

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Jena [Direktor: Prof. Dr. H. Berger].)

Zur Klinik und Histopathologie der Alzheimerschen Krankheit.

Von

Dr. Paul Hilpert,

Assistenzarzt der Klinik.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Oktober 1925.)

Seit *Alzheimers* erstmaligem Bericht aus dem Jahre 1906 über jenes Krankheitsbild, welches sich durch Zeitpunkt des Krankheitsbeginns, Schwere des geistigen Verfalls, Auftreten von Herderscheinungen und durch den histologischen Befund von der einfachen senilen Demenz abgrenzen läßt und für welches *Kraepelin* 1910 den Namen „Alzheimersche Krankheit“ prägte, sind eine Reihe von Veröffentlichungen über diese Krankheit erfolgt, die sich im wesentlichen mit zwei prinzipiellen Fragen beschäftigen: 1. der Frage nach dem Verhältnis der A. K. zur senilen Demenz und 2. der nach Genese, Natur und Bedeutung des senilen Plaques und der Alzheimerschen Fibrillenerkrankung (A. F.).

Eine Einigung in diesen Fragen ist jedoch nicht erzielt worden. Die meisten Autoren, auch *Alzheimer* in späteren Veröffentlichungen selbst, fassen die A. K. als atypische senile Demenz auf, andere räumen ihr eine selbständige Stellung ein. Die Plaques oder Drusen haben die verschiedensten Erklärungen gefunden. *Alzheimer* bezeichnete sie als Ablagerungen abnormer Stoffwechselprodukte, *Redlich* als miliare Gliose, *Wada* und *Fischer* als miliare Nekrose, *Bielschowski* als Zerfallsprodukte der protoplasmatischen Glia, *Bonfiglio* als solche der Ganglienzellen, *Hyematsu* als gliöse Reaktion auf degenerative Vorgänge an ekto- und mesodermalen Geweben usw. Daß die Plaques ein gewöhnlicher Befund bei seniler Demenz, ja nach *Simchowicz* die *conditio sine qua non* für die histologische Diagnose der senilen Demenz sind, kann wohl als feststehend gelten. — Die eigenartige Ganglienzellerkrankung, Alzheimersche Fibrillenerkrankung genannt, wird von einigen Autoren (*Bielschowski*, *O. Fischer*) nicht als Erkrankung der Fibrillen,

sondern als eine Art Neubildung in der Ganglienzelle angesehen. Ähnliche Erkrankungsformen der Gänglienzellen sind bei Tollwut (*Cajal, Achúcarro*), bei infolge von Hunger und Kälte verendeten Tieren (*Donaggio*) und bei einem interessanten Fall *Schnitzlers*, bei dem sich auf dem Boden eines schweren Myxödems bei einer 31 jährigen Patientin eine schwere Demenz entwickelt hatte, beobachtet worden.

Ein weiteres Eingehen auf die wissenschaftliche Debatte über die A. K. in der Fachliteratur dürfte sich bei den wiederholt erfolgten Erörterungen der Anschauungen über die kurz skizzierten Fragen jetzt erübrigen.

Die noch herrschenden Gegensätze in der Auffassung der Autoren über jene Streitfrage veranlassen mich, zwei weitere histologisch untersuchte Fälle von A. K. mitzuteilen.

1. Fall: Fräulein Gr., Klavierlehrerin, trat 51jährig in die Klinik ein. Ihre Mutter hatte an einer klimakterischen Psychose gelitten; deren Bruder hatte Suicid begangen, und die Schwester der Mutter ist in einer Irrenanstalt gestorben. Pat. war von jeher schwächlich, aber sehr intelligent. Sie war ganz einseitig für Kunst, im besonderen für Musik begabt. Abgesehen von einer mit 38 Jahren durchgemachten Totalexstirpation ist sie nie ernstlich krank gewesen. Der Beginn der Erkrankung konnte bis in ihr 48. Lebensjahr zurückverfolgt werden. Sie wurde maßlos unordentlich in der Kleidung, unachtsam und sehr vergeßlich. Zeitweise hatte sie *ängstliche Erregungszustände*. In Briefen machte sie sehr viel Fehler und zeigte ausgesprochene Iterativerscheinungen. Beim Sprechen war aufgefallen, daß sie die Worte oft schwer fand, daß sie sie verdrehte und auch neue bildete.

Da sie immer auffälliger wurde, trat sie im Bewußtsein ihrer Erkrankung freiwillig in die Klinik ein.

Die Untersuchung der inneren Organe ergab außer einem betonten 2. Aortenton und einem Blutdruck von 205 mm Hg keinen wesentlichen pathologischen Befund. Von seiten des Nervensystems fand sich Unsicherheit bei Zielbewegungen der Extremitäten und eine artikulatorische Sprachstörung. Für eine luetische Erkrankung ergaben sich weder klinisch noch serologisch Anhaltspunkte.

Die erste Aufnahme des psychischen Status stand gänzlich unter dem Einfluß einer hochgradigen Merkfähigkeitsstörung und der sehr erschwerten Wortfindung. Ferner bestand schon eine erhebliche Schreibstörung; sie perseverierte stark, ließ Buchstaben aus, machte grobe orthographische Fehler, zog Worte zusammen usw. Die bereits vorhandenen dyspraktischen Störungen — sie konnte z. B. ihre Bluse nicht anziehen — versuchte sie konfabulatorisch zu bemänteln und zu verbergen. Am auffälligsten war in Berücksichtigung ihrer früheren Begabung für Musik der völlige Verlust des musikalischen Verständnisses. Sie war völlig außerstande, auf dem Klavier einen richtigen Takt vom Blatt oder nach Gehör zu spielen. Die aphasischen Störungen waren amnestisch-perseveratorischer Art. Ihre Orientierung war leidlich. Begrifflich war sie noch recht gut. Sie definierte abstrakte und konkrete Begriffe gut, bildete ohne Schwierigkeiten Sätze aus mehreren Worten und gab geschickte Sprichworterklärungen. Lesen erfolgte langsam, aber richtig und mit Verständnis. Pat. empfand ihren Defekt sehr stark und hatte volles Krankheitsbewußtsein. In der Folgezeit verschlechterte sich nun ihr Zustand verhältnismäßig rasch. Die Merkfähigkeit wurde immer schlechter. Die Schreibstörung und die Dyspraxie nahmen bald sehr schwere Formen an.

Lange Zeit bestanden jedoch keinerlei agnostische Störungen. Konfabulationen traten immer stärker in Erscheinung. Mit zunehmender Steigerung der Krankheitserscheinungen wurde sie allmählich euphorisch. Zeitweise traten aber bis einige Monate vor ihrem Tod immer wieder reaktive Depressionszustände auf Grund tatsächlicher Krankheitseinsicht auf. Auch blieb sie bis dahin begrifflich auffällig wenig beeinträchtigt. — Nachts wurde sie immer unruhiger, irrte umher, verunreinigte den Fußboden mit Kot usw. 4 Monate vor ihrem Tod erkannte sie ihre sie besuchende Mutter sofort, erfaßte leidlich die Situation und wollte durchaus mit nach Hause. 2 Monate danach stellte sich plötzlich ein deliröser Verwirrheitszustand mit Halluzinationen ein. Der linke Arm zeigte vasomotorische Störungen. Der Anfall dauerte 10 Minuten. In der Folgezeit wiederholten sich diese Zustände des öfteren. Sie gingen einher mit hochgradigem Beschäftigungsdrang, und Pat. mußte zeitweise mit der Sonde gefüttert werden. Auch jetzt hatte sie in den Intervallen noch lucide Stunden, in denen sie sich kritisch mit ihrem Zustand beschäftigte. Während der letzten 4 Wochen schwankte ihr Zustand zwischen stumpfem, passivem Gehenlassen und erregter fieberhafter Tätigkeit und völliger Verwirrtheit.

Sie starb nach 1 $\frac{1}{2}$ jährigem Klinikaufenthalt und ca. 4 $\frac{1}{2}$ jähriger Krankheitsdauer mit 53 Jahren unter den Zeichen einer Bronchopneumonie.

Dieser Fall ähnelt sehr dem ersten von *Alzheimer* beschriebenen. Auffällig ist, daß die assoziativen Funktionen so lange und so weitgehend erhalten geblieben sind, und daß Pat. bis in die letzten Monate ihrer Krankheit mit einer gewissen Kritik gegenübersteht. Die Demenz ist also hier nicht die tiefe, wie sie sonst bei der A. K. typisch ist. Im Vordergrund stehen neben ängstlichen Erregungszuständen von Anfang an die Herderscheinungen. Als solche müssen wir die Sprachstörung und vor allem die der Eupraxie zwangsläufig auffassen, da sie allein durch die mnestischen Störungen nicht zu erklären sind. Die Dyspraxie ist zweifellos keine rein amnestische, denn Pat. war z. B. auch nicht in der Lage, optisch gegebene Bewegungen nachzuahmen. Wenn wir sie klassifizieren wollen, müssen wir sie als ideatorische bezeichnen.

Differentialdiagnostisch war in Erwägung zu ziehen ein Tumor des linken Schläfenlappens und eine Sklerose der Hirnarterien. Für einen Tumor ungewöhnlich war das völlige Fehlen von Druckerscheinungen trotz rapider Progression des Krankheitsverlaufes. Immerhin konnte diese Diagnose nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. — Bei dem hohen Blutdruck lag es nahe, auch an eine Arteriosklerosis cerebri zu denken. Doch sprach gegen diese Diagnose die ganze Entwicklung der Krankheit, das Fehlen neurologischer Ausfallserscheinungen und die Entstehung von Herderscheinungen ohne apoplektische Insulte.

Die oben erwähnten Abweichungen von der üblichen Symptomatologie der A. K. sind vielleicht auf die eigenartige, anfangs kurz angeführte prämorbid psychische Konstitution der Patientin zurückzuführen. Am schwersten geschädigt erwies sich bemerkenswerterweise die am höchsten bei ihr differenzierte geistige Funktion, ihr Musikverständnis.

2. Fall: Fräulein Geb., Gutmamsell, trat im Juli 1921 60jährig in die Klinik ein. Eine erbliche Belastung war nicht festzustellen.

Der Beginn der Erkrankung war bis in ihr 55. Lebensjahr zurückzuverfolgen. Um diese Zeit war ihren Angehörigen zuerst aufgefallen, daß sie zusammenhanglose Briefe schrieb und oft die Hälfte der Sätze wegließ. Im 56. Lebensjahr war sie aus ihrer Stellung nach Haus gekommen und zeigte sich sehr leicht erregbar und sehr vergeßlich. Sie ging in den 4 Jahren geistig ziemlich rasch zurück, wurde immer auffälliger und war schließlich zu keiner Arbeit mehr zu gebrauchen, da sie alles verkehrt machte. Ihr Zustand machte dann Klinikaufnahme unbedingt notwendig. An den inneren Organen bot sich kein krankhafter Befund. Der Blutdruck war etwas erhöht. Die Alterserscheinungen überstiegen nicht das physiologische Maß. Auch von seiten des Nervensystems waren objektiv feststellbare Ausfallserscheinungen nicht nachweisbar.

Psychisch bot sie zunächst über ein Jahr lang ganz das Bild einer senilen Demenz hohen Grades. Sie war stumpf, gleichgültig, schwer desorientiert, rechnete im Zahlenkreis bis 10 mit vielen Fehlleistungen, war äußerst kritiklos und zeigte kein Krankheitsbewußtsein. Die assoziativen Funktionen lagen von Anfang an schwer darnieder. Die Merkfähigkeit konnte praktisch als aufgehoben bezeichnet werden. Zeitweise war sie ängstlich erregt und zeigte ausgesprochenen Beschäftigungsdrang. Nachts war sie stets sehr unruhig und kramte in typischer Weise im Bett herum. Aphasische Symptome bestanden nicht. Sie arbeitete unter Aufsicht gut, es unterliefen ihr aber immer wieder verkehrte Handlungen, wie man es jedoch bei einfacher seniler Demenz zu beobachten gewohnt ist.

Nach einem Jahr stellten sich allmählich dyspraktische und amnestisch-aphasische Störungen mit ausgesprochener Neigung zum Perseverieren ein. Agnostische Störungen bestanden nicht. Die Dyspraxie betraf sowohl aufgetragene kompliziertere Bewegungen wie auch optisch gegebene. Sie war links ausgesprochener als rechts. Es handelt sich also auch hier um eine ideatorische Apraxie.

Die Wortfindung war sehr erschwert. Es kamen paraphasische Entgleisungen vor. Die Schrift war hochgradig beeinträchtigt. Viele einzelne Buchstaben und auch die meisten Zahlen konnte sie nicht mehr schreiben. Lesestörungen bestanden noch nicht. Sie neigte auch zu Konfabulationen, aber im Gegensatz zum 1. Fall wurden sie in stereotyper schwachsinniger Form vorgebracht. Nach einem weiteren halben Jahr traten auch stereognostische und Lesestörungen auf. Vorgelegte Gegenstände, die sie richtig erkannte und benannte, wußte sie nicht mehr zu gebrauchen. Von nun an machte der geistige Verfall rapide Fortschritte. Sie konnte schließlich nur noch ihren Namen angeben, lief planlos umher und murmelte blöde vor sich hin. Die Anzeichen von Herderscheinungen gingen in dieser hochgradigen Verblödung natürlich unter.

Pat. wurde nach der Heilanstalt Blankenhain verlegt, wo sie im Januar 1925, nach ca. 8jähriger Krankheitsdauer starb.

Dieser Fall unterscheidet sich im Anfang von einer senilen Demenz mit presbyophrenen Zügen nur durch den Zeitpunkt des Krankheitsbeginnes und durch die Schwere und den Umfang, in dem die psychischen Funktionen frühzeitig in Mitleidenschaft gezogen waren. Erst nach 5jähriger Krankheitsdauer traten Symptome auf, die als Herderscheinungen gedeutet werden mußten, was die Diagnose A. K. schon klinisch sicherstellte. Die aphasisch-apraktischen Störungen erschienen hier infolge der hochgradigen Demenz viel verwaschener als im ersten Falle. Wir haben im vorliegenden Fall die klassische Form

der A. K., wie sie häufig beschrieben worden ist, vor uns. Den Unterschied im Verlauf der beiden Fälle möchte ich, wie schon bei der Erörterung des ersten angedeutet wurde, auf die grundverschiedene geistige Struktur der Persönlichkeit der beiden Kranken im wesentlichen zurückführen. Gemeinsam ist beiden Krankheitsarten die hochgradige Merkfähigkeitsstörung, die aphasisch-apraktischen Erscheinungen und vor allem die nächtlichen Erregungszustände. Auch der Beginn der Erkrankung mit leichten Erregungszuständen, Schreibstörungen mit Iterativerscheinungen, schwerer Vergeßlichkeit und Vernachlässigung der äußeren Formen ist beiden Fällen eigentümlich.

Die histologische Untersuchung der beiden Gehirne bestätigte die Diagnose A. K. in beiden Fällen.

Makroskopisch war an den Gehirnen außer einer Atrophie vorwiegend der Windungen des Stirnhirns und einer ziemlich frischen subarachnoidealen Blutung an der Basis des rechten Stirnlappens des zweiten Falles nichts Bemerkenswerthes festzustellen. Insbesondere war eine stärkere Sklerose der Basalarterien in beiden Fällen nicht zu erkennen. Auch bestanden keine gröberen Differenzen in der Konfiguration der beiden Hemisphären.

Beide Gehirne waren in Formol fixiert, so daß mir reines Alkoholmaterial nicht zur Verfügung stand.

An Färbungen wurden die üblichen Doppelfärbungen, Färbung mit Cresylviolett und Fuchsin-Lichtgrün, *Alzheimer-Mannsche* Färbung, Elasticamethode, *Bielschowskische* Silberimprägnation, Scharlachrotfärbung nach *Herxheimer* und Gliafärbung nach *Holzer* angewendet. Außerdem wurden ungefärbte Schnitte mit dem Polarisationsmikroskop untersucht.

Beide Fälle boten die typischen Befunde der A. K. Fall 1 war jedoch wesentlich weniger geschädigt als Fall 2. Man hat den Eindruck, daß letzterer der viel weiter fortgeschrittene ist; vor allem sind die Rindenschädigungen viel stärker und ausgebreiteter. Aber auch im Ammonshorn macht sich der Unterschied deutlich bemerkbar. Einmal ist die Anzahl der Plaques eine viel geringere in Fall 1. Dann besteht aber auch in ihrer Form ein erheblicher Unterschied. Wir sehen im Fall 1 sehr viel Plaques, die in der Hauptsache zusammengesetzt sind aus großen tiefschwarz tingierten glösen Elementen. Der Kern dieser Zellen hebt sich oft noch deutlich ab von dem mehr körnig erscheinenden Zelleib. Vielfach findet sich eine Anhäufung nur solcher Zellen (Abb. 1 und 2), die teilweise im Zerfall begriffen sind. In älteren Plaques findet man zahlreiche Gliakernreste und die bekannten schwarzen Fäserchen und Balken. In beiden Fällen konnte ich mich nicht überzeugen von dem Vorhandensein kolbenförmiger Achsenzylinderenden. Im 2. Fall fanden sich die glösen Elemente mit der Deutlich-

keit wie im ersten viel seltener. Er bot ausgesprochener die Plaquesformen, wie sie so häufig beschrieben worden sind. Die Verteilung der Plaques war im 2. Fall eine fast gleichmäßig starke über die ganze Rinde. Nur der Occipitallappen war weniger betroffen. Im ersten Falle waren Stirnhirn, Schläfenlappen und Praecuneus vorwiegend beteiligt. In subcorticalen Ganglien fanden sich Plaques nur im Claustrum und im Nucl. amygdalae, im letzteren besonders reichlich. Allerdings dürfte es richtiger sein, diese weichen grauen Massen der Riechrinde zuzurechnen.

Einen auffälligen Zusammenhang zwischen Gefäßen und Plaques, wie ihn *Fischer* feststellte, konnte ich nirgends finden.

Nicht zu leugnen ist die Ähnlichkeit der Corpora amylacea im Bielschowskipräparat mit kleinen Plaques, wie sie *Bielschowski* beschreibt. Aber diese Ähnlichkeit besteht tatsächlich *nur* im B.-Pr. Bei fast allen anderen Färbungen tingieren sich beide Elemente grundverschieden.

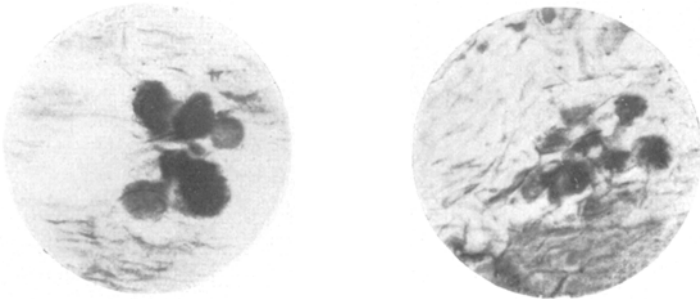


Abb. 1 u. 2. Plaque im Hippocampus, aus mehreren Gliazellen und großen, dunklen, z. T. karyorrhektischen Kernen bestehend (*Bielschowski*). $\frac{1}{12}$ Ölimmersion, Phoku, Obj. L.

Auch konnte ich nirgends einen räumlichen Zusammenhang zwischen C. a. und Plaques feststellen. Daß viele C. a. in der bei der A. K. stark gewucherten Gliarandzone der Rinde und an den bekannten Prädilektionsstellen des Ammonshorns vorkommen, ist ja bei dieser Erkrankung, die doch mindestens eine enge Verwandtschaft zu senildementen Prozessen hat, ganz verständlich.

Auch die Ganglienzellen zeigen deutliche Unterschiede in Quantität und Qualität der Fibrillenerkrankung. Im 1. Falle ist die A. F. nicht so verbreitert wie im 2. Falle. Ferner finden sich im Fall 1 mehr Formen, die wohl als jüngere anzusprechen sind: einfache kugelförmige Gebilde, einzelne Schleifen im Pigmentfleck der Zelle usw. Im Fall 2 fanden sich fast nur hochgradig veränderte Ganglienzellen, die meist nur noch „Fibrillen“ erkennen ließen. Nach den Befunden des 1. Falles erscheint es auch mir sehr zweifelhaft, daß es sich um eine Erkrankung der Fibrillen handelt.

Im *Herzheimerpräparat* zeigt Fall 1 im allgemeinen Vermehrung des physiologischen Pigments in der ganzen Rinde, und zwar vorwiegend

in der 3. Schicht. Aber auch 1. und 5. Schicht zeigte eine nicht unerhebliche „Verfettung“. Im Ammonshorn war die Veränderung am stärksten, die Zellkonturen mit Kern ließen sich aber fast durchweg gut erkennen. Doch war hier wie im Schläfenlappen, Stirnhirn und Praecuneus die Glia viel stärker am Fettabbau beteiligt. Charakteristische Bilder boten Schnitte, die Inselrinde, Claustrum und Putamen trafen. Hier sah man in Rinde und Putamen eine mäßige Lipoidvermehrung, während das Claustrum, welches ja viel Plaques enthielt, ungewöhnlich starke Verfettung der Ganglienzellen und reichlich freie Fettkörnchenzellen aufwies. Es fanden sich im übrigen reichliche kleine lipoidtragende glöse Elemente, die ich ihrer ganzen Form nach — zum Teil ausgesprochene Stäbchenzellen — für Hortegazellen halten möchte. Die Plaques stellen sich nur als eine leichte rötliche Färbung des Grundgewebes dar, in welchem sich stets mehrere stark lipoidtragende Gliazellen und Fettkörnchenzellen befanden. Die schwarzen Balken der Plaques im Bielschowskipräparat stellen sich im Herxheimerpräparat ebenfalls als stark lipoidtragende Elemente dar. In geringerem Maße fand sich körniges Lipoid über den Plaque verteilt.

Die Gefäße waren überall, besonders an den genannten bevorzugten Stellen, stark am Abbau beteiligt, und die fixen Gefäßwandzellen trugen viel „Fett“.

Das Herxheimerpräparat des 2. Falles bot sehr viel interessante Einzelheiten. Die Rinde zeigte ubiquitär eine hochgradige Verfettung der Ganglienzellen und der Glia. Die Gefäße sind von Fett angefüllt. Das Ammonshorn zeigt natürlich auch hier die schwersten Veränderungen. Abb. 3*) stellt ein Übersichtsbild eines Herxheimerpräparats aus dem Ammonshorn dar. Die Verfettung ist eine hochgradige, und es nehmen alle ekto- und mesodermalen Elemente an ihr teil. Abb. 4 stellt eine Zeichnung aus dem gleichen Präparat dar. Die Plaques zeigen vorwiegend grobkörniges Lipoid mit Neigung zu zentraler Homogenisierung. Kleinere Plaques imponieren als riesige Körnchenkugeln. Im Bereich der Plaques finden sich zahlreiche mehr oder weniger degenerierte Gliakerne. Die Glia des ganzen betroffenen Gebietes ist schwer mit Lipoid beladen, und es finden sich reichlich F. K. K. und karyorrhetische Kernveränderungen. In weniger schwer betroffenen Gebieten der Rinde zeigen die verfetteten Plaques einen größeren Reichtum an corpuskulären Elementen, wie sie auch bei Fall I beschrieben wurden.

*) Abb. 3, 7 und 8 sind in entgegenkommendster Weise von Herrn Prof. Köhler im mikrophotographischen Institut der Fa. Carl Zeiß, Jena hergestellt worden, wofür ich ihm auch hier meinen besten Dank ausspreche.

Die Zeichnungen zu Abb. 4, 5 u. 6 wurden in dankenswerter Weise mit größter Sorgfalt und Exaktheit von der techn. Assistentin des histopathol. Laboratorium, Frä. E. Richter, hergestellt.

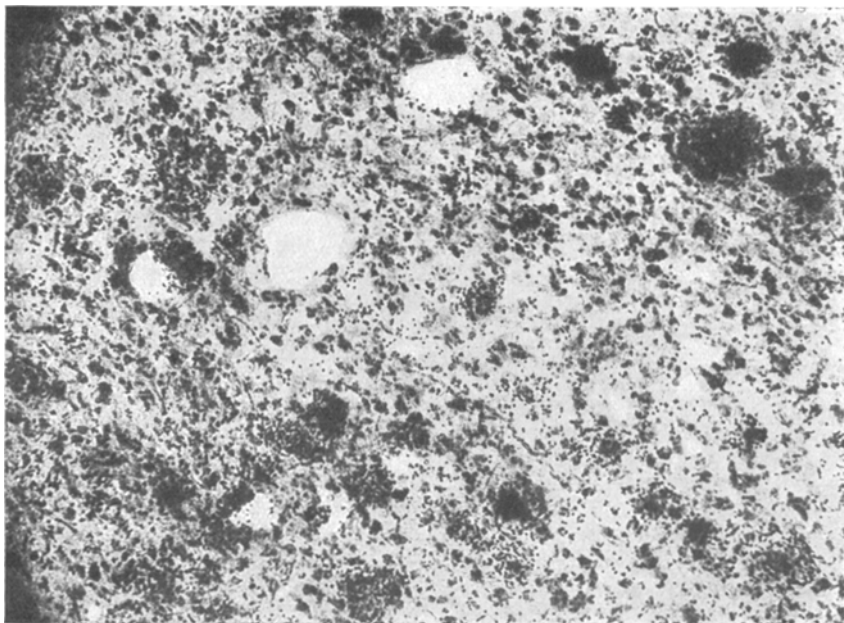


Abb. 3. Ammonshorn. Scharlachrotfärbung nach *Herxheimer*. Obj. 5/0,15; Homal I. Vergrößerung 80fach (Fall 2).

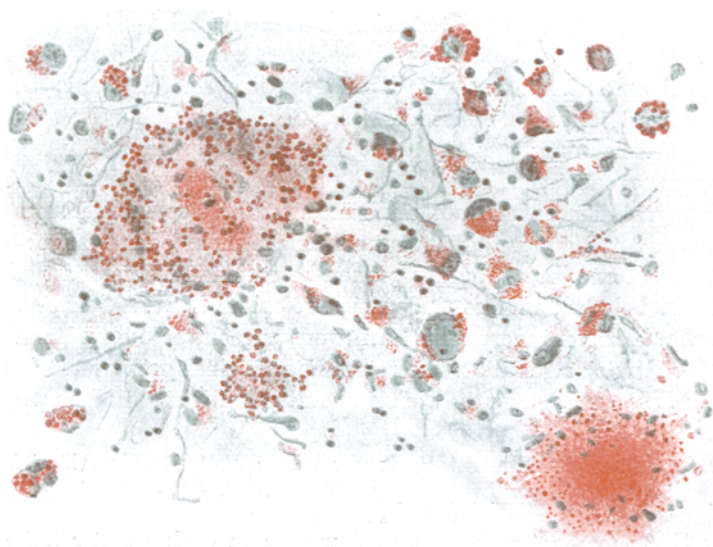


Abb. 4. Zeichnung aus dem Präparat der Abb. 3. Zeiß-Ok. 2, Obj. D.

Schwere fettige Entartung zeigt in Fall 2 auch die Olive, deren Ganglienzellen meist kleine, unregelmäßige, pyknotische Kerne aufweisen. DasentsprechendeBild bietet das Cresylviolettpreparat dieses Gebietes: dunkle, pyknotische, randständige Kerne, deren Struktur meist gar nicht mehr zu erkennen ist; sehr viel Pigment, welches wabig eingehüllt erscheint und denganzen Plasmaleib einnimmt; Glia ausgesprochen regressiv; viel stäbchenförmige, gebogene und geknickte Kerne.

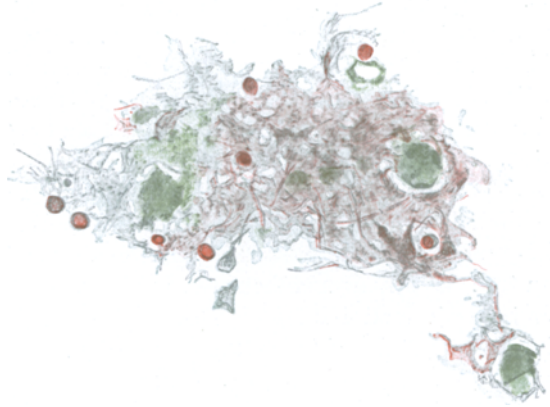


Abb. 5. Nucl. amygdalae. — Fuchsin-Lichtgrün-Zeichnung. Zeiß-Ok. 2, Obj. D (Fall 2).

Sehr instruktive Bilder bietet das *Fuchsin-Lichtgrünpräparat*, insbesondere des Mandelkernes. Wie schon erwähnt, zeigt der Mandelkern und die ihn medial und oben bedeckende schmale Rindenzone in demselben Ausmaße Plaques wie das Ammonshorn. Sie stellen sich dar als Ansammlung grün tingierter scholliger Massen. Es ist nun gerade an diesen Präparaten gut möglich, die Entwicklung der Plaques zu verfolgen. Abb. 5 stellt offenbar früheste Stadien der Entwicklung dar. Um einen meist karyorrhektisch zerfallenen Gliakern findet sich ein opak gefärbter, ziemlich gut umschriebener größerer Plasmaleib, der sich durch eine helle Zone gegen das umgebende

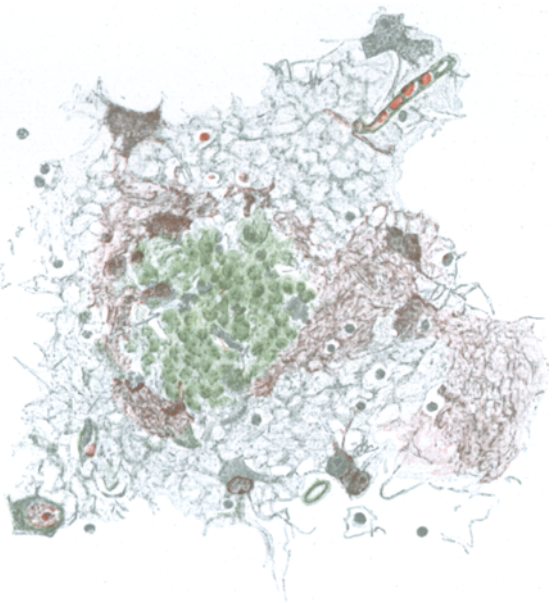


Abb. 6. Aus demselben Präparat wie Abb. 5. Gleiche Vergrößerung.

Gewebe absetzt. Der Plasmaleib dehnt sich allmählich aus, zerfällt und bildet dunkler gefärbte Schollen, die den Hauptbestandteil der Plaques ausmachen. Größere Plaques sind von einem dichten Wall von Gliafasern und von zahlreichen, z. T. doppelkernigen großen Faserbildern umgeben. Im Inneren der Plaques finden sich viel degenerierte Gliakernreste (Abb. 6). Eine Beziehung der Bestandteile der Plaques zu den ganz anders lichtbrechenden Corpora amylacea ist nicht festzustellen. Letztere finden sich nur in der stark verbreiterten gliösen Randzone und in der Faserung der *Taenia semicircularis*.

Wir haben es bei den Zellen, die offenbar bei der Entstehung der Plaques eine Rolle spielen, wahrscheinlich mit amöboiden Gliazellen zu tun. Es ist anzunehmen, daß es sich um die gleichen Elemente handelt, die in Fall 1 im Bielschowskipräparat den Hauptbestandteil der im Entstehen begriffenen Plaques bilden.

Die Gliaoberflächenschicht ist, wie schon oben erwähnt, erheblich verbreitert. In der 1. Schicht der ganzen Rinde finden sich viel große Faserbildner. In den Windungstälern haben sich dichte Gliafilze gebildet.

Eine ähnliche sehr gute Darstellung der Plaques und der A. F. wie das Bielschowskipräparat bietet das *Holzersche Gliapräparat*. Abb. 7 zeigt einen Ausschnitt aus einem Präparat des Ammonshorns des Falles 2. Die Plaques stellen sich als faserige, von vielen zum Teil faserbildenden Gliazellen umgebene Knäuel dar. Die Fasern sind zum Teil kurze Gebilde, wie man sie auch im Bielschowskipräparat sieht, zum Teil lange, die Plaques durchsetzende Gliafasern. Abb. 8 bringt einen Ausschnitt eines Präparates aus der Area glomerulosa des *Sibiculus* und stellt Gliazellen im Zustand der A. F. dar. Die „Fibrillen“ erscheinen hier viel dünner und feiner als im Bielschowskipräparat, was auf der Photographie jedoch nicht zum Ausdruck kommt. In den nicht erkrankten Ganglienzellen desselben Präparates ist von Fibrillenstrukturen nichts zu sehen. Auch spricht hier die Anordnung der pathologischen Faserstruktur gegen ihre Deutung als Fibrillen. — Die Plaques zeigen im Gegensatz zum Bielschowskipräparat nur feine Fasern mit kleinen darinliegenden Gliakernen, dagegen nichts von den üblichen dicken, balkenförmigen Elementen des Bielschowskipräparates. Die Fasern sind im Zentrum vielfach verdichtet, besonders an kleineren Plaques, lassen aber stets noch die faserige Struktur erkennen.

Erwähnen möchte ich noch zu der Frage der Darstellbarkeit der Plaques, daß sie sich auch bei allen anderen Färbungen leidlich darstellen lassen, wenn das Formolmaterial vor der Behandlung mit Alkohol mit Essigsäure behandelt wird. Offenbar wird eine der chemischen Grundsubstanzen der Plaques durch Essigsäure gefällt und für Alkohol dadurch nicht mehr angreifbar.

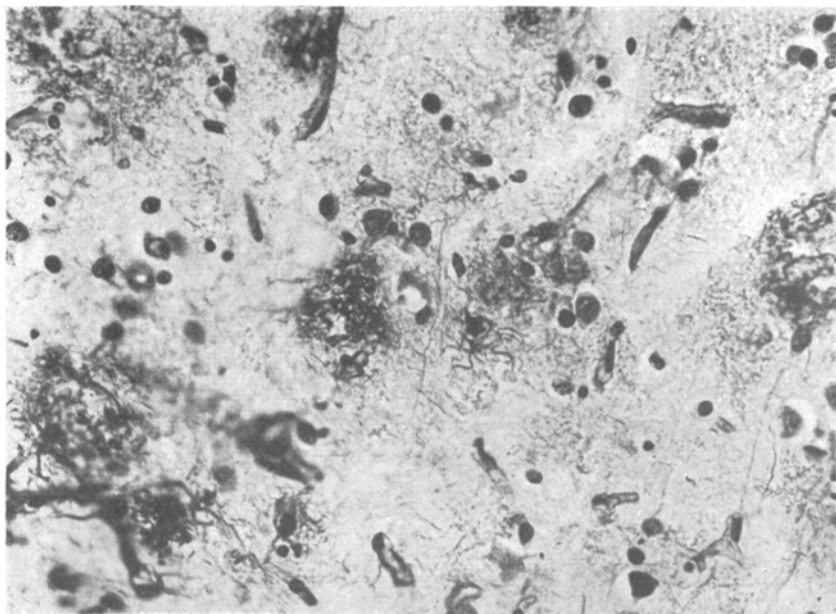


Abb. 7. Ammonshorn. Gliafärbung nach *Holzer*. Obj. 8/0,65; Homal I; Vergr. 350fach (Fall 2).

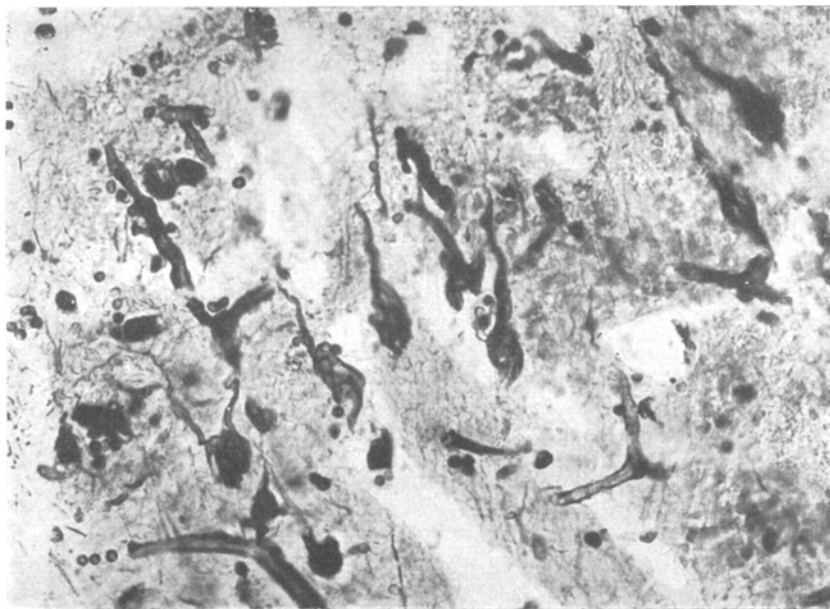


Abb. 8. Subiculum (Area glomerulosa). Gliafärbung nach *Holzer*. Obj. 8/0,65; Homal I. Vergr. 350fach. (Fall 2).

Das *Chresylviolettpräparat* beider Fälle zeigt keine wesentlichen Differenzen. Die Veränderungen des Falles 2 sind nur viel weitgehender und verbreiteter. Fall 1 zeigt im Stirnhirn auffallende Schichtstörungen besonders in der 3. Schicht, ein Befund, den Fall 2 nicht bietet.

Die Ganglienzellen aller Rindenschichten zeigen Tigrolyse, weitgehenden Schwund des Plasmaleibs, helle große Kerne und kümmerliche Fortsätze. Zum Teil finden sich in stark geschwollenen Zellen „Verklumpungen“ der Nisslschollen. Die Betzischen Pyramidenzellen sind gut erhalten. Das Pyramidenband des Ammonshorns zeigt Zellen mit sehr großem blassem, gefaltetem Kern, der von einem vacuoligwabigen, keine Nisslschollen mehr aufweisenden, stark geblähten Zelleib ohne scharfe Konturen umgeben ist. Auch die Fortsätze zeigen diese Blähungen und wabige Struktur. In dem Zelleib sind oft eine oder mehrere Gliazellen zu finden. Die Trabantzellen sind sehr vermehrt, und man begegnet häufig echter Neuronophagie. Dieselben Zellveränderungen weisen Claustrum und Mandelkern auf. In der Rinde sind nur vereinzelt in der 2. und 3. Schicht derartige Veränderungen zu beobachten. — Die Glia ist zum Teil progressiv verändert, ihre Kerne befinden sich im Zustand der Aktivierung, und der Plasmaleib ist weiterhin sichtbar, zum Teil finden sich auch regressive Formen mit unregelmäßigen kleinen, dunklen Kernen.

Über die Olivenzellen ist oben bereits berichtet worden. Der Hypoglossus und der Facialiskern zeigt schollig-klumpiges Tigroid. Einzelne Zellen sind sehr gebläht, ihr Tigroid nur am Rande angedeutet und der übrige Plasmaleib opak gefärbt. Zum Teil finden sich auch gänzlich atrophische dunkle Zellen. Dieselben Veränderungen weist der N. ambiguus auf. Der viscerele Vaguskern zeigt Abrundung der Zellen, sonst aber keine wesentlichen Veränderungen. Die Glia der erstgenannten Kerne ist ausgesprochen regressiv verändert.

Das Kleinhirn des Falles 2 zeigt eine erhebliche Verminderung der Purkinjezellen ohne sonstige schwere Veränderungen. — Die Ganglienzellen des einen N. dentatus des Falles 1 sind zum Teil eigenartig verändert. Im *Chresylviolettpräparat* zeigen sie ganz feinen wabigen Bau mit randständigen Kernen und stark vermehrtem Pigment. Im Bielschowskipräparat ist die ganze Zelle mit Ausnahme des Kerns von einem feinen schwarzen Netzwerk umhüllt.

Der Plexus chorioideus sowie viele Rindengefäße zeigen hyaline Entartung und zum Teil starke Bindegewebshyperplasie. Ferner finden sich ausgesprochene arteriosklerotische Gefäßveränderungen. Im Elasticapräparat sind die elastischen Fasern durchweg stark verdickt und zum Teil aufgesplittert. — Die Gefäßwandzellen sind vorwiegend regressiv verändert. Stärkere Zellinfiltrate finden sich in beiden Fällen nicht.

Das *Markscheidenpräparat* ergibt zu den Befunden anderer Autoren nichts Neues. Die Plaques drängen die Markscheiden teilweise beiseite. Fall 1 zeigt außerdem eine starke Aufhellung des Flieses des N. dentatus der einen Kleinhirnhemisphäre, welche auch die eigenartige Pigmentdegeneration der Ganglienzellen, wie sie oben beschrieben wurde, aufweist.

Im polarisierten Licht sind doppelbrechende Substanzen in den Plaques nicht festzustellen.

Schlußbetrachtung.

Wir haben als wesentliche Grundlage der beiden Erkrankungen im histologischen Bild senile Plaques, die „Alzheimersche Fibrillenerkrankung“ und eine hochgradige Verfettung aller ekto- und mesodermalen Elemente gefunden. Der Befund entspricht also in beiden Fällen dem bei der „Alzheimerschen Krankheit“ von anderen Autoren erhobenen.

Der Grad der Verfettungserscheinungen und die Menge der Plaques überschreiten entschieden das Maß dessen, was man bei einfacher seniler Demenz zu sehen gewohnt ist. Die A. F. jedoch grenzt anatomisch die A. K. von der senilen Demenz ab. Auch nach dem klinischen Bild ist es nicht angängig, die A. K. nur als speziellen, durch besondere Lokalisation der anatomischen Veränderungen bedingte Unterform der senilen Demenz zu betrachten. Das Krankheitsbild ist dafür ein zu scharf umrissenes und von der senilen Demenz abweichendes. Vergleiche zwischen beiden Erkrankungen und gewöhnlicher und Lissauerscher Paralyse sind deswegen nicht angebracht, weil bei letzteren beiden Erkrankungen die histologische Grundlage dieselbe ist, während die A. K. ihre besondere Ganglienzellveränderung besitzt. Aus der Arbeit von *Simchowicz*, in der zwischen A. K. und seniler Demenz nicht unterschieden wird, ist ein Urteil darüber, ob es sich bei seinen Fällen mit A. F. um klinisch irgendwie ausgezeichnete Fälle handelte, nicht zu gewinnen.

Es muß bei der Genese der A. K. fraglos ein besonderer pathogener Faktor mitsprechen. Es wäre bei dem verhältnismäßig stürmischen Beginn und Verlauf der Erkrankung, die fast stets mit schweren Erregungszuständen einhergeht, am ehesten an toxische Einflüsse auf pathologisch-inkretorischer Basis zu denken (vgl. auch *Kraepelin*). Ich denke da vor allem an den Fall *Schnitzlers*, wo sich bei einem 31jährigen Menschen auf dem Boden eines Myxödems eine schwere Demenz entwickelte und wo das histologische Bild die A. F. ohne Plaques aufwies. Klinisch ist bei den eigenartigen ängstlichen Erregungszuständen zu Beginn der Erkrankung an die ähnlichen Erscheinungen zu denken, die man auch sonst gelegentlich im Klimakterium zu sehen gewohnt

ist. Daß im Falle I 10 Jahre vor Beginn der Erkrankung bereits eine Totalexstirpation stattgefunden hat, spricht nicht gegen solche Beziehungen, da mit der Operation die innersekretorischen Vorgänge noch nicht ihren physiologischen Abbau beginnen. Die vielen Beziehungen der A. K. zur senilen Demenz werden durch diese Abbauvorgänge, die ja bei letzterer sicher auch eine wesentliche Rolle spielen, verständlich.

Ich möchte daher die A. K. als eine auf inkretorisch-toxischer Basis entstehende, mit dem Klimakterium in Beziehung stehende schwere Erkrankung der Hirnrinde auffassen, die zur senilen Demenz zwar viele Beziehungen hat, aber klinisch, pathologisch-anatomisch und pathogenetisch zwangsläufig von ihr getrennt werden muß.

Zur Erklärung der Entstehung der Plaques gibt der Fall I einige beachtenswerte Hinweise. Ich konnte mich in beiden Fällen nicht von der von anderen Autoren beschriebenen primären Verdichtung des Grundgewebes überzeugen. Die primäre Veränderung, wie sie sich besonders im Bielschowski- und im Fuchsin-Lichtgrünpräparat darstellt, scheint in einer charakteristischen Veränderung der protoplasmatischen Glia zu suchen zu sein. Diese erleidet eine amöboide Umwandlung, dann zerfällt der Zelleib und aus den Zerfallprodukten bildet sich die Grundsubstanz der Plaques, während der Kern karyorrhektisch zerfällt. Die Zerfallsprodukte werden von der umgebenden Glia als Fremdkörper behandelt und eingekapselt. Die sich im Fuchsin-Lichtgrünpräparat als schollige Massen darstellenden Bestandteile der Plaques besitzen offenbar ein Stützgerüst, welches im Bielschowskipräparat als schwarze und im Holzerpräparat als feinste blaue Fäserchen imponiert. Dieses Gerüst ist wahrscheinlich auch protoplasmatischer Herkunft. Die Achsenzylinder spielen nach meinen Befunden beim Aufbau der Plaques nur eine untergeordnete Rolle.

Chemisch spielen, wie die spezifischen Färbungen erkennen lassen, zweifellos Abbauprodukte aus der Gruppe der Lipoide beim Aufbau der Plaques eine Rolle. Die Reaktion auf Essigsäure, wie ich sie oben beschrieben habe, läßt außerdem an Eiweißstoffe denken, wenn sie auch keinen zwingenden Beweis für diese Annahme bildet.

Die A. F. stellt, wie das ja wiederholt nachgewiesen worden ist und sich auch aus meinen Befunden erneut ergibt, sicher keine Erkrankung der Fibrillen der Ganglienzellen dar. Die Anfangsstadien der Zellveränderungen habe auch ich fast immer im Gebiet des physiologischen Pigments gefunden. Auffällig ist die Färbung dieser fibrillären Strukturen im Holzerpräparat, in dem an nicht erkrankten Ganglienzellen Fibrillen überhaupt nicht dargestellt sind. An Kaliber und Tinktion gleichen jene „Fibrillen“ ganz den Fasern, die im gleichen Präparat den Hauptbestandteil der Plaques ausmachen. Es wäre daher wohl daran zu denken, daß es sich bei beiden Elementen um ein protoplasma-

tisches Produkt handelt. Unsere Kenntnisse über die feineren Reaktionsmechanismen des Protoplasmas sind jedoch noch zu gering, als daß sich in vorliegendem Falle mit Sicherheit etwas darüber aussagen ließe. Vielleicht bestehen Beziehungen zu den von *Rio Hortega* gefundenen aufgerollten Fibrillen in amöboiden Gliazellen seniler Gehirne. Wir haben es also möglicherweise bei der A. K. mit einer Reaktion des Protoplasmas sowohl der Glia- als auch der Ganglienzellen auf bestimmte toxische Reize zu tun.

Daß die charakteristischen Plaques und die A. F. nur im Kortex zu finden sind, erklärt sich wohl durch dessen größere Vulnerabilität gegen toxische Einflüsse überhaupt. Die übrigen Befunde und Nebenfunde bei beiden Fällen haben für die Klärung der strittigen Fragen in der Auffassung der A. K. und ihrer anatomischen Grundlagen keine wesentliche Bedeutung.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Alzheimer, A.*: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie **18**. — ²⁾ *Alzheimer, A.*: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. **4**. — ³⁾ *Bielschowski, M.*: Zur Kenntnis der Alzheimerschen Krankheit. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **18**, Erg.-H. 1912. — ⁴⁾ *Fischer, O.*: Die presbyoprene Demenz, deren anatomische Grundlage und klinische Abgrenzung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. **3**. — ⁵⁾ *Fischer, O.*: Ein weiterer Beitrag zur Klinik und Pathologie der presbyoprenen Demenz. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. **12**. — ⁶⁾ *Fischer, O.*: Miliare Nekrosen bei seniler Demenz. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **22**. — ⁷⁾ *Frey, E.*: Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie der Alzheimerschen Krankheit. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. **27**. 1915. — ⁸⁾ *Hübner*: Zur Histopathologie der senilen Hirnrinde. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **46**. — ⁹⁾ *Kraepelin, E.*: Lehrbuch der Psychiatrie, 8. Aufl. 1909/13. — ¹⁰⁾ *Marinesco-Minea*: Untersuchungen über die senilen „Plaques“. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **31**, Erg.-H. — ¹¹⁾ *Perusini*: Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. Histol. u. histopathol. Arb. Bd. 3, 1909. — ¹²⁾ *Schnitzler*: Zur Abgrenzung der sog. Alzheimerschen Krankheit. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. **7**. — ¹³⁾ *Simchowicz*: Histologische Studien über die senile Demenz. Histol. u. histopathol. Arb. Bd. 4 (dasselbst ausführliche Literaturangaben). — ¹⁴⁾ *Spielmeier*: Die Psychosen des Rückbildungs- und Greisenalters. Handb. d. Psychiatrie, Spez. Teil 5.