

Zur Histopathologie der Myklonusepilepsie.

(Eine weitere Studie über die intragangliocellulären, corpusculären Einlagerungen.)

Von

B. Ostertag.

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Berlin
[Geheimrat *Bonhoeffer*]).

(Mit 10 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 1. Januar 1925.)

Corpusculäre Einlagerungen in nervösen Parenchymbestandteilen gehören zu den Seltenheiten, und es ist bis heute noch nicht zu einer einheitlichen Auffassung dieser Gebilde gekommen, obwohl es mehr als 13 Jahre her sind, daß *Lafora* und *Glück* derartige, als Corpora amylacea angesprochene Einlagerungen in den Ganglienzellen eines Falles von myklonischer Epilepsie beschrieben haben. Zwar lehnte *Stürmer* in seiner umfassenden Arbeit das Vorkommen intracellulärer Corpora amylacea ab, doch konnte *Bielschowsky* in seiner kritischen Studie über Ganglienzellerkrankung das Vorkommen von derartigen Einlagerungen in Ganglienzellen und deren Fortsätzen als Nebenbefund, isoliert in dem einen Pallidum eines Falles von Athétose double mitteilen. Während *Westphal-Sioli* einen der Mitteilung *Laforas* entsprechenden Fall, *Pilotti* einen bei einer Myklonie ohne Epilepsie und *Frigerio* einen solchen mit Epilepsie, also zwei weitere Fälle von Einlagerungen bei Myklonien, allerdings mit abweichenden Reaktionen und Lokalisation beobachten konnten, stellte *Spielmeyer* morphologisch ähnliche Einlagerungen ohne Amyloidreaktionen bei einem Falle von zunehmendem Schwachsinn mit Muskelatrophien fest.

Damit ist zwar *Stürmers* sehr energisch ausgesprochene, ablehnende Ansicht über das Vorkommen derartiger Einlagerungen in Ganglienzellen widerlegt, doch ist der Befund als solcher noch immer bedeutungsvoll genug, um jedes anfallende Material einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen, um so mehr, als sich ähnliche Gebilde auch gelegentlich bei andern Erkrankungen finden, auch physiologischerweise im Alter in gewissen Hirngebieten auftreten können.

Den Anlaß zu den nachfolgenden Untersuchungen gab ein Fall von Myklonusepilepsie:

Der bei seinem Tode im Januar 1924 20jährige Patient war erblich belastet und kam vor etwas mehr als 5 Jahren wegen großer epileptischer Anfälle in die ambulante Behandlung Herrn Geheimrats B. Im Verlaufe der nächsten 2 bis 3 Jahre traten myoklonische Zuckungen auf. Zuletzt setzte unter häufigen Anfällen eine rasch zunehmende Verblödung ein. In den letzten 4 Monaten vor dem Tode überstand Pat. ein ziemlich lang dauerndes Erysipel, bekam eine schwere Bronchitis mit Bronchopneumonien und Empyem und ging an einer Pneumonie schließlich zugrunde¹⁾.

Obduktionsbefund. Das Gehirn wurde 2 Std. nach dem Tode nach *Meyert* obduziert und in Alkohol, Formol und Gliabeize fixiert. Das Gehirngewicht betrug 1030 g nach Ablaufenlassen des ziemlich starken Piaödems, aber noch mit dem Inhalte der erweiterten Seitenventrikel gewogen. Die allgemeine Atrophie hatte vor allem die Frontalgegend befallen. Sonst war, abgesehen von einer unregelmäßigen Form der rechten Zentralwindung (Unterbrechung des Sulcus Rolandi) makroskopisch nichts Krankhaftes zu bemerken. Aus dem Sektionsprotokoll des Pathologischen Instituts der Charité sei bezüglich der Körperorgane folgendes hervorgehoben:

Chronische eitrig Bronchitis mit ausgedehnten zylindrischen, nach der Peripherie zu sich sackartig erweiternden Bronchiektasen im Unterlappen der rechten Lunge. Chronische indurierende Pneumonie in den oberen Teilen der rechten Lunge. Sehr ausgedehnte starke schwartige Pleuraverwachsungen im Bezirk des rechten Unterlappens. Frische herdförmige Pneumonien in allen Teilen der linken Lunge. Pulpaschwellung der Milz. Flächenhafte Geschwüre mit starker pseudo-melanotischer Pigmentierung am Zöcum und untersten Ileum.

Der *mikroskopische Befund* ist bezüglich der *Körperorgane* ohne Belang, insbesondere ergab die genaue Untersuchung der innersekretorischen Drüsen mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden keinen Befund.

Als die innerhalb 24 Stunden angefertigten Probeschnitte des Gehirns den Befund der in den Ganglienzellen gelegenen eigenartigen Einlagerungen aufdeckten, wurden aus dem Innern möglichst dicker Blöcke Stücke zur frischen Untersuchung entnommen, da gänzlich unfixiertes Material nicht untersucht worden war. Im Übrigen erfolgte die Untersuchung nach den üblichen Methoden.

In färberischer Hinsicht sei noch bemerkt, daß die Darstellung der Faserglia nicht vollständig und nicht in vollem Umfange gelang, wie es leider nach langdauernden, fieberhaften infektiösen Krankheiten öfters zu beobachten ist, nur an den Stellen einer stärkeren Wucherung ist die Darstellung eine brauchbare.

Die *mikroskopische Untersuchung* ergab nun folgenden Befund:

Die *Pia* ist an allen Präparaten der Hirnrinde verdickt und aufgelockert, das Bindegewebe ist inmäßigem Grade vermehrt, die reichlichen diffusen Infiltratzellen setzen sich in erster Linie aus Lymphocyten und histiocytären Elementen zusammen, häufig sind Makrophagen zu finden, während Plasmazellen außerordentlich selten sind, und polymorphkernige Leukocyten stark zurücktreten, dagegen sind diese in den Gefäßen um so häufiger anzutreffen. Die Gefäß-Endothelien sind vielfach geschwollen.

Denselben Befund bietet das *mesodermale Gewebe* der Hirnrinde und des Centrum semiovale, verhältnismäßig seltener der Gefäßbindegewebsapparat des Hirn-

¹⁾ Ich kann mich auf diese kurzen Angaben beschränken, da die klinische Bearbeitung der in der Klinik beobachteten Myoklonus-Epilepsiefälle von anderer Seite in Angriff genommen ist. Vgl. hierzu die Krankenvorstellung dieses Falles in der Berliner Neurologischen Gesellschaft Juli 1923 durch Herrn Dr. *Steenaaerts*, dem ich auch die klinischen Daten verdanke.

stammes. Dagegen finden sich nirgends in den Gefäßscheiden Elemente, die Abbauprodukte, wie sie sonst beim Zerfall nervöser Substanz gefunden werden, enthalten. Pigmenthaltige Zellen sind in einer der Norm entsprechenden Häufigkeit vorhanden, lipoide Produkte, insbesondere Fettkörnchenzellen fehlen. Die Tanninsilbermethode läßt eine weitgehendere Proliferation des mesodermalen Gewebes nicht erkennen.

Betrachten wir nun die *Hirnrinde*, so zeigt sich in jedem Schnitt die Einlagerung, sofern sie einzeln oder nur in geringer Anzahl in den Ganglienzellen liegen, kreisrunder Gebilde, die zwar keine besondere Lichtbrechung bedingen, doch häufig durch einen gewissen matten Glanz auffallen. Sie sind ausschließlich im Innern der Ganglienzellen zu sehen, erreichen die mehrfache Größe des Zellkernes, der — in den meisten Zellen noch recht gut erhalten — in die Peripherie gedrängt wird. Besser als durch eine Beschreibung sind die Verhältnisse zum Zellkörper der Ganglienzellen aus den Abbildungen ersichtlich.

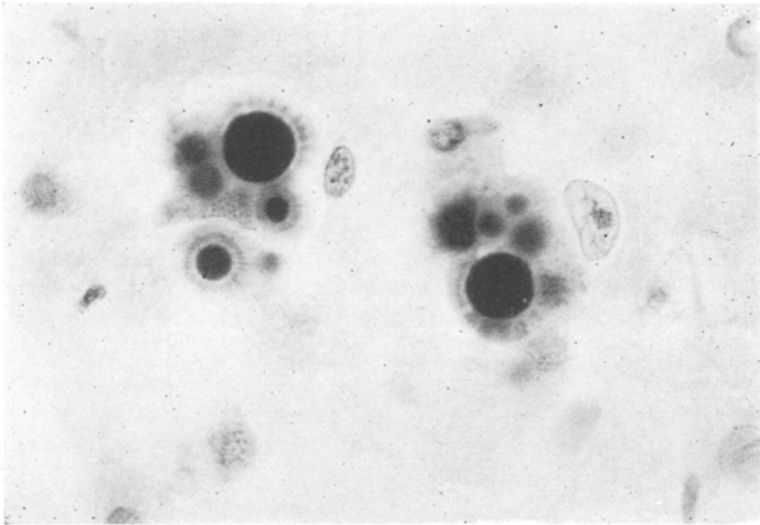


Abb. 1. 2 Zellen mit Einlagerungen aus der IIIb-Schicht der motorischen Rinde. Immersionsaufnahme, Toluidinblau. In der rechten Zelle liegen 6 in der Einstellenebene erkennbare Einlagerungen. Der Kern liegt rechts von diesen, ist dunkel gefärbt, von typischer durch den Druck bedingter Halbmondform. Die linke Zelle läßt den Zellkern nicht erkennen, die Einlagerungen zeigen verschiedene Strukturen. Bei Durchmusterung in verschiedenen Ebenen ließen sich 9 Einlagerungen älteren Datums nachweisen.

Ein Teil der Einlagerungen färbt sich ausschließlich blauschwarz mit Hämatoxylin, während der weitaus größere Teil ein blauschwarz gefärbtes kugeliges Zentrum hat, und die Randsubstanz sich strahlenförmig mit Eosin anfärbt. Eine andere Kategorie, wahrscheinlich ältere Einlagerungen, zeigt einen konzentrisch geschichteten Bau, in dem ein dunkelblauschwarz gefärbtes Zentrum liegt, um dieses herum eine radiär gestreifte rote Zone, auf welche dann nach außen hin wiederum ein wie das Zentrum dunkelblauschwarz gefärbter Ring folgt. Die Außenzone wird aber stets durch diese radiäre, strahlige, acidophile Substanz gebildet. Dieselbe Ringbildung zeigt sich an den nach *Langhans* gefärbten Präparaten, s. Abb. 2, wobei

die hell gefärbten Partien den eosinergefärbten Teilen entsprechen, während die Hämatoxylin annehmenden Partien im *Langhannschen* Präparat die Jodfärbung annehmen. Im Silberpräparat (*Bielschowsky*) färbt sich nur ein Teil, aber der weitaus größere Teil dieser Konkreme an. Gerade im *Bielschowsky*präparat tritt die

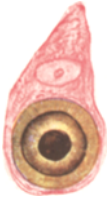


Abb. 2. *Langhannssche* Färbung. Der mehrfachkonzentrisch geschichtete Körper gut in der Struktur wiedergegeben.

schichtförmige Struktur besonders deutlich hervor, doch ist bei den Einlagerungen, die eine einigermaßen imponierende Größe erreicht haben, stets ein argentophiles Zentrum, oft mehrfach geschichtet, zu erkennen. Auffällig ist jedoch, daß sich nicht nur die basophile Substanz mit dem Silber anfärbt, sondern häufig auch die Substanz, die im anderen Bilde eosinophil ist. Im Toluidinblaupräparat färbt sich nur ein Teil der Körper mit den basischen Anilinfarbstoffen an, und zwar die Teile, die das Hämatoxylin annehmen, während um die Körper herum ein sich nicht färbender weiß erscheinender Hof zwischen der Einlagerung und dem Zelleib liegt. Die Anwendung der Immersion zeigt um die tief gefärbte Substanz eine leicht radiär gestreifte (fast homogene) Schicht, die vom Rande her mit schwach gefärbten Streifen inkrustiert wird. Diese Radiärstreifung hat eine große Affinität zu den basischen Anilinfarben. Die Randzone nimmt besonders im Kresylviolettpräparat eine leicht in's Rötliche umschlagende Metachromasie an. Die strukturierten Teile nehmen also Hämatoxylin und basische Anilinfarben an, während die homogenen Partien ungefärbt bleiben oder eosinanfärbbar sind oder metachromatisch gefärbt werden. Bei Anwendung der Immersion bekommt man eine

große Anzahl von Zellen zu sehen, die bei der Betrachtung mit kleineren Vergrößerungen der Beobachtung entgangen wären, da von ihnen auf dem Schnitt nur eine schmale Randzone, aber nichts mehr vom Kern zu finden war. In diesen sieht man die Keime irgendwie anfärbbarer Einlagerung, bei der sich noch kein oder nur ein sehr kleines färbbares Zentrum gebildet hat, und die keinen rein blauen, sondern einen mehr ins Violette gehenden Farbton annimmt. Vom Rande aus strahlen radiär kleine staubförmig mit Kresylviolett gefärbte Züge ein.

Von den Hämatoxylinen zeigen die Einlagerungen die größte Affinität zu dem sauren *Ehrlichschen* Hämatoxylin, während die Anfärbbarkeit mit *Heidenhain*-schem Hämatoxylin eine weitaus geringere ist.

Im Anfangsstadium der Einlagerung ist eine corpusculäre Abscheidung noch nicht sichtbar. Die Zelle ist lediglich aufgetrieben und ähnlich wie im Anfangsstadium bei der amaurotischen Idiotie mit einer hämatoxylin-toluidinblau anfärbbaren Substanz bedeckt, die sich aber nur auf der Oberfläche netzförmig auszubreiten scheint. Man bekommt sie nur bei der Zellaufsicht oder bei Durchschnitten am Rande zu sehen. Erst allmählich tritt dann das eben beschriebene Stadium ein. Im *Bielschowsky*-Präparat zieht sich das Fibrillennetz an der Außenfläche über diese Einlagerungen hin.

Bei der *Van Gieson*-Färbung mit Vorfärbung von Hämatoxylin nimmt die Substanz nirgends den rötlichen Farbton des Fuchsins an, auch nicht den gelben des Pikrins. Die kugelige Einlagerung in der Mitte ist mit dem Hämatoxylin intensiv anfärbbar und weist, wie auf Abb. 3 wiedergegeben, eigenartige zentrale Struktur auf. Der Verdacht, daß es sich um Kristalle von Fettsäuren handle, muß sowohl nach dem Nilblausulfatpräparat, wie nach dem Verhalten beim Erwärmen des Schnittes, ferner in Anbetracht seiner absoluten Unlöslichkeit in Alkohol, Äther, Aceton, Chloroform, selbst in Mischungen dieser Reagenzien und beim Kochen derselben abgelehnt werden.

Dagegen wissen wir aus den schon bei *Stürmer* zitierten Untersuchungen *O.*

Lehmans, daß das Innere gelatinöser oder gallertiger Tropfen kristallische Struktur zeigen kann.

Einen besonderen Befund bietet lediglich die Ammonshornregion. Wie häufig bei Kranken, die an epileptischen Krämpfen gelitten haben, finden wir auch hier eine ausgesprochene Ammonshornsklerose. Die Erkrankung der Ganglienzellen scheint eine allgemeine gleichmäßig schwere zu sein, sklerotische und pyknotische Veränderungen mit enorm weiter Inkrustation der Fortsätze; stellenweise ist das Stratum pyramidale sehr stark befallen¹⁾.

Die Faserghia ist stark vermehrt, besonders in der subependymären Randzone. Hier findet sich nicht nur eine sehr solide Faserghianarbe, sondern auch als Zeichen des stattgehabten Abbaus eine Anhäufung der gewöhnlichen Corpora amylacea. Ausdrücklich sei bemerkt, daß im Ammonshorn eine besondere Ausbreitung der oben beschriebenen pathologischen Einlagerungen in den Ganglienzellen nicht statt hat.

Die Struktur der Hirnrinde ist überall im großen und ganzen gewahrt, die Schichtung ist nicht in auffallender Weise gestört, von einer Verwerfung kann keine Rede sein.

Gemeinsam ist allen Rindenpartien die Vermehrung der Glia in dem Stratum zonale, sowohl die Fasern der Deckschicht sind vermehrt, als auch die meist proliferativ veränderten Gliazellen. Weiterhin finden wir proliferierte, selten amöboid umgewandelte Glia in der Umgebung der Gefäße. Vereinzelt sind Gefäße von Lichtungsbezirken umgeben, denen im Faserpräparat (s. oben die Notiz über die Gliafärbbarkeit des Falles) eine fleckförmige Vermehrung der Fasern zu entsprechen scheint.

Wenn auch der Prozeß der Zelleinlagerungen tatsächlich ein ubiquitärer ist, so treten von sämtlichen untersuchten Rindenstücken als am stärksten befallen die hintere Frontalwindung beiderseits, wie die vordere Zentralwindung deutlich hervor, während die übrige Hirnrinde ziemlich gleichmäßig befallen zu sein scheint.

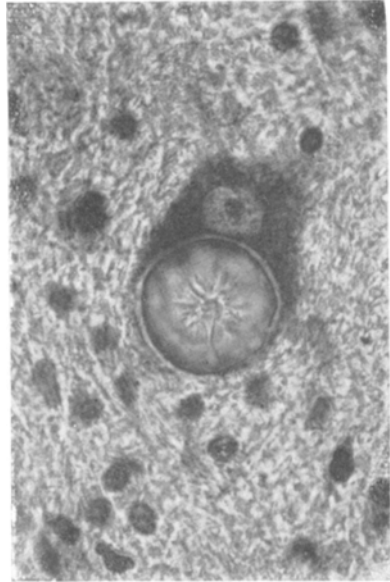


Abb. 3. Immersionsaufnahme der in Abb. 8 bezeichneten Zelle. Kern und Kernkörperchen wie die Nisslsubstanz nach oben gedrängt. Die Hauptmasse des Zelleibes ausgefüllt von der homogenen Kugel mit der eigenartigen Struktur im Zentrum. Färbung Kressylviolett. Keine Metachromasie. Diese Struktur im Zentrum entspricht im *Alzheimer-Mann*-Präparat eine mit Eosin färbbare Substanz, die sich jedoch bei ungebeizten mit Eosin lange vorgefärbten Schnitten nicht findet. Weiteres s. Text.

¹⁾ *Bratz* und *Großmann* (Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 81): Die Befunde von 5 schweren Krampfkranken lehren, daß es sich bei der Ammonshornsklerose um eine gliöse Narbenbildung als Folge einer im allgemeinen typisch lokalisierten Rindendegeneration handelt. Es ist an einen chronischen, sekundären Prozeß zu denken und scheint hier ein *Locus minoris resistentiae* bei verschiedenen allgemeinen Hirnerkrankungen vorhanden zu sein. Aber ein spezifischer Zusammenhang zwischen Ammonshornsklerose und den epileptischen Krampfanfällen ist derzeit in keiner Weise nachweisbar.

Die Verteilung auf die einzelnen Rindenschichten bietet nur insofern etwas Besonderes, als die Einlagerungen sich am häufigsten in der III b-Schicht der vorderen Zentralregion finden, während es nicht gelang, sie in den *Betz*-schen Riesenpyramidenzellen nachzuweisen. Ebenso liegen sie in dem hinteren Frontallappen mit Vorliebe in der tiefen III-Schicht.

Wie auch die Abbildungen deutlich zeigen, reagiert die Glia kaum auf diese Erkrankung der Ganglienzellen, erst wenn die Ganglienzelle durch Überladung mit diesen Körpern zugrunde geht, findet sich eine Vermehrung und Proliferation der gliösen Elemente. Nach dem Zerfall der Zelle freiwerdende Körper werden von der Glia wie Fremdkörper behandelt, an einzelnen Stellen verwertbarer Gliapräparate umspinnen die Fasern die dann freiliegenden Körperchen.

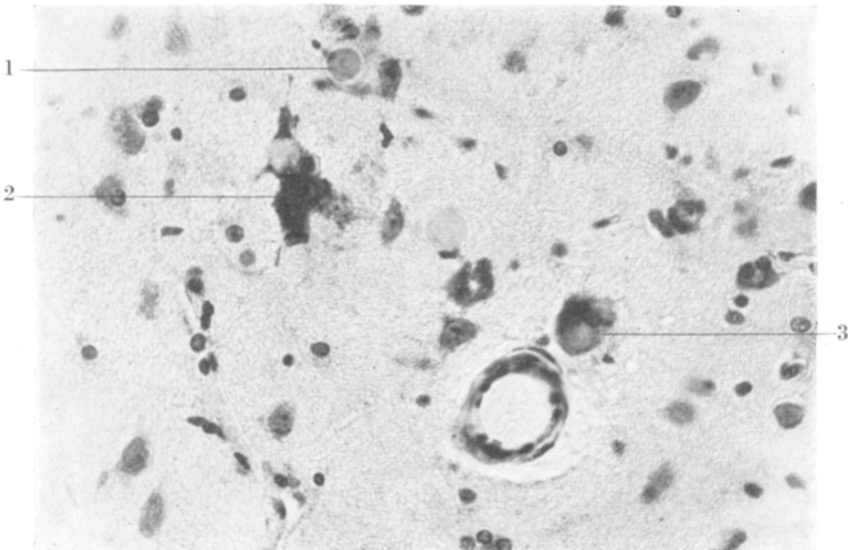


Abb. 4. Aus dem Pallidum: bei 1 große Ganglienzelle mit mehrfachen Einlagerungen, von denen eine große glasig-weiße in einem Dendriten gelegen ist. Schwere Erkrankung der Zellen. Bei 2 zerstörte Ganglienzelle mit typischer konzentrisch geschichteter Einlagerung. Kern und Kernkörperchen in Auflösung. Proliferation der Trabanzellen, bei 3 Ganglienzelle mit fast zerstörtem Zelleib und zwei großen am Rande blassen, im Zentrum intensiv gefärbten Einlagerungen.

Neben dieser spezifischen Zellerkrankung, die abgesehen von den Verdrängungserscheinungen und der Vergrößerung des Zelleibes am Kern zunächst wenig Veränderungen hervorruft — intensivere Färbbarkeit, Kernmembranfalten, mitunter auch Homogenisierung sind das Häufigste, allenfalls sind noch die Fortsätze weithin sichtbar, mitunter sklerosiert und intensiver färbbar — sind eine Anzahl Zellen in anderer Weise erkrankt, einmal findet sich eine Veränderung im Sinne einer akuten Zellerkrankung mit sichtbaren Zellfortsätzen und Achsenzylinderfortsatz, oft aber auch eine Homogenisierung des Protoplasmas mit Wucherung der Trabanzellen und schwerer Veränderung (Pyknose) des Kernes. Auch hierbei gelingt es nicht, lipoiden Substanzen in der Zelle oder den Trabanzellen nachzuweisen, auch Zellschatten liegen in der Rinde mit reichlicher Proliferation der umgebenden Glia. Unter diesen Zellen befinden sich nun, wie das genaue Studium

der Präparate ergibt, eine ganze Anzahl, die das Anfangsstadium der charakteristischen Erkrankung darstellen, es läßt sich oft genug eine beginnende Abscheidung nach dem Typus der übrigen corpusculären Einlagerungen feststellen. Zum anderen Teile vermag ich jedoch eine Deutung nicht zu geben und möchte sie noch am ehesten, zumal diese unspezifische Veränderung schichtenweise auftritt, auf die septischen zum Tode führenden Erkrankungen zurückführen.

Nucleus caudatus und *Putamen* bieten gegenüber der Hirnrinde keine besonderen Verhältnisse dar, nur daß die Erkrankung im ganzen Hirnstamm etwas stärker ausgebreitet ist als in dieser, die Einlagerungen sich erheblich häufiger finden und daß das Putamen etwas weniger intakte Zellen besitzt als der *N. caudatus*. Über das *Pallidum* orientiert die Abb. 4. Der *Thalamus* ist am schwersten erkrankt

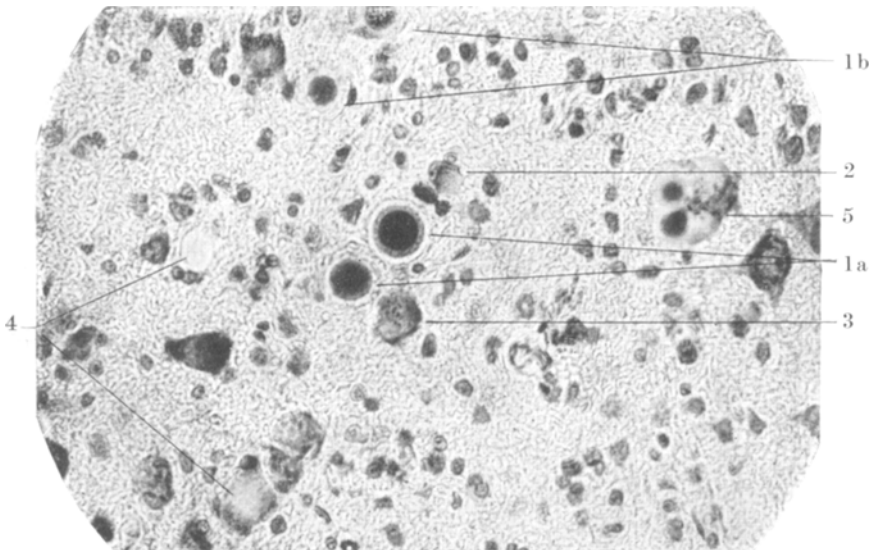


Abb. 5. Aus dem Putamen: in dem ganzen Gesichtsfelde keine intakte Ganglienzelle mehr, bei 1a und 1b je 2 größere Einlagerungen, deren Mächtigkeit im Vergleich mit der bereits erkrankten Zelle 2 besonders deutlich gemacht wird. Die 4 Einlagerungen zeigen das intensiv gefärbte Zentrum mit der Radiärstruktur. (Ihre Einlagerung in die Ganglienzelle läßt sich aus der Photographie nicht mehr erkennen, ist jedoch unter dem Mikroskop bei der Einstellung verschiedener Ebenen deutlich sichtbar.) Bei 2 ist der Zelleib aufgetrieben und aufgeheilt, die Einlagerung läßt eine bestimmte Struktur noch nicht erkennen. Bei 3 nimmt die Einlagerung am unteren Pole der Zelle bereits Struktur an. Bei 4 homogene hellglänzende Beschaffenheit der Einlagerungen. Bei 5 ist rechts das verdrängte Kernkörperchen und die Chromatinsubstanz deutlich zu erkennen, in der Einstellenebene liegen 2 Einlagerungen mit stark gefärbtem Zentrum. An der oberen ist die beginnende radiäre Schichtung deutlich.

in seinen äußeren Teilen, zerfallene Zellen und die Reaktion der Glia auf Zellzerfall und die freien Einlagerungen ist besonders deutlich.

Von den übrigen Kernen des Hirnstamms ist weniger der Nucleus ruber als am stärksten die Substantia nigra befallen. Hier ist keine Zelle, die nicht erkrankt wäre. Die Einlagerungen häufen sich in den Zellen und nehmen oft ausgesprochene

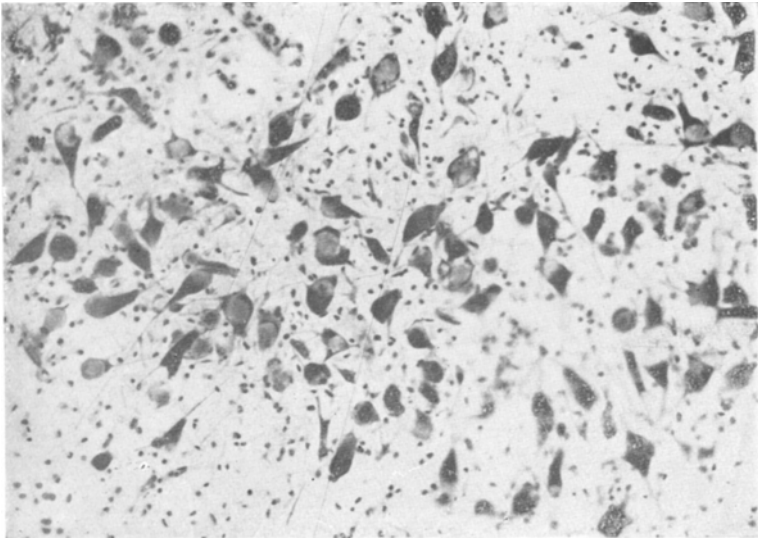


Abb. 6. Übersichtsbild aus der Substantia nigra. Alle Zellen schwer erkrankt.

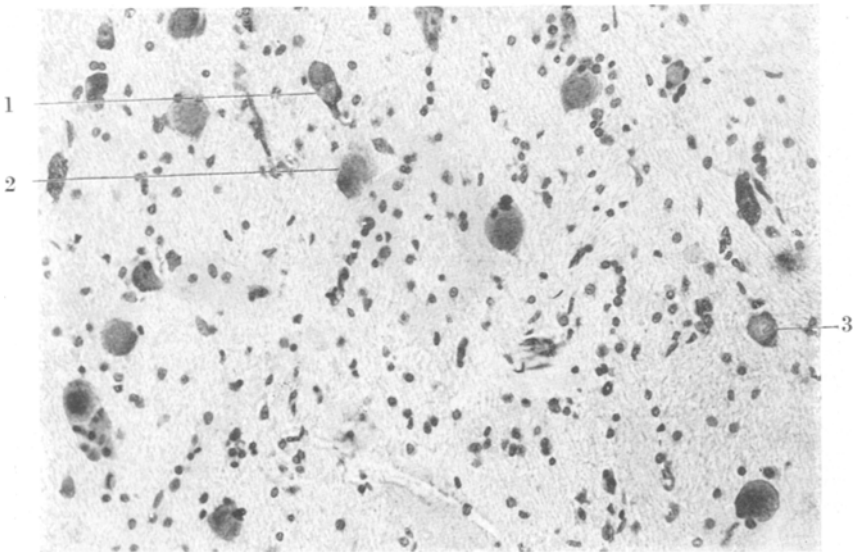


Abb. 7. Aus dem Thalamus: bei 1, 2 und 3 Anfangsstadien der Erkrankung. Der Kern wird an den Rand gedrängt, das Protoplasma aufgehell, das Chromatin ist steifig angeordnet, die Zellfortsätze sind weithin sichtbar.

Traubenform an. Ein großer Teil der Einlagerungen scheint nicht mehr in der Zelle zu liegen und erst ein genaues Studium mit den verschiedenen Methoden läßt sie als die Überbleibsel von Ganglienzellen erkennen. Es handelt sich vorwiegend um

die Zellen der pigmentierten Schicht, während die Zellen der retikulären Schicht etwas weniger stark befallen sind; besondere Beachtung verdient es, daß, während im *Kleinhirn* auch die nicht mit Einlagerungen versehenen Zellen des Nucleus dentatus schwer erkrankt, die Zellen in der Pars reticularis der Substantia nigra nicht mehr als die Zellen des übrigen Hirnstammes erkrankt sind.

Im *Kleinhirn* ist die Rinde ohne besonderes Interesse. Auch an den Purkinjezellen ist nichts weiter als eine z. Teil recht erhebliche Schwellung und weite Sichtbarkeit der Dendriten im Nisslbilde festzustellen, dagegen findet sich im Nucleus dentatus auch nicht eine Zelle, die nicht erkrankt wäre, und wie es den Anschein hat, sich aber leider aus schon oben erörterten Gründen nicht einwandfrei beweisen läßt, sind nicht alle Zellen durch Abscheidung von Konkrementen erkrankt. Jedenfalls steht aber fest, daß in keinem andern Hirnteile in so starkem Maße alle Zellen befallen sind.

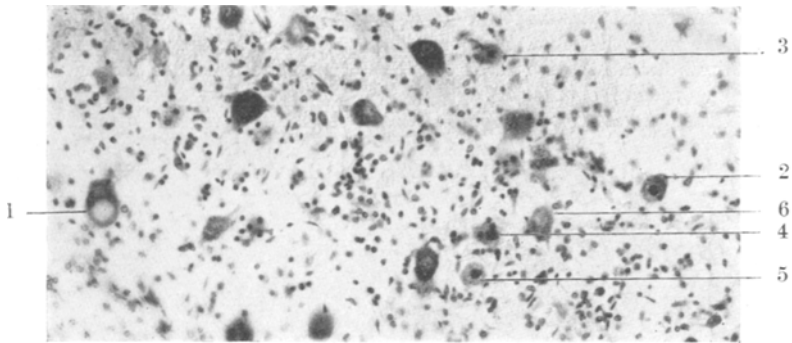


Abb. 8. Toluidinblaupräparat aus dem Nucleus dentatus des Kleinhirns. 1: Die große Zelle links ist mit Immersion aufgenommen in Abb. 3 bereits wiedergegeben. Bei 2 sitzt der Kern der Einlagerung nur noch kappenförmig auf. Bei 3, 4 und 5 sieht man nur noch die Einlagerungen ohne dazugehörige Teile der Ganglienzelle.

Bei 6 ähnliche Einlagerung wie bei 1, nur deren Zentrum leicht anfärbbar.

Für die *Medulla* gilt das allgemein über den Hirnstamm Gesagte, die durch Einlagerungen in ihr Protoplasma erkrankten Zellen sind etwas häufiger als in der Rinde.

Im *Rückenmark* finden wir (wie auch vereinzelt in der Hirnrinde) Einlagerungen in den Dendriten oder gar in den Achsenzylindern. Die Dendriten werden zunächst vollkommen auseinandergedrängt, ehe die Einlagerung einen corpusculären Charakter annimmt. Am besten sind sie im *Bielschowsky*-Präparat darzustellen, ich verweise auf die gut gelungenen Zeichnungen.

In der Marksubstanz sind nur die Infiltrate in den Gefäßscheiden und die privasculäre Gliaproliferation zu vermerken, während ein Abbau von Marksubstanz nicht festzustellen ist. Das Markscheidenbild läßt nirgends einen Faserausfall mit Sicherheit erkennen, eine Verminderung von Markfasern ist allenfalls in dem vom Nucleus dentatus umschlossenen Mark und in den Bindearmen zu vermuten.

Die nach *Bielschowsky* hergestellten Silberpräparate zeigen keine nackten, entmarkten Fasern, ebensowenig Degenerationen an den silberfärbbaren Nervenfasern.

Im Folgenden gebe ich eine Übersicht über die angestellten färberischen und histochemischen Reaktionen¹⁾.

1. *Scharlachrot*: Keine Anfärbbarkeit.
 2. *Herxheimers* alkalischer Scharlach: Ganz selten rötliche Anfärbung am Rande.
 3. *Nilblausulfat*: Keine Färbung des Zentrums, mitunter am Rande Dunkelblauanfärbung wie Fettsäuren oder undefinierbare Blaurotfärbung am Rande, entsprechend 2.
 4. *Mit Osmiumsäure*: Stellenweise leichte Braunfärbung, jedoch nur am frischen Material, keine Schwärzung, s. hierzu die Bemerkung im *Schmorl*, 9. Aufl., S. 171.
 5. Untersuchung auf *Cholesterinester* der Fettsäuren negativ, keine Doppelbrechung.
 6. *Nachweis von Fettsäuren und Seifen (nach Fischler) negativ*. Es färben sich zwar die Einlagerungen teilweise konzentrisch schwarz, doch beruht diese weniger darauf, daß etwa Fettsäuren oder Seifen vorhanden wären, als daß sich die Grundsubstanz der Einlagerungen von einem gewissen Altersstadium ab mit jedem Hämatoxylin intensiv schwarz färbt.
 7. *Kalk* nach derselben Methode konnte durch Salzsäure und Oxalsäureprobe, Eisen durch negative Eisenreaktion ausgeschlossen werden (Seifen wurden nicht nachgewiesen); s. unter 11.
 8. Methode nach *Lorrain Smith-Dietrich*: Keine Substanzen, die eine Farbreaktion geben.
 9. Prüfung auf *Cholesterin* mittels *Lugolscher* Lösung: ergibt eine strohgelbe bis braunrote Reaktion, die sich aber unter Schwefelsäurezusatz nicht verändert. Eine Färbung mit Schwefelsäure nach *Golodez* färbt nur das Gewebe gelb.
 10. Der *Eisengehalt* ist negativ. Sogar im Pallidum und der Substantia nigra zeigen die Einlagerungen keine Reaktion.
 11. Bei den *Kalkreaktionen* bekommt man kein positives Resultat, nur bei der *Kossaschen* Methode bekommen wir Bilder, die von den nach der *Bielschowsky-Methode* (s. unten) hergestellten nicht abweichen.
 12. *Amyloidreaktionen*: Bei Färbung mit Jod-Jodkaliumlösung färben sich die Einlagerungen tief braun, erfahren aber durch Zusatz von Schwefelsäure keine Veränderungen.
- Bei Anwendung der Methylviolettreaktionen färbt sich nur ein kleiner Teil der Körper metachromatisch rötlich, während der größte Teil ungefärbt bleibt oder ein tiefdunkelblau gefärbtes Zentrum enthält. Dieselbe Reaktion tritt schon bei Anwendung anderer basischer Anilinfarben deutlich hervor.
13. *Glykogenreaktion*: Mit *Bestscher* Carminlösung färbt sich ein erheblicher Teil der Einlagerungen in der Farbe des Glykogens. Nach Vorbehandlung mit Speichel und langem Liegen in Wasser tritt keine Veränderung ein.
 14. Untersuchung auf *hyaline* Substanzen: Eine Lösung in Kalilauge und Salzsäure tritt nicht ein, erst bei Anwendung so starker Konzentration, daß das Gewebe zerstört wird²⁾. Bei Anwendung des *Weigertschen* Fibrin und der entsprechen-

¹⁾ Man findet in den Arbeiten verschiedenster Autoren immer wieder die Bezeichnung „mikrochemische“ Methoden, darunter verstehen wir jedoch Reaktionen mit kleinsten Mengen im Reagensglas, die eine ganz andere Genauigkeit beanspruchen, als unsere „chemischen“ Reaktionen am *vorbehandelten* (fixierten) *Gewebschnitt*, korrekter Weise können wir also nur von mikroskopisch-chemischen oder *histochemischen* Reaktionen sprechen.

²⁾ Man muß jedoch beachten, daß sich diese Angaben auf Schnittpräparate beziehen. Erfahrungen bei Pigmentuntersuchungen (*Brahn* und *Schmidtman*) haben gelehrt, daß sich derselbe Stoff bei histochemischen Reaktionen am Schnitt anders verhält als in vitro.

den *Holzerschen* Gliafärbung tritt keine Färbung der Einlagerungen auf. Die *Russelsche* Carbofuchsinmethode färbt nur einen ganz geringen Teil der Körper rosa an, entsprechend der Abbildung im *Spielmeyerschen* Handbuch (*Minkowski-Färbung*).

15. Mit *Hämatoxylinen* färben sich die Einlagerungen von einem gewissen Stadium an entweder nur an der Peripherie, oder nur intensiv im Zentrum oder schichtenförmig intensiv an. Bemerkenswert ist das Auftreten von Hämatoxylin intensiv gefärbter Granula, die die beginnenden intracellulären Abscheidungen vom Rande her inkrustieren.

16. Das färberische Verhalten gegenüber *basischen Anilinfarben* Kresylviolett usw. ist fast dasselbe wie das des Hämatoxylins, abgesehen von der Metachromasie s. oben, die aber nicht nur amyloiden Stoffen eigentümlich ist.

17. Besonders hervorzuheben ist die Argentophilie der Einlagerungen, die in den *Bielschowsky*-Bildern gut wiedergegeben ist, sich aber auch in *Levaditi*-Präparaten genau so findet, wie in mit anderen Silbermethoden behandelten Schnitten.

18. Nach *Veraschung* des Gewebeschnittes auf dem Objektträger bleiben von den Einlagerungen nur die konzentrischen Ringe übrig. An diesen wurden unter dem Mikroskop chemische Reaktionen versucht, von denen aber in Anbetracht der chemisch kaum als exakt zu bezeichnenden Methodik, nur der Nachweis von Phosphor mit einiger Wahrscheinlichkeit als gelungen gelten kann.

Im Gegensatz zu anderen Stoffwechselprodukten des Nervensystems sei besonders darauf hingewiesen, daß *weder im Pallidum, noch in der Substantia nigra unsere Einlagerungen eine Eisenreaktion annehmen*.

Ferner ist auffallend die m. W. noch nicht beobachtete metachromatische Anfärbbarkeit der Zellen in der pigmentführenden Substantia nigra-Zone, die die typischen „Amyloidreaktionen“ mit Methyl- und Genthianaviolett geben, ohne daß jedoch eine Jodreaktion an den Zellen eintritt; ob ein Anteil des melanotischen Pigments diese Reaktion gibt, oder ein anderer Bestandteil des Protoplasmas, kann ich nicht feststellen. —

Es bleibt noch übrig, die optischen Eigenschaften unserer Einlagerungen zu besprechen.

Doppeltbrechende Substanzen finden sich nur vereinzelt und in ganz geringen Menge in den Randpartien. Eine besondere Lichtbrechung kommt ihnen nicht zu, nur am frischen Präparat, das kaum der Formolfixierung ausgesetzt war, finden sich auch die doppeltbrechenden Substanzen stark lichtbrechend.

Die meist blaurötlichen Außenzonen an Hämatoxylin-Eosinpräparaten erscheinen bei stärkerer Lichtbrechung ausgesprochen rötlich. *Doch sei betont, daß das färberische Verhalten, besonders bezüglich der „acidophilen“ Schichten ein von physikalischen Umständen abhängiges und wechselndes ist. Der Ausfall der Reaktion ist am frischen Formolmaterial anders als an altem, es ließ sich ändern durch Einlegen in Wasser, wobei die Reaktion zum Schwinden gebracht werden kann.*

Die bereits erwähnte kristallinische Innenstruktur tritt erst bei guter optischer Auflösung deutlich hervor (z. B. geben die kürzeren Lichtwellen bei Gebrauch des *Zettnow*-Filters deutlich unterschiedliche Bilder gegenüber der Beobachtung bei Tages- oder gewöhnlichem Licht). —

Um mich im Folgenden nicht wiederholen zu müssen, gebe ich zunächst eine kurze gemeinsame Übersicht über Lokalisation und chemisches Verhalten der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, obwohl ich darnach zunächst die Frage der Lokalisation und getrennt das chemische Verhalten und dessen Bedeutung behandeln möchte.

Im Fall *Laforas* ist die Riesenpyramidenschicht nur in geringem Grade der Fundort der von ihm zuerst beschriebenen „Corpora amylacea“ in Ganglienzellen, ähnlich unserm Befund ist es die 2. und 3. Schicht, die sehr stark erkrankt ist. Wesentlich ist für uns bezüglich des Aufbaus der Substanz seine Angabe, daß sich nach der *Alzheimer-Mannschen* Methode die äußeren Schichten blau, die inneren dagegen rot färben, evtl. im Zentrum eosinophile Kristalle zu finden sind. Ebenso wie bei ihm ist auch bei *Westphal-Sioli* Fall die Erkrankung ubiquitär über Hirnrinde und Hirnstamm ausgebreitet. Neben den Amyloidreaktionen beschreiben *Westphal-Sioli* peripher zum Teil Andeutung von Kalk-

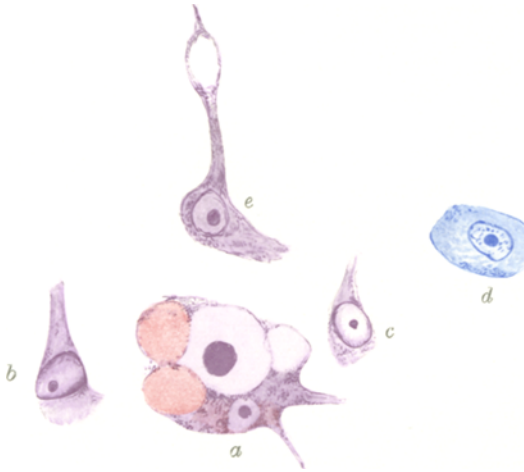


Abb. 9. a Große Zelle (6. Schicht, Kresylviolett) mit mehreren Einlagerungen, zwei davon metachromatisch gefärbt, eine ältere mit basophil/gefärbtem Zentrum.
b, c, d Anfangsstadien des Prozesses.
e Einlagerung im Spitzenfortsatz.

retention und drusigen Bau, besonders bei der *Kossa-* und *Bielschowsky-* Methode, daneben liegen im Reticulum „glykogenoide Granula“. Die Einlagerungen wie die Granula werden als das Ergebnis einer glykogenoiden Veränderung angesehen. Ein Abbau dieser Stoffe wird nicht konstatiert, Abräumerscheinungen sind nicht in genügender Anzahl vorhanden, vor allem nicht eine solche im Sinne des Lipoidabbaus. Es fehlt in beiden Fällen eine Fettreaktion, *Lafora* erwähnt auch nichts von argentophilen Substanzen, die Einlagerungen finden sich oft in großer Anzahl in einer Zelle.

Im Falle von *Frigerio* sind neben uncharakteristischen Ganglienzellveränderungen in der Groß- und Kleinhirnrinde als wichtigster Befund basophil-metachromatische Produkte im Mark des Dentatum und ähnliche Körper in den Ganglienzellen des gesamten Rückenmarks festgestellt.

In dem Falle von *Pilotti* (37jähr. Pat. ohne Heredität und bedeutungsvolle Anamnese, die an Lungenentzündung gestorben war), fanden sich neben degenerativen Erscheinungen an den Vorderseitensträngen und am *Nucleus dentatus*, in den Ganglienzellen des Rückenmarksvorder- und Seitenhornes große, runde Einschlüsse meist in der Einzahl, seltener zwei oder drei. Die betroffenen Ganglienzellen sind nicht sehr alteriert, haben keine Trabanzzellenvermehrung. Die eingeschlossenen Körperchen sind homogen und scharf begrenzt, färben sich gleichmäßig mit Toluidinblau blaßblaugrün, Thionin grünblau, Kresylviolett hellblauviolett, *van Gieson* orange, Hämatoxylin-Eosin rot bis leicht violett, nach *Best* blaßviolett, mit Lugol und Jod blaßgelb ohne Veränderung durch Schwefelsäure und nach *Bielschowsky* schmutziggrau; sie geben keine Fettreaktion und sind in Alkohol unlöslich, haben demnach *nicht* die Reaktion des Lipoids, Amyloids, der Corpora amylacea, des Glykogens, *aber die Reaktion des Hyalins*. Der Autor hält sie für ein Degenerationsprodukt der Zelle, vielleicht ein Erschöpfungsprodukt durch die Myoklonien, vielleicht auch durch toxische Beeinflussung. Bei der Spärlichkeit der Rindenveränderungen bezweifelt er den Zusammenhang der Myoklonien mit den Zellveränderungen im Vorderhorn. Er identifiziert sie mit den von *F. H. Lewy* und *Lafora* bei der Paralysis agitans, nicht mit den von *Lafora* bei Myoklonusepilepsie gefundenen Zelleinlagerungen.

Abgesehen von den Befunden ähnlicher Einlagerungen, die histologisch-färberisch mehr dem Hyalin zuneigenden Zelleinschlüssen bei der Paralysis agitans, die von *F. H. Lewy* u. a. eine eingehendere Bearbeitung erfahren haben, stehen die Beobachtungen von *Spielmeyer* und *Bielschowsky* bei *nicht* Myokloniekranken zur Verfügung.

Bei *Bielschowskys* — bereits oben angeführten Fall — besteht: Metachromasie bei Methylviolett, Thionin und Kresylviolett, Jodreaktion nur z. T. positiv, keine konzentrische Schichtung. Die in unserem Falle deutliche argentophile Struktur ist bei *Bielschowskys* Fall nur angedeutet. Ferner stimmt es mit unserem Falle nicht überein, daß die Struktur durch die Fixierung der Einbettung irgendwie wesentlich verändert würde.

In *Spielmeyers* — leider nicht ausführlicher mitgeteilten — Fall (klinisch: zunehmender Schwachsinn und Muskelatrophie der oberen Extremitäten), war das histochemische Verhalten keineswegs dem der Corpora amylacea entsprechend. Die *Minkowski*-Färbung (Carbolfuchsin) ist positiv ausgefallen, dies spricht aber nach *Russels* Erfahrungen zum mindesten ebenso für hyaline Substanz¹⁾. Bemerkenswert ist die Ar-

¹⁾ Bei *Spielmeyer* ist die Färbung der Einlagerungen auch *nur rosa* im Gegensatz zu den braunrot gefärbten fettartigen Massen.

gentophilie, vor allem die Übereinstimmung der Fig. „c“ (Abb. 53 seines Lehrbuches) mit dem Verhalten unserer Einlagerungen.

Etwas wahrscheinlich Ähnliches (ebenfalls bei einer familiären Erkrankung Beobachtetes) wäre noch aus der Arbeit *Hallervordens* und *Spatz's* heranzuziehen. Auf S. 261 ff. und 267 bilden sie Einlagerungen ab, mit negativer Fett- und *Betz*scher Färbung, die aber nach Abbildung und Beschreibung schwach argentophil, oft strukturiert und ausgesprochen acidophil zu sein scheinen. Eine Jodreaktion scheint nicht angegeben zu sein.

Was die für das Krankheitsbild der *Myoklonusepilepsien* wesentliche Frage der Lokalisation anbetrifft, so muß ich es der klinischen Bearbeitung dieser Fälle (auf die ich eingangs verwiesen habe) überlassen, aus der Auswertung der bekannten lokalisatorischen Tatsachen und unter Würdigung der Symptomatologie und des vorliegenden Befundes Schlüsse zu ziehen.

Ich habe bereits in meinem Vortrage¹⁾ darauf hingewiesen, daß im Nucleus dentatus wie in der Substantia nigra die Erkrankung quantitativ am stärksten hervortritt. Dann folgt in der Schwere des Betroffenseins der Thalamus, und zwar in den mittleren und hinteren lateralen Partien, geringer das Pallidum und der Nucleus ruber. Bezüglich der anderen Zentren und der Hirnrinde besteht kein auffallender Unterschied in Ausdehnung und Schwere des ubiquitären Zellprozesses, auffällig ist nur, daß die *Betz*schen Pyramidenzellen von dem Prozeß gar nicht befallen sind, während die 2. und 3. Schicht, besonders die Pyramiden der III b stark in Mitleidenschaft gezogen sind. Dies ist ein Befund der auffällig genug ist, wenn man bedenkt, daß wir bei einer Anzahl von Urämie- und Eklampsiekranken die oberen Rindenschichten besonders stark erkrankt (auch Zellausfälle) finden konnten²⁾.

Es ist, um nun auf die myoklonische Komponente zurückzukommen, immerhin recht auffällig, daß auch bei unserm Falle die Erkrankung des Nucleus dentatus im Vordergrunde steht, während die Kleinhirnrinde offenbar durchweg wenig geschädigt ist.

Am Schlusse ihrer Arbeit geben *Westphal-Sioli* eine ausführliche Besprechung der Literatur, indem sie ihren Befund besonders der bekannten *Hänel-Bielschowskyschen* Publikation gegenüberstellen.

Sie sehen in den myoklonischen Zuckungen die Störung der zentripetalen Reizleitung analog den choreatischen Bewegungsstörungen

¹⁾ Ref. im Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 37.

²⁾ Bei Epileptikern stehen mir keine Befunde zur Verfügung. Bei unter Krampfanfällen gestorbenen Paralytikern waren die Befunde nicht zu verwerten. Auch die Befunde bei Urämie und Eklampsie müssen mit allem Vorbehalt wiedergegeben werden, da vielleicht Eigentümlichkeiten in der Gefäßversorgung mitsprechen.

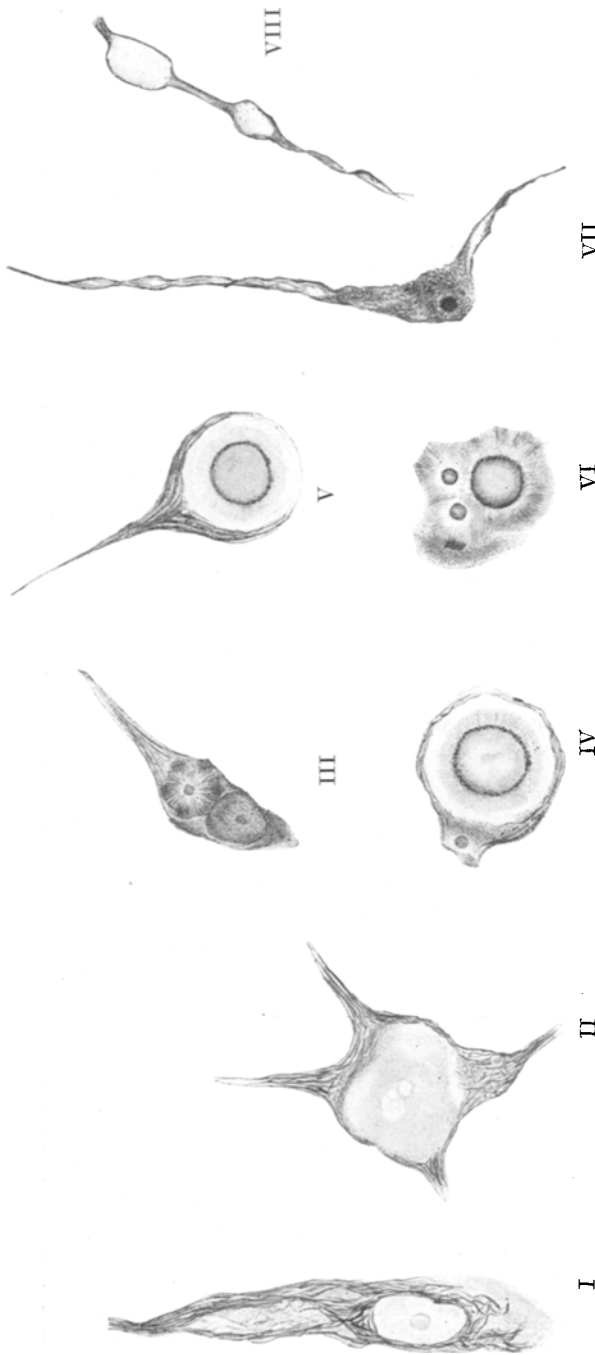


Abb. 10. I. Zelle aus dem Vorderhorn, Längsschnitt, Silberimprägnation. Immersion. Die Einlagerung hat den Zellfortsatz aufgetrieben, die Fibrillen zur Seite gedrängt, der Dendrit zeigt eine wolkige Struktur von Fibrillenresten durchzogen. Rechts und links unterhalb des Kernes kleinere, homogene Einlagerungen. Die Substanz färbt sich nicht an, auch nicht mit Jod.
 II. Vorderhornzelle, Bielschowsky, Immersion. Die Fibrillen sind an den Rand gedrängt, gut erhalten, vor allem in den Fortsätzen. Die Einlagerung färbt sich schmutzig-grau an, ohne Struktur.
 III. Rindenzelle. Zellkern an das untere Ende gedrängt, drusenartige Struktur. Der Ansatz des Fortsatzes auseinandergetrieben.
 IV. u. V. Zellen aus der Rinde (3a und 3b) der motorischen Region. Um das hellere Zentrum ein stark silberreduzierender Ring, von dem Ausstrahlungen nach der Randzone hinziehen. Diese nicht anfärbbar. Fibrillen am Rande gut erhalten.
 VI. Drei Einlagerungen, von denen die beiden kleineren ein argentophiles Zentrum haben.
 VII. Ganglienzelle aus der Rinde. Die Einlagerung begrenzt den Dendriten auseinanderzutreiben.
 VIII. Seltenerer Befund. Große Auftreibungen im bandartig erweiterten Achsenzylinder mit guter Anfärbbarkeit am Rande. Rückenmark-Längsschnitt.

(Bindearm-Chorea *Bonhoeffers*). Myoklone Symptomenkomplexe würden öfters bei Kleinhirnaffektionen beobachtet, es seien aber verschiedenartige cerebellare Störungen.

Sowohl der Fall *Frigerios*, wie der *Laforas* und *Westphal-Siolis* mit Epilepsie, wie der Fall von *Pilotti* ohne Epilepsie und der alte *Siolische* Fall (*ohne Einschlufkörper*) zeigen die schwere Affektion des Nucleus dentatus. Zwar nicht immer allein bedingt durch den Zellprozeß mit corpusculären Einlagerungen, sondern ähnlich dem Befund *Recktenwaldts*: lokale Abbauprozesse mit kolossaler Lipoidanhäufung um den Zahnkern. Selbst, wenn wir annehmen müßten, daß der Nucleus dentatus ein Organ sei, das ähnlich wie das Ammonshorn verhältnismäßig leicht erkrankt, so ist doch die konstante bei allen mit Myoklonie einhergehende schwere Veränderung dieses Organteiles zu auffällig, als daß sie nicht mit dem myoklonischen Symptomen in enge Verbindung gebracht werden müßte. Entsprechend dem *Westphal-Siolischen* Falle ist der cortico-nucleäre Abschnitt (*Purkinje-Zellen*) kaum geschädigt, während der nucleo-tegmentäre Teil, die Zellen des Nucleus dentatus unverhältnismäßig schwerer erkrankt sind. Des weiteren stimmen die Befunde bezüglich der schweren Erkrankung des Thalamus opticus überein, im Gegensatz zu dem bei *Westphal-Sioli* schwer erkrankten Nucleus ruber, steht bei uns die außerordentlich hochgradige Affektion der Substantia nigra¹⁾.

Trotzdem auch hier im Nucleus dentatus wie in der Substantia nigra quantitativ ein starker Zellausfall offensichtlich ist, hat das Markcheidenbild keine Ausfälle, insbesondere nicht in den Bindearmen erkennen lassen. Dies stimmt gleichfalls mit den Angaben *Westphal-Siolis* überein.

Wenn ich übrigens deren Ausführungen recht verstanden habe, so sind in dem schwerst betroffenen Thalamus auch eine Anzahl Zellen *ohne den spezifischen Zellprozeß schwer verändert*. Ich habe diesem Punkte besondere Aufmerksamkeit geschenkt, aber in unserem Falle

¹⁾ *Nachtrag bei der Korrektur.* Während der Drucklegung der Arbeit bekam ich Kenntnis von einer Arbeit *C. Bellavitis*: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Myoklonusepilepsie, ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 37, S. 3. Der Referent, *F. H. Lewy*, spricht hier von den „bekannten typischen Einlagerungen“ in den Zellen und Fortsätzen des gesamten zentralen Nervensystems. Wesentlich ist die Übereinstimmung mit unserem Falle bezüglich der bevorzugten Lokalisation in der Substantia nigra, dem Nucleus dentatus an erster und zweiter Stelle, während der Nucleus ruber, der Hirnschenkelfuß und das Pallidum erst an späterer Stelle genannt werden. Nach Ansicht des Autors müsse man die Läsionen, die das klinische Bild der Myoklonusepilepsie bedingen, im System der subcorticalen Ganglien und des Kleinhirns suchen, aber auch immer an die Möglichkeit funktioneller Zusammenhänge ohne anatomischen Befund denken. Der Referent teilt leider über etwa angestellte histochemische Untersuchungen nichts mit. Die Arbeit war mir im Original nicht zugänglich.

nur finden können, daß rein morphologisch betrachtet, auch Ganglienzellen mit pyknotischen Kernen und weithin sichtbaren, intensiv gefärbten veränderten Fortsätzen häufig schon eine Aufhellung zeigen, die sehr wohl als der Beginn der zu den Einlagerungen führenden Substanzen gedeutet werden kann. Für unseren Fall wenigstens müssen wir in dem Ganglienzellprozeß das Substrat für die Myoklonusepilepsie sehen¹⁾. Die Epilepsie ist zwanglos aus der schweren Rindenaffektion zu erklären, bezüglich der Myoklonie sind wir noch auf Vermutungen angewiesen.

Wenn es tatsächlich zutrifft, daß dem Nucleus dentatus eine wesentliche Rolle für das Zustandekommen der Myoklonien zukommt, so wären die mit Myoklonien einhergehenden Encephalitisfälle in dieser Hinsicht zu untersuchen. Es wäre dann aber zu bedenken, daß ähnlich einem jeweils verschiedenen anatomischen Substrat für die Chorea, auch die die Myoklonie auslösende Störung an anderer Stelle des funktionell zusammengehörigen Systems lokalisiert sein kann.

Suchen wir uns den Vorgang in seiner *morphologischen Entstehung* vor Augen zu führen, so handelt es sich um die Ausfällung von Substanzen im Ganglienzelleib, die erst unmerklich und kaum von anderen pathologischen Prozessen in der Ganglienzelle zu unterscheiden sind, dann aber sich allmählich vergrößern und, wie oben geschildert, Gebilde von besonderer Struktur werden. Die anfänglich nicht abzugrenzenden Einlagerungen bilden bald einen hellen Hof um sich herum, an dessen Grenze dann wieder sich allerhand, uns nicht erfaßbare Vorgänge abspielen, die zu dem Wechsel der Schichten von verschiedener Dichte führen. Hier spielen die Spannungszustände der kolloiden Substanzen eine wesentliche Rolle.

Der Grund zu den Ausfällungen überhaupt liegt entweder in der Zuführung eines Stoffes, der in der Ganglienzelle die Ausfällung bewirkt, oder in einer mangelnden Assimilationsfähigkeit der Ganglienzelle, die bei der bekannten Vererbbarkeit des Leidens dem Kranken von Haus aus eigen sein könnte.

Hier gibt uns vielleicht der *Westphal-Siolis*che Fall wertvolle Fingerzeige, während in unserem Fall die Glia keine besondere Rolle spielt, scheint sie in dem *Westphal-Siolis* als Trägerin der nutritiven Funktionen mit einbezogen zu sein. die Anwesenheit der „glykogenoiden Granula“ im Gliareticulum scheint dafür zu sprechen.

In diesem Zusammenhange müssen wir auch die untereinander abweichenden Angaben der einzelnen Autoren über die Färbbarkeit der Einlagerungen besprechen. Um die Deutung, die ich geben möchte, vorwegzunehmen, sind diese divergenten Angaben dadurch bedingt, daß der Prozeß der pathologischen Konkrementbildung in verschiedenem Alter zur Beobachtung gelangte.

¹⁾ Die unspezifische akute schwere Zellerkrankung dürfte in unserem Fall auf die Todeskrankheit zurückzuführen sein.

Vielleicht darf man *cum grano salis* zum Vergleich die amaurotische Idiotie heranziehen, als eine gleichfalls hereditäre Erkrankung, die auf Grund eines uns unbekannten Faktors zu einer schweren Stoffwechselstörung am nervösen Parenchym führt. Die Ganglienzellen zeigen bei der infantilen, spätinfantilen und juvenilen Form dieses Leidens bzgl. in ihnen eingelagerten Substanzen uns etwas genauer bekannte, wichtige histochemisch-färberische Unterschiede, die mit deren mehr akuten oder mehr chronischem Verlauf parallel gehen. Das Endprodukt ist jedoch in allen drei Kategorien dieser Erkrankung dasselbe, die Umwandlung in Neutralfette beschließt den Prozeß.

Während jedoch bei der amaurotischen Idiotie die Substanzen einen chemischen Prozeß durchwandern, der zu einem vollständigen Abbau — nämlich bis zur Umwandlung in die auf dem Gefäßwege abtransportierbaren Neutralfette — führt, sind es bei unseren Einlagerungen chemische Verbindungen, die mit einem *nicht weiter abbaufähigen* Niederschlag in durch räumliche Verhältnisse und eigenen Spannungszustand bedingter — meist kugelig — Form das Ende ihrer chemischen Umwandlung erreicht haben. Weder im ekto- noch im mesodermalen Gewebe finden sich Zeichen eines Abbaus; die nach dem Ganglienzelltod freiwerdenden Körper werden von der Glia wie Fremdkörper behandelt.

Die für Amyloid „typische“ basische Metachromasie ist nur bei dem allergeringsten Teil der erkrankten Zellen anzutreffen, in der Abb. 9 sind 2 noch homogene Kugeln wiedergegeben mit positiver Farbreaktion des Amyloids neben einer Anzahl von homogenen blauen Körpern und einer offenbar recht alten Einlagerung mit tief dunkel gefärbtem Zentrum. Und nur diese ergibt, mit Jod behandelt, eine braunrote Färbung, die aber mit Schwefelsäure nicht den Farbumschlag gibt.

Wohl geben alle Einlagerungen im Nucleus dentatus wie in der Substantia nigra eine Jodreaktion mit der auf Abb. 2 wiedergegebenen Schichtung und Struktureigentümlichkeit, aber *nicht alle* Einlagerungen in anderen Zentren und in der Rinde, obwohl die dort vorhandenen Körper sich morphologisch, wie in ihrer Färbbarkeit mit Hämatoxylin gleich denen mit positiver Jodaffinität verhalten.

Des weiteren fehlt die von *Stürmer* als charakteristisch gefundene blaue Färbbarkeit mit Nilblausulfat, wie auch in unserem Fall (aber nicht bei *Westphal-Sioli*) die Glykogen-Anfärbbarkeit nach *Best*. Auch die Jodaffinität und die *nur violette Färbung nach Best* gehen nicht parallel.

Wenn man nun einwenden wollte, daß es sich um „junge“ Corpora amylacea handeln könnte, obwohl schon aus dem eben Gesagten gewichtige Gründe dagegen sprechen, so kommt noch ein wesentlicher Unterschied hinzu, die ausgesprochene *Argentophilie*, wie sie in den Zeich-

nungen nach Silberpräparaten in Abb. 10 wiedergegeben ist, und mit dem *Spielmeyers* Fall, der überhaupt *keine* Amyloidreaktionen gibt, übereinstimmt.

Pilotti identifiziert die von ihm gefundenen Einlagerungen mit den von *F. H. Lewy* bei der Paralysis agitans gefundenen, nicht den *Laforas*chen Myoklonuskörpern.

Wir haben also eine morphologisch gleichartige Substanz vor uns, die allein bei einer Reihe gleichartiger Erkrankungen, den Myoklonusepilepsien (wenn wir zunächst von *Spielmeyers* Fall absehen) verschiedene Reaktionen gibt und von den Autoren bald mehr als Amyloid, bald mehr als Hyalin angesprochen werden.

Was wir mit Sicherheit auf Grund unseres Falles sagen können, ist nur, daß den Einlagerungen, so wie wir sie sehen, die Ausfällung einer hauptsächlich albuminoiden Substanz zugrunde liegt, die offenbar nach dem Alter verschiedene Reaktionen zeigt. Reaktionen, die zwar teilweise für Hyalin, teilweise für „corpora amylacea“ sprechen würden, aber nicht einheitlich einzuordnen sind. Wie oben mitgeteilte Versuche zeigen, kann man die Acido- bzw. Basophilie ändern, so daß ich wohl glaube, behaupten zu können, ein großer Teil der (nach den Beschreibungen der einzelnen Autoren) differenten Eigenschaft ist durch einen physikalisch-chemischen Zustand bedingt.

Bezüglich der „Amyloid“-Reaktion und der *Laforas*chen Benennung als „Corpora amylacea“ wäre nun ja zu sagen, daß da auch ein großer Teil der Corpora amylacea nicht die „Amyloidreaktion“ geben, man ebenfalls die Einlagerungen als Corpora amylacea bezeichnen könnte, dem gegenüber steht aber bei uns die Tatsache, daß in unserem Fall die vorhandenen echten Corpora amylacea z. B. die Nilblausulfatreaktionen im Sinne *Stürmers* gegeben haben, während sie bei den Einlagerungen stets fehlt. Des weiteren kenne ich keine argentophile derart strukturierte Corpora amylacea¹⁾.

Der sich immer wiederholende Vorgang der Anlagerung neuer kolloidalen Massen spiegelt sich auch in den konzentrischen kristallinen Ringen wieder²⁾, die besonders das Silber reduzieren und dieselbe Reaktion wie das Kristall im Innern der kleinsten Abscheidungen haben, wobei die Silberreaktion parallel geht der Eosin- oder Fuchsinfärbbarkeit der Kristalle. Im Sinne dieser Argentophilie möchte ich auch den von *Westphal* und *Sioli* mittels der *Kossas*chen Silbermethode gefundenen „Kalk“-Nachweis deuten. Oxalsäure- und Schwefelsäurereaktionen sind nicht erwähnt.

¹⁾ Eine schöne Darstellung über die morphologische Entstehung der konzentrischen Schichtung bei der Konkrementbildung gibt *Stürmer* auf S. 473 seiner Arbeit.

²⁾ In dem erwähnten Bericht: Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, heißt es, was für die Ausfällung von Chloriden statt richtig „Elektrolyten“ spricht.

Schlußbetrachtungen.

Bei Abschluß dieser Arbeit wurde ich auf eine neuere Arbeit *Laforas*¹⁾ aufmerksam. Er nimmt es als wahrscheinlich an, daß der myoklonische Symptomenkomplex bei Störungen im thalamo-rubro-cerebellären, wie im strio-rubro-cerebellären System auftritt und meint weiterhin, daß die intracellulären Einlagerungen bestimmend seien für das Syndrom, wenn sie sich in diesem System befinden.

Auch seiner Mitteilung nach würde der vorliegende Fall erst der dritte sein, der bei *Unverrichtscher* Myoklonusepilepsie den Befund der disseminierten Zelleinlagerungen aufweist. Bemerkenswert ist jedoch der Umstand, daß im Falle *Frigerios* Myoklonie und Epilepsie ohne charakteristische Rinden- und Hirnstammveränderung, nur im Mark des Dentatum und den Ganglienzellen des gesamten Rückenmarks festzustellen sind, und im Falle *Pilotti* ohne Epilepsie die Einlagerungen sich in den Zellen des Rückenmark-Vorder- und Seitenhornes finden neben andersartigen Degenerationerscheinungen am Nucleus dentatus.

Des Weiteren spricht *Lafora* in der eben zitierten Arbeit die Ätiologie der Zelleinlagerungen. Er lehnt sie (auf Grund seiner Tierversuche) als Erschöpfungsprodukte bei der Myoklonie ab.

Über die Herkunft der Einlagerungen gibt auch er keinen Versuch der Erklärung, er spricht nur davon, daß durch eine Umwandlung im Protoplasma „corps sphérolaires“ sich bilden können. Wo die ursprüngliche Störung ihren Sitz hat, können auch wir nicht sagen. Die inneren Organe, insbesondere die innersekretorischen haben uns nichts Krankhaftes aufgedeckt, doch müssen wir gerade bedenken, daß uns unsere technischen und optischen Hilfsmittel selbst bei schwerer Dysfunktion ein morphologisches Substrat nicht erkennen lassen. Es bestehen die *Möglichkeiten*: *Kommen pathologische Stoffwechselprodukte in den Ganglienzelleib und führen diese zur Ausfällung der Einlagerungen, oder aber besitzt die erkrankte Ganglienzelle eine ungenügende Assimilationsfähigkeit der ihr zugeführten Nährstoffe?* Hierüber wird sich der histologische Untersucher wohl nie äußern können — auch *Westphal-Siolis* Befund der „glykogenoiden“ Einlagerungen im Gliareticulum ist nicht unbedingt zu verwerten, ich möchte eher der Annahme einer mangelnden Assimilationsfähigkeit mehr zuneigen.

Hier liegt ein Arbeitsgebiet der chemisch-klinischen Forschung, wo gerade auch in den besseren Zeiten der Patienten genaue Untersuchungen nicht nur des Blutes, sondern auch des Liquor cerebrospinalis anzustellen wären. Bei einem etwaigen Nachweis pathologischer Stoffe oder

¹⁾ Rev. Neurolog. 2. 1923: *L.* tritt hierin sehr energisch für die ihm von keiner Seite streitig gemachte Priorität bezgl. der Einlagerungen bei der Myoklonie ein.

Stoffwechselprodukte könnten sich Gesichtspunkte ergeben, die die nicht als spezifisch imponierende Zellerkrankung z. B. im Thalamus des *Westphal-Sirolischen* Falles, im Zahnkern bei anderen Autoren, auf eine gemeinsame Schädigung wie die die Niederschläge im Protoplasma der Ganglienzellen bedingenden, zurückzuführen gestatten würde.

Des weiteren wäre zu beachten, in welchen Zellelementen sich konstant die sonst diffus verteilten Einlagerungen nicht finden ließen. Es ist auffällig genug, daß z. B. die *Betz*-schen Zellen in allen 3 Fällen so „intakt“ sind, obwohl doch diese Zellen bei einer Schädigung von außerhalb des Zentralorgans auf dem Blutlymphwege genau derselben Noxe ausgesetzt sein müßten, wie die Zellen, in denen es zu den albuminoiden Niederschlägen gekommen ist.

Die andersartigen Einlagerungen z. B. im Ganglion paropticum sind neuerdings besser bekannt geworden [*F. H. Lewy* bildet sie in dem Tonusbuche ab, ich habe sie bei Pellagrapsychosen besprechen können¹⁾]. Hier handelt es sich offenbar um eine Eigenart des Aufbaus dieser Zellelemente, in denen es bei exogener Zuführung des schädigenden Agens zu kolloidalen Ausfällungen kommt. Während andere Zellelemente in anderer Weise (z. B. Verfettung) darauf reagieren.

Wir kennen ferner die (oben bereits erwähnten) von *Lafora* und *F. H. Lewy* beschriebenen Corpora „hyaloidea“, die sich auch nur in bestimmten Zellgebieten finden, obwohl doch das Zentralnervensystem überall unter den gleichen exogenen Ernährungsbedingungen steht.

Könnten wir also annehmen, daß unter gleichen Bedingungen bestimmte Zellen besonders durch Ausfällung derartiger Einlagerungen erkranken, so ergibt sich für die speziellen Verhältnisse bei den Myoklonusepilepsien (unserer Kategorie) die Fragestellung, welche Zellgruppen am ersten von dem Prozeß der beschriebenen Abscheidungen befallen werden, und es wäre zu erwägen, inwieweit etwa die Fälle *Frigerios* und *Pilottis* abortive Fälle dieser Gruppe wären.

Ich möchte *Lewy* recht geben, wenn er der Ansicht ist, daß mit Sicherheit nur bei bestimmten Gebilden und gleichartigen Krankheiten bestimmte Reaktionen erwartet werden dürfen und können. Und aus dieser Überlegung heraus möchte ich mich gegen die Bezeichnung unserer Einlagerungen und Konkreme als Corpora amylacea wenden. Eine Gleichstellung mit diesen bekannten Stoffwechselprodukten des Zentralnervensystems wäre nur statthaft, wenn auch histochemisch das Verhalten ein gleiches wäre, auf die groben sinnfälligen Unterschiede habe ich aber oben schon ausführlich hingewiesen. Selbst eine morphologische Identität wird wenig beweiskräftig sein, die sog. Pseudokalkkörper im Pallidum, die doch mit den Corpora amylacea sicher nichts

¹⁾ Psychiatrische Sektion auf der Innsbrucker Naturforscherversammlung. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 39.

zu tun haben, nehmen oft genug einen morphologisch ähnlichen Aufbau an.

Will man unsere Einlagerungen benennen, so sollte man den chemisch nichts bestimmenden Namen *Myoklonuskörperchen* wählen.

Gewiß besteht eine „Verwandschaft“ zwischen den Myoklonuskörpern und den Corpora amylacea, doch ist dies nicht weiter verwunderlich, da doch diese dort ausgeschieden werden, wo die Nährstoffe des Zentralorgans zirkulieren, und da an der Schlackenbildung auch einige gleichartige chemische Elemente ihren Anteil haben dürften.

Ich glaube mir aber die Verhältnisse so vorstellen zu dürfen, daß für die Myokloniekörper der spezifische Chemismus der Ganglienzelle eine bedeutende Rolle spielt.

Denn betrachten wir noch einmal das morphologische Bild, so sehen wir, wie es zu den Inkrustationen in die Einlagerungen von der Ganglienzelle her kommt. Der Beginn des Prozesses ist nicht deutlich erkennbar, die Entwicklungsvorgänge im Protoplasma lassen sich nicht von akuten Schwellungsvorgängen unterscheiden. In Form von Schollen liegen die Massen zwischen den Fibrillen, dann wird die Abgrenzung deutlicher, es bildet sich ein heller Hof herum, *in dem sich vom Rande her argento- und basophile, meist auch fuchsinophile Granula ablagern und die Abscheidungen inkrustieren*. Es bilden sich Tropfen oder Kugeln unter dem Einfluß physikalisch-chemischer Bedingungen (Spannungszustände) die z. T. an dem differenten optischen und färberischen Verhalten der Körper schuld sein mögen.

Für seine Corpora amylacea nimmt *Stürmer* als den die Ausfällung bewirkenden Elektrolyten eine beim Zerfall freiwerdende Fettsäure an (typische Blaufärbung mit Nilblausulfat), bei uns gibt Veraschung der Körper den restierenden kristallinen Ring, an dem (nach Veraschung!) der Nachweis von Phosphor (s. o.) vereinzelt gelingt.

Stürmer nimmt auch für die Corpora amylacea einen hochmolekularen Eiweißkörper als primäres Ausscheidungsprodukt an, spricht später aber nur von (den N- und P-haltigen) Sphingomyelinen und (N-haltigen) Phrenosinen in Verbindung mit einem kohlehydratähnlichen Körper.

Er ist zu dieser Auffassung gelangt durch experimentelles Mischen verschiedener bekannter Lipide (chemisch isoliert rein dargestellt) mit Glykogen und Anstellung der bei den Corpora amylacea gefundenen Farb- und Jodreaktionen. Auf Grund gleichartigen färberischen Verhaltens hat er dann diese Körper identifiziert. Einen ähnlichen Weg ist später *Reich* gegangen. Trotz des erfreulichen Fortschrittes und vor allem der hoffnungsvollen Aussichten, die diese Methoden bieten, haftet ihnen doch ein Mangel an, nämlich die Unmöglichkeit der Wiedergabe der chemischen Anordnung der Moleküle und des in den pathologischen

Fällen vor uns liegenden physikalisch-chemischen Zustandes der Abscheidungen.

Lafora sagt noch in seiner neuesten Arbeit von den „corps sphériques“, sie durchlaufen die chemischen Reaktionen zwischen denen des Hyalins und denen des Amyloids.

Weshalb wir nicht von amyloiden Substanzen sprechen sollen (auch *Stürmer* lehnt dies für die Corpora amylacea ab), ist bereits erörtert.

Die färberischen Differenzen bei einzelnen Autoren (Hyalin — Amyloid) beruhten wahrscheinlich auf physikalisch-chemischen Ursachen. Die nicht konstante Jod-Amyloidreaktion kann man den Körpern viel leichter entziehen, als die Färbbarkeit mit den anderen Farbstoffen, von der Farbreaktion auf Amyloid wissen wir, daß sie dem Eiweißkörper anhängt, die *Grundsubstanz ist ein Albuminoid*, daß diese rein ausgefällt wird, ist nach dem Chemismus des Zentralnervensystems nicht anzunehmen.

So komme ich zu dem Schlusse, daß dem unterschiedlichen färberischen Verhalten bei den verschiedenen zur Beobachtung gelangten Fällen von Myoklonusepilepsie nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Die Grundsubstanz scheint tatsächlich überall die gleiche zu sein (ein Albuminoid), die durch Inkrustationen von dem noch (aber wohl pathologisch) funktionierenden Plasma der Ganglienzelle sein charakteristisches Aussehen und einige charakteristische färberische histochemische Reaktionen erhält. Eine Entscheidung wird erst möglich sein, wenn histochemische Methoden mit größerer chemischer Genauigkeit uns zu Gebote stehen, und eine vollständige Lösung der Frage wird wohl kaum erfolgen, ehe es nicht gelingen wird, die Abscheidungsprodukte zu isolieren.

Zusammenfassung.

1. Bei einem Fall von *Unverrichtscher* Myoklonusepilepsie mit etwas mehr als 5jährigem Verlaufe fand sich eine Gehirnatrophie mit Gliose der Randschichten und Ammonshornsklerose.

2. Im Vordergrund steht der zuerst von *Lafora* beschriebene Prozeß eigenartiger corpusculärer Einlagerungen, *Myoklonuskörperchen*, in den Ganglienzellen und ihren Fortsätzen, der schließlich zum Zelluntergang führt.

3. Besonders stark war die Erkrankung des Nucleus dentatus, der Substantia nigra (keine gesunde Zelle mehr) und des Thalamus, ziemlich stark des Pallidums und Nucleus ruber, während sonst die Zell-erkrankung ubiquitär in gleichmäßiger Intensität ausgebreitet ist. Auffallend frei sind die *Betzschen* Zellen.

4. Der Fall bildet zusammen mit dem *Laforas* und *Westphal-Siolis*, wahrscheinlich auch *Frigerios*, eine Gruppe.

Betreffs der Einlagerung ist zu sagen:

1. Auf Grund ihres histochemischen und färberischen Verhaltens werden die Einlagerungen als Gebilde angesprochen, denen die Ausfällung einer albuminoiden Substanz in den Ganglienzellen zugrunde liegt, Beimengungen von kohlehydratähnlichen Stoffen ist auf Grund der teilweise vorhandenen Jodreaktionen nicht auszuschließen.

2. Eine Verwandtschaft zu den Corpora amylacea des Zentralnervensystems besteht nur insoweit, als das Endprodukt der Niederschlagsmassen morphologisch ähnlich sein kann, die im Ammonshorn vorhandenen Corpora amylacea zeigten zwar auch die den Einlagerungen teilweise eigene Jodaffinität, sonst aber ein differentes Verhalten.

Literaturverzeichnis.

Bielschowsky: Beiträge zur Histopathologie der Ganglienzelle. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **18**. 1912. — *Frigerio*: Zur Histopathologie der Myoklonusepilepsie. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychol. **32**. — *v. Giercke*: Störungen des Stoffwechsels. In Aschoffs Lehrb. d. patholog. Anat. — *Hallervorden-Spatz*: Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **79**, H. 1/3. — *Lafora*: Über das Vorkommen amyolider Körperchen im Innern der Ganglienzelle. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**. — Derselbe: Beitrag zur Histopathologie der Myoklonusepilepsie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **6**, Orig. — Derselbe: Rev. neurol. **2**, 1923. — *Lewy, F. H.*: Lehre vom Tonus und der Bewegung. S. 282ff. Berlin: Julius Springer 1923. — *Pilotti*: Über das Vorkommen von hyalinen Körpern im Protoplasma der Nervenzellen des Rückenmarkes bei einem Falle von Myoklonie. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **26** u. **29**. — *Sioli*: Über histologischen Befund bei familiärer Myoklonusepilepsie. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **51**. — *Spielmeyer*: Zur Frage der sogenannten spezifischen Ganglienzellerkrankung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Abtlg. Ref., **5**. — *Spielmeyer*: Lehrb. der Histopathologie des Nervensystems. S. 93ff. u. 299ff. — *Stürmer*: Die Corpora amylacea des Zentralnervensystems. Nissl-Alzheimer, Histolog. u. histopatholog. Arbeiten **5**, H. 3. 1913. Enthält die gesamte Literatur über die Corpora amalycea. — *Westphal*: Über eigenartige Einschlüsse in den Ganglienzellen usw. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **60**. — *Westphal-Sioli*: Weitere Mitteilung über den Fall von Myoklonusepilepsie Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **63**. Enthält auch die hierher gehörige klinische Literatur bis 1920.