klinischen Familie, welche wir die cytopathologisch charakterisierte familiär-amaurotische Idiotie nennen können.“

Spielmeyer hebt die zusammenfassenden Sätze Schaffer's besonders hervor und macht die Beantwortung der Frage, ob die von ihm beschriebenen Fälle zusammen mit denen von Vogt und mit ähnlichen Krankheitsprozessen eine grosse gemeinsame Gruppe familiärer Erkrankungen bilden, ob ferner seine Fälle trotz aller Differenzen im histopathologischen Gesamtbilde etwa doch generell zu einem gemeinsamen Typus gehören, dessen bekannteste Form die Sachs'sche Krankheit ist, abhängig von dem Resultat weiterer anatomischer Untersuchungen. „Es wäre ja möglich,“ sagt Spielmeyer, „dass diese verschiedenen Formen in der Tat nur Modifikationen eines sehr grossen Typus auch ihrer Anatomie nach sind, dass die Differenzen im wesentlichen doch nur gradueller Natur sind, und dass etwa, was das Wichtigste wäre, die Ganglionzellenerkrankung, die ja in ihrer Eigenart und Ubiquität

---

1) Dieses Archiv. Bd. 42. H. 1.

das histologische Gesamtbild in den Fällen von Sach'scher Idiotie wie in den meinen beherrscht, prinzipiell überall die gleiche wäre.“

Auch für mich hat bei vergleichender Betrachtung meiner Befunde mit denen der genannten Autoren die Auffassung, dass die infantile Form der amaurotischen Idiotie im wesentlichen nur einen schwerer und rapider verlaufenden Krankheitsprozess, wie die juvenile Form darstellt, mit der sie sonst nahe verwandtschaftliche Beziehungen besitzt, viel Wahrscheinlichkeit für sich. Ganz abgesehen aber von den Verschiedenheiten im klinischen Verlauf beider Affektionen scheinen mir die Differenzen im Gesamtbilde der histologischen Veränderungen doch so weitgehende und so eigenartige zu sein, dass sich die Frage aufwirft, ob nicht ausser der angenommenen verschiedenen Intensität des Krankheitsprozesses bei beiden Krankheitsformen noch andere besondere Momente zur Erklärung dieses auffallenden Verhaltens herangezogen werden können. Vornehmlich ist es die Verschiedenheit in der Schwere des Betroffenseins der Markfaserung bei der infantilen und der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie, welche den Gedanken nahe legt, dass besondere Ursachen dieser Differenz zugrunde liegen müssen. Bei der Spielmeyer'schen Form ist entsprechend der geringen Tendenz des Zellprozesses zur völligen Zerstörung der Zelle die Faserdegeneration nur sehr dürftig, während in den Fällen von Sachs und Schaffer, wie Vogt ausführt, der Faserausfall so hochgradig und in seiner Lokalisation so eigenartig ist, dass notwendigerweise noch eine andere Grundlage für den Markmangel vorhanden sein muss. Es muss nach Vogt daran gedacht werden, dass der Fasermangel möglicherweise durch einen Stillstand der Markentwicklung in einer früheren Periode zustande gekommen ist, da in einigen der Sachsschen Fälle ein systemartiger Defekt oder eine systemartige Verminderung von Fasern vorgelegen habe. Um reine Agenesien wird es sich hier nach Vogt wohl nicht handeln; „vielleicht ist diese Störung als eine unvollständig gebliebene Entwicklung zu betrachten, und gerade das Markbild ist ein sehr wichtiger Anhaltspunkt für die Beantwortung der Frage, in welcher Weise bei der familiären amaurotischen Idiotie sich Prozesse gehemmter Entwicklung mit solchen rein degenerativer Natur (sowohl für Zellen wie für Fasern) kombinieren.“ — Dass unser Befund von mehrkernigen Ganglienzellen in der Hirnrinde wohl auch auf Störungen in der embryonalen Anlage zurückzuführen ist, haben wir bereits erwähnt und auf die Möglichkeit hingewiesen, dass ähnlich wie bei der jugendlichen progressiven Paralyse die Syphilis, in unserem Falle vielleicht andere unbekannte Schädlichkeiten hemmend auf die Entwicklung der Zellen eingewirkt haben mögen. Die Annahme von reinen Entwicklungshemmungen für die Entstehung der Sach'schen amaurotischen Idiotie dürfte aber wohl nur in beschränkter Weise vielleicht Geltung besitzen für Fälle, die als Uebergänge zu teratologischen Bildungen

aufgefasst werden können, welche letzteren Schaffer mit Recht von den eigentlichen Fällen der Sachs'schen familiären amaurotischen Idiotie scharf trennen will, für die gerade der diffuse Markausfall charakteristisch ist, und in dem sich auch mit der Marchimethode diffuse frische Degenerationen (Spiller) nachweisen lassen.

Sehr viel wichtiger für die Beurteilung der Markdegeneration scheint mir die auch von Vogt und von Spielmeyer hervorgehobene Tatsache zu sein, dass es sich bei der Sachs'schen Form der amaurotischen Idiotie um Kinder in früheren Altersstufen handelt, bei denen die Markreife im Zentralnervensystem noch nicht eingetreten ist, während die Spielmeyer'sche Krankheit spätere Stufen des jugendlichen Alters bis etwa zum 16. Lebensjahr zu befallen pflegt.

Meine früheren sich an die grundlegenden Flechsig'schen Arbeiten anschliessenden Untersuchungen<sup>1)</sup> über die Markscheidenentwicklung der peripherischen und der Gehirnnerven des Menschen zeigten mir, dass weitgehende Unterschiede im Markscheidenbildes des jugendlichen und des erwachsenen Nerven bestehen, von denen ich hier nur die für die uns beschäftigende Frage wesentlichen Punkte hervorhebe:

„In quantitativer Hinsicht ist im unentwickelten Nerven bedeutend weniger Mark vorhanden, die Markscheiden sind viel dünner, zeigen oft Unterbrechungen von beträchtlicher Länge, die Markablagerung ist eine unregelmässige. Qualitativ zeigen die Markscheiden Neugeborener ein von dem Verhalten des Markes erwachsener Nerven durchaus abweichendes Verhalten gegen verschiedene Reagentien.

In erster Linie färbt die Osmiumsäure einen grossen Teil der Nervenmarks Neugeborener grünlich oder graugelblich, nicht schwarz wie beim Erwachsenen. Die relativ spärlichen Fasern, die beim Neugeborenen durch Osmium schwarz gefärbt werden, haben nicht den gesättigten, tief schwarzen Farbenton wie die erwachsenen Fasern. Ferner gibt die Imprägnierung mit Chromsäure den Markscheiden keinen gelben oder gelblichen Farbenton, der grösste Teil der Fasern nimmt die Farbe der gerade angewandten Färbeflüssigkeit an, wird durch Karmin rötlich, durch Nigrosin bläulich gefärbt. Die Markscheiden lassen keine konzentrische Schichtung erkennen. Endlich wirken die Entfärbungsflüssigkeiten bei Anwendung der Weigert'schen und Pal'schen Methode in anderer Weise als beim erwachsenen Menschen. Die Entfärbung der durch Hämatoxylin tief schwarz gefärbten Präparate tritt

---

1) Die elektrischen Erregbarkeitsverhältnisse des peripherischen Nervensystems des Menschen im jugendlichen Zustand und ihre Beziehungen zu dem anatomischen Bau desselben. Dieses Archiv. Bd. XXVI. H. 1. — Ueber die Markscheidenentwicklung der Gehirnnerven des Menschen. Ibid. Bd. XXIX. H. 2.

ungemein rasch und intensiv ein, so dass die meisten Markscheiden in kürzester Zeit bräunlich bzw. grau gefärbt erscheinen. Im gewissen frühen postembryonalen Stadien nimmt eine Anzahl Achsenzylinger durch Osmiumsäure eine grünliche Farbe an statt des gewöhnlichen, weisslichen oder grauweisslichen Farbentons. Ferner findet man zu diesen Zeiten in mehr oder weniger reichlichen Mengen freie Achsenzylinger, oft von sehr beträchtlicher Grösse. Diese freien Achsenzylinger lassen mitunter in deutlicher Weise beginnende Markablagerung an ihrer Peripherie erkennen.

Es findet eine fortschreitende Entwicklung im Bau der peripherischen Nervenfasern von der Geburt an statt; dieselbe ist in erster Linie an die Ausbildung der Markscheiden geknüpft.“

In den von mir untersuchten Fällen stand die Entwicklung der Markscheiden im zweiten und dritten Lebensjahr dem ausgebildeten Zustand der erwachsenen Faser sehr nahe, hatte denselben aber noch nicht völlig erreicht.

Wenn wir diese wichtigen Unterschiede des jugendlichen vom erwachsenen Nervenmark auch nicht ohne weiteres in allen Einzelheiten vom peripherischen Nervensystem auf das Zentralorgan übertragen dürfen, machen es doch die Untersuchungen Flechsig's sehr wahrscheinlich, dass hier ganz ähnliche Verhältnisse oorliegen. Flechsig<sup>1)</sup> weist selbst darauf hin, „dass den physikalischen Differenzen zwischen fötaler und ausgebildeter Marksubstanz auch chemische entsprechen“. Witkowski<sup>2)</sup> und Ruski<sup>3)</sup> sprechen sich ebenfalls in diesem Sinne aus. Die in die Augen fallenden qualitativen Unterschiede im Verhalten des erwachsenen und des jugendlichen Nervenmarks glaubte auch ich auf chemische Differenzen zurückführen zu müssen und habe der Einfachheit wegen in meinen damaligen Protokollen den Namen „Nervenmark“ beibehalten, obwohl, wie ich hervorhob, im strengen Sinne die betreffende Substanz nicht mit dem späteren Nervenmark zu identifizieren ist.

Wenden wir diese am jugendlichen unentwickelten Nervenmark gemachten Erfahrungen auf die uns beschäftigenden Fragen der amaurotischen Idiotie an, so wird die Annahme sehr wahrscheinlich, dass die Unterschiede im Markfaserbilde der infantilen und der juvenilen Form wohl zum grossen Teil durch Differenzen in der Markentwicklung bedingt sind. Es ist leicht verständlich, dass die jugendliche, sich quantitativ und qualitativ so wesentlich von dem reifen Nervenmark unterscheidende Nervensubstanz der frühen postembryonalen Zeit schädigenden Einflüssen gegen-

---

1) Die Leitungsbahnen im Gehirn und Gehirnmark des Menschen. S. 367.

2) Dieses Archiv. Bd. XIV.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. X. H. 4.

über, mögen sie nun exogener oder endogener Natur sein, weniger widerstandsfähig ist wie die ausgebildete Nervenfaser des späteren Kindesalters. Die Zerfallserscheinungen der chemisch noch nicht zum Nervenmark gereiften Substanzen werden rapidere und intensivere sein wie diejenigen am markreifen Zentralorgan und zu gröberen Störungen des Markscheidenbildes führen als die Erkrankung der reifen Markfaserung. Was den wesentlichsten Punkt des histologischen Bildes bei beiden Erkrankungsformen, die diffuse Zellerkrankung, anbetrifft, haben wir keinen direkt nachweisbaren Anhaltspunkt dafür, dass die Ganglienzellen der infantilen Form schwächer und widerstandsloser als die der juvenilen Form sind. Das Gesamtbild der gefundenen Zellveränderungen in Verbindung mit der Eigenart des klinischen Verlaufes macht aber auch diese Annahme wahrscheinlich. Ob die bisher konstant nachweisbaren Unterschiede im mikrochemischen Verhalten der in den Zellen angehäuften Abbauprodukte bei der infantilen und der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie vielleicht auch auf die chemische Verschiedenheit des unentwickelten und des reifen Nervenmarks zurückzuführen sind, Unterschiede, die dann auch wieder in den Zerfallserscheinungen desselben zum Ausdruck kommen würden, ist eine auf Grund unserer heutigen Kenntnisse nicht zu entscheidende Frage. Die Möglichkeit dieser Annahme scheint mir nicht von der Hand zu weisen zu sein.

Vielleicht werden vergleichende mikrochemische Untersuchungen bei Gehirnrindenerkrankungen jugendlicher Individuen verschiedener Altersstufen imstande sein, uns der Lösung dieser Probleme näher zu bringen. Mit Hinsicht auf die von mir beschriebenen Tatsachen über die Markentwicklung der peripherischen Nerven normaler Kinder wären analoge Untersuchungen der Nerven von Fällen amaurotischer Idiotie von besonderem Interesse, um festzustellen, ob sich Unterschiede im Markscheidenbilde finden, welche auf eine verzögerte Markentwicklung bei dieser Krankheit schliessen lassen.

Ich fasse meine Ansicht dahin zusammen, dass ich die infantile und die juvenile Form der amaurotischen Idiotie für dem Wesen nach nicht verschiedenartige Krankheitszustände halte, sondern neige in Uebereinstimmung mit Schaffer und Vogt der Ansicht zu, „dass die schwere Sachs'sche und die leichtere Spielmeyer'sche Form als Glieder jener grossen klinischen Familie zu betrachten sind, welche wir die cytopathologisch charakterisierte familiär-amaurotische Idiotie nennen können“. Nur müssen wir uns bei dieser Auffassung wohl bewusst sein, dass eine ganze Reihe von eigenartigen Unterschieden im Krankheitsbilde vorhanden sind. Ich erwähne nur

die auffallenden Differenzen der Veränderungen am Sehapparat in klinischer und anatomischer Hinsicht sowie die merkwürdigen Unterschiede in der Auswahl der Rasse bei beiden Formen der Erkrankung, die bis jetzt eine Erklärung nicht gefunden haben und die uns nicht berechtigen, ohne weiteres die eine Form der Erkrankung in die andere restlos aufgehen zu lassen, es vielmehr geboten erscheinen lassen, der Spielmeyer'schen Form eine besondere Stellung in der gemeinsamen grossen Gruppe der amaurotischen Idiotie einzuräumen.

Auf die Frage der Beziehungen der amaurotischen Idiotie zu den sehr mannigfachen hereditären Erkrankungen des Nervensystems an dieser Stelle des näheren einzugehen, würde zu weit führen. Wie schon hervorgehoben, lässt Jendrassik alle diese Formen ohne scharfe Grenzen ineinander übergehen, da die fehlerhafte Entwicklung der erkrankten Organe, die gemeinschaftliche pathologisch-anatomische Grundlage aller ererbten Krankheiten sei. Auch Merzbacher<sup>1)</sup> verzichtet auf eine klinische Einteilung der familiären Erkrankungen der Nervensystems, wenn er behauptet, dass alle hereditär-familiären Erkrankungen, so verschiedenartig sie aussehen mögen, einem grossen Begriff angehören, dem der Heredodegeneration. Unserer Ansicht nach hat Wolpert<sup>2)</sup> in seiner Stellungnahme zu diesen Ausführungen Recht, wenn er sagt, „wenn auch ohne weiteres zuzugeben ist, dass alle familiären Erkrankungen eine fehlerhafte Anlage des Nervensystems zur Grundlage haben, so kann trotzdem der Kliniker auf eine klinische Einteilung nicht verzichten, um so mehr, da wir doch ganz bestimmten Krankheitstypen begegnen, die sich in verschiedenen Familien genau wiederholen“.

Was die Entstehung und die Grundlage der uns beschäftigenden amaurotischen Idiotie betrifft, findet die Annahme einer fehlerhaften Anlage des Nervensystems heute am meisten Anklang bei den Autoren, im Gegensatz zu der früher besonders von Hirsch vertretenen Intoxikationshypothese. Vogt führt des näheren aus, „dass die Nervenzellen von Haus aus minderwertig sind, daher schon in früher Jugend versagen . . . ist der nervöse Komplex aber von Haus aus mit zu geringer vitaler Kraft ausgerüstet, so wird auch ohne eine übermässige Inanspruchnahme des Nervensystems schon die normale Funktion, wie sie einfach das Lebendigsein als solches mit sich bringt, zu einer Erschöpfung führen, und dieses kommt eben auf dem Wege zustande durch die subnormale Veranlagung. Wir haben also einen Erkrankungsprozess vor uns, der anatomisch betrachtet, weder angeboren noch

1) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1910. 3.

2) Klinischer Beitrag zur progressiven familiären zerebralen Diplegie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1916. 34. Bd. 3. u. 4. H.

akquiriert ist, sondern wir haben das vor uns, was Sachs als eine Abiotrophie, Edinger als eine Aufbrauchkrankheit bezeichnet.“ Gerade die familiäre amaurotische Idiotie soll nach Vogt von Edinger als eine eigenartige und ganz charakteristische Form des Aufbruchs bezeichnet worden sein, und auch Schaffer hat sich in diesem Sinne ausgesprochen.

In der Tat scheint mir die Aufbrauchtheorie Edinger's imstande zu sein, zur Klärung mancher der eigenartigen Verhältnisse der Genese der amaurotischen Idiotie beizutragen. Das merkwürdige, fast elektive Befallenwerden der semitischen Rasse von der Sachs'schen Krankheit findet auf der Basis der Edinger'schen Erwägungen vielleicht in der Annahme eine Erklärung, dass eine durch Rasseneigentümlichkeit bedingte besonders hochgradige Minderwertigkeit der Nervenzellen die Ursache ist, dass dieselben schon in frühester Jugend den an sie gestellten Anforderungen nicht genügen und versagen, während bei der Spielmeyer'schen Form die Zellen länger widerstandsfähig bleiben, somit erst später erkranken. Nicht ohne weiteres zu deuten ist die Tatsache, dass bei dieser exquisit familiären Krankheit mitunter von zwei Geschwistern nur das eine erkrankt, wie es auch bei unserer Beobachtung der Fall zu sein scheint, und besonders auch das von Herrmann<sup>1)</sup> mitgeteilte bemerkenswerte Faktum, dass von Zwillingsschwestern die eine unter den typischen Symptomen der Sachs'schen Idiotie im 5. Lebensmonat erkrankte, während die andere gesund blieb. Der Autor zieht aus dieser Beobachtung den Schluss, dass konstitutionelle Beeinträchtigung der Mutter oder toxische Substanzen, die durch die Muttermilch übermittelt werden, in der Aetiologie des Leidens keine Rolle spielen.

Wir meinen, dass diese Ausnahmen von der Regel uns zeigen, dass auch die Gesetze der Vererbung von Krankheiten keine unwandelbaren sind, dass Einschränkungen ihrer Gültigkeit nach den verschiedensten Richtungen unter uns noch völlig unbekannten Bedingungen vorkommen. Es bietet somit die Frage der Entstehung der amaurotischen Idiotie noch manche der Lösung harrende Rätsel; es sind die eigentlichen Ursachen der angeborenen Minderwertigkeit und des frühen Versagens der Ganglienzellen noch völlig im Dunkel gehüllt. Vielleicht ist es mikrochemischen Forschungen, die ja gerade auf dem Gebiete dieser Idiotieform schon bemerkenswerte Resultate ergeben haben, vorbehalten, zur Klärung dieser, auch von allgemeinen biologischen Gesichtspunkten aus betrachtet, so interessanten Probleme beizutragen.

---

1) A case of amaurotic family idioey in one of twins. Arch. of Ped. 1915. 32.  
Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1916. Bd. 12. H. 6.

### Erklärung der Abbildungen.

- Tafel V: Fig. 1—5: Ganglienzellen aus der Hirnrinde bei Nissl's Methode (Toluidinblaufärbung).
- Fig. 1: Wabenartiger Zerfall an einer Anzahl von Ganglienzellen der Rinde des Stirnhirns. Zellen in mässigem Grade geschwollen, bei d stark geschwollener sackartig aufgetriebener Dendrit. Zeiss homogene Immersion 3 mm Ok. 4.
- Fig. 2: Stärkere Schwellung von Ganglienzellen der Rinde des Stirnhirns, welche sich in verschiedenen Stadien des wabenartigen Zerfalls des Zellprotoplasmas befinden. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 3: Zweikernige Ganglienzelle aus der Rinde des Stirnhirns. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 4: Stark geschwollene Betz'sche Riesenzelle aus der Kuppe der vorderen Zentralwindung im Zustand der akuten Erkrankung. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 5: Stark geschwollene Betz'sche Riesenzelle im vorgeschrittenen Zustand der akuten Erkrankung. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 6 Taf. V: Elektive Darstellung der schwarzen körnigen Zelleinlagerungen nach einem Mikrophotogramm. Uebersichtsbild. Hirnrinde. Weigert'sche Markscheidenfärbung.
- Fig. 7 Taf. V: Geschwollene Ganglienzelle (Hirnrinde) mit ballonartig geblähtem Fortsatz, angefüllt mit schwarzen körnigen Massen. Weigert'sche Markscheidenfärbung. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 8 Taf. V: Zellige Elemente der Hirnrinde, angefüllt mit blauen körnigen Massen, bei d geschwollener Dendrit einer Ganglienzelle. Schaffers Färbung mit Ehrlich'schem Hämatoxylin. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 9 Taf. V: Ganglienzellen und Gliazellen aus der Rinde der Fiss. calcarina. In den Ganglienzellen g keine oder spärliche fettige Bestandteile; in den gliogenen Körnchenzellen K reichliche Fettanhäufungen — ebenso sehr starke Fettanhäufungen in den Zellen des adventitiellen Lymphraumes ad v. des Gefäßes gf. Herxheimersche Fettfärbung. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.
- Fig. 10 Taf. V: Ganglienzellen aus der vorderen Zentralwindung.  
a und b geschwollene, mit körnigem Detritus gefüllte Ganglienzellen. Die Kerne an die Stelle des abgehenden Apikaldendriten gerückt. Die Zellen sind von scharfen, dunklen Konturen umgeben, ebenso die abgehenden Dendriten. c schwärzlich gefärbte Ganglienzellen, bei d dichotomische Teilung des Basaldendriten, mit Uebergang in die ballonartige Schwellung e und Fortsetzung des Dendriten als einfaches Stämmchen f. Die Schwellung ist mit grauem Detritus gefüllt, ihre Konturen und die der Dendriten sind schwarz gefärbt. Fibrillenfärbung nach Bielschowsky. Zeiss homogen Immersion 3 mm Ok. 4.
- Fig. 11 Taf. V: Stelle starker Gewebszerstörung der Grosshirnrinde (Zentralwindung). Untergang der Nervenfasern. Bildung eines siebartig durchlöcherten Gewebes. Ganglien- und Gliazellen geschwollen, mit schwarzen körnigen

Massen angefüllt. Mz. Monstregliazen ohne schwarze Einlagerungen. Weigert'sche Markscheidenfärbung. Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.

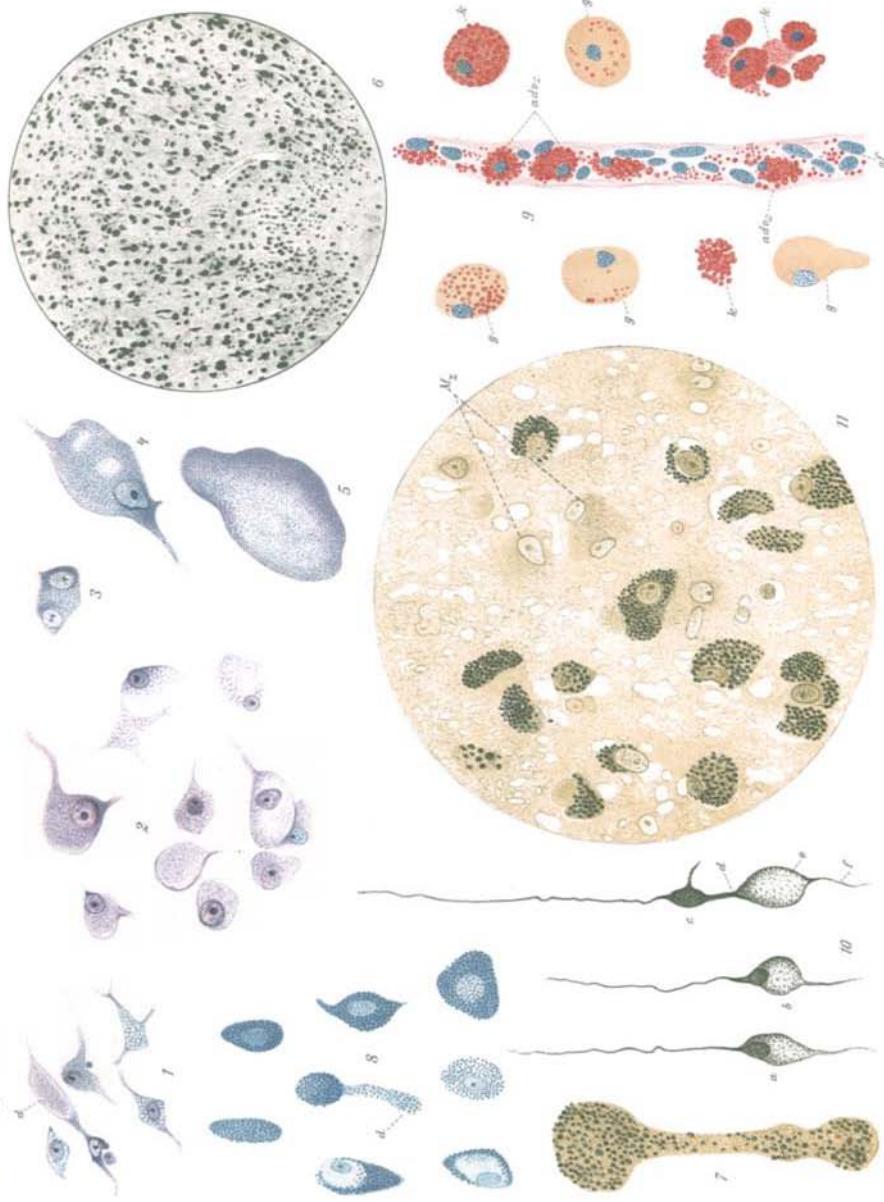
Fig. 12a Taf. VI: Sehr starke Gliavermehrung in der Kleinhirnrinde, die zur Bildung einer mächtigen oberflächlichen Deckschicht D und zu starker Wucherung der Bergmann'schen Stützfasern B geführt hat. Photographie. Zeiss homogen Immersion. Weigert'sche Gliafärbung.

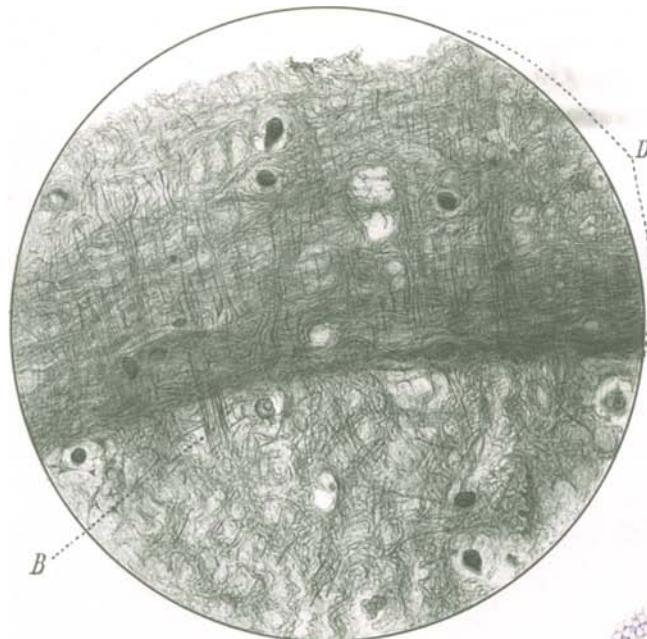
Fig. 12b Taf. VI zeigt die Ausdehnung der gliösen Deckschicht D an mehreren Windungen der Kleinhirnrinde.

Fig. 13 Taf. VI: Bei a und b „perinukleäre Homogenisation“ (Schaffer) in zwei sich im wabenartigen Zerfall befindlichen Vorderhornzellen des Rückenmarks.

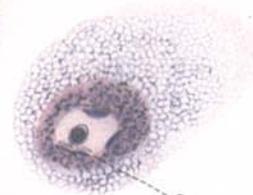
Bei c. Die „homogenisierte“, dunkler gefärbte Stelle ist in einer fast völlig zerfallenen, ein schattenartiges, kernloses Gebilde darstellenden Zelle noch erkennbar. Nissl-Färbung (Toluidinblau). Zeiss homogen Immersion 2 mm Ok. 4.

---





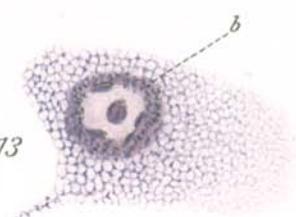
12a



a



12b



b



c