

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Frankfurt a. M.
[Direktor: Prof. Dr. Kleist].)

Zur Klinik und Pathologie der Alzheimerschen Krankheit.

Von

E. Herz und E. Fünfgeld.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Juni 1928.)

	Seite
I. Klinische Darstellung	633
II. Pathologische Anatomie	645
III. Analyse der Symptome und hirnpathologische Folgerungen	655
IV. Ätiologische und pathogenetische Betrachtungen	660

I. Klinische Darstellung.

Für die Symptomatologie der *Alzheimerschen Krankheit* sind von *Alzheimer* und *Kraepelin* klare Richtlinien zur Diagnose der Erkrankung angegeben worden. Als kennzeichnend wird angesehen „eine rasch sich entwickelnde, zu tiefsten Graden fortschreitende Verblödung, wobei sich von vornherein Andeutungen verschiedenartiger Herdsymptome bemerkbar machen“ (*Alzheimer*). Auch die klinischen Analysen des letzten Jahrzehnts (*Kehrer, Stertz, Hilpert, Grünthal*) fügen keine wesentlich neuen Gesichtspunkte zu dieser ursprünglich herausgearbeiteten Symptomatologie hinzu. Es wurde immer wieder die ziemlich rasche Ausbildung einer organischen Demenz im Präsenium betont und auf das Auftreten von Herdstörungen (Aphasie, Apraxie, Hemianopsie und anderes) und epileptischen Anfällen Wert gelegt. „Dieser auffallenden bis ins Einzelne gehenden symptomatologischen Übereinstimmung“ (*Stertz*) entspräche „der einförmige Verlauf“ (*Hilpert*), bei dem nur die Intensität des geistigen Rückgangs schwanke. Und doch darf es nach diesen Schilderungen nicht wundern, wenn *Schnitzler* sich dahin äußert, daß das klinische Bild keineswegs scharf umrissen sei. In der Tat sind die Entwicklung einer organischen Demenz im Präsenium und auch die übrigen seither genannten Symptome (Herderscheinungen, Anfälle) keine so charakteristischen Kennzeichen, daß sie eine Sonderstellung für die *Alzheimersche Krankheit* auch von *klinischer* Betrachtung aus erweisen könnten.

Bei Durchsicht der in der Literatur mitgeteilten Fälle und unseres eigenen Materials scheinen seither wesentliche, immer wiederkehrende Symptome zu wenig in den Vordergrund gestellt worden zu sein. Auf diese soll deshalb zur Erweiterung der Symptomatologie hingewiesen werden. Zuerst sei auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß häufig gleich zu Beginn der Erkrankung *affektive Störungen* im Vordergrund der Erscheinungen stehen. Zumeist ängstliche Erregungen, aber auch expansive und gereizt-paranoische Bilder können das Symptomenbild so weit beherrschen, daß die Abtrennung von den endogenen Gemütskrankheiten oder anderen Erkrankungen des Rückbildungsalters sehr schwer fällt. Wesentlich für die Annahme einer *Alzheimerschen Krankheit* wird immer sein, daß die geäußerten Ideen bald einförmig und unsinnig werden, daß der Affekt in seiner Intensität schwankt, abblaßt oder grundlos ins Gegenteil umschlägt, wie das für organische Psychosen kennzeichnend ist. Die Abtrennung ängstlicher Erregungen von den depressiven, ängstlichen Involutionserkrankungen kann im Beginn unmöglich sein; freilich bedarf die Stellung jener Psychosen zu den Gemütskrankheiten einerseits und den involutiven Abbau-erkrankungen andererseits noch weiterer Klärung, zumal das anatomische Substrat der Involutionpsychose ganz unbekannt ist. Es erscheint schon a priori wohl möglich, daß ein Teil der affektiven Rückbildungserkrankungen irgendwie mit dem Prozeß der *Alzheimer-schen Krankheit* zusammenhängt.

Mit viel größerer Regelmäßigkeit als das Auftreten affektiver Störungen, ja wir glauben behaupten zu können, in allen Fällen *Alzheimer-scher Krankheit*, machen sich eigentümliche *Störungen der Gesamt-motilität und der Sprachmotorik* bemerkbar, von denen seither fast nur die Logoklonie Berücksichtigung fand. In keiner kasuistischen Mitteilung werden, wenn auch nur kurze Angaben über die besondere Be wegungsunruhe vermißt. *Alzheimer* berichtet, daß die Kranken zeitweise völlig delirant seien und sich an ihrem Bett zu schaffen machten. Eine Kranke arbeitete und zupfte beständig an ihrem Bett herum und riß Stücke aus der Wäsche. *Nicolauer* spricht von stereotypen Handlungen und Herumlaufen im Saal, *Perusini* schildert die dauernde Unruhe, wie die Kranken sich in andere Betten legen und stundenlang im Saal herumlaufen, die Patienten *Freys* liefen dauernd zwecklos umher und zerrissen ihre Kleider. Sehr anschaulich beschreibt *Bleuler* bei einer „*Presbyophrenen*“ derartige motorische Erscheinungen:

„Die Kranken sind immer in einer Scheintätigkeit; solange sie gehen und sich wenigstens in der nächsten Umgebung orientieren können, wird beständig herumgekramt, die Dinge werden verstellt, an einem anderen Ort hingetragen, überall wird etwas nachgesessen, alles, ohne daß dabei in Wirklichkeit etwas geleistet würde. Sind die Kranken schwächer, so können sie nicht ordentlich im Bett liegen; sie sind auch da in Beschäftigung, sitzen schief und quer, strecken die Beine aus dem Bett; mit unsicheren, aber eifrigen Bewegungen werden die Bettstücke

durcheinandergezogen, zusammengedreht, in unordentliche Bündel verwickelt, oder auch nur bewegt und aneinander gerieben.“

Dagegen wurden zuerst von *Kleist* und *Herz* diese eigentümlichen Störungen bei der *Alzheimerschen Krankheit* an Hand der Besprechung des Films von Marg. Au. als symptomatologische Besonderheit aufgefaßt und als *iterative Beschäftigungsunruhe* bezeichnet.

Es folgen drei eigene Beobachtungen:

Fall 1, Marg. Au., geboren 26. 10. 1855. Im Januar 1921 wurde die 66jährige Patientin wegen Depression in die Klinik gebracht. Der Ehemann sagte aus, daß seine Frau immer lustig und heiter sich gezeigt habe und bis vor 3—4 Jahren nie krank gewesen sei. Von Nervenkrankheiten in der Familie ist nichts bekannt. Seit $\frac{3}{4}$ Jahren sei sie völlig verändert, weine sehr viel und sei sehr mißtrauisch; sie verstecke alles, weil es ihr gestohlen würde. Außerdem sei sie sehr vergeßlich, schlafe nachts schlecht und klage ab und zu über Kopfschmerzen.

Die Patientin selbst gab ganz geordnet auf alle Fragen Auskunft, machte über die Aufenthaltsorte der letzten Jahre widersprechende Angaben, erzählte dabei ganz überflüssige Geschichten, meist von Dingen, bei denen sie hintergangen worden sei. Plötzlich verweigerte sie mißtrauisch jede Auskunft, fing zu weinen an und wiederholte nur immer: „Was ich sage, das gilt ja doch nicht mehr“: Ihr Affekt war überhaupt sehr labil, sie wurde sofort gereizt und erregt und weinte plötzlich. Es fiel ein Rededrang auf, sie sprach hastig und erklärte dabei, sie habe immer viel und schnell gesprochen.

Später erzählte sie, daß in der letzten Zeit ihr Gedächtnis sehr nachgelassen habe. Die Auffassung ist sehr erschwert, die meisten Fragen müssen mehrmals gestellt werden, bis sie darauf reagiert.

Bei Benennung von Gegenständen zeigte sich eine deutliche Wortfindungsstörung; keine apraktischen Störungen. Im neurologischen Befund wurden außer einer geringen Facialis- und Patellar- und Achillessehnenreflexdifferenz keine krankhaften Abweichungen gefunden.

Bei späteren Untersuchungen wurde die Wortfindungsstörung immer ausgesprochener, einzelne schwierige Worte schlecht artikuliert. Vereinzelt traten Paraphasien in Erscheinung. Es machte sich der Rededrang stärker bemerkbar, wobei sie immer wieder dieselben Sätze daher sagte, die sich in denselben Gedankenkomplexen hielten (Krieg, Jugenderinnerungen). Die örtliche und zeitliche Desorientierung tritt immer stärker hervor.

Die allmähliche Entwicklung zahlreicher Herderscheinungen konnte gut verfolgt werden.

Bis zu dem Zeitpunkt der ersten hier ausführlich mitgeteilten Untersuchung war sie in ihrem äußeren Verhalten wenig auffällig. Sie saß stumpf im Saal mit den übrigen Kranken zusammen, beschäftigte sich kaum, sprach nur manchmal etwas Unverständliches vor sich hin. Dauernd euphorisch, gut gelaunt.

20. 2. 1923. *Apraxieprüfung*: (Lange Nase machen!). Versteht die Aufgabe nicht, sagt „so, so, so“. Nach Vormachen hebt sie die *rechte* Hand und hält gespreizte Finger in die Höhe, ohne den Daumen zur Nase zu führen.

Links streckt sie die Hand aus und legt sie auf den Tisch.

(Anklopfen!) Perseveriert mit der linken Hand die letzte Bewegung. Rechts desgl. (Nach Vormachen:) Rechts formal richtige Bewegungen, dabei Neigung zu Iterationen. *Links* wird gestreckte Hand hochgehoben und lange Zeit gleichsam in derselben Haltung belassen.

(Drohen!) „Was soll ich denn drohen?“ Hebt die gestreckte Rechte und hält sie lange ruhig empor. *Links* dasselbe.

(Hände klatschen!) Nach Vormachen +, lebhaftes Iterieren.

(Nagel einschlagen!) Nach Vormachen. Faßt den Hammer richtig, legt mit langsamer Bewegung die Spitze des Hammers auf den Kopf des Nagels. Damit ist die Handlung für sie beendet.

Willkürliche Stellungen, die man ihren Extremitäten gibt, werden lange innegehalten. Dabei zeigen sich keine abnormen Steifigkeiten.

(Schlüssel auf Tisch gelegt.) (Schließen Sie Tür zu!) Nimmt richtig Schlüssel, steckt ihn nach einem Tasten in Schlüsselloch, dreht dann aber nicht um.

(Schere) „Das is ne Scher Schere“ (Schneiden Sie Papier damit!) (beides vorgelegt) legt Schere auf Papier. Nach Vormachen. Bewegung in richtiger Reihenfolge ausgeführt.

8. 3. 1923. *Wortverständnis*. (Nase zeigen!) und ich hab keine, ich hab gar nicht. (Rechtes Ohr!) „Rechtes Ohr“, rückt auf Stelle näher. (Augen!) Mein Aug ist auch, de drin, de drin, de kann ich auch ein bischen französisch. (Mund öffnen!) „Mein Mund“ preßt die Lippen aufeinander. Auch auf Vormachen. (Zunge zeigen!) „Die Zunge“ (auch auf Vormachen nicht ausgeführt). (Böses Gesicht!) „Ich hab nicht, böß“ (auf Vormachen) „Das weiß ich schon“.

Agnosie: Bei Benennen bewegt sie sich in allgemeinen Ausdrücken, wie „das ist nicht viel, das kann ich noch nicht.“ (Apfel?) das ist so von dene. (Zitrone?) ja (Apfel?) ja, des sind Äpfel, zwei, zwei. (Schrank?) ja. (Tasse:) Des ist so Ding de rein. (Tasse?) auch net. (Streichhölzer gegeben:) Nimmt Schachtel, legt 5 heraus, legt Schachtel hin, bläst vorgehaltenes Streichholz aus.

24. 9. 1923. *Vorgelegt*: Löscher, Bleistift, Streichholzschaetzel, Lineal. Streichholzschaetzel + Lineal: je so Lineal. Bleistift: kleine ich habs, hab's, is gemacht, ich hab nichts von garnix...

Wortfindung: (Benennen :) Streichholz: des, das. Uhr: ihne ihr, ihr... des, des des weiß ich nicht. ich hab auch eine (Uhr?) ja. Löscher: habs doch gemacht. (Kirchturm?) nein. (Löscher?) nein. Notizbuch: Stein. (Uhr?) ja.

Nachsprechen: Schnellzug: Schnellschlug. Dampfschiff: +. Tintenfaß: Tinten. Lampe: +. Schellfisch: Te fer. Druckknopf: Drückknopf.

2. 4. 1924. Herderscheinungen unverändert. Jetzt tagsüber sehr gereizt. Verläßt gegen Abend häufig das Bett und läuft im Saal umher.

2. 8. 1924. Kramt dauernd in ihrem Bett herum, als ob sie etwas herausholen wollte.

10. 9. 1924. Sehr wechselnde Stimmung, oft gereizt, schimpft laut, will nicht auf dem Nachtstuhl sitzen bleiben, näßt ein. Als der katholische Pfarrer einer Patientin die Sakamente gab, brach sie in heftiges Schluchzen aus, war kaum zu trösten, sang in frommem Tone „Gott, Gott, heiliger Gott, ster... ster... ich, ich, ich...“ jammerte weinend. Liegt kaum eine Minute ruhig, sitzt meist aufrecht, läßt sich nicht zugedeckt, nestelt dauernd an Bettlaken und Decke herum; zieht den Bezug vom Kissen ab, reißt das Bettlaken heraus und legt diese und die Decke in enge Falten zusammen, dreht alles zu einem Knäuel, den sie neben sich legt, sitzt dann eine Weile still; schwätzt zuweilen vor sich hin, sagt befriedigt: „So, so so... das, das, das“. Schimpft sehr, wenn man die zusammengerollten Sachen ausbreitet und sie damit zudeckt: „Sau... Sau... Sau... der... der... der... der“ Deutet heftig mit dem Finger auf Ref. Ist sehr erbost, wenn das Bett gemacht wird, schlägt wild um sich, bricht in trostloses Weinen und Schreien aus, als wenn ihr größtes Unrecht geschehe.

9. 12. 1924. Dauernd mit ihrem Bettzeug beschäftigt. Sitzt da, als wenn sie eine wichtige Arbeit zu erledigen hätte. Hat immer die Überzüge vor sich liegen, streicht an den Rändern auf und nieder, faltet sie zusammen, dreht einen Kissenbezug zu einem Knäuel zusammen, beklopft ihn auf mehreren Seiten und legt dann das Päckchen in eine Ecke oder unter eine Decke. Fängt dann sofort mit einem anderen Bezug an, bis schließlich nach ein paar Stunden einige Päckchen daliegen.

(Vgl. hierzu die Ausschnitte aus den Filmaufnahmen. Abb. 1.) Zupft dazwischen die Kissen herum, legt sie hierhin und dorthin und wird sehr gereizt, wenn sie gestört wird.

1. 8. 1925. Beschäftigungsunruhe nicht mehr so abwechslungsreich. Nestelt jetzt mehr an ihrem Bettzeug herum, zieht es hierhin und dorthin, streicht Falten glatt und reibt iterativ an irgend etwas herum. Drängt öfter aus dem Bett und läuft im Saal hin und her. Sehr häufig iterative Nickbewegungen des Kopfes.

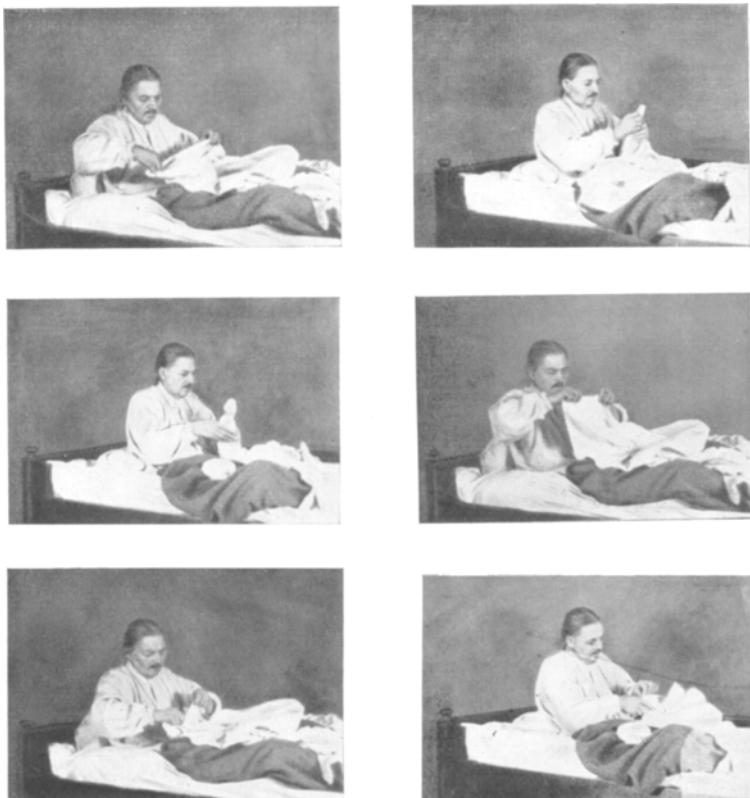


Abb. 1. Ausschnitte aus Filmaufnahmen. Beschäftigungsunruhe (Fall 1, Marg. Au.)

2. 9. 1925. Sehr hinfällig, liegt jetzt ruhiger da, wischt, reibt und kratzt an ihrem Körper herum.

2. 10. 1925. *Exitus.*

Sektion 5 Stunden nach dem Tode. Enorme Verwachsung der Dura mit dem Schäeldach, das sehr dick erscheint. Starke Atrophie des ganzen Gehirns, Hirngewicht 835 g. Pia im Bereich beider Stirnhirne stark getrübt. Hirnsubstanz auf dem Durchschnitt derb, keine Erweichungen. Ventrikel sehr weit. In den Basalarterien einzelne sklerotische Plaques.

Körper: Allgemeine starke Abmagerung, sehr starke Atheromatose der Aorta. Atrophie des Genitale, Arteriosklerose der Nieren.

Bei einer früher ganz unauffälligen Frau stellt sich mit 65 Jahren ein Depressionszustand ein, bei dem amnestische Störungen sofort hervortreten. An der Tatsache, daß es sich um einen organischen Hirnprozeß handelte, war $\frac{3}{4}$ Jahr später bei der Aufnahme in die Klinik nicht zu zweifeln, nachdem Gedächtnisausfälle, besonders für die letzte Vergangenheit mit starker Auffassungsstörung neben mangelhafter Orientierung deutlich nachweisbar waren. Der Affekt war bald nicht mehr gedrückt, sondern eher gleichmütig, apathisch, dabei sehr schwankend. Neben einem etwas einförmigen, wenig abwechslungsreichen, doch sonst geordneten Rededrang machte sich sehr bald Wortfindungsstörung bemerkbar. In den nächsten 2 Jahren entwickelten sich zahlreiche Herderscheinungen: Die Praxie wurde im Sinne einer ideokinetischen und zum Teil ideatorischen Apraxie gestört. Das Wortverständnis versagte, während zunächst das Nachsprechen und die Spontansprache nur durch gelegentliche Paraphasien abgeändert war. Auch agnostische Störungen waren nachweisbar. Schließlich war jedoch überhaupt keine Verständigung mehr möglich, die Kranke produzierte nur noch paraphasisch verstümmelte Lautzusammensetzungen und kam keiner Aufforderung mehr nach. Nach etwa 3 jähriger Krankheitsdauer entwickelte sich eine eigentümliche Beschäftigungsunruhe, die wir im Film festhalten konnten, aus dem die hier wiedergegebenen Bilder herausgenommen sind (Abb. 1). Gröbere neurologische Ausfallserscheinungen oder Zeichen peripherer Arteriosklerose waren nie nachweisbar. Die Unruhe hielt bis zu dem Tode, 5 Jahre nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen an.

Fall 2. M. Ba. geboren 6. 6. 1866.

Der bei der Aufnahme 57jährige Kranke hat vor etwa 25 Jahren in der Fabrik, in der er beschäftigt war, eine Verletzung am Hinterkopf erlitten; ob damals eine cerebrale Schädigung vorlag, ist nicht bekannt. Ein Bein sei seitdem kürzer. Von sonstigen Erkrankungen ist nichts zu erfahren, er war verheiratet, hatte 2 gesunde Kinder.

Schon seit 3—4 Jahren habe nach Angabe des Sohnes das Gedächtnis nachgelassen, er vergaß ihm Aufgetragenes, verlor Gegenstände und konnte sie nicht mehr auffinden. Vor einem halben Jahre machten sich gröbere Störungen bemerkbar. Er erklärte, er sei völlig gesund und könne alles erledigen, man solle es ihm nur sagen, wenn man etwas nötig habe, er werde es dann ausführen.

Vier Wochen vor der Aufnahme Schlaganfall, kam nach kurzer Bewußtlosigkeit schnell wieder zu sich. Danach wurden zwar keine größeren Ausfallserscheinungen beobachtet, er wurde jedoch unruhig, lief auch nachts umher und war unrein mit Urin und Kot. Dabei erklärte er gereizt und mißtrauisch, man habe ihn bestohlen, er werde den Dieb umbringen. In seiner Wohnung wollte er auch Möbel demolieren.

Bei der Aufnahme am 28. 12. 1923 fiel sofort ein Rededrang auf, er war schwer zu fixieren und lief unruhig hin und her.

Von den zahlreichen späteren Untersuchungen sollen nur einige herausgegriffen werden:

19. 12. 1923. Patient sitzt im Bad, richtet sich immer wieder auf, um sich sofort wieder hinzusetzen, macht Bewegungen, als wenn er aus einer Hand etwas in die

andere legen wollte. Während er ins Untersuchungszimmer geführt wird, spricht er dauernd vor sich hin.

(Wie alt?) so ungefähr, so in die 40, ich glaube, daß es zunimmt. (Beruf) ich habe so ziemlich alles, großes Geschäft, aber jetzt natürlich, natürlich momentan.

Während der Unterhaltung werden einzelne Ausdrücke wie „der Balles (sein Name) macht alles“ „ach Gott, ach Gott“, immer wieder eingeschoben.

Weder der Untersucher noch irgendwelche Gegenstände werden fixiert.

(Zunge zeigen!) Machen Sie keine Dummheiten, das fällt mir gar nicht ein . . . Ähnliche Antworten bei anderen Aufforderungen.

Steht im Laufe der Untersuchung öfter auf, läuft im Zimmer umher, findet die Türe nicht, tastet an dem Türrahmen herum, öffnet eine Schranktüre statt der Zimmertüre und erkennt erst jetzt seinen Irrtum.

Körperlicher Befund: Außer geringer Facialisdifferenz und lebhaften Sehnenreflexen kein krankhafter Befund.

Liquor o. B. Wa. R. in Blut und Liquor Ø.

14. 1. 1924. (Wie geht es Ihnen?) Immer gut, immer gut, ja immer gut (Wie lange hier?) ja immer gut, immer, immer, wohlauf (Wie heißen Sie?) Balles. (Vorname?) immer mal, immer mal noch Balles, ja, ja, Martin Balles. (Taschenlampe vorgehalten?) nichts von Bedeutung, auch immer dasselbe von mir aus, hier ist eben doch, doch loyal, verstehen Sie, die gehen eben einfach fort mit den Leuten zusammen, verstehen Sie, ich komme eben da wird immer, immer, immer schon dafür gesorgt, nicht war, nicht wahr, das wird das eben loyal, nicht wahr . . .

17. 6. 1924. Läuft dauernd umher, wischt und reibt am Fenster, an der Wand oder an den Türen herum, er geht die Treppen zum Garten auf und nieder und reibt dabei an dem Holzgeländer, als wenn er abstaube.

Wenn man sich ihm gegenüberstellt, nestelt er an den Rock- und Mantelknöpfen herum, fährt über die Rockärmel oder tupft gegen die Stirne. Im Garten läuft er an der Hauswand auf und ab, ersteigt die Veranda, läuft wieder zurück, ist dauernd in Bewegung. Ab und zu bleibt er stehen, dreht sich ein paarmal herum, und geht dann erst weiter. Während des Gehens macht er fortwährende Bewegungen mit der rechten Hand: der Zeigefinger wird gegen die Innenfläche des Daumengliedes gedrückt und dann der Daumen plötzlich weggezogen. Mitunter kommen auch Geldzählbewegungen an beiden Händen zustande. Die Stimmung ist meist euphorisch, schlägt aber öfter ins Gegenteil um, dann erklärt er, er müsse sterben, man wolle ihn umbringen u. a. m.

12. 7. 1924. Unruhe immer gleich, läuft den ganzen Tag umher. Beim Gehen stößt er nie an, geht auch durch enge Türöffnungen hindurch ohne anzustoßen, weicht Gegenständen und Personen aus. Kennt die einzelnen Personen voneinander. Schimpft über Patient S. als Lausbuben, begrüßt die Ärzte als Herr Geheimrat. Geht man an ihm vorbei, so blickt er den Betreffenden regelmäßig an, während es andererseits kaum gelingt, ihn auf besondere Aufforderung einen Gegenstand fixieren zu lassen

Kommt jetzt in das Untersuchungszimmer, wird aufgefordert, sich auf einen Stuhl zu setzen. Blickt hin und her, erblickt zufällig den Heizkasten und fragt: „Dahin?“. Findet trotz mehrmaliger Aufforderung den Stuhl nicht. Dann setzt er sich doch plötzlich auf diesen, ohne daß vorher an seiner Miene zu erkennen war, daß er den Stuhl gesehen hätte.

Sitzt jetzt da, wobei die Augen ohne zu konvergieren unregelmäßig hin- und hergehen, den Blick immer ins Unendliche gerichtet. Dann starrt er wieder eine ganze Zeit in der gleichen Richtung vor sich hin.

Sprache: Patient spricht ohne Aufforderung viel, echolaliert sehr stark. Sprachverständnis: (Zeigen Sie die Zunge) richtig. Läßt die Zunge dauernd heraus gestreckt hängen. Zieht sie erst auf Aufforderung zurück. (Machen Sie die Augen

zu!) richtig. (Heben Sie einmal die rechte Hand!) richtig. (Zeigen Sie Ihre Nase?) Wiederholt erst 2 mal „Nase“, dann richtig. (Wo haben Sie denn Ihr Knie?). Wiederholt erst „Knie“, dann richtig. (Wo ist Ihre Weste?) „Die Weste, die Weste, das ist also nicht für richtig, was man nur auf alles, also wie soll man das machen? Wie heißt das weiter, weiter geht das, ich will einmal, will einmal, ich will einmal hören, und der oder der, und so weiter, sonst etwas. (Zeigen Sie einmal Ihre Weste?) Faßt an seinen Kopf, „glaube, hier oben, hier oben drauf“, wiederholt.“ (Wo ist der Rock?) richtig. (Wo sind die Stiefel?) wiederholt „die Stiefel“, fragt „wo sind sie denn“ findet sie aber nicht. (Wo haben Sie denn Ihren Schnurrbart?) „Da hab ich einen, wo ist er denn? Der kommt hier raus.“ zeigt auf seinen Oberschenkel.

Nachsprechen: Wie aus dem Echolalieren hervorgeht, sehr gut.

Reihensprechen. Zählen! — 1, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 9, 10, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, zählt nicht weiter, klopft dafür auf seine Knie. Alphabet. — sagt er bis großes F.“ (Vater unser!) — Vater unser, ja, ja, nichts weiter. Festgemauert in der Erde steht — steht immer was denn? nichts weiter zu antworten.

Singen: (Ich hatt einen Kameraden;) Singt die ersten Worte mit Text, dann weiter ohne Text. Melodie richtig. (Können sie die Worte nicht singen?) ist nicht zu veranlassen, mit Worten zu singen. (Deutschland, Deutschland über alles!) singt die ersten Worte mit Text, alles übrige ohne Worte, Melodie richtig, Einzeltöne werden richtig nachgesungen.

Sehfunktion. Es wird ihm ein Bleistift vorgehalten. Er sieht vorbei, findet ihn nicht. Auch bei der Annäherung an das Auge keine Blinzelreflexe. Kann ihn nicht finden. Es wird ihm so an die Hand gehalten, daß er den Ort fühle, ohne daß er es abtasten kann, sieht trotzdem nicht hin, sagt, „es ist gar nichts“. Auf Frage, ob es ein Kirchturm sei „Ist ganz und gar nicht“; auf Frage (ist es ein Bleistift) „So ein Ding“, bejaht es ungefähr, aber nicht sicher. Wasserglas. — Sieht es, greift danach. Sieht erst in der Richtung, greift aber dann an der haltenden Hand des Arztes herum, ist nicht zum Benennen zu bringen. Benennt es nicht, hat gestern aber z. B. eine Uhr richtig benannt, nachdem er sie gesehen hatte.

Abtasten von Gegenständen. Sicherheitsnadel. — „Das ist ein Zwick“ hängt sie dem Arzt auf die Brust „Hier hängt es“. Ist nicht zum Benennen zu bringen. Schlüssel — „Ist immer was? Ich muß jetzt überhaupt immer fort, was ist das (Ist es ein Apfel?) dann würde ich ihn gleich essen? (Ist es ein Schlüssel?) ja, ja.

Gesichtsfeldprüfung. Im Dunkeln mit der Lampe: Es scheint, daß er nach rechts hin besser sieht, wie nach links. Ist nicht zu veranlassen, nach dem Licht zu greifen. Auch wenn er einmal darauf hinsieht, greift er nicht danach. Kommt man von links her mit der Lampe, so erfolgt eigentlich nie eine Augenbewegung auf das Licht zu. Behauptet, das Licht zu sehen, wenn es gar nicht brennt. Hält man die Lampe gerade vor ihn und steckt sie dann an, so erfolgt regelmäßig eine Fixation, während bei Beleuchtung von den Seiten her keine Fixation erfolgt.

Körperlich. Starke Steifigkeit in beiden Armen, links mehr als rechts. Rohe Kraft nicht gestört, keine Paresen, auch motorische Hirnnerven frei.

1. 4. 1925. Benehmen im allgemeinen unverändert. Läuft den ganzen Tag den Korridor auf und ab, vermeidet dabei alle Hindernisse, stößt nie an, geht geschickt durch eine Gruppe von Menschen hindurch, bleibt vor jemand stehen, nestelt an dessen Anzug herum. *Dauernd einförmige Iterativbewegungen der Finger wie früher.* Starker Redefluß, paraphasisch verstümmelte Worte, dazwischen auch richtige ganze Worte und richtig zusammengestellte Sätze. Echohalie. Auf Anruf sieht Patient Referenten an. Ruft laut: „Ja, ich bin ja schon da . . . ja, ja, ja, ja . . .“ (Wie geht's?) ganz gut. (Wünsche?) „könnt ich nicht sagen, ja, ja, ja . . . (Wer ich?) „Ja, ja, ja, ei, ja, ja . . .“

Sprachverständnis. (An die Nase greifen!) an die Nase. (Fährt mit der Hand über das Gesicht, wischt an der Nase herum). (Zunge herausstrecken!) „Ich hab keine mehr, hier stecken ja, (deutet auf den Tisch). (Hand hoch heben) Hand hoch. (Macht Bewegungen mit der Hand, hebt sie nicht hoch.) (Mund auf!) „eine, ein, meine, meine, meine, deine, meine... ja, ja... Wiederholt bei Fragen alles iterierend, ohne der Aufforderung nachzukommen.

6. 9. 1925. *Exitus letalis.*

Sektion (10 Stunden nach dem Tode). Gehirn atrophisch, besonders im Bereich des Stirnhirns, keine deutliche Sklerose der Gefäße, Hirngewicht 1190 g. Sonst bronchopneumonische Herdchen in beiden Unterlappen, alte Pleuraschwarten beiderseits, Arteriosklerose der Nieren.

Bei dem zweiten Kranken machten sich anfangs der 50er Jahre amnestische Störungen bemerkbar; erst einige Jahre später wurde nach einem apoplektischen Insult mit darauffolgender gereizt-paranoischer Erregung seine Klinikaufnahme notwendig. Auf der Krankenabteilung fiel er durch seine ständige Unruhe auf, durch welche er, nach Schilderung seiner Anghörigen, auch zu Hause schon lästig geworden war. Der lebhafte Rededrang war sehr einförmig. Anfangs kehrten einzelne Redensarten immer wieder, später wurden Worte iteriert und logokloniert. Sprachverständnis und Nachsprechen ganz gut, jedoch wurden häufig Paraphasien geliefert. Durch zahlreiche Prüfungen der optischen Funktionen konnte eine doppelseitige Hemianopsie nicht einwandfrei festgestellt werden, es besteht die Möglichkeit, daß der Ausfall der optischen Leistungen durch eine hochgradige optische Aufmerksamkeitsstörung zu erklären wäre. Außer geringem Rigor und Haltungsverharren waren keine neurologischen Ausfallserscheinungen nachweisbar. Krankheitsdauer bis zum Tode 5—6 Jahre.

Fall 3. Berta D. geboren 5. 6. 1866. Die bei der Aufnahme 60 jährige Patientin war früher nie besonders krank, auch in ihrer Familie sollen keine Nervenkrankheiten vorgekommen sein. Seit 2 Jahren machte sich ein starker geistiger Rückgang bemerkbar, sie wurde vergeßlich, fand sich in ihrem Haushalt nicht mehr zurecht und wurde mit ihren täglichen Verrichtungen nicht mehr fertig.

Bei der *Aufnahme am 26. 1. 1927* war sie anfangs noch ganz geordnet, gab über ihre Familie und sich selbst lediglich Auskunft. Sie bot ein stark amnestisches Zustandsbild, die Wortfindung war sehr gestört, gelegentlich Paraphasien. Im körperlichen Befund wurden keine krankhaften Abweichungen festgestellt.

Schon recht bald machte sich eine ängstliche Unruhe bemerkbar, bei Annäherung fuhr sie erschreckt zurück, gleichsam als ob sie den Arzt verkenne und sich vor ihm fürchte. Sie saß den ganzen Tag im Bett und machte sich an ihrem Bettzeug zu schaffen. Sie deckte sich zu und wieder auf, legte sich hin, wälzte sich herum, zog das Bett ab und faltete das Bettzeug zusammen (vgl. Abb. 2). Dabei jammerte sie ständig: „Ach Gott, ach Gott“. Starke Wortfindungsstörung und Störung des Sprachverständnisses, ideokinetische Apraxie.

Schon sehr bald wurde die Bewegungsunruhe primitiver, sie wickelte iterativ das abgezogene Bettzeug zusammen, zerrte an der Bettdecke herum und griff an ihrem Körper herum. Auch während der Unterhaltung und der experimentellen Untersuchung hörte sie nicht mit diesen Bewegungen auf. Nach Skopolamin-gaben läßt die motorische Unruhe etwas nach, unter Lächeln gibt sie jetzt iterativ einzelne Worte von sich „ja, ja, oder gut, gut“. Nach Weglassen des Mittels wird

die Bewegungsunruhe wieder stärker, sie wickelt, kratzt und reibt dauernd an ihrem Bettzeug und Körper herum, dabei begrüßt sie ihrem sehr labilen Affekt entsprechend den hinzutretenden Arzt weinend oder lachend, spricht jetzt ganz agrammatisch. Beim Spontansprechen werden sinnlose Worte und Satzbruchstücke und Reste stehender Redewendungen iterativ wiederholt.

26. 6. 27. Exitus nach Operation wegen Ulcus ventriculi. Sektion (pathologisches Institut): Gehirn 1200 g, auffallend weite Ventrikel, leichte Höckerung

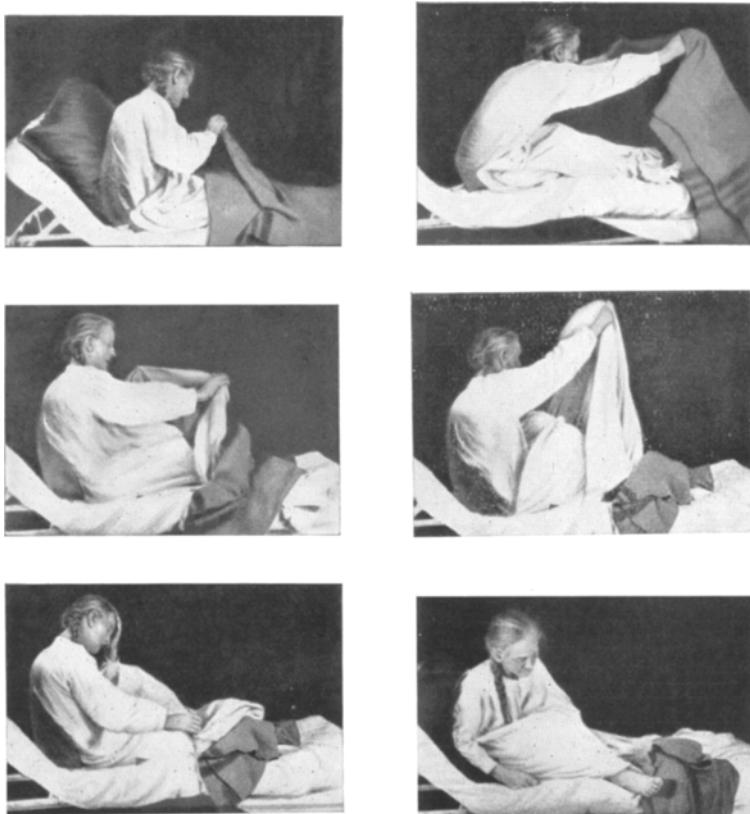


Abb. 2. Ausschnitte aus Filmaufnahmen. Beschäftigungsunruhe (Fall 3, Berta D.)

des N. caudatus. Substanz derb. Körperlich: Konfluente Bronchopneumonien in beiden Unterlappen, Atheromatose der Aorta, Resektion des Antrum pylori nach Billroth II. Braune Atrophie der Leber, des Herzens, Atrophie der Milz.

Die dritte Kranke wurde im 58. Lebensjahr durch amnestische Erscheinungen auffällig. Später stellte sich eine ängstliche Erregung ein, an deren organischem Charakter nicht zu zweifeln war. Der einförmige Rededrang mit iterativen Wiederholungen und die Beschäftigungsunruhe, die durch die Filmausschnitte (Abb. 2) illustriert wird,

ähneln sehr dem Verhalten der ersten Kranken. Auch apraktische Erscheinungen, Wortfindungsstörungen und Störungen des Sprachverständnisses, sowie gelegentliche Paraphasien wurden immer deutlicher.

Die früher als kennzeichnend für die *Alzheimersche* Krankheit bezeichneten Erscheinungen (amnestische Störungen, Herdstörungen, schnell fortschreitende Verblödung) sind allen 3 Fällen gemeinsam. Allein der Fall B. ist durch das Hinzutreten eines apoplektischen Insultes kompliziert, der auf eine nebenherlaufende Arteriosklerose zu beziehen ist und keine klinisch abgrenzbaren Erscheinungen hinterlassen hat.

In allen drei Fällen konnte die Entwicklung der *motorischen Störungen* während des Klinikaufenthaltes deutlich beobachtet werden, nur der Fall 2 zeigte sie schon kurze Zeit vor seiner Aufnahme. Anfangs erinnert die motorische Erregung an eine delirante Bewegungsunruhe. Die Kranken machen sich an ihrem Bettzeug, an den Möbeln oder an sonstigen Gegenständen zu schaffen und erwecken den Eindruck, als ob sie sich mit etwas beschäftigten. Es sieht aus, als ob sie putzen, nähen, waschen und umräumen wollten, oder die Kranken laufen umher, wie wenn sie sich fleißig betätigten, etwas herumtragen oder ordnen wollten. Dabei kommen die Kranken einförmig auf dieselben Handlungen zurück. Schon in diesem ersten Stadium bestehen wesentliche Unterschiede gegenüber der deliranten Unruhe. Einmal ist die Bewußtseinstrübung nicht besonders stark, Anregungen irgendwelcher Art werden bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit ganz gut aufgefaßt und verwertet. Die Kranken leben nicht wie die Deliranten in einer anderen Welt, vielmehr laufen ihre Handlungen mehr rein motorisch, mechanisch ab, ohne daß die Kranken den Zusammenhang mit der wirklichen Umgebung ganz aufzugeben. Sie unterhalten sich z. B., soweit möglich, mit dem herantretenden Arzt, ohne mit ihren Bewegungen aufzuhören, besprechen mit ihm irgend etwas, einen Besuch oder ihre Entlassung und fahren dabei doch fort, herumzusuchen und die Wäsche zu packen.

Deutlich tritt diese Mechanisierung der Bewegungsunruhe in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung in Erscheinung. Die Unruhe wird dabei immer einfacher und einförmiger, ganz primitive Greif-, Zupf- und Wischbewegungen werden iterativ wiederholt, später beherrschen stereotype einfache Gliederbewegungen (Kauen und Schnappen der Kiefer, Hin- und Herrücken des Körpers), die ebenfalls iteriert werden, das Zustandsbild. Infolge des Fortschreitens der apraktischen Störungen treten auch ganz eigenartige, iterativ wiederholte Bewegungszusammensetzungen in Erscheinung. Rein beschreibend haben *Kleist* und *Herz* diese Unruhe als „*iterative Beschäftigungsunruhe*“ bezeichnet.

Analog dieser Abänderung des allgemeinen motorischen Verhaltens finden sich eigentümliche *Störungen der Sprache*, deren extremster Grad als Logoklonien schon lange bekannt ist. Schon sehr früh macht sich eine sprachliche Erregung bemerkbar, die Patienten reden sehr viel,

meist wiederholen sie einzelne Gedanken in kaum veränderter Form, sie beschäftigen sich mit denselben Inhalten. Später werden die sprachlichen Äußerungen immer einförmiger und stereotyper, wofür das folgende Stenogramm ein anschauliches Beispiel ist.

„Wissen Sie was, wenn Sie mal was geheiratet 102 haben, ja, ja, die freuen sich schon, die 102 haben. Die Kinderchen 102 haben, 3×2 haben, damals die Kinder, die Kinder freuen sich schon. Die Kinder, das ist schon gut . . . und das Kind vorüber nicht mehr wie 102 hab ich und das ist 102 und das ist 102 und die Kinder wissen Sie schon 2, die Kinder 2, Sie wissen schon die Kinder 2. Ich kenn schon die Kinder 2 Kinder ganz gut, manchmal genau, die Kinder sehr gut. Jetzt geben sie 2 die Kinder, die Kinder . . . Wenn die Kinder 2 haben, sich dabei halten, sagt man schon die Kinder in 2, sucht man schon gleich die 2. Da haben sie schon die 2 Kinder, was ist? Was haben sie, die 2 haben? Das ist nicht für Heiden ausgeschlossen, dann sucht man gleich die Fahr haben, sucht man schon gleich die 2 . . . Sie können schon auch die 2 haben, die 2 Kinder, das hätten sie schon geguckt, die 2 haben, die Kinder haben sie schon sehr fremd, sie haben doch keine Kinder, wo sie etwas aufgeschrieben. Es ist ja nicht Kinder, es ist nicht Kinder wie Kinder da es halten mehr wie 2 verhalten $2\frac{1}{2}$ und wenn sie 2 haben, dann vergelt sie, was sie 2 haben.“

Dabei war schon die Störung der Rede durch die Iterationsneigung bemerkbar, die so stark in Erscheinung treten kann, daß nur noch einzelne Worte und Silben, ja schließlich sinnlose Lautzusammensetzungen iterativ wiederholt werden¹. Schließlich bestehen noch, unterstützt durch das Fortschreiten aphasischer Störungen ganz unverständliche sprachliche Gebilde, bei denen auch paraphasisch verstümmelte Worte verbigeriert werden oder innerhalb der einzelnen Worte Silben und Laute iterativ wiederholt werden (sog. Logoklonie).

Die Erweiterung der Symptomatologie und der Hinweis auf die mit solcher Regelmäßigkeit zu beobachtenden motorischen Erscheinungen bei der *Alzheimerschen Krankheit* scheinen uns für die klinische Abtrennung dieser Krankheit von Wichtigkeit zu sein. Besonders von *Bleuler* wird die Sonderstellung der *Alzheimerschen Krankheit* bestritten und die Ansicht vertreten, daß sie nicht von der *Fischerschen Drusenkrankheit* abzutrennen sei. Nun schließen die Bilder, die *Fischer* als presbyophrene Demenz beschrieben hat, das der *Alzheimerschen Krankheit* in sich ein; jedoch ist deren Symptomatologie so vielseitig und umfassend, daß man sie nur als eine Krankheitsgruppe ansehen kann, aus der sich noch klinisch verschiedene und anatomisch wohl umschriebene Krankheitsbilder sondern und umreißen lassen, wenn auch das Vorkommen von Übergangsfällen nicht bestritten wird.

Wenn wir die Meinung vertreten, daß die oben beschriebenen motorischen Störungen als relativ kennzeichnendes Symptom für die *Alzheimer-sche Krankheit* angesehen werden können, glauben wir natürlich nicht, daß diese Erscheinungen allein von dem Prozeß der *Alzheimerschen*

¹ Fall Ba.: „da kann nur das doch net dazu ja, ja, ja, ei ei jei jei no do nur dazu .“

Krankheit ausgelöst werden. Insbesondere bei senilen Abbauprozessen können Erregungen auftreten, die kaum von der iterativen Beschäftigungsunruhe der *Alzheimerschen* Krankheit abzutrennen sind. Die motorischen Störungen sollen somit keineswegs als pathognomonisches Symptom für die *Alzheimersche* Krankheit hingestellt werden; nur wie das Auftreten bestimmter psychomotorischer Erscheinungen unter gewissen Begleitumständen auf das Vorliegen eines schizophrenen Prozesses (Katatonie) hindeutet, so können die geschilderten motorischen Unruheerscheinungen das Vorliegen einer *Alzheimerschen* Krankheit wahrscheinlich machen. Zur Sicherung der Diagnose gehören selbstverständlich auch die früher schon in den Vordergrund gestellten Störungen.

II. Pathologische Anatomie.

Die Verarbeitung der Gehirne geschah folgendermaßen: Nach medianer Teilung wurde die rechte Hemisphäre in Formol, die linke in Alkohol fixiert. Aus der Rinde wurden mindestens 10 Brodmannsche Felder mit allen in Betracht kommenden Methoden untersucht, der Hirnstamm wurde links in vollständigen Serien nach Nißl gefärbt, rechts wurden zahlreiche Gefrierschnitte aus den verschiedensten Höhen untersucht.

Die Befunde, die in den wesentlichsten Punkten übereinstimmten, sind kurz folgende: Die Pia ist durchweg mehr oder weniger stark bindegewebig verdickt. Die *Hirnrinde* aller drei Fälle zeigt zahlreiche Plaques, besonders gehäuft in den Windungstälern und an einzelnen Stellen der 2. und oberen 3. Schicht, ferner ausgedehnte Fibrillenverklumpungen der Ganglienzellen. Im Nißlbild lässt sich ein grober Ausfall der Ganglienzellen aller Schichten nachweisen, in der 3. Schicht deutlich stärker als in den übrigen. Neben der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung bestehen noch Ganglienzellerkrankungen anderer Art (Schrumpfungen, Pigmentatrophien); außerdem sind ungeheure Fettansammlungen in den Ganglienzellen der Glia und den Gefäßen vorhanden. Die vorwiegend faserige Gliawucherung geht dem Ganglienzellausfall und besonders der Plaquesanhäufung parallel, nur an Stellen besonders zahlreicher Plaques sind *große Fasern* vorhanden. An den Gefäßen bestehen mäßig starke regressive Veränderungen. Die Markscheiden der Rinde zeigen im 1. Fall einen erheblichen diffusen Schwund, die Radii sind verschmälert und an Zahl verringert, der Grundfaserfilz aufgehellt, die Horizontalfaserung der 1. und 2. Schicht zwar gelichtet, aber besser erhalten als die Fasern der tieferen Schichten. Dieses relativ gute Erhaltensein der oberen Schichten tritt im 2. Fall deutlicher, am schönsten aber im 3. Fall hervor, in dem der Grundfaserfilz in schwerer Weise gelichtet erscheint, bei verschmälerten, aber an Zahl nicht sicher vermindernden Radii und auffallend gut erhaltener 1. und 2. Schicht. Im tiefen Mark des 1. Falles finden sich einzelne vascular bedingte Aufhellungen, in den Gefäßen

dieser Stellen liegen zahlreiche Fettkörnchenzellen; außerdem ist in allen Fällen (besonders bei 1.) das subcorticale Mark diffus verschmälert. Die Erkrankung ist bei den Fällen 1 und 3 in der Temporalrinde, bei 2 im Stirnhirn am ausgeprägtesten; der 2. Fall zeigt außerdem eine erheblich veränderte Calcarina.

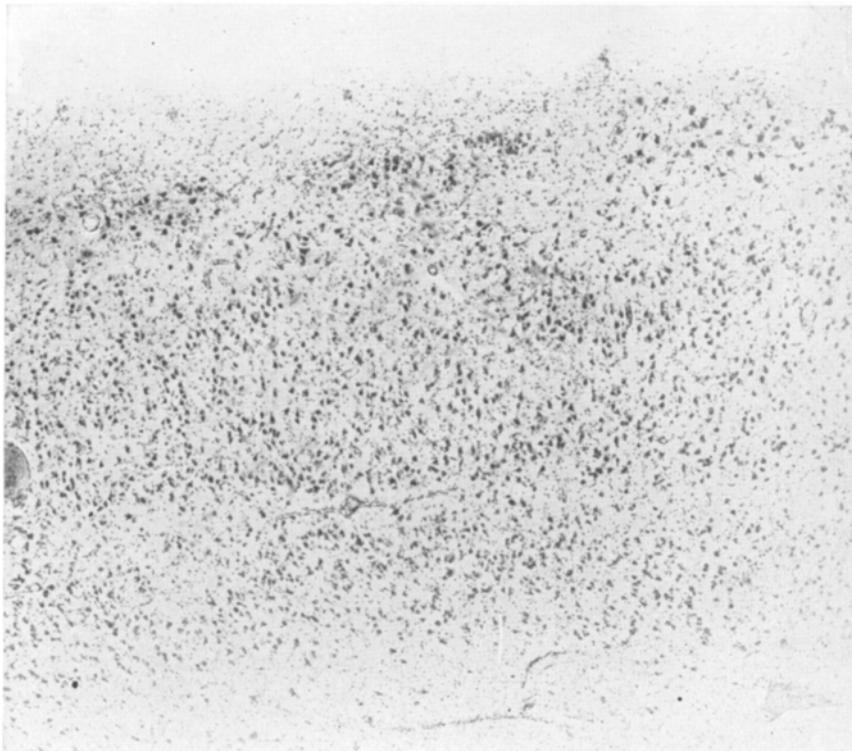


Abb. 3. Normales Bild aus der Area entorhinalis (e 10 nach Rose). Ungefähr identisch den späteren pathologischen Abbildungen, genaue Identifikation der pathologischen Abbildungen nicht möglich. Mikrophot. 40 fache Vergr.

Der *Allocortex* der *Ammonshorngegend* bedarf gesonderter Begründung; zugrundegelegt wird ihr die auf phylogenetischer Grundlage ruhende Einteilung dieser Gegend von Rose. Die *Fascia dentata* ist überall wohl erhalten. In den Feldern h 1—5 findet sich eine diffuse Ganglienzellichtung, einzelne frischere *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen, einzelne Fibrillenschatten, hier und da Plaques und eine deutliche Gliose der *Lamina zonalis*. Im *Subiculum* liegen besonders im 3. Fall außerordentlich viele Plaques und Fibrillenveränderungen, in den anderen Fällen ist es eher besser erhalten als die Felder. Die *Area entorhinalis* zeichnet sich durch eine fast komplette Degeneration der Ganglienzellen

in der 2. Schicht aus, die durchweg auf den *Alzheimerschen Fibrillenveränderungen* beruht. Überhaupt erscheint die Lamina princ. externa bei den Fällen 1 und 2 durch Zellausfälle aufs äußerste gelichtet (Abb. 3 u. 4), während die Lamina princ. intern. relativ wenig betroffen ist. Es besteht

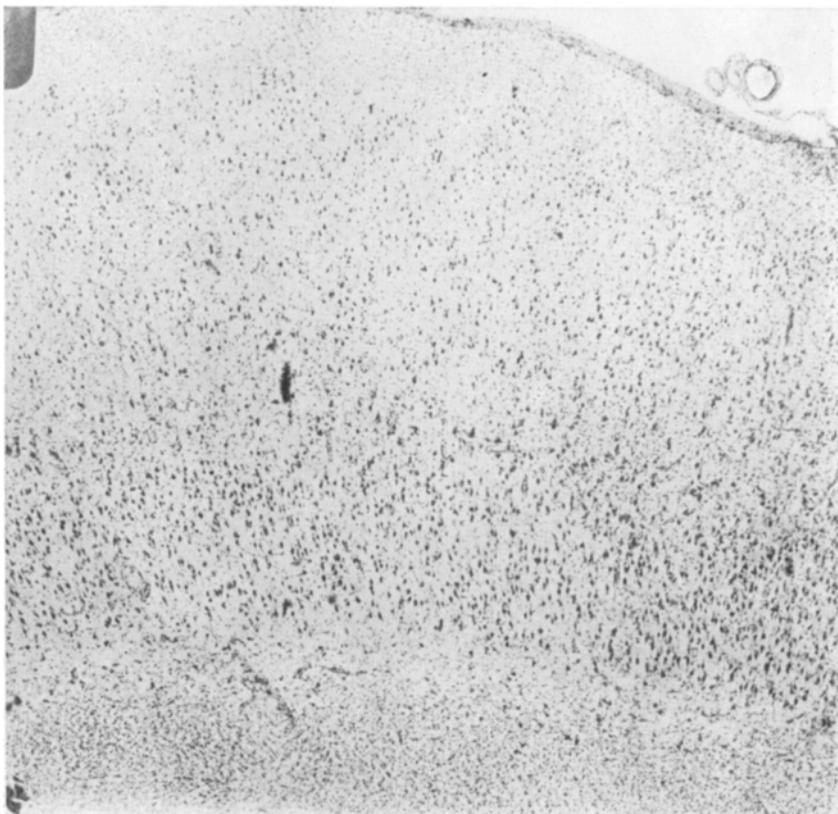


Abb. 4. Area entorhinalis. Totale Degeneration der Ganglionzellen in der 2. Schicht. Schwerer Ausfall in der Lam. princ. ext. Geringe Gliose. Mikrophot. 40fache Vergr. Fall 1. Bezeichnungen nach Rose.

eine faserige Gliose mäßigen Umfangs. Im 3. Fall ist das Überwiegen der Erkrankung in der Lamina princ. externa nicht so ausgesprochen, hier besteht vor allem eine ungeheure diffuse faserige Gliose, die eine Lamina dissecans fast nicht mehr abgrenzen lässt (Abb. 5). Unterschiede der Erkrankung in den verschiedenen, von Rose abgegrenzten Unterfeldern, soweit diese überhaupt noch identifizierbar sind, habe ich nicht auffinden können. Das Markscheidenbild des Allocortex zeigt diffuse Lichtung des breiten äußeren Markstreifens und der inneren Schichten. Aufs schwerste

durch Plaques und Fibrillenverklumpungen verändert ist der *Nucleus amygdalae*.

Im *Caudatum* fand sich in allen 3 Fällen eine schwere, offenbar ausschließlich durch Fibrillenverklumpung verursachte Degeneration der großen Ganglienzellen: in den ersten beiden Fällen ist etwa ein Drittel

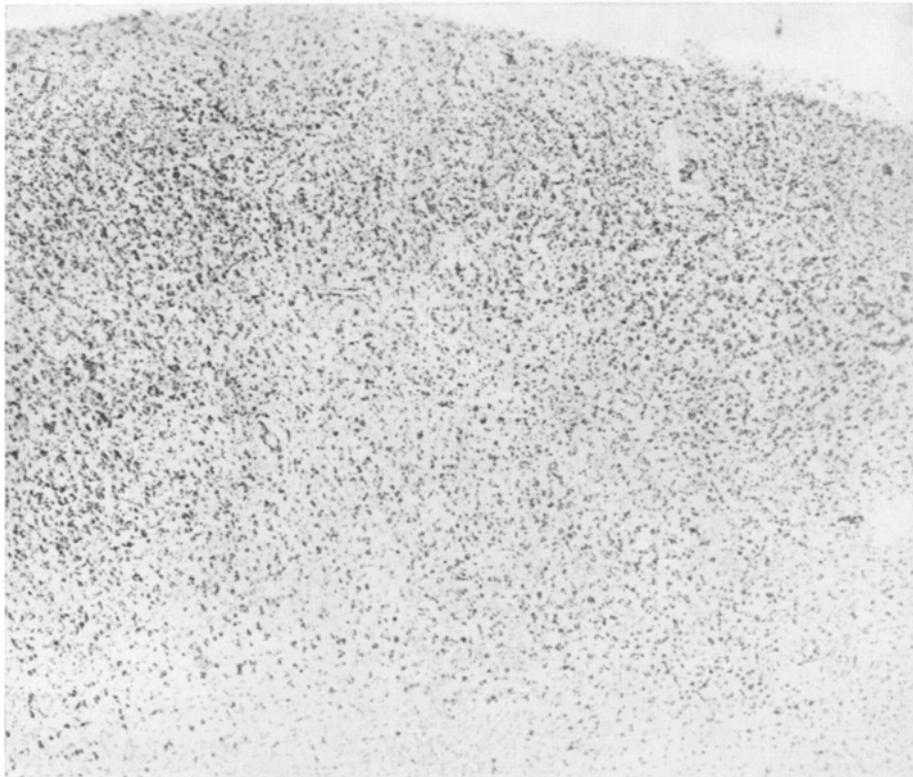


Abb. 5. Area entorhinalis. Totale Degeneration der Ganglienzellen in der 2. Schicht, Ausfall und Gliose in der Lam. princ. ext. stärker als in der int. Mikrophot. 40fache Vergr. Fall 3.

ganz ausgefallen (Abb. 6), ein weiteres Drittel ist mehr oder weniger schwer erkrankt, der Rest gut erhalten. Im *Putamen* ist in den ersten beiden Fällen ein Ausfall großer Zellen nur in seinen allervordersten Teilen sicher, bereits lange vor der Entwicklung des *Pallidums* sind nur noch vereinzelte Fibrillenverklumpungen an ihnen nachweisbar. Im 3. Fall ist die Zahl der ausgefallenen großen *Caudatumzellen* etwas größer, etwa die Hälfte der normalerweise vorhandenen ist verschwunden, außerdem sind im *Putamen* etwa bis zur Gegend der Teilung des *Pallidums* in ein inneres und ein äußeres Glied die großen Zellen ebenfalls etwa um

ein Viertel vermindert. In den caudaleren Partien des Putamens ist die Anzahl der großen Zellen eine annähernd normale, dagegen weist hier gut die Hälfte von ihnen mehr oder weniger stark verklumpte Fibrillen auf. Die kleinen Zellen führen, ebenso wie die Glia, in allen 3 Fällen ziemlich viel Lipoidstoffe. Beide graue Massen besitzen eine deutliche perivaskuläre Gliose, auch diffus im Gewebe liegen einzelne faserige Astrocyten. Außerdem besteht im 1. Fall ein leichter Schwund des Caudatumgrundgewebes, dessen Genese sich histologisch nicht



Abb. 6. Fall 1. Verminderung der großen Zellen und Schwund des Grundgewebes. Mikrophot.

sicherstellen lässt, das Caudatum des 2. Falles enthält deutliche vasculäre Verödungen. Die Markscheidenbilder der genannten Gegenden, abgesehen von den vasculären Verödungen, sind ohne sicher krankhaften Befund.

Schon auf den Markscheidenbildern des *Thalamus* ist eine deutliche Einsenkung des lateralen oberen und eine Aufhellung und Verkleinerung des medialen Kerngebietes sichtbar (Abb. 7 u. 8). Eine ausgeprägte — normalerweise nur angedeutete — Einziehung liegt in der Gegend von mv. Zellpräparate ergeben in den genannten Gegenden einen ausgesprochenen Ganglienzellausfall, in den lateralen oberen Kernen geringer, sehr stark im medialen und medioventralen Kern nebst einer ausgeprägten vorwiegend faserigen Gliose. Wiederum ist der Ganglienzellausfall vorwiegend durch die *Alzheimersche Fibrillenveränderung*



Abb. 7. Normaler Thalamus vor Beginn der Brücke.

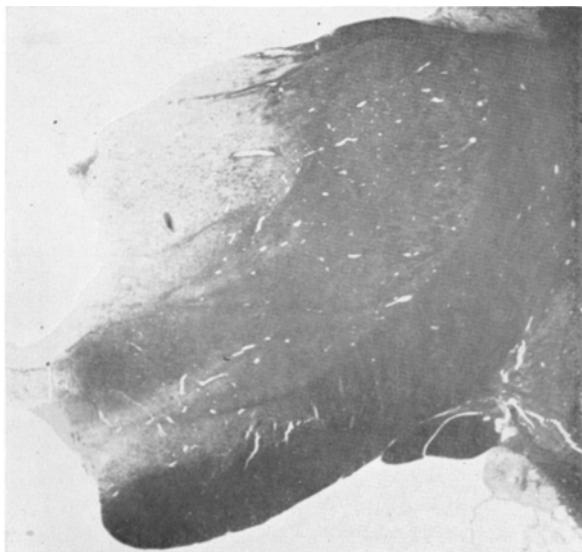


Abb. 8. Fall 1. Thalamus derselben Stelle wie 7. Verkleinerung besonders des medialen und medioventralen Kerns, in geringerem Grade der oberen lateralen Kerne.

bedingt, wie zahlreiche Fibrillenschatten beweisen, auch Pigmentatrophien und Schrumpfungen anderer Art mögen eine gewisse Rolle spielen. Schwer von der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung befallen sind ferner

die Zellen des Kerns der inneren Lamelle mit seinen basalen und caudalen Verdichtungen, dem Nucl. perifascicul. und Nucl. limitans. Endlich weist auch der vordere Kern eine Verminderung seiner Ganglienzellzahl und eine deutliche Gliose auf. Diese Veränderungen sind durch den ganzen Thalamus hindurch zu verfolgen, im *Pulvinar* ist ihre Intensität freilich wesentlich geringer.

Auch die Komplexe der großen Zellen in den *vegetativen Kerngebieten* sind in erheblichem Grade von der Alzheimerschen Fibrillenerkrankung

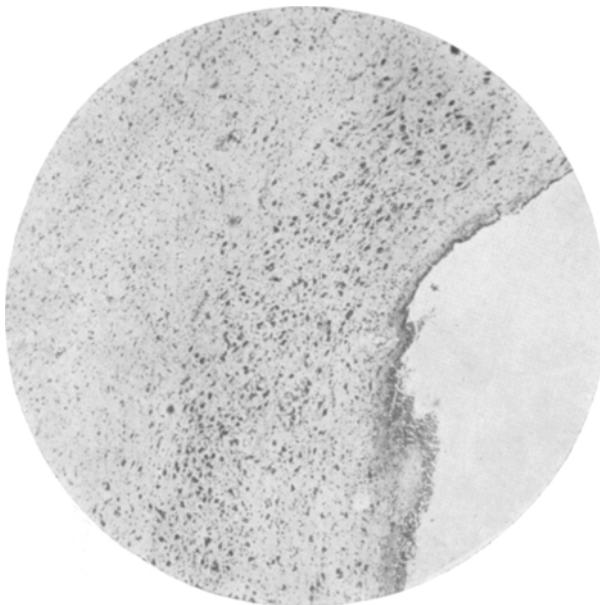


Abb. 9. Normaler Nucl. paraventricularis.

befallen, während die kleinen Zellen zwar viel Lipoidstoffe führen, aber nicht schwerer degeneriert erscheinen. Schwer ist in allen 3 Fällen der Nucl. mamilloinfundibularis erkrankt, in ihm liegen zahlreiche Fibrillschatten, auch die Nucl. Tuberis und pallidoinfund. (*Greving*) und — wenigstens in den Fällen 1. und 2. — der Nucl. periventricularis (Abb. 9 und 10) sind von dem Prozeß stark ergriffen und an Ganglienzellzahl sichtlich reduziert. Nur im 3. Fall ist der letztgenannte Kern fast intakt, auch die Erkrankung der anderen Kerne deutlich geringer. Diese Erkrankung großer Zellkomplexe in den vegetativen grauen Massen erstreckt sich durch die Brücke bis hinab zur Medulla oblongata und zum dorsalen Vaguskern. In der Vierhügelgegend sind es die als Nucl. dorsalis raphes und Nucl. centralis superior bezeichneten Zellgebiete, in denen zahlreiche Fibrillschatten liegen; ferner finden sich solche im Loc. coeruleus, in

der Medulla ferner im Nucl. eminentiae lateralis. Der dorsale Vaguskern selbst erscheint in den Fällen 1 und 2 deutlich ärmer an Ganglienzellen mit entsprechender faseriger Gliose, im 3. Fall enthält er nur einzelne Fibrillenschatten.

Weiterhin ist schwer an *Alzheimerscher* Fibrillenveränderung der Nucl. Substantiae innominatae erkrankt, in allen seinen Ebenen finden sich zahllose Fibrillenschatten mit einer recht erheblichen faserigen Gliawucherung. Auch das Corpus mamillare, die Zona incerta des

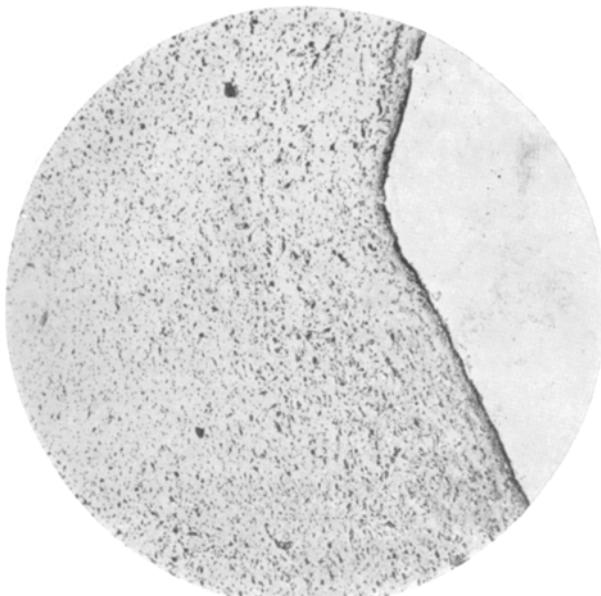


Abb. 10. Fall 1. Nucl. paraventricularis. Ausfall an Ganglienzellen in seinem hinteren Drittel.
Vermehrung der Glia. Mikrophot.

Hypothalamus und die über den Pes pedunculi sich im Bereich der — übrigens außer erheblicher Lipoidanhäufung intakten — Corpora geniculata sich legende reticuläre Formation, endlich der Nucl. ambiguus der Medulla des 1. Falles weisen zahlreiche Fibrillenkäuel auf. Auch einzelne Zellen des *Darkschewitschschen* Kernes sind befallen.

In allen anderen Kerngebieten des Thalamus, im Hypothalamus, Pallidum, Brücke, Medulla, Kleinhirn enthalten Ganglienzellen und Glia nur erhebliche Mengen von Lipoidstoffen, höchstens einzelne Zellatrophien, so besonders das Corpus Luysii des 2. Falles. Plaques haben sich vereinzelt im Putamen, zentralen Höhlengrau, Corpus mamillare, Thalamus (besonders in den Kernen va, val, a, ma und lb1), im 3. Fall auch in dem Kern des hinteren Vierhügels nachweisen lassen.

Es muß somit festgestellt werden, daß der typische Prozeß einer *Alzheimerschen Krankheit* nicht nur, wie *Grünthal* jüngst noch meinte, die Hirnrinde ergreift, sondern auch an den subcorticalen Ganglien recht erhebliche Veränderungen zu setzen imstande ist. Es war zu erwarten, wenn auch derartige Befunde in der bisherigen Literatur der *Alzheimerschen Erkrankung* kaum je hervorgehoben wurden, daß Thalamus und Pulvinar angesichts der erheblichen Rindenatrophie sekundäre Schrumpfungserscheinungen aufweisen müßten. Nach den bisherigen Anschauungen (*Niſtl, Bielschowky, C. und O. Vogt, Jakob*) mußte vor allem eine Beteiligung der lateralen oberen und Teile des medialen Kerns angenommen werden. Diese Kerngebiete sind nun auch primär erkrankt, am wenigsten der vordere, die lateralen oberen Kerne in mittlerer Stärke, schwer die medialen Kerngebiete (ma, ma) und der submediale Kern (mv.). Außerdem sind der Kern der inneren Lamelle, der Grenzkern (nl), der parafasciculäre Kern (pf) und im Pulvinar die oberen lateralen und die medialen Teile schwer degeneriert. Ferner sind die großen Ganglienzellen des Caudatums in einer, auch im 3. Falle die entsprechenden Putamenzellen erheblich übersteigenden Weise erkrankt, endlich findet sich eine Degeneration großer, in den vegetativen Zentralstätten gelegener und anderer, in ihrer Zugehörigkeit und ihrer funktionellen Bedeutung noch nicht sicher bestimmter Zellgruppen (Nucl. Subst. innomin., Zona incerta, reticul. Formation über den Pedes pedunc.). Das anatomische Gesamtbild der *Alzheimerschen Krankheit* kann sich also nach diesen Feststellungen weit vielseitiger darstellen, als bisher angenommen wurde.

Die Erkrankung der Hirnrinde ist in den 3 Fällen die für die *Alzheimersche Krankheit* typische, wie sie seit *Alzheimer* und *Perusini* feststeht; näher braucht darauf angesichts der zusammenfassenden Arbeit von *Grünthal* nicht eingegangen zu werden. Hervorgehoben zu werden verdient nur die in der Literatur in dieser Weise nicht erwähnte erheblich stärkere Degeneration der Lam. princ. ext. der Area entorhinalis gegenüber ihrer Lam. princ. interna, besonders bei Fall 1 und 2; eine besondere Affinität der nesterförmig angeordneten großen Ganglienzellen der zweiten Schicht dieses Feldes hebt *Spielmeyer* bereits hervor; auch *Grünthal* macht darauf aufmerksam. Interessant ist ferner die besonders im 3. Fall schön hervortretende stärkere Lichtung des Grundfaserfilzes gegenüber dem Befallensein der Radii und der Einzelfasern. Es ist wohl kein Zufall, daß diese Erscheinung gerade im 3. Fall, der seinem Verlauf nach der frischeste war und den geringsten Grad von Verblödung erreichte, so deutlich hervortrat; wahrscheinlich sind die zarten Fasern des Grundfaserfilzes gegenüber dem Prozeß der *Alzheimerschen Krankheit* am wenigstens widerstandsfähig. Auch die Erkrankung der vegetativen Kerne war im 3. Fall am geringsten ausgebildet, andererseits die großen Ganglienzellen des Caudatums und des Putamens in einer die beiden älteren Fälle deutlich übertreffenden Weise erkrankt.

In der bisherigen Literatur ist von einer Erkrankung der Stammganglien verhältnismäßig wenig erwähnt. Eine Reihe von Autoren haben in einzelnen ihrer Fälle gelegentlich Plaques im Hirnstamm, vor allem im Putamen gesehen (*Alzheimer, Fischer, Freets* und *Donkersloot*), auch *Grünthal* spricht einmal von geringfügiger Beteiligung des Putamens. Nur *Bouman* und *Bok* haben in ihren 10 Fällen neunmal Plaques im Striatum nachweisen können. Ferner erwähnt *Jakob*, daß er in den vier Fällen, die seinerzeit *Lua* beschrieben hatte, ausgesprochene Parenchymdegenerationen im Striatum und Pallidum habe aufzeigen können, die die Veränderungen, wie sie bei den meisten Fällen seniler Demenz anzutreffen seien (*Simchowicz, Oseki*), bei weitem an Stärke übertrüfen. Ferner hat *Stief* in einem seiner Fälle *Alzheimerscher* Krankheit Aufhellung pallidärer Faserungen und Verminderung großer Striatumzellen gefunden, während seine beiden anderen Kranken einen im wesentlichen intakten Hirnstamm aufwiesen. Endlich haben *Visser* und *Frets* im Nucl. Subst. innomin. einer *Alzheimerschen* Krankheit Plaques und Fibrillenveränderungen und *Grünthal* in demselben Kern bei drei Senildementen Plaques gefunden.

Eine Erkrankung von Zellkomplexen im zentralen Höhlengrau, in der Brücke und Medulla, wie in den vorliegenden Fällen, erwähnt die Literatur nirgends; nur *Hilpert* spricht einmal von einer Erkrankung des Nucl. ambiguus. Die Befunde erinnern in manchen Punkten an diejenigen, die *F. H. Lewy* bei seinen Paralysis agitans Kranken erhoben hat und die *Jakob* in 3, *Fünfgeld* in einem Fall teilweise bestätigen konnten. Vergleiche meiner (F.) damaligen, jetzt natürlich etwas abgebläßten Präparate von Paralysis agitans mit denen der *Alzheimerschen* Erkrankung haben Übereinstimmung und Unterschiede gut erkennen lassen, so daß den Darlegungen von *Jakob* durchaus beigestimmt werden muß. Bei beiden Erkrankungen ist z. B. der Nucl. Substant. innomin. und der dorsale Vaguskern erheblich erkrankt, die Art der Erkrankung unterscheidet sich aber insofern, als bei Paralysis agitans die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung seltener anzutreffen ist, während andere Formen der Degeneration, vor allem Verfettung und Abblässung, wesentlich stärker hervortreten. Auch an der Erkrankung der großen Ganglienzellen des Striatums bei Paralysis agitans — hier ist übrigens das Putamen mehr betroffen — beteiligt sich kaum die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung. Außerdem sind, wenigstens in unseren beiden ersten Fällen *Alzheimerscher* Krankheit, die vegetativen Gebiete schwerer und diffuser erkrankt, als dies bei der Paralysis agitans der Fall zu sein pflegt (siehe dazu *Jakob*). Dagegen hat *Stief* in einem Falle seniler Demenz mit starker, durch körperliche Ursachen nicht erkläbarer Abmagerung bei guter Nahrungsaufnahme eine schwere Erkrankung — vor allem *Alzheimersche* Fibrillenveränderung — derselben Kerngebiete im Zwischenhirn gefunden, die auch in den vorliegenden Fällen degeneriert waren.

Übrigens findet sich auch bei anderen diffusen Prozessen, bei der Paralyse (*Rovustow, Stief*, eigene noch nicht veröffentlichte Fälle), bei der Arteriosklerose (*Stief*) gelegentlich eine Erkrankung gerade dieser Hirngebiete, ganz abgesehen von der Encephalitis epidemica, zu deren Prädilektionsstellen die vegetativen Kerngebiete gehören.

III. Analyse der Symptome und hirnpathologische Folgerungen.

Bei der Analyse der iterativen Beschäftigungsunruhe und der Logo-klonie muß berücksichtigt werden, daß einmal eine eigentümliche motorische Erregung (Hyperkinese) besteht und daß diese Hyperkinese die Neigung zur Iteration aufweist. Es liegen somit zwei Grundstörungen vor: ein primärer Drang zu motorischen Entäußerungen und die Neigung zur iterativen Wiederholung.

Ein Eingehen auf den allgemeinen Aufbau motorischer Unruheformen dürfte das Verständnis der hier vorliegenden Störungen erleichtern. *Kleist* trennt von den *psychomotorischen* Hyperkinesen (Pseudospontan- und Pseudoexpressivbewegungen, einfache Gliederbewegungen, Parakinesen, iterative und rhythmische Bewegungen, Hyperkinesen mit Stereotypien) die *psychosensorischen* Unruheformen, „die durch krankhaft gesteigerte Gefühle oder Triebe, Sinnesregungen oder Sensationen veranlaßt werden“ (echte Ausdrucksbewegungen, Zwangsbewegungen, impulsive Handlungen, Kurzschlußreaktionen, Beschäftigungsunruhe u. a.). Bei der Trennung zwischen psychomotorischer und psychosensorischer Hyperkinese wird wohl Aufbau und Form der einzelnen Unruheerscheinungen berücksichtigt, doch sind zum Einteilungsprinzip die die Unruhe auslösenden Momente herangezogen. Rückt man in den Vordergrund der Betrachtung nur den Aufbau der Bewegungsformen, fragt man nach der Art der motorischen Gebilde, aus denen sich die Unruheformen zusammensetzen, dann steht eine Bewegungsunruhe, die von komplizierteren Handlungen und Bewegungen gebildet wird, einer anderen gegenüber, die sich aus ganz einfachen Gliederbewegungen zusammensetzt; zwischen diesen denkbaren Extremen gibt es mannigfaltige Übergänge. Es werden bei dieser Betrachtungsweise bestimmte Zwischenstufen zwischen psychomotorischen und psychosensorischen Unruheformen besser erfaßt, z. B. parakinetisch abgeänderte Ausdrucksbewegungen oder die primitive, automatisierte Beschäftigungsunruhe, bei denen die psychosensorischen Komponenten nicht als alleinige ursächliche Momente wirken, weswegen eine scharfe Trennung zwischen psychomotorischen und psychosensorischen Komponenten nicht möglich ist.

Die Beschäftigungsunruhe wird von *Kleist* zu den psychosensorischen Hyperkinesen gerechnet, weil mit Recht angenommen wird, daß der Antrieb zu jeder Beschäftigung durch irgendwelche aus der Umwelt kommende Reize sensibler oder sensorischer Art oder auf dem Umweg über Überlegungen, die durch diese angeregt werden, oder schließlich

durch Gefühle oder Triebe gegeben wird. Die *Beschäftigungsunruhe* bei der Alzheimerschen Krankheit hat im Beginn des Auftretens der motorischen Unruheerscheinungen die Form einer natürlichen Beschäftigung. Zusammengesetzte Handlungen mit zweckvollen Bewegungen lassen ein Bild entstehen, das nur durch seine Intensität auffällig wird, durch die Tatsache, daß die Kranken dauernd etwas zu tun haben, während der psychisch gesunde Mensch sich nur unter bestimmten Umständen Beschäftigung schafft. Oft ist auch die Art der Beschäftigung auffällig (Abziehen der Kissen, Ausziehen der Kleider) und nur so zu erklären, daß andere Beschäftigungsmöglichkeiten zur Befriedigung des Beschäftigungsdranges fehlen. Da sich die Beschäftigungshandlungen und -bewegungen in ihrem Aufbau nicht von dem Treiben eines gesunden Menschen unterscheiden, kann man von einem Drang zu einer natürlichen Beschäftigung (*natürliche Beschäftigungsunruhe*) sprechen. Im weiteren Verlauf werden jedoch die Handlungen einfacher und primitiver; es werden nur weniger komplizierte Handlungen ausgeführt. Beim Zusammenfalten, Wischen, Streichen oder sonstigen primitiven Handlungen sind jedoch die Kranken ebenfalls „beschäftigt“; ihr ganzes Gehaben, das Mienenspiel und die Haltung zur Umwelt lassen den Eindruck entstehen, als ob sie eine wichtige Aufgabe zu beenden hätten. Das Primitiverwerden der Handlungen könnte durch den Zerfall des Bewegungsaufbaues infolge des Fortschreitens apraktischer Störungen bedingt sein, doch auch bei der Ausführung apraktisch-verstümmelter Handlungen ist meist der Zweck, eine mehr oder minder komplizierte Gesamthandlung auszuführen, noch zu erkennen, wenn diese auch nicht zuwege gebracht wird. Es werden aber in diesem Stadium überhaupt keine komplizierteren Handlungen mehr in Angriff genommen, es besteht eine primitive *Beschäftigungsunruhe*. In weiter vorgeschrittenen Fällen kommen schließlich nur noch ganz zwecklose Teilhandlungen zur Ausführung oder es werden einzelne Gliederbewegungen überhaupt nicht mehr zu Handlungen zusammengesetzt. Nur an dem ganzen Gehaben der Kranken ist diese Unruheform als Beschäftigungsunruhe zu erkennen (*amorphe Beschäftigungsunruhe*). Hierbei ist nur die Form der Bewegungsunruhe berücksichtigt, außerdem ist daneben in jedem Stadium der Beschäftigungsunruhe zu berücksichtigen, daß die Ablauffolge der einzelnen Handlungen gestört ist, daß nämlich nach jeder Einzelhandlung das Fehlen der Hemmungen und Bremsungen das Aufhören verhindert. Hierdurch werden einzelne Handlungen, Teilhandlungen oder später auch einzelne Gliederbewegungen immer wieder erneut in derselben Form ausgeführt (*iteriert*).

Die gleiche analysierende Betrachtungsweise bei den *sprachlichen Störungen* durchzuführen, bereitet deshalb Schwierigkeiten, weil der motorische Sprechapparat viel komplizierter ist und seine Störungen deshalb viel mannigfaltiger sein werden. Außerdem muß bei Betrachtung

der vorhandenen Sprachhyperkinesen, ebenso wie bei den corticalen Störungen des Sprechapparates berücksichtigt werden, daß dieser nicht nur Geräusche, Laute, Silben und Worte entstehen läßt, sondern daß jedes Produkt des Sprechapparates durch musische Komponenten eine eigentümliche Note erhält. Bei Störungen des Sprechaktes können auch Ausfallserscheinungen dieser Funktionen entstehen, z. B. Verzerrung der Betonung eines Wortes, Veränderung der Melodie einzelner Worte innerhalb eines Satzes, oder es können auch alle Sprachäußerungen in singendem Tonfall abgegeben werden (musische Sprachdyskinesien). Seit her wurden allein die parakinetischen Hyperkinesen der Sprache berücksichtigt (*Moutier, Kleist, Merzbach*), abgesehen von den Störungen durch amyostatische Erscheinungen (Chorea, Athetose u. a.). Doch kann man an Hand der sprachlichen Erregungsformen bei der *Alzheimerschen Krankheit* noch weitere sprachliche Unruheformen herauskrystallisieren.

Der Drang, sprachliche Äußerungen zu produzieren, ist eine Funktion des Sprechapparates, der völlig der Funktion des Bewegungsapparates entspricht, Bewegungsformen zu schaffen, was auch *Jaspers* hervorgehoben hat. Wenn wir also von sprachlichen Hyperkinesen sprechen, so verstehen wir darunter psychomotorische oder psychosensorische Unruheerscheinungen am Sprechapparat, die ebenso wie die Störungen des allgemeinen motorischen Systems mehr oder minder kompliziert aufgebaut sein können. Als eine Hyperkinese, die aus natürlichen Zweckbewegungen besteht und der natürlichen Beschäftigungsunruhe an die Seite zu stellen wäre, ist der *Rededrang* aufzufassen, eine *natürliche sprachliche Hyperkinese*. Es wird ein Überschuß von Produkten des Sprechapparates geliefert, dessen Aufbau sich jedoch von den natürlichen sprachlichen Äußerungen nicht unbedingt unterscheidet. Besteht später der Rededrang aus immer wiederkehrenden Lautprodukten und wird hierdurch sein Aufbau einfacher, primitiver und weniger kompliziert, dann könnte man von einer *primitiven sprachlichen Hyperkinese* sprechen. Geht der Abbau der Funktion des Sprechapparates weiter, dann werden überhaupt keine Worte mehr gebildet, sondern der Rededrang besteht jetzt aus akustischen Gebilden, die als Zischen, Fauchen oder Krächzen zu bezeichnen sind. Jetzt produziert der Sprechapparat nur ganz amorphe Produkte, weshalb wir diese Unruheform als *amorphe sprachliche Hyperkinese* bezeichnen können. Durch das Vorliegen aphasischer und agrammatischer Erscheinungen ist eine derartige Scheidung sehr erschwert, da durch diese Störungen ebenfalls ein Sprachabbau bewirkt werden kann. Doch beim Vorliegen der einzelnen Störungen der Laut-, Wort- und Satzbildung muß mit ihnen nicht notwendigerweise eine Störung der Sprachproduktion verknüpft sein. Es müssen nicht immer dieselben paraphasisch verstümmelten Worte oder agrammatisch gebildeten Sätze aneinander gereiht werden, sondern auch jetzt noch kann der Rededrang, wenn auch aus verstümmelten Einzel-

produkten zusammengesetzt, in bunter Folge sehr kompliziert erscheinen. Bemerkenswert ist allerdings, daß Motorisch-Aphasische äußerst einförmig immer dieselben primitiven Lautprodukte vorbringen können, doch es ist nicht geklärt, ob bei solchen motorischen Aphasien mit stereotypen Wortresten außer den corticalen Herden noch sonstige Ausfälle vorhanden sind. Wenn allerdings eine motorische Aphasie nur noch die Produktion amorpher Lautgebilde zuläßt, kann nur noch die erhöhte Sprachproduktion das Vorliegen einer sprachlichen Hyperkinese überhaupt beweisen, doch kann dann nicht mehr die Stufe der Sprachhyperkinese festgestellt werden. Bei den Sprachhyperkinesen der *Alzheimerschen Krankheit* ist noch weiter zu berücksichtigen, daß schon im Beginn der Erkrankung bei dem natürlichen Rededrang Einförmigkeit und Haftenbleiben an bestimmten Gedankengängen besteht. Mit dem Abbau der Sprachhyperkinesen macht sich immer deutlicher die Neigung zur *Iteration* bemerkbar. Es wird jetzt nicht mehr wie im Beginn der Erkrankung auf den Inhalt der Äußerung zurückgegriffen, sondern die geäußerten Sprachbildungen, zuerst kurze Sätze, dann Worte und schließlich verstümmelte Lautgebilde werden mehrmals hintereinander ohne erneuten Anreiz produziert (verbigeriert). Als eine besondere Form der Sprachiteration muß die *Logoklonie* angesehen werden, bei der nicht Sprachgebilde als Ganzes verbigeriert werden, sondern innerhalb oder am Ende einer aus mehreren Lautzusammensetzungen gebildeten Einheit ein Teil, meist eine Silbe, mehrmals wiederholt wird.

Es bedarf keines besonderen Hinweises, daß der diffuse Hirnprozeß der *Alzheimerschen Krankheit* zur Klärung hirnpathologischer Fragen an sich wenig geeignet ist. Möglich ist allein durch Vergleich der an bestimmten Hirnteilen bevorzugt auftretenden Veränderungen mit Befunden bei echten Herderkrankungen Bestätigung für die lokalisatorische Zuordnung klinischer Ausfallserscheinungen zu anatomischen Befunden zu finden. Die *Hirnmantelstörungen* (Aphasie, Apraxie, optische Störungen u. a.) sind durch eine große Literatur an zahlreichen Fällen mit Herderkrankungen zu umgrenzten Hirnveränderungen in Beziehung gebracht worden. Bei Berücksichtigung dieser Befunde erscheint das auffallend starke Befallensein der Temporalrinde für die Erklärung der starken sensorisch-aphasischen Störungen wesentlich, ebenso die erhebliche Veränderung der Calcarinaregion im Fall 2 für die optischen Störungen.

Die hirnpathologische Deutung der ausführlich geschilderten *motorischen Erscheinungen* ist durch neueste Untersuchungen von *Kleist* weitgehend gefördert worden. Nach *Kleist* kommen Störungen höherer Bewegungsgebilde, Ausdrucksbewegungen und gegenständlich-sinnbildlicher Bewegungen, die unwillkürlich oder mehr weniger unbewußt ausgeführt werden durch Erkrankung des Caudatum zustande. Bei Ausfall der großen Zellen soll durch Wegfall der „stoppenden Regulation“ Neigung zur Iteration in Erscheinung treten. Ferner sollen zum

Zustandekommen psychosensorischer Hyperkinesen Ausfälle im Thalamus von Bedeutung sein.

Wie ausgeführt, treten mit dem Fortschreiten der Alzheimerschen Krankheit die psychosensorischen Anteile der Bewegungsunruhe gegenüber den psychomotorischen zurück. Wenn auch der Eindruck einer Beschäftigung, d. h. einer zielgerichteten Handlungsweise erweckt wird, sind doch die Hantierungen mechanisiert und laufen ohne Zweckrichtung mechanisch ab. Diesem Abstieg von der natürlichen Beschäftigungsunruhe zur amorphen Beschäftigungsunruhe müßten nach den Feststellungen *Kleists* ein allmähliches Überwiegen der Veränderungen im Caudatum über diejenigen des Thalamus entsprechen. Leider ist bei den fortgeschrittenen Stadien, in denen die hier geschilderten Fälle anatomisch untersucht werden konnten, eine derartige Differenzierung nicht möglich. Die Veränderungen im Thalamus und Caudatum stimmen mit den Feststellungen *Kleists* jedenfalls überein. Der festgestellte überwiegende Ausfall der großen Caudatumzellen einerseits und andererseits die starke Iterationsneigung in dem Aufbau der Beschäftigungsunruhe stellen ein so auffälliges Zusammentreffen dar, daß daraus im Hinblick auf frühere, an Herderkrankungen gewonnene Feststellungen *Kleists* hirnpathologische Schlüsse auf Zusammenhänge zwischen Iteration und Erkrankung großer Caudatumzellen erlaubt sind.

Die Beziehungen *sprachlicher Störungen*, insbesondere sprachlicher Iterationen für Ausfälle im Caudatum, besonders im Caudatumkopf, hat *Merzbach* jüngst an einem größeren Material nachgewiesen. Inwieweit Thalamusveränderungen bei sprachlichen Hyperkinesen vorliegen, ist durch die bisherigen Untersuchungen noch nicht geklärt.

Vegetative Störungen endlich, als deren hirnpathologische Grundlage die Erkrankung der Zentren im Zwischenhirn anzunehmen wäre, sind bisher in der Literatur der Alzheimerschen Krankheit nicht beschrieben worden, wie überhaupt bei senilen Erkrankungen wenig auf sie geachtet wurde. So wird ihr Vorkommen in *Spechts* Zusammenstellung nicht erwähnt. Immerhin ist öfters in den Krankengeschichten zu lesen (*Perusini, Frey, Alzheimer*), daß die Kranken trotz guter Nahrungsaufnahme auffallende Körpergewichtsabnahmen gezeigt hätten. Genauere Stoffwechseluntersuchungen sind natürlich bei den dementen, oft erregten Kranken schwer anzustellen. Ebenso wie aber *F. H. Lewy* bei Paralysis agitans auffällige Labilität im Ablauf des Zucker- und Wasseraustauschs, der Wärmeregulation, sowie Störungen der Drüsentätigkeit erweisen konnte, dürften sich solche Abweichungen angesichts der schweren anatomischen Veränderungen auch bei entsprechenden Fällen Alzheimerscher Krankheit finden. Bei den drei vorliegenden Fällen ist eine dauernde *Körpergewichtsabnahme* in den letzten Lebensjahren bei guter Nahrungsaufnahme auffällig gewesen, allerdings entwickelte der 2. Fall zeitweilig eine erhebliche motorische Unruhe und mußte dann im Dauerbad gehalten

werden. Ebenso bestand bei allen Fällen eine schwere *Schlafstörung*, so daß die Kranken zeitweise nur jede 3. Nacht längere Zeit zur Ruhe kamen. Daß eine Erkrankung des Höhlengraus zu körperlichem Verfall führt, ist anatomisch von der Paralyse bekannt (*Specht, Robustows Fall 7, Stief, Reichardt*); *Stiefs* Fall von seniler Demenz bildet dafür einen Beleg bei einer anderen Erkrankung. Man wird also mit Wahrscheinlichkeit die körperliche Abmagerung, für die sich bei der Körpersektion ein ausreichender Grund nicht ergab, sowie die Schlafstörung unserer Kranken mit als eine Folge der Erkrankung des Höhlengraus ansehen dürfen.

IV. Ätiologische und pathogenetische Betrachtungen.

Es wäre zum Schluß zu erörtern, ob sich aus den festgestellten anatomischen Tatsachen, oder auf Grund anderer Erwägungen irgendwelche Schlüsse für Ätiologie oder Pathogenese der *Alzheimerschen* Krankheit bzw. der „senilen“ Hirninvolution überhaupt ableiten lassen. Sicherlich hat die Erkrankung der vegetativen Hirnzentren keinerlei primäre Bedeutung für die Entstehung des Leidens; dagegen spricht schon, daß nach dem morphologischen Bild der Prozeß in der Hirnrinde älteren Datums ist, als der in den vegetativen Zentren.

Wiederum ist hier an die Untersuchungen über die Paralysis agitans anzuknüpfen, für deren Pathogenese von allen Untersuchern (*C. und O. Vogt, Bielschowsky, F. H. Lewy*) das Moment der Involution als wesentlich angesehen wird. Insbesondere *F. H. Lewy* hat, ausgehend von der Erkrankung des Streifenhügels und der vegetativen Kerngebiete bei der Paralysis agitans, eine Reihe von durch klinische und experimentelle Untersuchungen gestützte Theorien aufgestellt, die als Arbeitshypothese sicherlich wertvoll, weil zu weiteren Untersuchungen anregend, einen Versuch darstellen, die Pathogenese der Rückbildungsveränderungen des Gehirnes unter einheitlichen Gesichtspunkten zu erfassen. *F. H. Lewy* zieht zunächst die Tatsache heran, daß sich im Gehirn thyreo- und parathyreopräparierte Tiere, besonders unter Kälteeinwirkung, ferner bei im Winterschlaf liegenden Tieren der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung ähnlich aussehende Fibrillenerscheinungen an den Ganglienzellen nachweisen lassen. Ferner sind im Gehirnen von nicht im landläufigen Sinne als senil zu bezeichnenden Personen *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen gefunden worden. So hat *Schnitzler* eine an myxödematoser Hautveränderung leidende Kranke von 31 Jahren mit fortschreitendem geistigem Verfall im Sinne einer apathischen Demenz beschrieben, wobei sich als das Substrat dieses geistigen Rückganges eine diffuse Hirnatrophie und verbreitete *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen herausstellten. Ferner fand *Lafora* bei einer in der Mitte der 40 Jahre stehenden Negerin, die 10 Jahre lang an paranoiden Ideen gelitten hatte, Fibrillenveränderungen im Ammonshorn und plaqueähnlichen Verdichtungen im Grundgewebe der Zentralwindungen. Auch der Fall

Barretts einer 35jährigen Frau mit unklaren neurologischen Erscheinungen, Zuckungen in den Armen und Beinen und fortschreitender Demenz, wobei sich als das anatomische Substrat dieser Symptome unter anderen Ausfällen (Strangdegenerationen usw.) eine ausgedehnte Fibrillenerkrankung herausstellte, gehört in diesen Zusammenhang. In den beiden letztgenannten Beobachtungen ist freilich von innersekretorischer Störung nicht die Rede. Nun glaubt *F. H. Lewy* in Abänderung von Gedankengängen *Horsleys*, *Vermeahrens* und *Lorands*, daß zwischen Erkrankungen des Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsenapparates und der Alzheimerschen Fibrillenveränderung, vielleicht auch den Drusen, ein Zusammenhang bestehe, er faßt diese Erscheinungen als sekundär involutive, durch Atrophie innersekretorischer Apparate ausgelöste auf, im Gegensatz zu den primären morphologischen Kriterien des Seniums. Die Lokalisation des Prozesses der Paralysis agitans an den Stammganglien setzt *Lewy* ursächlich zu einer Leberschädigung in Beziehung, die er durch den *Widalschen* Leukocytensturz bei einer Reihe von Paralysis agitans- Kranken nachgewiesen zu haben glaubt, so daß hier ähnliche Zusammenhänge wie bei der *Wilsonschen* Krankheit bestünden. *Lewy* spricht von einer „Vitalkettenreihe“, Leber — Streifenhügel — vegetative Zentren im Höhlengrau, Organsysteme, die nicht nur nervös, sondern auch humorale miteinander verbunden und aufeinander abgestimmt seien.

Ferner hat jüngst *Schaffer* die Alzheimersche Fibrillenveränderung bei zwei familiären Fällen spastischer Spinalparalyse, Brüdern von 28 und 38 Jahren, beschränkt auf die 3. Schicht der vorderen Zentralwindung gesehen. Außerdem hat *Schaffers* Assistent *Miskolczy* nach experimentellen Hirnrindenverletzungen bei Tieren im Frühstadium des Gewebsabbaues Fibrillenverklumpungen an den Pyramidenzellen gefunden, so daß *Miskolczy* und mit ihm *Schaffer* zu der Ansicht kommen, es handele sich bei der Alzheimerschen Fibrillenveränderung um eine „allgemeine pathologische Äußerung des fibrillären Neuronenapparats“ auf die verschiedensten Schädigungen.

In jedem Gehirn Alzheimerscher Erkrankung — ebenso bei vielen senilen Demenzen — lassen sich zwanglos zwei Gruppen morphologischer Veränderungen voneinander scheiden: einmal die eigentlichen senilen morphologischen Erscheinungen, die in ihrer Art und Erscheinungsform denen anderer Organe analog (s. die Zusammenstellung von *Hirsch*, ferner *Spatz*) in Pigmentanhäufung, Atrophie, Verschwinden und Abblassung von Ganglienzellen, entsprechender gliöser Wucherung und regressiven Gefäßerscheinungen bestehen, dann die spezielle „Alzheimerkomponente“, die Drusen und die Fibrillenveränderungen. Daß klinisch einwandfreie senile Demenzen ganz ohne die letztgenannten Erscheinungen — oder nur mit ganz vereinzelten Drusen — vorkommen, das scheint mir entgegen *Grünthal* aus der Literatur und eigenen Fällen einwandfrei hervorzugehen (*Sigg*, *Schönfeld*, dazu *Kehrs* Kritik,

Yuematsu, Schükry, F. H. Lewy, Oseki, Stiefs Fall 9). Dem Schluß Kehrers, daß der Drusenbefund im Gehirn keine brauchbare Unterlage für die Abgrenzung irgendeiner klinischen Unterform der senilen Demenz gibt, ist durchaus beizustimmen. *Grünthal* scheint mir jedenfalls das klinische Zustandsbild des Greisenschwachsins allzusehr auf die Merkstörung hin einzuengen, sein „seelisch normaler Fall“ zeigt nach der Krankengeschichte zwar keine Merkstörung, aber reichlich andere senile Züge. Nun sind Drusen bisher nur in menschlichen Gehirnen und nur in Gehirnen *seniler* Menschen gefunden worden, während wie oben angeführt, Fibrillenveränderungen auch bei offensichtlich nicht senilen Personen und keineswegs immer zusammen mit den Drusen angetroffen werden; *Alzheimer* selbst hat einwandfreie Fälle seiner Krankheit ohne Drusen beschrieben. Aus diesen Tatsachen kann nur geschlossen werden, daß die pathogenetischen Bedingungen für die Drusen und Fibrillenveränderungen nicht identisch sind, so daß ihre Zusammenfassung als sekundär involutive Erscheinungen *a priori* nicht berechtigt erscheint; damit soll nicht geleugnet werden, daß sich die Kreise der Entstehungsbedingungen beider Veränderungen zum guten Teil überdecken und schneiden.

Innersekretorische Störungen sind bei der erheblichen Kasuistik der *Alzheimerschen* Krankheit kaum je beschrieben worden (Fall 3, *Perusinis*), auch sind ausgedehntere Untersuchungen innersekretorischer Drüsen unseres Wissens weder bei *seniler* Demenz, noch bei *Alzheimerscher* Krankheit bisher angestellt. Dagegen gehört *Schnitzlers* Kranke mit Myxödem klinisch zweifellos nicht zur *Alzheimerschen* Krankheit, es fehlten hier die apraktischen und aphasischen Herderscheinungen gänzlich, es fehlte die iterative Beschäftigungsunruhe, auch die Merkschwäche war offenbar keineswegs deutlich; ebenso fallen die Kranken *Barrets* und *Laforas* klinisch aus dem gewöhnlichen Rahmen der *Alzheimerschen* Krankheit erheblich heraus. Zudem erwähnen die Autoren in den beiden letztgenannten Fällen nicht das geringste von einer innersekretorischen Störung, auch *Schaffer* scheint bei seinem Brüderpaar mit spastischer Spinalparalyse hiervon nichts aufgefallen zu sein. *Schnitzlers* Fall und die Beobachtung *Perusinis* stehen hier also allein, sind aber darum vielleicht um so bedeutungsvoller. Andererseits sind die Veränderungen am fibrillären Ganglienzellapparat von Tieren sowohl im Winterschlaf, als auch bei Thyreoidexstirpation keineswegs identisch mit der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung, wie *F. H. Lewy* selbst hervorhebt, während *Schaffer* hier Identitäten anzunehmen scheint. Die Arbeit *Miskolcys* war leider im Original nicht zugänglich. Somit kann die Ansicht *F. H. Lewys* von der Verursachung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung durch Atrophien des Thyreoidal-Parathyreoidalapparats so lange nur als eine Vermutung bezeichnet werden, als nicht weitere klinische und anatomische Unterlagen nach dieser Richtung hin aufgezeigt sind.

Gegen *Lewys* Ansicht sprechen die Hirnbefunde bei Tetanie (*Alzheimer, Creutzfeld, Fünfgeld*), bei denen bisher niemals *Alzheimersche Fibrillenveränderung* gefunden wurde, auch unter den Hirnbefunden Myxödematöser bildet der Fall *Schnitzlers* vorläufig ein zunächst nicht erklärabes Kuriosum. Ebenso ist die Meinung *Schaffers* und *Miskolcys*, daß die *Alzheimersche Fibrillenveränderung* eine allgemeine Reaktionsform des fibrillären Ganglienzellapparates sei, für den Menschen wenigstens noch nicht bewiesen, da bei zahlreichen anderen Hirnprozessen sich niemals die *Alzheimersche Fibrillenverklumpung* hat nachweisen lassen, während die große Mehrzahl der beobachteten Fälle mit dieser Veränderung zur senilen Demenz, bzw. zur *Alzheimerschen Krankheit* gehörten. Auch bei frischen Verletzungen menschlicher Hirne sind unseres Wissens *Alzheimersche Fibrillenveränderungen* bisher nicht gefunden worden, vielleicht hat man darauf auch nicht mit der nötigen Sorgfalt geachtet.

Während somit keinem Zweifel unterliegen kann, daß zum *Zustandekommen der Drusen* ein krankhaftes involutives Moment eine wesentliche, vielleicht sogar die wesentliche Rolle spielt, liegen die Verhältnisse für die Entstehungsbedingungen der *Alzheimerschen Fibrillenveränderung* anders. Hier scheint die mit der Involution zusammenhängende Komponente zum mindestens kein entscheidender Faktor zu sein. Damit ist aber auch alles gesagt, was auf Grund der heute bekannten anatomischen Tatsachen ohne allzu kühne Hypothesen behauptet werden darf. Alle näheren Bedingungen für das Entstehen der Fibrillenveränderung sind gänzlich unbekannt, aus dem *Schnitzlerschen* Fall und der Beobachtung *Perusinis* ist nur zu schließen, daß auch eine Störung der inneren Sekretion mit anderen unbekannten Faktoren den Boden für die Fibrillenerkrankung schaffen kann. Entgegen *Schaffer* und *Miskolczy* möchten wir mit *Spielmeyer, Kehrer u. a.* eher der Ansicht zuneigen, daß aus dem Vorhandensein der Fibrillenveränderungen die Wirksamkeit eines spezifischen Prozesses erschlossen werden darf, dessen spezielle pathogenetische Bedingungen im Präsenium und Senium mit besonderer Häufigkeit gegeben sind.

Die Gedankengänge *F. H. Lewys* über eine Leberschädigung als pathogenetischen Faktor für die Lokalisation eines senilen Prozesses in den Stammganglien können für eine Erklärung der Stammganglienbeteiligung unserer Fälle nicht in Betracht kommen. Leberstörungen sind bisher bei der *Alzheimerschen Krankheit* nicht bekannt geworden, auch hat die mikroskopische Leberuntersuchung bei zweien unserer Kranken kein irgendwie auffälliges Resultat ergeben. Der Zusammenhang zwischen Leberstörungen und Hirnstammerkrankungen scheint überhaupt nicht so einfacher Natur zu sein, wie er sich am Beispiel der *Wilsonschen Krankheit* darstellt. Abgesehen davon, daß die Ergebnisse der klinischen Leberfunktionsprüfungen noch recht zweifelhafte sind, hat *Kirschbaum* bei seinen ausgedehnten experimentellen Tieruntersuchungen zwar allerlei durch Leberschädigung hervorgerufene unspezifische

Hirnveränderungen gesehen, aber niemals eine besondere Ausprägung dieser im Hirnstamm. Die von *Dresel* und *Lewy* behauptete Erkrankung des Pallidums bei manchen Diabetesformen ist durch *C.* und *O. Vogt* als irrtümlich erwiesen worden.

So müssen wir uns mit der Feststellung begnügen, daß die näheren Entstehungsbedingungen der *Alzheimerschen* Erkrankung überhaupt, der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung im speziellen, noch ebenso unbekannt sind, wie damals, als *Alzheimer* seine ersten Fälle beschrieb (ähnlich *Spatz*). So hat es auch keinen Zweck, Theorien aufzustellen, weshalb Teile der Area entorhinalis, die großen Caudatumzellen, einzelne Thalamuskerne und gewisse Kerngebiete im zentralen Höhlengrau und seiner caudalen Fortsetzung bis zur Medulla — man muß schon sagen *elektiv* — erkrankt sind. Auch hier sehen wir vorläufig nur eine aus uns unbekannten Gründen erfolgte Lokalisation eines sonst diffusen Hirnprozesses, den wir als einen spezifischen, der eigentlichen senilen Demenz pathogenetisch mindestens nahe verwandten betrachten und dessen Tendenz zu rascher Progression wir mit *Kehrer* als ein wichtiges Kriterium anzusehen geneigt sind.

Literaturverzeichnis.

- Alzheimer*: Z. Neur. 4 (1911). — *Alzheimer*: Allg. Z. Psychiatr. 64 (1907). — *Alzheimer*: Zbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 18 (1907). — *Barett*: Z. Neur. 8 (1914) Ref. — *Biedl*: Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg. Berlin u. Wien 1921. — *Bleuler*: Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin 1920. — *Boumann* und *Bok*: Z. Neur. 85. — *Bunke*: Lehrbuch der Geisteskrankheiten. 1924. — *Dresel* und *Lewy*: Berl. klin. Wschr. 1921. — *Fischer, O.*: Z. Neur. 3 (1910). — *Fischer, O.*: Z. Neur. 12 (1912). — *Frey*: Neur. Zbl. 1913, 1393. — *Friedemann*: J. Psychol. 18, Erg.-Bd. — *Fünfgeld*: Z. Neur. 81. — *Fünfgeld*: Arch. f. Psych. 82, H. 2. — *Fünfgeld*: Arch. f. Psych. 84 (1928). — *Greving*: Z. Anat. 24. — *Grünthal*: Z. Neur. 101 (1926) s. dort weitere Lit. über Alzh. Krankh. — *Grünthal*: Z. Neur. 111 (1927). — *Herz*: Arch. f. Psych. 82, H. 2. — *Hilpert*: Arch. f. Psych. 76 (1926). — *Hirsch*: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. 17, III. — *Kehrer*: Z. Neur. 25 (1920). — *Kleist*: Mschr. f. Psych. 52. — *Kleist*: Naturwiss. 1928. — *Kleist*: Amsterdamer Referat (im Druck). — *Kleist* und *Herz*: Medizin. Filmwoche 5, H. 18 (1925/26). — *Kraepelin*: Psychiatr. 2 (1910). — *Lafora*: Z. Neur. 13 (1912). — *Lewy, F. H.*: Zur Lehre vom Tonus und der Bewegung. Springer 1923. — *Lewy, F. H.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 73. — *Lewy, F. H.*: Krkh.forschg. 1, H. 2. — *Marburg*: Obersteiners Arbeiten. 26. — *Medow*: Arch. f. Psych. 1922. — *Nicolauer*: Z. Neur. Ref.: 8 (1914). — *Oreki*: Obersteiners Arbeiten. 26. — *Perusini*: Nissl-Alzheimers Arbeiten. 3 (1920). — *Pribram*: Virchows Arch. 1927. — *Robustow*: Z. Neur. 102. — *Schaffer*: Z. Neur. 77. — *Schaffer*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 73. — *Schaffer*: Über das morphologische Wesen. Berlin: Julius Springer 1926. — *Schnitzler*: Z. Neur. 7 (1911). — *Spatz*: Arch. f. Psychol. 80. — *Specht*: Z. Neur. 84. — *Specht*: Die Lebensnerven. Berlin 1924. — *Steck*: Schweiz. Arch. Neur. 19/20. — *Stertz*: Allg. Z. Psychiatr. 77 (1921/22). — *Stief*: Z. Neur. 91. — *Stief*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 97. — *Vogt, C.* und *O.*: J. Psychol. u. Neur. 25, Erg. 1 u. 3; 28.