

(Aus der hirnhistologischen Abteilung der psychiatrisch-neurologischen
Universitätsklinik zu Budapest. [Vorstand: Prof. Karl Schaffer].)

Zur Lehre der amyotrophischen Lateralsklerose.

Von

T. v. Lehoczky und K. Schaffer.

I. Zur Pathologie der amyotrophischen Lateralsklerose und Mitteilung eines Falles.

Von

T. v. Lehoczky.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Oktober 1929.)

Seitdem Charcot das Krankheitsbild der amyotrophischen Lateralsklerose umgrenzt hat, entstand in der Fachliteratur eine recht eifrige Arbeit zur Klärung dieser Krankheit. Und doch, bei Übersicht der Literatur der amyotrophischen Lateralsklerose, begegnen wir einer ganzen Menge von Fragen. Die wichtigsten *Fragen der Pathologie* sind die folgenden: Was ist primär und was ist sekundär im ganzen pathologischen Prozeß; ist wohl die Degeneration der Pyramidenbahn als primär, und die Veränderung der motorischen Rinde als sekundär zu betrachten, oder umgekehrt? Ferner, ist irgendwelche Verbindung zwischen den Vorgängen im Großhirn und im Rückenmark festzustellen, bzw. in welchem Verhältnis befindet sich die Erkrankung des motorischen Neurons erster Ordnung zur derjenigen des Neurons zweiter Ordnung? Daß wir diesen Fragen selbst heute begegnen, findet darin seine Erklärung, daß im Laufe der Zeiten der Gedankengang der Forscher durch immer wechselnde Gesichtspunkte gelenkt wurde. So schien z. B. im Anfange natürlich, daß, da im Bereiche der Pyramidenbahn keine grobe Läsion zu finden ist, die Entartung der Pyramidenbahn nur eine sekundäre sein könne. Und als es einzelnen (*Probst, Charcot, Marie, Nonne, v. Sarbó, Rossy-Roussy* usw.) gelungen ist, die Entartung der Pyramidenbahn bis zur Rinde zu verfolgen, trachtete man die Amyotrophie zur Feststellung der corticalen Ursprungsstelle der Pyramidenbahn, also der motorischen Bahn, zu benützen. Und in der Tat, wenn wir die pathologischen Mitteilungen bis zum Beginn der 1900 er Jahre durchsehen, zieht sich die Frage der Rindenlokalisation des motorischen

Zentrums als ein roter Faden durch fast alle diesbezügliche Arbeiten (*Campbell, Rossi-Roussy, Probst* usw.). Später, im Jahre 1910 und 1914 haben die Mitteilungen *Schröders* das Interesse in eine andere Richtung gelenkt. *Schröder* gelang es nämlich nachzuweisen, daß in Fällen von grober Läsion der Pyramidenbahn die motorische Rinde genau solche feinere histologische Veränderungen aufweist, wie sie bei der amyotrophischen Lateralsklerose zu finden sind. So pflegt man seit den Untersuchungen *Schröders* die corticalen Veränderungen der Amyotrophie als sekundär anzusehen. Daß dieser Gesichtspunkt auf die Deutung des pathologischen Prozesses von Einfluß gewesen ist, müssen wir als selbstverständlich betrachten: die letzte Konklusion ist der Standpunkt, laut welchem das Wesen der Amyotrophie darin besteht, daß an einer gewissen Stelle des Rückenmarkes sich eine schädigende Einwirkung geltend macht, und hiervon die retrograde Veränderung der Nervenzellen der Rinde herrührt. Daß jedoch der *Schröderschen* Auffassung gegenüber mehrere Bedenken geltend gemacht werden können, wollen wir gerade in unserer Abhandlung zu erörtern trachten.

Es muß aber auch *die Frage der Genese* einer Revision unterzogen werden. In dieser Hinsicht müssen wir *Nakamura* recht geben, der im Jahre 1927 schreibt: „Die Kontroversien sind über das Wesen des Prozesses noch keineswegs abgeschlossen.“ Ohne daß wir die zahlreichen, zum Teile längst vergessenen Theorien der früheren Zeiten aufzählen wollten, müssen wir bloß auf die zwei Auffassungen hinweisen, zwischen welchen, weil sie das Wesen der Sache berühren, kein Kompromiß zustande kommen kann. Nach der einen ist die Amyotrophie ein auf endogener Grundlage entstandenes *systematisches* Leiden, nach der anderen ist sie eine *exogene* infektiöse Krankheit toxischen Ursprunges. Lange Zeit hindurch haben sich nämlich die Forscher darauf beschränkt, daß sie jenen Punkt des Nervensystems, wo das Leiden beginnt, anzugeben versuchten. Nach *Oppenheim* sind es die Vorderhörner, nach *Marie-Brissaud* die Strangzellen, nach *Schlesinger* der Schaltpunkt der beiden Neuronen. Sie haben jedoch den systematischen, also den endogenen Charakter des Leidens nie bezweifelt. *Strümpell, Raymond, Nonne, Goebel, Probst* erkennen alle die „fehlerhafte Anlagung“ und die „Anlage-schwäche“ an, auf deren Boden als Folge irgendeines, zumeist unbekannten Schadens die amyotrophische Lateralsklerose sich entwickelt. Seitdem aber *Marburg* das Wesen der Amyotrophie als eine degenerative Entzündung bezeichnet hat und auf dieser Grundlage er der amyotrophischen Lateralsklerose den systematischen Charakter abspricht, drängt sich in der Literatur die Diskussion über den exogenen Ursprung immer mehr in den Vordergrund.

So müssen wir die Möglichkeit des infektiös-toxischen Ursprunges einer gründlichen Überlegung unterziehen, um so mehr, da einzelne Forscher (*Matzdorff*) auf Grund der fließenden Übergänge der amyotrophischen Lateralsklerose den systematischen Charakter abspricht.

trophischen Lateralsklerose zur spastischen Spinalparalyse, andererseits zu den spinalen Muskelatrophien auch für diese Krankheiten eine identische Ätiologie, wie für die Amyotrophie einzuräumen gedenken, wobei sie den endogenen Charakter der *Werdnigg-Hoffmannschen* Krankheit und der spastischen Heredodegeneration anerkennen. Demgegenüber hält *Nakamura* den entzündlichen Prozeß der Amyotrophie mit jenen Entzündungsvorgang, die wir bei der Poliomyelitis vorzufinden pflegen, für identisch.

Dieser Gegensatz in den Fragen der Pathologie und noch mehr der Genese, macht es jedem Forscher zur Pflicht, auf Grund der betreffenden Fälle in dieser wichtigen Frage Stellung zu nehmen und auf diese Weise die Fragen der Möglichkeit nach einer Lösung näher zu bringen. Heute, da wir dank der grundlegenden Arbeiten *Schaffers* hinsichtlich der anatomischen Erkennung der systematischen Nervenkrankheiten über ausschlaggebende Kriterien verfügen, ist alle Hoffnung vorhanden, daß wir selbst in komplizierten Fällen das Wesen der Krankheit erkennen und ihre anatomische Zugehörigkeit klarlegen können.

Klinische Daten: W. A., 41jähriger Kellner, familiäre Belastung nicht bekannt. Im Alter von 12 Jahren am linken Fuß eine Knochenfissur erlitten, demzufolge war dieser Fuß immer schwächer gewesen, und Patient wurde zum Militärdienstuntauglich befunden. Im Jahre 1911 (also 15 Jahre vor Beginn seiner gegenwärtigen Krankheit) hat er sich eine Lues zugezogen, die mit Schmierkuren behandelt worden ist. Seine jetzige Krankheit begann anderthalb Jahre vor seiner Aufnahme auf unsere Klinik; bis dahin hatte er seine Obliegenheiten tadellos verrichtet. Seine Sprache begann sich zu verschlechtern, wurde näselnd und unverständlich, die linke Seite allmählich gelähmt, er zog den Fuß hinter sich, ließ Gegenstände leicht aus der Hand fallen. Dabei schrumpfte die linke Hand zusammen und magerte ab, besonders an der Seite des Daumens, seine Finger nahmen eine Flexionsstellung ein. Seit drei Monaten hat sich die Lähmung mit ähnlicher Langsamkeit auf die rechte obere und untere Extremität verbreitet, seitdem ist er nur mit Hilfe zu gehen imstande, seine rechte Hand ist sehr ungeschickt.

Befund: Mittelmäßig entwickelter, abgemagerter Kranke, rechts von der Wirbelsäule auf der Haut bis zur Mittellinie eine Pigmentation nach Herpes den 7.—12. Dorsalsegmenten entsprechend. Schädel auf Beklopfen nicht empfindlich. Augenbewegungen frei, die linke Pupille etwas weiter als die rechte, beide Pupillen sind von unregelmäßiger Form, Lichtreaktion träger als normal. Der linke Sulcus nasolabialis ist etwas verstrichen. Der Mundfacialis ist etwas paretisch. (Beim Zeigen der Zähne schnelle Ermüdung, in demselben Gebiete bei Funktion lebhaft Zuckungen.) Er kann den Mund nicht spitzen, kann nicht pfeifen (früher konnte er es), die Stirnäste des Facialis funktionieren normal. Im motorischen Gebiete des Trigeminus ist kein Ausfall. Die ausgestreckte Zunge deviiert nach links, ist etwas atrophisch (siehe Abb. 1), zeigt fibrilläre und faszikuläre Zuckungen; die Zunge zieht sich infolge der schnellen Ermüdung bald zurück. Auch beim Essen ermüdet er schnell, ist dann nicht imstande, den Bissen im Munde umzudrehen. Die Uvula ist ein wenig nach links geneigt, bei Phonation bewegen sich die Rachenbögen und der weiche Gaumen rechts kaum, links fast überhaupt nicht. Schlingstörungen sind nicht vorhanden.

Von den inneren Organen: Über beiden Lungen hinten verschärftes Atmen, inguinale Lymphdrüsen an beiden Seiten vergrößert, sind knorpelhaft, schmerzlos.

Die übrigen inneren Organe gesund. Harnentleerung, Stuhlgang in Ordnung. Fieberfrei, schläft gut. Wassermann-, Sachs-Georgi, Meinicke im Liquor und im Blute negativ, kolloidale Benzoe-Reaktion negativ, Vermehrung der Zellen nicht vorhanden.

Beim Stehen fühlt er sich sehr unsicher, und kann sich nur dann aufrecht halten, wenn er sich mit dem Oberkörper vorbeugt, die Ellbögen abduziert, die Beine spreizt. Das Sitzen ist nur dann möglich, wenn er sich entweder an einen Armsessel oder auf die beiden Arme lehnt. Patient liegt zumeist mit Ellbögen und Knien in mäßiger Flexion und ist spontan kaum imstande, seine Lage zu verändern. Ohne unterstützt zu sein, kann er überhaupt nicht gehen, bei Unterstützung ist der Gang kleinschrittig, spastisch-paretisch. Beide Hände in Klauenhaltung (links ausdrücklicher). Die

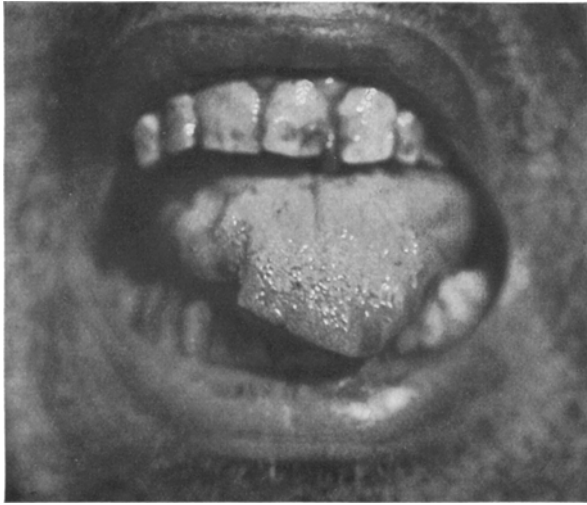


Abb. 1.

aktiven Bewegungen im allgemeinen eingeschränkt. Kann seine Arme horizontal nur schwer heben. Die Deltoidei sind stark ermüdbar, die Supination des Unterarmes unvollkommen, Finger können nicht genau ausgestreckt werden.

Muskulatur der Unter- und Oberarme atrophisch, an beiden Seiten ziemlich symmetrisch. Der Deltoideus ist links etwas schlaffer, in der Muskulatur des Schulterblattes normale Verhältnisse. Sehr ausgeprägte atrophische Erscheinungen sind in den kleinen Handmuskeln sichtbar. Die Spatia interossea stark eingesunken, besonders ausdrücklich im ersten Spatium. Auch sind Daumen- und Kleinfingerpolster flacher als gewöhnlich. Die Atrophie der Handmuskeln ist links mehr ausgeprägt. Die Muskulatur des Rumpfes zeigt keine Abnormität. Die Muskulatur der linken unteren Extremität ist sowohl am Schenkel, wie am Unterschenkel der entgegengesetzten Seite gegenüber stark atrophisch. (Am meisten der Gastrocnemius). Die Differenzen zwischen den beiden Seiten werden auch durch die präzise durchgeführten vergleichenden Messungen bewiesen.

In fast allen Extremitäts- und Rumpfmuskeln des ganzen Körpers lebhaft fibrilläre und faszikuläre Zuckungen. Diese sind besonders lebhaft an beiden Seiten im Deltoideus, Triceps, Biceps und Pectoralis. Die mechanische Erregbarkeit der

Muskulatur ist gesteigert, auf schwachem Beklopfen idiomuskulärer Wulstbildung von ansehnlicher Größe. Die Druckkraft der rechten Hand 8 kg, die der linken Null.

Die Muskeln sind durch faradischen Strom sowohl vom Nerven aus, als auch direkt erregbar, zur Reizung jedoch ist eine größere Stromstärke als üblich, notwendig (zwischen beiden Seiten besteht die Differenz, daß zur Reizung der linken Seite ein stärkerer Strom angewendet werden muß). Galvanischem Strom gegenüber ist die Erregbarkeit im allgemeinen herabgesetzt, auch der Unterschied zwischen der Anodenschließungs- und Kathodenschließungszuckung ist verringert, oft aufgehoben oder invertiert.

Ataxie ist nicht vorhanden. Romberg negativ. Hyptokinese, Pro- bzw. Retropulsion wurden nicht beobachtet.

Die Reflexe sind im allgemeinen lebhaft, vor allem die Radial-, Ulnar-, Knie-reflexe. Diese sind spastisch gesteigert. Die Biceps-, Triceps- und Kniereflexe sind auf der linken Seite lebhafter als rechts. Der Achillessehnenreflex ist auf der rechten Seite erheblich gesteigert, auf der linken Seite kaum auszulösen, welcher Umstand mit der erwähnten Operation am linken Bein in Zusammenhang steht. *An beiden Seiten* Patellarklonus, Babinski positiv. An der rechten Seite zeigt sich die *Babinski*-sche Reaktion mit geringerer Intensität. Oppenheim und Gordon negativ. Abnormalitäten in der sensorischen Sphäre nicht vorhanden. Augenhintergrund normal. Über Schmerzen, Parästhesien in der atrophischen Muskulatur beklagt er sich nicht, er pflegt nur in den Gliedmaßen, besonders der linken Seite eine große Ermüdung zu fühlen.

Seine Sprache ist bulbär, skandierend, kaum verständlich, monoton. Spontan spricht er nicht gerne, da ihn das Sprechen ermüdet. Seine Auffassung ist lebhaft, kann seine Aufmerksamkeit gut konzentrieren, seine Merk-, Erinnerungs- und Reproduktionsfähigkeit zeigt keine Störung. In der Assoziation sind weder formale noch inhaltliche Abweichungen zu bemerken. Er ist gut orientiert, hat Krankheitseinsicht, seine Intelligenz entspricht vollauf der genossenen geringen Schulbildung. Patient ist also psychisch intakt.

Während des Krankheitsverlaufes ist die stete Verschlechterung der Sprache aufgefallen, die immer unverständlicher geworden ist. Seine Stimmung ist gedrückt. Später treten Schlingbeschwerden auf, so daß er eine breiige Diät erhalten muß. Im zweiten Jahre seines klinischen Aufenthaltes melden sich nachmittags Temperatursteigerungen (bis 38–39°) und laut der damals vorgenommenen inneren Untersuchung waren in beiden Lungen pathologische Veränderungen zu beobachten (zwei fingerbreit eingeengte Lungenspitzen, über den Lungen diffus verschärftes Atmen, über den Spitzen Rasselgeräusche). Von da an ist in seiner körperlichen Kondition eine ständige Verschlimmerung zu sehen. Er beklagt sich oft über Rücken-, Brust- und Mastdarmschmerzen. Seine Sprache ist vollkommen unverständlich, wir können den Sinn derselben lediglich erraten. Im Sinne der am 31. Januar 1929 vorgenommenen abermaligen Untersuchung ist der Lungenprozeß fortgeschritten. Er hustet viel. Seine Temperatur schwankt im allgemeinen zwischen 37,2–38,2°, er hat jedoch inzwischen auch fieberfreie Tage. Bei der Untersuchung ist er wie ein Holzklotz zu drehen und zu wenden. Seine Kräfte nehmen fortwährend ab und am 1. März Exitus unter dyspnoischen Symptomen.

Sektion: Tuberculosis disseminata partim conglomerata cum cavernis nonnullis magnitudinis grani pisi, loborum superiorum pulmonum. Lymphadenitis chronica tuberculosa lymphoglandularum peribronchialium. Pleuritis chronica fibrosa filamentosa l. utr. Ulcera tuberculosa coeci. Meningitis basilaris tuberculosa. Atrophia brunea cordis. Induratio cyanotica lienis, hepatis et renum.

Makroskopie des Gehirns: Gewicht 1467 g, die weichen Hirnhäute der Konvexität sind milchig getrübt, die Gefäße sind stark injiziert (Abb. 2). Die Verdickung der Hirnhäute ist besonders auf der vorderen Partie des Hirnes auffallend, während sie in

der Occipitalgegend nur in Spuren vorhanden ist. Längs der Gefäße sieht man in der Hirnhaut zerstreut feine weiße Körnchen. Die Gefäße der Hirnbasis sind normal, die basalen Meningen sind im allgemeinen ebenfalls verdickt, und dies ist besonders in der Gegend des Tuber cinereum ins Auge springend, wo die gallertig verdickte Hirnhaut mit feinen weißen Körnchen bestreut ist. Dies zeigt Abb. 3 sehr deutlich, wo auch die feine Körnelung der Hirnhäute des linken Temporalpols zum Vorschein kommt. Längs der Gefäße der Hirnbasis finden wir viel mehr weiße Körnchen als auf der Konvexität. Die weichen Hirnhäute des Rückenmarkes sind etwas verdickt, längs der Gefäße sind vereinzelte weiße Körnchen zu sehen. Das Rückenmark ist in seiner Gänze etwas flacher (in sagittaler Richtung abgeplattet), am Durchschnitt sind beide Pyramidenseitenbahnen und die Goll'schen Stränge gräulich verfärbt. Bei der behutsamen Entfernung der Hirnhäute von

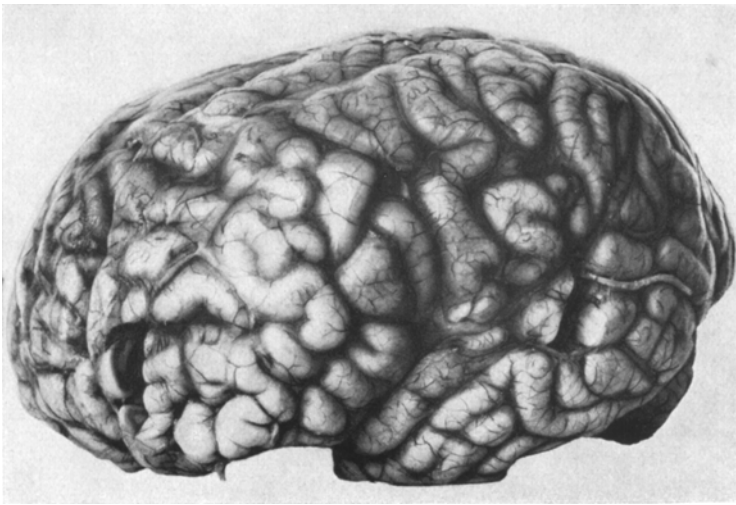


Abb. 2. Konvexität des Gehirns. Die Leptomeningen sind auffallend verdickt und injiziert.

der einen Hemisphäre (der rechten) fällt es auf, daß die vordere Zentralwindung, insbesondere ihr oberer (dem Fußzentrum entsprechender) Abschnitt verschmälert ist, der Sulcus centralis Rolando ist demzufolge klaffend (siehe Abb. 4).

Histologische Untersuchung: Zentralnervensystem. Die weichen Häute des Großhirns sind in allen Rindenregionen mäßig bzw. geringgradig verdickt und diese Verdickung ist besonders an der Hirnbasis ausdrücklich. Die Verdickung ist bindegewebig, die Fasern sind fein gewoben, gröbere Geflechte oder hyaline Verdickung sind nicht zu finden (in Hämatoxylin- van Gieson-Schnitten). Im Occipitallappen ist die Verdickung geringfügig. An der Konvexität des Gehirns (frontale konvexe, zentrale Region, Gyrus temporalis I., angularis, occipitalis) sind die Meningen leicht, bzw. mäßig infiltriert, die Infiltrationselemente sind zum größten Teile Lymphocyten mit vereinzelten Plasmazellen. Mit den Lymphocyten fast in gleicher Anzahl, in der Tiefe einzelner Windungen sogar ausschließlich sind ein- bzw. zweikernige Elemente mit großem Zelleib zu finden: Wanderzellen oder Makrophagen. Die Hirnhäute der basalen Regionen (Gyrus frontalis basalis; Polus temporalis) sind ausdrücklich stark infiltriert (s. Abb. 5), so daß selbst die kleinsten meningealen Gefäße in das entzündliche Exsudat förmlich eingebettet sind. An einzelnen Stellen kommen



Abb. 3. In den Leptomeningen der Chiasmagegend sind zahlreiche, feine Körnchen zu sehen.

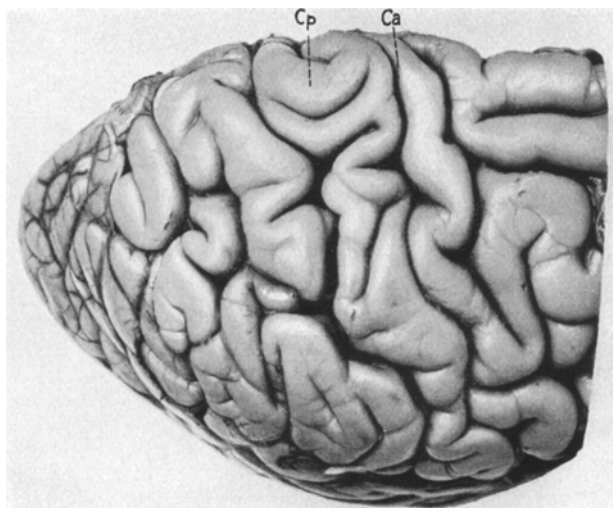


Abb. 4. Von der Pia befreite Gehirnkonvexität. Ca Gyrus centr. ant.; Cp Gyrus centr. post.

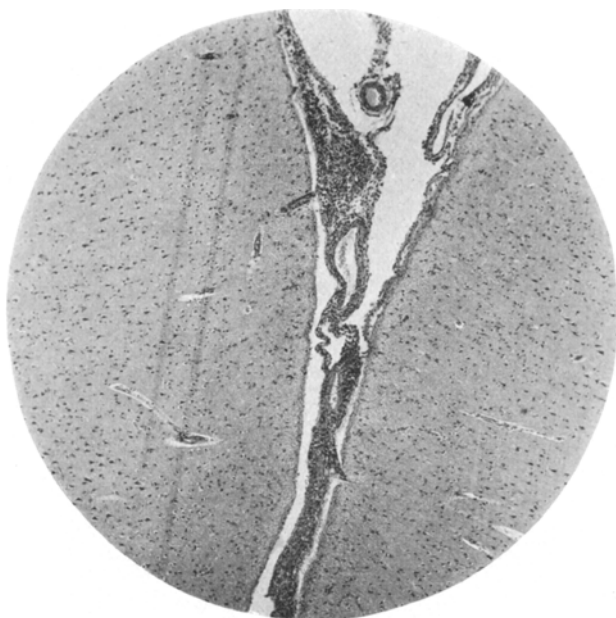


Abb. 5. Hämatoxylineosin-Färbung. Gyrus frontalis basalis. Die weichen Hirnhäute sind verdickt und stark infiltriert.

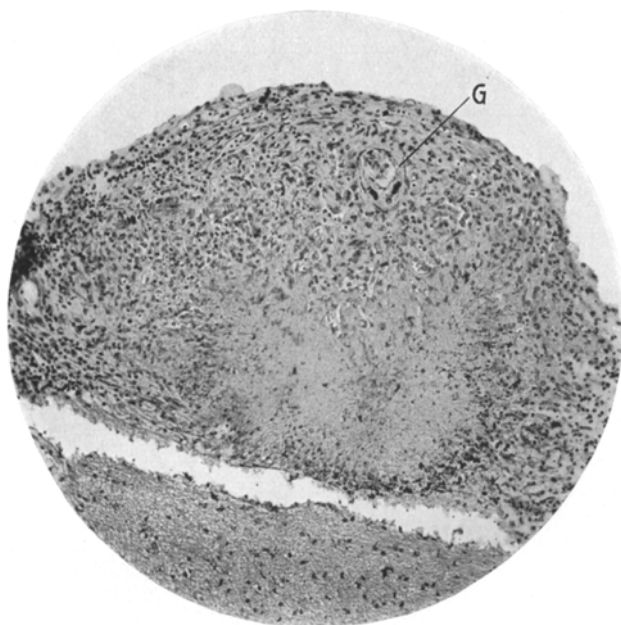


Abb. 6. Sudanhämatoxylin. Kleines piales Tuberculum in der Gegend Economo 21 (Area front. gran. magnocellularis). Bei „G“ ein kleines Gefäß, dessen Wand Fettkörnchen enthält.

jedoch nicht nur die oben erwähnten infiltrativen Elemente vor, auch die bindegewebigen Elemente der Hirnhäute haben sich vermehrt (längliche Fibroblastenkerne mit Lymphocyten untermischt).

Unser Verdacht wurde schon durch die Lokalisation der Entzündung und durch die Zusammensetzung der infiltrativen Elemente auf eine basillare Meningitis gelenkt, es weisen aber noch mehr die in verschiedenen Rindenregionen (frontal-konvexe, frontal-basale, occipitale Region, Polus temporalis und die Umgebung des Chiasma) in den Meningen gefundenen kleinen runden Zellenhäufungen, wovon wir ein sehr schönes Exemplar auf Abb. 6, vorführen, darauf hin. Dieser Knoten sitzt

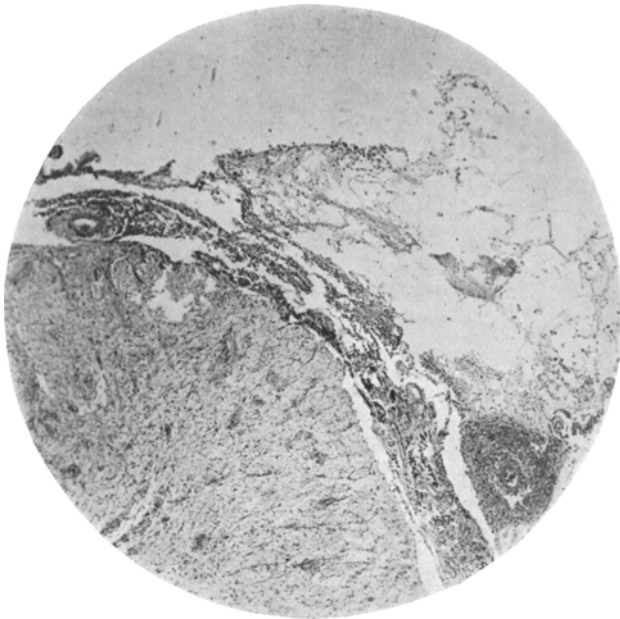


Abb. 7. Hämatoxylineosin-Präparat des Nervus opticus. Die Leptomeningen und die meningealen Gefäße sind stark infiltriert.

in der frontalen agranulären Region (*Economo* 21), enthält in der Mitte eine Nekrose mit feinem Detritus und Fettkörnchen (die Aufnahme wurde von einem Sudan-Hämatoxylin-Schnitte verfertigt). Auswärts von der Nekrose reihen sich Epitheloidzellen mit ausgefressenen Rändern oder von Biskuitform und ganz außen ist eine lymphocytäre Infiltration sichtbar. Am Rande des Gebildes ist ein kleiner Gefäßdurchschnitt mit fettig degenerierter Intima. Ähnliche Gebilde haben wir in der verdickten Hirnhaut zwischen dem Chiasma und dem Pons gefunden, mit dem Unterschiede, daß hier die Knötchen kein nekrotisches Zentrum haben und fast ausschließlich aus epitheloidartigen Kernanhäufungen bestehen. Die Zahl der Knötchen ist hier viel größer als an der Konvexität. Die Hirnhautpartie um das Chiasma ist stark infiltriert (siehe Abb. 7) und sowohl der Subarachnoidalraum als auch die Gefäße enthalten hier sehr viele Lymphocyten und große Wanderzellen. Im Exsudat sind außerdem viel Fibrin, rote Blutkörperchen und Chromatophoren zu sehen.

Den Prozeß der Großhirnmeningen müssen wir demnach für eine *tuberkulöse Meningitis* halten. Darauf weisen: die basale Verbreitung des Prozesses, die

Qualität der entzündlichen Elemente und die Gegenwart in sämtlichen Rindenregionen von kleinen Zellanhäufungen, Tuberkeln, besonders an der Hirnbasis. Diese enthalten zwar keine Riesenzellen und wir haben in ihnen auch keine Tuberkelbacillen gefunden (mit der *Ziehl-Neelsenschen* Färbung), auf Grund der histologischen Bilder jedoch müssen wir sie unbedingt für Tuberkeln halten. Zumeist an der inneren Lamelle der Pia sitzend, liegen sie eng der Oberfläche des Gehirns an und

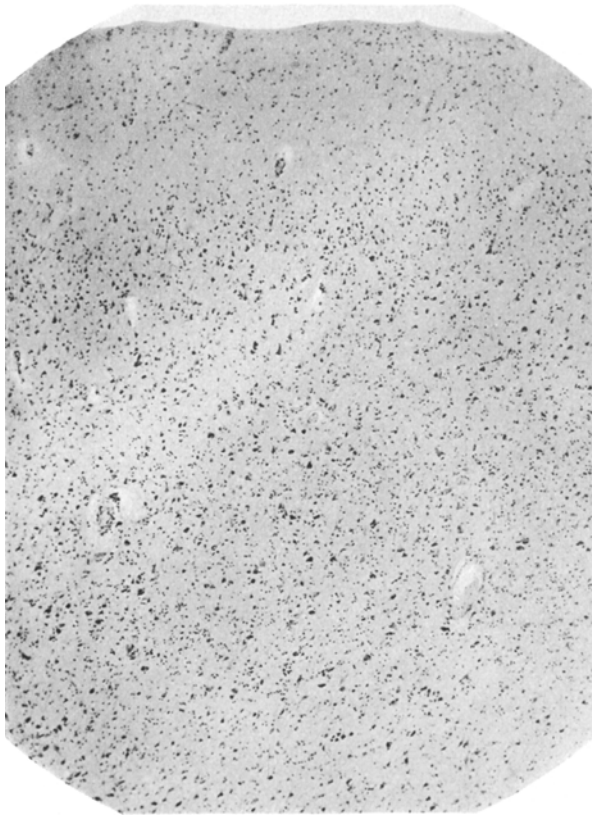


Abb. 8. Alkohol-Toluidinblau-Färbung. Gyrus centr. ant. (aus der Gegend Economo 1 — 64).
Siehe Text.

verursachen kleine Impressionen. Ein häufiges Bild ist, daß die Tuberkel in der Gefäßadventitia sitzt, ein anderes Mal schmiegt sie sich so eng an die Gehirnsubstanz, daß sie etwas in dieselbe hineindringt. Bei solchen Gelegenheiten sieht man um sie herum hypertrophierte große Gliazellen, mit opakem Zelleib und verdrängtem Kern.

Die Gefäße der weichen Hirnhäute sind in den milder entzündeten Gebieten intakt, an den stärker infiltrierten Stellen wölben sich die Endothelzellen in die Höhlung der Gefäße vor, die Intimazellen zeigen Verfettung, an anderen Stellen ist die Kernfärbung der Gefäßwände etwas mangelhaft. Die Adventitia ist mehrweniger aufgelockert und enthält entzündliche Elemente.

Die Gefäße der Nervensubstanz sind ohne pathologische Veränderungen, in der Rinde findet man nirgends eine perivaskuläre Infiltration, bloß um einige Gefäße der weißen Substanz ist eine Anhäufung von Lymphocyten und gelben Pigmentzellen vorhanden. Dieser Umstand beweist noch mehr die Selbständigkeit des meningealen Prozesses, mit anderen Worten: die tuberkulöse Meningitis dringt zwar an einzelnen Stellen (wo die Tuberkeln sitzen) in die Substanz des Gehirnes vor, dies ist aber ausschließlich lokalen Charakters, *das Nervengewebe selbst ist frei von jedem Entzündungsprozeß.*

Die Rinde zeigt in Nißl-gefärbten Schnitten interessante Veränderungen, von welchen das cytoarchitektonische Bild der zentralen Region am auffallendsten ist. Zur Untersuchung desselben haben wir 25 μ dicke Schnitte verfertigt, während wir die feineren Zellveränderungen an 8–10 μ dicken Schnitten studiert haben. Im Gyrus centralis anterior fällt schon auf den ersten Blick die Undeutlichkeit der Rindenstruktur auf. Mit der entsprechenden Abbildung des Atlas von *Economo*, bzw. mit normalen Bildern verglichen ist die Rinde auffallend kernreich (siehe Abb. 8). Bei stärkerer Vergrößerung stellt es sich heraus, daß die Erklärung in der großen Zahl der Gliakerne liegt, die schon in den Randpartien vermehrt sind; einer besonders starken Vermehrung begegnen wir aber in der Schicht der mittelgroßen Pyramidenzellen, von hier hinunter bis zur multiformen Schicht (an anderen Stellen nur bis zur Lamina ganglionaris) bedeckt die Gliakernvermehrung sozusagen alles. Der überwiegende Teil der Gliakerne ist rund, zum Teil dunkel, zum Teil hell, sie sind von feinen grünen Körnchen umgeben, häufig sind auch eingekerbte oder eckige, mit einem Worte regressive Formen sichtbar. Wir begegnen auch ausdrücklichen Mikrogliaformen, selbst Stäbchenzellen, und hier deuten an beiden Polen des länglichen Kernes feine grünlichgelbe Körnchenhaufen die Zellfortsätze an. Die Gliakerne bilden zuweilen kleine Anhäufungen, worin Reste von Nervenzellen vorkommen: beendete Neuronophagie. Es gibt auch Bilder, wo nur Gliaanhäufungen zu sehen sind. Sehr häufig sind Gliakernvermehrungen um Nervenzellen: Umklammerung.

Die Schicht der Pyramidenzellen ist stark rarefiziert, zuweilen finden wir ganz bedeutende Strecken ohne Nervenzellen. Die Rarefizierung fällt auch auf Abb. 8 auf. Die *Betz*schen Riesenzellen fehlen vollkommen, auf Serienschnitten finden wir auch nur ab und zu ein atrophisches dunkles Exemplar, ohne Fortsätze. Der Mangel der *Betz*schen Zellen ist deshalb einwandfrei, weil wir in diesem Falle die Hirnstückchen im Niveau 1–64 nach *Economo* ausschnitten, wo unter normalen Verhältnissen zahlreiche Riesenzellen sich aneinander reihen. Die feineren Veränderungen der Nervenzellen: der Zelleib ist im allgemeinen etwas gequollen, fein wabig oder vakuolig. Eine dunkle Randfärbung kommt auch vor. Häufig sieht man schiefgestellte Nervenzellen. Bisweilen sind die Vakuolen mit feinen gelben Pigmentkörnchen ausgefüllt, der Kern der vakuoligen Zellen ist homogen dunkel, oder läßt sich überhaupt nicht färben. In solchen Fällen erhalten wir einen feineren vakuoligen Zellschatten mit verwaschenen Zellgrenzen. Typische Neuronophagie. Anfangsveränderungen: feiner staubartiger Zerfall mit einigen kleinen Lücken an den Rändern. Auch ausdrücklich schwere Nervenzellveränderungen sind sichtbar, mit Bildung von kleinen blauen Ringen. Unter den kleinen Pyramidenzellen finden wie hier und da dunkelgefärbte, atrophische Nervenzellen mit geschlängelterm apikalem Fortsatz. Intakte Nervenzellen finden wir im Nißlbilde nicht.

Das Gegenbild des Gyrus centralis anterior von cytoarchitektonischem Standpunkte sehen wir in der hinteren Zentralwindung, welche wir auf Abb. 9 studieren können. Hier fällt uns vor allem die Regelmäßigkeit des Bildes auf. Die einzelnen Nervenzellen sind groß, typisch, und die einzelnen Schichten stechen voneinander gut ab. Dieses entgegengesetzte Verhalten des Gyrus centralis anterior und Gyrus centralis posterior ergibt sich aus dem Vergleich der Abb. 8 und 9 auf eine frappante

Art. Die cytoarchitektonische Unordnung beschränkt sich also auf den Gyrus centralis anterior. Diese Tatsache ist um so interessanter, da wir hinsichtlich der feineren histologischen Veränderungen zwischen dem Gyrus centralis anterior und Gyrus centralis posterior keinen so großen Unterschied wahrnehmen. Im Gyrus centralis posterior gibt es zwar große Pyramidenzellen annähernd normaler Gestalt und Struktur, die überwiegende Mehrheit der Nervenzellen ist jedoch auch hier pathologisch verändert. Namentlich gibt es auch hier vakuolische Zellen, Zellschatten,

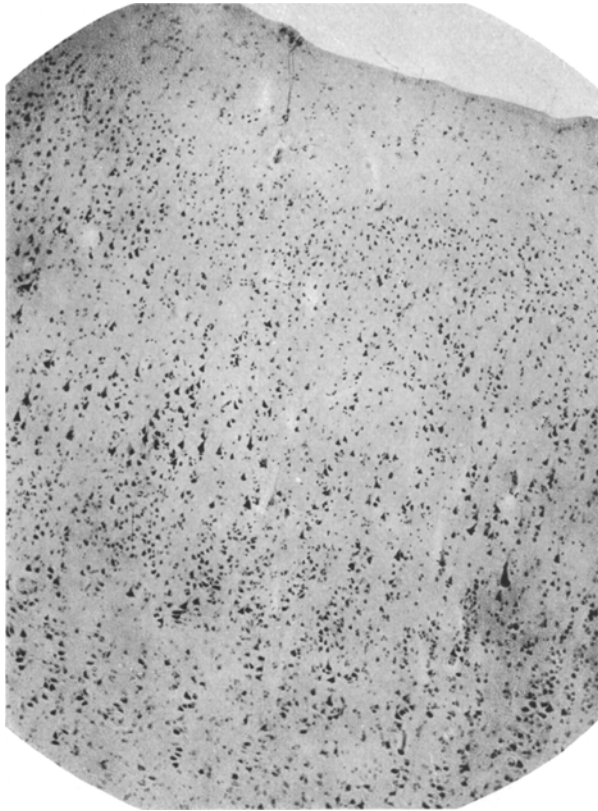


Abb. 9. Alkohol-Toluidinblau-Färbung. Gyrus centr. post. (Economo 1—64). Siehe Text.

und vakuolär degenerierte Exemplare, ab und zu kommt auch Neuronophagie und Umklammerung vor. Die Gliavermehrung der Randschicht ist beinahe gleich stark in beiden Regionen und dies macht die Unterschiede in den tieferen Schichten noch auffallender: im Gyrus centralis anterior ist die Vermehrung enorm, im Gyrus centralis posterior geringfügig. Aus dieser Tatsache allein müssen wir für wahrscheinlich halten, daß die Gliavermehrung des Stratum zonale mit dem meningealen Prozeß in Zusammenhang steht.

Die cytoarchitektonischen Untersuchungen fortsetzend haben wir vergleichende Schnitte verfertigt, und zwar aus der Area frontalis granularis magnocellularis (Economo 21), aus der Area striata (Economo 86), aus der Area recta (Economo 35),

aus der Area angularis (*Economo* 76) und aus der Area parietalis basalis (*Economo* 79). Das Ergebnis des Vergleiches ist, daß wir in allen Gegenden die für sie charakteristischen Schichtung aufgefunden haben, die horizontale bzw. vertikale Streifung, und die den normalen Verhältnissen ungefähr entsprechende Zahl der Nervenzellen. Die einzelnen Schichten sind voneinander immer gut gesondert, nirgends ist eine auffallendere Unordnung, Nervenzellenausfall oder Gliavermehrung zu finden. Demnach ist also die *cytoarchitektonische Störung des Gyrus centralis anterior nicht nur in den zentralen Regionen, sondern in allen Rindengegenden alleinstehend*, und dieser Umstand weist darauf hin, daß die cytoarchitektonische Störung sich ausschließlich auf den Gyrus centralis anterior beschränkt.

Die übrigen Regionen zeigen bei der histologischen Untersuchung gerade so wenig wesentliche Abweichungen vom Gyrus centralis anterior, wie der Gyrus centralis posterior. Die Nervenzellen sind mehr oder weniger aufgetrieben, fein lückig oder wabig, vakuolige Zellschatten, Neuronophagie usw. kommen ebenfalls vor. Auch schwere Nervenzellenveränderungen sind zu konstatieren. Die Gliakerne um die Nervenzellen sind hyperchromatisch, progressiv, in ihrer Umgebung sind sehr oft grüne oder gelbliche Körnchen zu sehen. Diese Veränderungen können mehr oder weniger ausdrücklich in allen Rindenregionen aufgefunden werden, natürlich mit lokalen Unterschieden, wie z. B. daß in der Area 79 die Auftreibung der Nervenzellen am ausgesprochensten ist, oder daß in der Area striata die Veränderungen die mildesten sind.

In der Rinde des Großhirnes haben wir also einen sehr ausgebreiteten Prozeß gefunden, welcher mit variabler Intensität in sämtlichen Regionen zu konstatieren ist, und dessen Wesen in der Degeneration der Nervenzellen und der entsprechenden Reaktion der Glia liegt. Außerdem ist der Gyrus centralis anterior auch der Sitz eines mehr chronischen Prozesses, welcher Prozeß durch die Störung der Cytoarchitektonik und den auffallenden Ausfall der Nervenzellen usw. gekennzeichnet ist. Dabei nimmt der Gyrus centralis anterior natürlich auch am generalisierten Vorgang teil, als Ausdruck dessen auch hier Auftreibung und Degeneration der Nervenzellen vorzufinden sind. Auf diese Weise ist der Gyrus centralis anterior zu gleicher Zeit der Schauplatz eines akuten und eines chronischen Prozesses, während die übrigen corticalen Regionen nur die akuterer Veränderungen aufweisen. *Die Sonderstellung des Gyrus centralis anterior wird am auffallendsten dadurch bewiesen, daß wir die darin beschriebenen chronischen Veränderungen an beiden Seiten genau übereinstimmend aufgefunden haben*, demnach beziehen sich die Abweichungen in der Schichtung usw., gleichmäßig auf die beiderseitigen Gyri centrales anteriores. Der Gyrus centralis posterior der anderen Seite zeigt genau dieselbe Abweichung vom Gyrus centralis anterior, wie wir es hier oben erörtert haben. Die im Gyrus centralis anterior gefundene schichtartige Gliakernvermehrung ist auch in der Area 9 (*Economo*) zu beobachten, obgleich bedeutend weniger ausgeprägt, als in der Area 1.

Mit Fettfärbung (Sudan) sieht man ausdrückliche fettige Degeneration der Nervenzellen in der ganzen Rinde. Der Grad der Veränderungen ist jedoch verschieden; im Gyrus centralis anterior sind die Veränderungen verhältnismäßig milder als im Gyrus frontalis I, am mildesten in der Area striata, wo sie nur in Spuren zu sehen sind. Ein häufiges Bild ist, daß den Kern der Nervenzelle ein feiner Fettkörnchenkranz umgibt, ein anderes Mal ist der Kern hinaufgedrängt, oder sind die Zellgrenzen verschwommen und in den Zelldetritus sind feine Fettkörnchen eingestreut. Die fettige Entartung ist im allgemeinen nicht sehr hochgradig, denn man findet mitunter auch zahlreiche fettfreie Nervenzellen. Die Gliaelemente enthalten in sämtlichen Regionen mehr oder weniger Fettkörnchen, die Occipitalregion ergibt hinsichtlich des gliösen Fettes dasselbe Bild wie die übrigen Regionen. Die vermehrten Gliazellen der zonalen Schicht enthalten überall viele Fettkörnchen, der Leib der Gliazellen tritt sogar zumeist samt Verzweigungen hervor. Die corticalen

Gefäße enthalten in sämtlichen Regionen mehr oder weniger Fett: die Endothelzellen der kleinen Gefäße sind fein gekörnt, die bindegewebigen Elemente der mittelgroßen Gefäße sind bisweilen in ihrer ganzen Länge mit Fettkörnchen beladen. Eine massenhafte Fettablagerung um die Gefäße ist im allgemeinen nicht zu sehen, wir finden lediglich in der weißen Substanz des *Gyrus centralis anterior* ziemlich oft mittelgroße Gefäße, welche sozusagen umhüllt sind von einer mehrfachen Schicht von Fettkörnchenzellen. Dieser Befund ist um so auffallender, da in den übrigen Regionen der Rinde die Gefäße der weißen Substanz nur ab und zu eine Fettkörnchenzelle

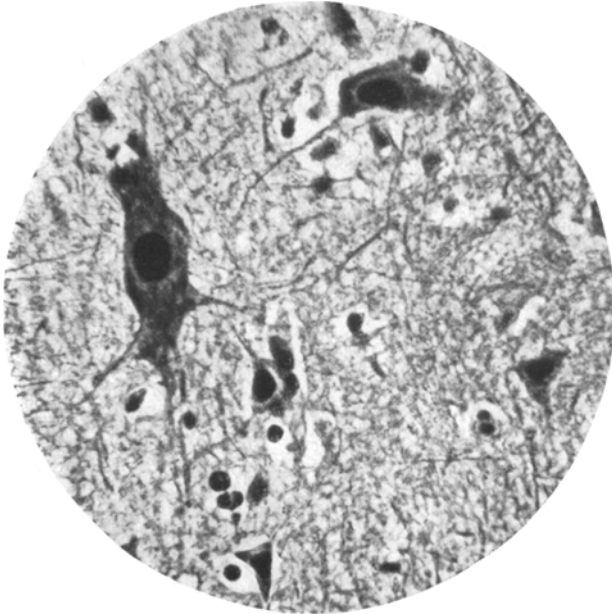


Abb. 10. *Bielschowsky*-Fibrillenimprägnation. Homogene Ölimmersion. Gyrus temp. I. L. Lamina magnopyramidalis. Es ist eine atypisch geformte und gelagerte sehr große Nervenzelle zu sehen.

enthalten. In den Markfasern und in den Markstrahlen haben wir keine Spur einer fettigen Degeneration nachweisen können.

In *Bielschowsky*-Präparaten sind die Nervenzellen ebenfalls aufgetrieben, haben Kolben- oder Flaschenform, die Nervenzellen der Area striata zeigen keine Quellung. Der Leib der Nervenzellen ist fein wabig oder schaumig, die Lücken sind häufig mit gelben Pigmentkörnchen ausgefüllt. Ein andermal ist um den Kern ein heller Hof zu sehen und der Rand des Zelleibes zeigt eine dichte oder gekörnte Silberimprägnation. Es kommen auch vakuolige Exemplare vor. Der Kern ist oft eckig oder unregelmäßig angefressen. Mitunter finden sich auch einzelne Nervenzellen mit intakter intracellulärer fibrillärer Struktur (Gyrus angularis und Area 79). Ein andermal ist die fibrilläre Struktur des apikalen Dendrits deutlich zu sehen, die Zelle zeigt jedoch verschiedene pathologische Veränderungen. Alle diese Veränderungen beziehen sich auf sämtliche Rindenregionen und es sind nur geringere Abweichungen zu konstatieren. In der Area 79 ist in der Schicht der großen Pyramidenzellen eine polygonale, den großen motorischen Zellen des Rückenmarkes

ähnliche Ganglienzelle zu sehen (siehe Abb. 10). In der Zelle sind nur wenig unversehrte Fibrillen, sie zeigt dieselbe Veränderung wie die anderen Nervenzellen.

Mit der *Spielmeyerschen* und *Weigertschen* Färbung ist die weiße Substanz der Regionen des Gyrus centralis anterior und Gyrus centralis posterior (*Economo* 1—64) dunkel gefärbt und zeigt keine Lichtung. Die zonale Schicht ist ungefähr normalen Markgehaltes. Ihre Fasern zeigen unregelmäßige Auftreibungen (Ursache: Meningitis). Die supraradiäre Faserung ist etwas rarefiziert, der innere und äußere Baillarger-Streifen erhalten. Im Gyrus centralis anterior, insbesondere in *Weigertschen* Schnitten, ist die Armut der Markstrahlen sehr ausgeprägt zu sehen; sie bestehen aus kurzen, dünnen, blaß gefärbten Fasern. Das Bild ist um so auffallender



Abb. 11. Hämatoxylineosin-Färbung. Rückenmark. II. lumbales Segment.
Die Rückenmarksubstanz ist mit verdickter und stark infiltrierter Pia umgeben.

da die Strahlen des Gyrus centralis posterior Geflechte stark gefärbter, üppiger Fasern darstellen. Die interradiären Fasern des Gyrus centralis anterior sind ziemlich spärlich, besonders, wenn man sie mit dem Gyrus centralis posterior vergleicht; mitunter kommen auch im Gyrus centralis posterior Markdegenerationen vor, aber seltener und in einem milderem Grade. Mit feinerer histologischer Untersuchung haben wir im Gyrus centralis anterior pathologisch aufgetriebene bzw. verdünnte Markfasern, Markzerfall vorgefunden. Bisweilen sind solide, knotige Verdichtungen, Markfasern mit ausgefressenem Rand zu sehen. Von den anderen Regionen sind die Markstrahlen der frontalen agranulären Region (*Economo* 21) wohlgeformt, es sind keine pathologischen Markformen zu finden, nur im Stratum zonale sieht man Markscheidenauftreibung. Genau dasselbe besteht für die anderen Regionen (temporale, occipitale, parietale usw. Regionen).

Die weichen Hürte des Rückenmarkes sind in der ganzen Länge des Rückenmarkes verdickt. Die bindegewebigen Fasern sind grob, hie und da hyalin entartet.

In der Tiefe der *Fissura longitudinalis anterior* starke hyaline Bindegewebsvermehrung mit vielen kleinen Gefäßen. Außerdem sind die weichen Häute in der ganzen Länge des Rückenmarkes mit entzündlichen Infiltraten versehen, worüber Abb. 11 (Randteile aus dem 2. Lumbalsegment) Beweis liefert. Auf der Abbildung fällt sowohl die Verdickung der Hirnhaut, als auch die Infiltration gut ins Auge. Der entzündliche Prozeß ist nicht nur in der ganzen Länge, sondern auch im ganzen Umfang des Rückenmarkes aufzufinden. Die Stärke der Infiltration ist jedoch nicht überall gleichmäßig und bezüglich des Grades der Intensität ist keine Regelmäßigkeit festzustellen. Die infiltrativen Elemente sind in überwiegender Zahl Lymphocyten, in geringerer Menge Plasmazellen. Der Leib der Plasmazellen ist fein vakuolig, zum Zeichen der Degeneration. Mit den Plasmazellen ungefähr in gleichem Verhältnis kommen auch 1—2 kernige Wanderzellen vor. Unter den infiltrativen Elementen finden wir Melanophoren in großer Anzahl. Die Intima der meningealen Gefäße ist zuweilen etwas gewuchert und aufgelockert, an anderen Stellen enthalten die Wandgefäße wenig Fettkörnchen (mit Sudanfärbung), viel größere Bedeutung hat jedoch der Umstand, daß mehr oder weniger sämtliche Hirnhautgefäße infiltriert sind. Die infiltrativen Elemente sind auch hier Lymphocyten und Plasmazellen, am häufigsten sind sie zwischen den adventialen Elementen der Gefäße zu sehen, anderswo drängen sie sich in alle Wandschichten hinein. Ein häufiges Bild ist es, daß die Intima eines kleinen Hirnhautgefäßes von einem 5—6 reihigen mächtigen Lymphocytenring umgürtet ist. Ab und zu in Zusammenhang mit einer Gefäßwand, oder davon unabhängig kommen auch kleine solide Zellanhäufungen vor. Diese bestehen an ihren Rändern aus Lymphocytenhaufen, in ihrem Innern aus unregelmäßigen, großen hellen epitheloidartigen Zellkernen, zwischen welchen auch fibrinöse Substanz zu sehen ist. Diese Zellanhäufungen sind hie und da rundlich, dann wieder mehr länglich und enthalten in ihrer Mitte Kerndetritus. Auf Grund dieser Beobachtungen hat sich der auf den Meningen des Gehirnes beobachtete Krankheitsprozeß auf das Rückenmark verbreitet, denn wir haben auch hier sowohl die Entzündungserscheinungen, als auch die kleinen Zellhaufen mit nekrotischem Zentrum: epitheloide Tuberkeln vorgefunden. Die Rückenmarkshäute nehmen demnach in ihrer Gänze an dem Krankheitsvorgang der Großhirnhäute teil, bzw. stellen die Rückenmarkshäute genau so den Sitz der miliären Meningitis tuberculosa dar, wie die Meningen des Großhirns. Die Analogie mit dem Gehirn erstreckt sich auch darauf, daß das Infiltrat mitunter auch im Rückenmark Neigung zeigt zum Übergreifen auf die Randteile der Nervensubstanz. Letzteres ist immer von geringer Ausdehnung, lokal, so sitzt z. B. in der Höhe von L II im vorderen Teil des Rückenmarkes eine kleine miliäre Hirnhauttuberkel, deren Randlymphocyten ein wenig in die Substanz des Rückenmarkes vordringen, so daß die Lymphocyten sich mit Gliaelementen untermischen. Anderswo ist ein stärker infiltriertes Hirnhautgefäß durch eine Strecke auch in der Nervensubstanz zu verfolgen, wieder an anderen Stellen finden wir in der Region der Hinterstränge eine geringgradige Eindringung von infiltrativen Elementen. Die spinale Meningitis geht also mit einer milden Myelitis einher: mit anderen Worten: wir haben hier mit einer Meningomyelitis tuberculosa zu tun. Die Myelitis beschränkt sich jedoch ausschließlich auf die periphersten Teile der Rückenmarkssubstanz und in ihrem Auftreten ist keine Regelmäßigkeit festzustellen.

Die Gefäße des Rückenmarkes enthalten weder in der grauen, noch in der weißen Substanz Lymphocyten oder Plasmazellen.

In den Eosin- und van Gieson-Schnitten fällt vor allem die starke Abplattung der grauen Vorderhörner in den Halssegmenten, ferner die dichte rote bzw. gelbe Färbung der Pyramidenseitenstränge und der *Goll'schen* Bündel auf. Dasselbe sehen wir in den Nißlschnitten, wo die abgeplattete, langgezogene, in ventrodorsaler Richtung schmalere Form der Vorderhörner (Niveau C. V.-VI.-VII.) auffällt. Die

Pyramidenseitenstränge sind längs des ganzen Rückenmarkes dunkler blau gefärbt und in den Halssegmenten sind auch die *Goll*schen Stränge, bzw. deren mediale Teile dunkel gefärbt. Außerdem ist sowohl in den Pyramidenseitensträngen, wie auch im *Goll*schen Strang eine diffuse Vermehrung der Kerne zu sehen, welche in den beiden Strängen jedoch nicht gleichartig ist, indem wir im *Goll*schen Strang Gliakerne, in dem Pyramidenseitenstrang Körnchenzellen mit schaumigem Plasma

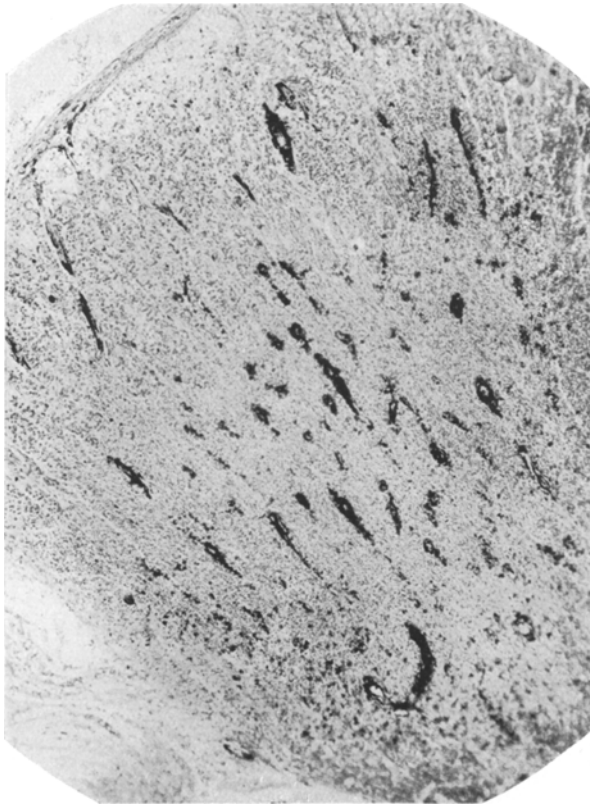


Abb. 12. Rückenmark. Oberes Cervicalsegment. Sudanhämatoxylin. Zeiß-Objekt C. Area der einen Seitenpyramide. Sämtliche Gefäße sind mit ausgesprochenen Fettanhäufungen umgeben, daneben auch „freies Fett“ (in Körnchenzellen).

finden. Letztere reihen sich mit Vorliebe um die Gefäße, so daß das Gefäß bei schwacher Vergrößerung infiltriert erscheint, und es stellt sich erst bei stärkerer Vergrößerung heraus, daß es von Körnchenzellen umgeben ist. Die Gliavermehrung des *Goll*schen Stranges fällt von den dorsalen Segmenten abwärts immer weniger ins Auge, die Körnchenzellen in den Pyramidenseitensträngen fehlen im Niveau der lumbalen Segmente und unterhalb derselben.

Mit diesen Feststellungen stimmen die Resultate der Sudanfärbung völlig überein. In den oberen, mittleren, und unteren Halssegmenten enthalten die Pyramidenseitenstränge gleichmäßig viel Fett. In Bildern mit schwacher Vergrößerung ist

die Pyramidenbahn durch die zahlreichen, fetthaltigen Gefäße (siehe Abb. 12) als auch durch das in der Nervensubstanz freiliegende Fett förmlich ausgezeichnet. Das Fett ist in Körnchenzellen eingeschlossen und diese Zellen sind in besonders großer Anzahl in der inneren Ecke der Pyramidenbahn zu finden. Diese Partie ist auf Abb. 13 sehr gut zu sehen, wo sowohl die freien, als auch die perivaskulären fettkörnigen Zellen gut zu unterscheiden sind. Das Fett ist außer den

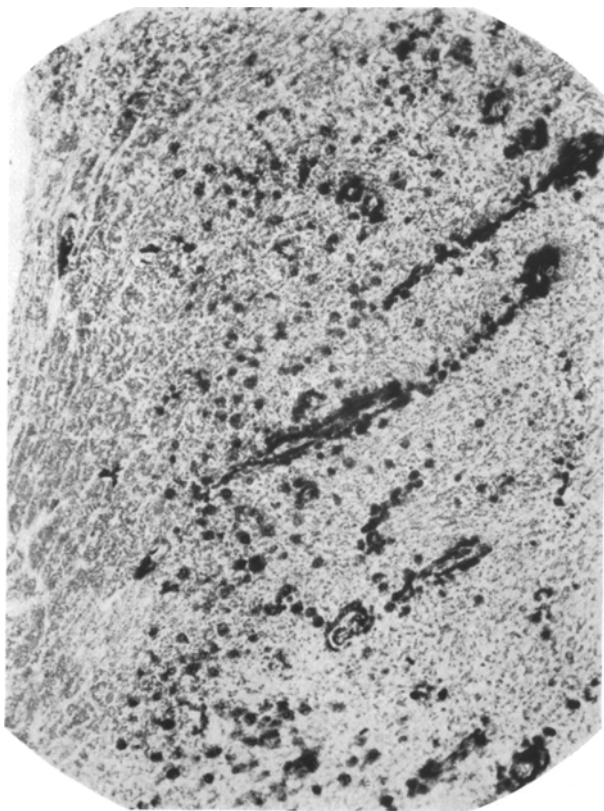


Abb. 13. Obere Cervicalgegend. Sudanhämatoxylin. Zeiß: Obj. D. Fettkörnchenzellen frei und um die Gefäße.

Körnchenzellen auch in den Wandelementen der Gefäße zu finden (in den Endothelzellen, adventitiellen Elementen) bisweilen in sehr großer Menge, so daß manches Gefäß mit Fett überfüllt ist. Es kommt auch vor, daß die Körnchenzellen zusammenzufließen scheinen, bzw. ihre Kernfärbung geschwächt ist und auf diese Weise sich auch freie Fettklumpchen bilden. Ähnliche Mengen Fett, wie in den Halssegmenten finden wir in den dorsalen Ebenen, ebenfalls perivaskulär, in den Gefäßwandelementen und frei. Um so auffallender ist, daß in den lumbalen Segmenten die Pyramidenseitenstränge, von einigen Körnchenzellen abgesehen, vollkommen fettfrei sind. Dasselbe steht auch bezüglich der sakralen Segmente.

Die Pyramidenbahn ist also in den Hals- und Rückensegmenten an beiden Seiten der Sitz schwerer fettiger Entartung, während von Lendenmark abwärts kaum eine Spur fettiger Entartung vorzufinden ist.

An anderen Stellen der weißen Substanz des Rückenmarkes sehen wir keine auffallendere Fettanhäufung. Im Gebiete der Pyramidenvorderbahn, in den Hals- und Rückensegmenten finden sich immer einzelne freie oder perivaskuläre Körnchenzellen, in der weißen Substanz um den grauen Vorderhorn sind in denselben Höhen auch vereinzelte Körnchenzellen zu finden. Dasselbst finden wir — den intraspinalen Abschnitten der vorderen Wurzeln entsprechend — fettkörnige Gefäße. Diese Stellen kommen jedoch in Fettgehalt dem Pyramidenseitenstrang nicht nahe, und in den lumbalen Segmenten fehlen sie gänzlich. In den hinteren Strängen ist Fett nicht einmal in Spuren vorhanden. Auch die in die Fissura anterior hineinragende Partie der weichen Häute enthält häufig Fettkörnchen.

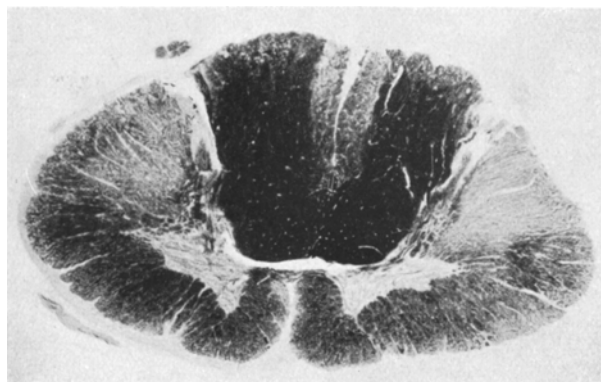


Abb. 14. Weigertsche Markfärbung. Cervicale Anschwellung. Markausfall der Seitenpyramiden. Streifenförmige Lichtung in den Gollsträngen, mäßige Aufhellung des ganzen Vorderseitenstranges.

In den nach *Spielmeyer* und *Weigert* gefärbten Schnitten ist in der weißen Substanz des Rückenmarkes eine im ganzen Rückenmark entlang ziehende, prägnant gezeichnete Seitenpyramidendegeneration sichtbar. So z. B. wird in den Halssegmenten der Pyramidenseitenstrang vom Rand des Rückenmarkes durch die *Flechsig'sche* Bahn getrennt (s. Abb. 14). (Die *Flechsig'sche* Bahn ist auf Abb. 14 an beiden Seiten nicht gleichen Markgehaltes; die Ursache hierfür und im allgemeinen des mäßigen Markausfalles der *Flechsig'schen* Bahn ist in dem entzündlichen Prozeß der Hirnhäute zu suchen [s. später].) In den Lendensegmenten reicht der entmarktete Fleck der Pyramidenbahn bis zum Rande des Rückenmarkes (s. Abb. 15). Mit stärkerer Vergrößerung gibt es keine vollständige Entmarkung, sondern eine Markrarefektion und besonders auffallend ist die blaßblaue Farbe und die relative Kleinheit der einzelnen Markscheidenquerschnitte. Mitunter kommt auch eine mächtig aufgetriebene Markscheide vor. Von den übrigen Strängen des Rückenmarkes ist der Vorderseitenstrang in seiner Gänze etwas markarm, der Grad der Blässe jedoch bleibt weit hinter den Pyramidenseitensträngen zurück. Der Unterschied zwischen den beiden ist auf Abb. 15 sehr gut zu sehen, wo zu gleicher Zeit der normale Markgehalt des *Burdach'schen* Stranges einen scharfen Gegensatz bildet. Die blässere Färbung des Vorderseitenstranges ist selbst im Dorsalmark zu sehen (weniger ausdrücklich), im Lendenmark fehlt sie vollständig (siehe Abb. 15). Im Gebiete

der Pyramidenvorderstrangbahn sieht man ebenfalls eine Lichtung, diese jedoch kann dem Pyramidenseitenstrang nicht nahe kommen und fehlt in den lumbalen Segmenten. Von den Hintersträngen findet man in den Hals- und Rücken-segmenten im *Goll*schen Strang bzw. in seinen medialen Teilen eine Markrarefifikation. Namentlich umgeben schmale keilförmige Lichtungsgebiete in den Halssegmenten (siehe Abb. 14) das Septum mediale posterius, im Rückenmark sind diese etwas seitlich zu sehen, so daß ihre Lage der Grenze zwischen dem *Goll*schen und *Burdach*schen Strang entspricht. Die hinteren Stränge sind im lumbalen Mark vollständig normal.

In den peripheren, der Hirnhaut benachbarten Partien sieht man in der ganzen Länge des Rückenmarkes eine Markdegeneration, deren Intensität in den verschiedenen Segmenten, aber auch in derselben Höhe wechselnd ist. Das Wesen dieser

Degeneration besteht darin, daß ein schmaler Streifen des Rückenmarkrandes mit vollständiger Vernachlässigung der Grenzen der Rückenmarkstränge bisweilen lokal etwas ärmer an Mark ist und mehr oder weniger gequollene Markscheidenquerschnitte enthält. In Übereinstimmung mit den Markbildern gelang es auch an Schnitten anderer Färbung (Eosin, Nißl usw.) in den Randpartien eine eigentümliche Kammerstruktur zu entdecken, welche den markarmen, bzw. aufgetriebenen Markscheiden enthaltenden Gebieten entspricht. Die Fettfärbungen sind in diesen Gebieten negativ.

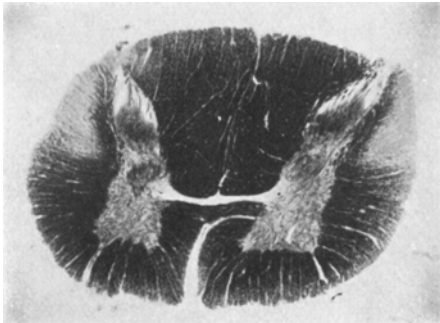


Abb. 15. Weigertfärbung. Lumbale Anschwellung. Ausgesprochener Seitenpyramidenausfall.

Die graue Substanz des Rückenmarkes ist, wie wir es früher erwähnt haben, in den Halssegmenten stark reduziert, wie es auf unserer von einem nach *Weigert* gefärbten Schnitte gefertigten Abbildung gut sichtbar ist (siehe Abb. 14). Diesen Schnitt mit einem normalen Präparat vergleichend, müssen wir den unteren Teil des Rückenmarkes als abgeplattet bezeichnen, die grauen Vorderhörner sind überaus schmal, das Processus cervicalis medius ist nur angedeutet. In den dorsalen und lumbosakralen Höhen ist keine mit freiem Auge zu beobachtende Verkleinerung vorhanden.

In den Halssegmenten fällt in Eosin-, van Gieson- und *Nißl*schen Schnitten der große Reichtum der grauen Vorderhörner an Gliakernen schon bei schwacher Vergrößerung auf. Die Gliavermehrung jedoch ist nicht im ganzen Vorderhorn gleichmäßig, wir können vielmehr einen entschiedenen Unterschied zwischen der lateralen und medialen Hälfte erkennen. Die Gliakerne sind in überwiegender Mehrzahl entweder rund oder oval, chromatinreich, mit Randhyperchromatose. Mitunter finden sich auch längliche, eingedrückte oder unregelmäßige Exemplare, bisweilen mit sichtbarem Zelleib. Die Gliavermehrung ist mit derselben Intensität auch in den dorsalen Höhen zu finden, hier ist sie auch in den seitlichen Teilen des Vorderhornes stärker akzentuiert. Sehr ausdrücklich ist sie in den oberen Lendenhöhen, während sie in den tieferen lumbalen und sakralen Segmenten nur in milderem Grade zu konstatieren ist. Außer der geschilderten diffusen Gliakernvermehrung begegnen wir auch umschriebenen Gliaanhäufungen oder Gliasternen, von welchen ein sehr schönes Exemplar auf Abb. 16 zu sehen ist. Die Gliaknötchen sind von der diffusen Vermehrung abweichend in sämtlichen Höhen sehr ausdrücklich vorzufinden, sie enthalten bisweilen Reste von Nervenzellen. Mitunter sieht man auch

Häufchen, die aus 15—20 Kernen bestehen, die Kerne selbst sind rund oder polygonal, ab und zu sind auch eingekerbte oder welche mit unregelmäßigen Rändern (Degenerationsformen) zu finden. Aktive Neuronophagie ist nicht vorhanden.

Die Vorderhörner enthalten in den Hals- und Rückensegmenten auffallend wenig Ganglienzellen. So fehlt z. B. in C. VII. die dorsolaterale Zellgruppe vollständig, während die ventrolaterale durch vereinzelte Zellen vertreten ist. Dasselbe steht bezüglich des zentralen Kernes, während die mediale Zellgruppe in diesem Niveau auch sonst zellarm ist. Ein ähnliches Bild erhalten wir in C. VI. und V., in beiden fehlen besonders die lateralen Nervenzellgruppen, so z. B. haben wir Schnitte unter den Serienschnitten aus C. V., welche keine einzige Ganglienzelle

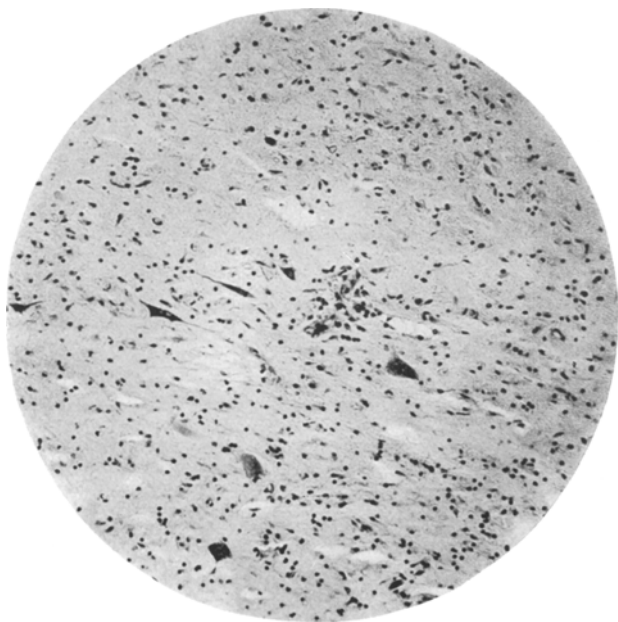


Abb. 16. Rückenmark. VI. Cervicalwurzel. Alkohol-Toluidinblau-Färbung. Glianöthen im grauen Vorderhorn.

enthalten. Sehr lehrreich ist unsere Abb. 17 von einem unteren dorsalen Niveau, wo ein scharfer Gegensatz zwischen dem nervenzellfreien Vorderhorn und der *Clarke*-schen Säule mit ihrem normalen Nervenzellengehalt besteht. Dasselbe konnten wir in den vom oberen und mittleren Rückenniveau verfertigten Schnitten feststellen. In der lumbalen Region sind die seitlichen Nervenzellengruppen (dorsale und ventrale) durch Nervenzellen in ziemlich schöner Anzahl vertreten, obgleich kleinere Ausfälle auch hier vorkommen. Die medialen Gruppen geben ein der Norm entsprechendes Bild. Dasselbe kann von der sakralen Region behauptet werden.

Eine auffallende Abnahme der Zellen der Hinterhörner ist in keinem Niveau des Rückenmarkes zu konstatieren.

Demnach sind die grauen Vorderhörner in den dorsalen und Halssegmenten des Rückenmarkes an Nervenzellen sehr arm, und an dieser Stelle ist auch eine enorme Gliavermehrung sichtbar. In den tieferen Segmenten ist die Zahl der Nervenzellen fast normal, die Gliawucherung ist jedoch in milderem Grade auch hier vorzufinden.

In bezug der feineren Histologie der Nervenzellen des Rückenmarkes sei bemerkt, daß wir im Halssegment motorische Zellen mit normaler Nisslstruktur überhaupt nicht finden. Die wenigen Zellen, die da sind, sind entweder schmal und in ihrer ganzen Substanz dunkel gefärbt, also atrophisch, oder von wabiger Struktur und mit grünlichem Pigment beladen. Es gibt ferner diffus blaugefärbte kernlose Zellschatten, oder von grünlichem Pigment gleichsam aufgetriebene Zellen. In

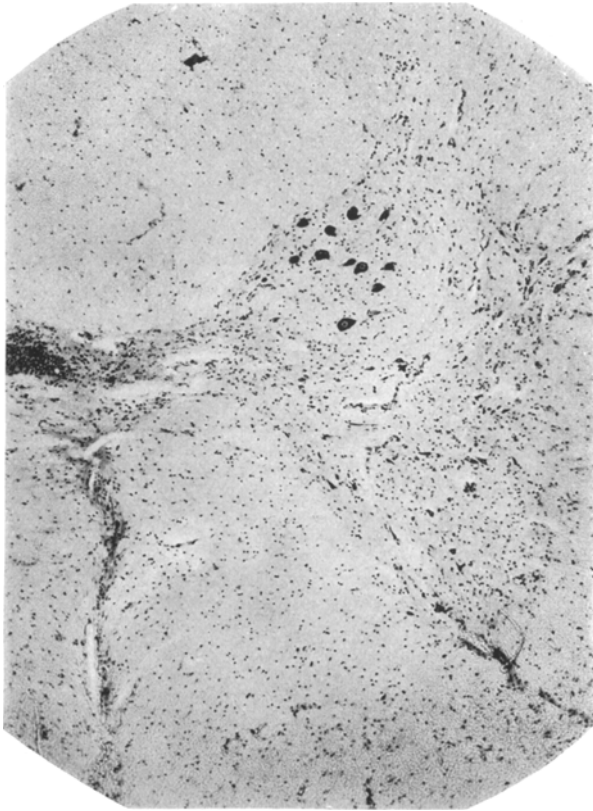


Abb. 17. Rückenmark. Alkohol-Toluidinblau-Färbung. Dorsalsegment. Zellreiches Clark Kern, Vorderhorn ohne motorische Nervenzellen. Diffuse Gliaproliferation im grauen Vorderhorn.

den dorsalen Segmenten sehen wir dasselbe Bild, hier kommen jedoch ab und zu vereinzelte normal strukturierte motorische Nervenzellen vor. Im Lendenniveau zeigen die Vorderhornzellen zum größten Teile eine intakte Nisslstruktur, ein kleinerer Teil hingegen verschiedene pathologische Veränderungen: feinen staubartigen Zerfall oder Desintegration der Nisslsubstanz, homogene (blaßblaue) Zellschatten mit umgebender Gliakernvermehrung, feine wabige oder vakuolige Zelleibe mit Umklammerung. Schmale, dunkle atrophische Nervenzellen sind nur selten zu sehen. In den sakralen Regionen sind die Vorderhornzellen ebenfalls gesund und es kommen nur vereinzelt etwas gequollene Zellen mit körnigem Zerfall der Nisslsubstanz vor.

An anderen Stellen sind grünliche homogene Zellschatten sichtbar, von Gliakernen umklammert, es kommen auch Gliahaufen mit Nervenzellresten vor. Die Nervenzellen des Hinterhornes sind im Halsniveau zum Teile normal, zum Teile zeigen sie verschiedene pathologische Veränderungen (sind fein vakuolig, haben einen dunklen Kern). Die Zellen des Seitenhornes im dorsalen Marke (Nucleus sympathicus lat. Jacobsohni) sind fein lückig, mit dunklem Kern, ein anderes Mal etwas aufgetrieben und mit grünlichen Pigmentkörnchen beladen. Der überwiegende Teil der *Clarkeschen* Zellen ist vollkommen normal, und es zeigt sich nur ab und zu eine mäßig gequollene Zelle mit feinen grünen Pigmentkörnchen. In der lumbosakralen Region sind die großen Zellen (ventral von der Substantia gelatinosa) zum Teil unversehrt, zum Teil ist ihre Struktur körnig zerfallen, oder sind sie in ihrer Gänze kompakt. Die kleinen Nervenzellen sind den kleinen Zellen des höheren Niveaus ähnlich. Um die Mittelneuronen sind die Gliazellen vermehrt, die Zellen selbst sind fein wabig mit grünen Pigmentkörnchen; es gibt auch kleine vakuolige Zellen, der größere Teil der Zellen ist vollkommen intakt.

Bei Fettfärbung enthalten die großen Zellen der Vorderhörner wenig Fett. Zumeist findet sich seitlich vom Kern ein kleines, aus einigen Körnchen bestehendes Fettfleckchen. Mitunter kommen auch ganz verfettete Zellen vor. Ein Teil der Zellen der *Clarkeschen* Säule ist fettig degeneriert, im größten Teile derselben ist jedoch Fett nicht einmal in Spuren vorhanden. In den lumbosakralen großen Nervenzellen finden wir häufig ein Fetttröpfchen, dieses ist jedoch immer an der Seite des Kernes, ist scharf umschrieben und entspricht der Pigmentablagerung der normalen Nervenzellen. Bisweilen sieht man auch hier vereinzelte fettig degenerierte Nervenzellen. In den Hinterhornzellen ist wenig Fett da, am meisten in Form von kleinen Tröpfchen. Die Gefäße der grauen Substanz des Rückenmarkes enthalten in den Hals- und Rückensegmenten ziemlich oft Fett, die Wandelemente sind fein gekörnt, auch die adventielle Scheide enthält Körnchenzellen. Fett in größeren Mengen gibt es um die Gefäße nicht. In der lumbosakralen Region finden wir wenig Fett.

In *Bielschowsky*-Bildern sind die Nervenzellen im Hals- und Rückenniveau schmal, dunkel; in der Mehrzahl der Zellen sind die intracellulären Fasern erhalten, beim anderen Teile der Zellen begegnen wir vakuoligen Zelleibern mit gelbem Pigment. Die Zellen der *Clarkeschen* Säule sind normal, man sieht nur ab und zu eine Zelle mit körnig zerfallener Fibrillenstruktur. In der Lendenregion ist die fibrilläre Struktur der Nervenzellen vollkommen intakt. In den Hals- und Rückensegmenten, im Gebiete des Pyramidenseitenstranges sind zahlreiche Körnchenzellen sichtbar mit schaumigem Plasma und feinen argentophilen Körnchen.

Der Zentralkanal des Rückenmarkes fehlt in der ganzen Länge des Rückenmarkes, an seiner Stelle ist eine Proliferation von Ependymzellen zu beobachten.

Die Wurzeln des Rückenmarkes. Wir finden sowohl um die vorderen, als auch um die hinteren Wurzeln Infiltrate, die mit dem Infiltrat der Rückenmarkshaut übereinstimmend sind. Die entzündlichen Elemente reihen sich oft nur am Rande der Nervenbündel auf, sie umrahmen diese gleichsam, ein anderes Mal dringen sie zwischen die Nervenfasern ein und überschwemmen diese bisweilen förmlich. Das endoneurale Bindegewebe und seine Gefäße sind zumeist auch infiltriert. Zwischen der vorderen und hinteren Wurzel ist hinsichtlich der Beteiligung an dem Entzündungsprozeß kein Unterschied zu bemerken, auch finden wir zwischen den einzelnen Segmenten keine solche Abweichungen, welche uns zu weiteren Folgerungen berechtigen würde. So halten wir den Umstand, daß die ziemlich hochgradige Infiltration der vorderen Wurzel in den Hals- und Lendenhöhen ebenfalls aufzufinden ist, für besonders wichtig. Bei Markscheidenfärbung sind die vorderen Wurzeln bedeutend ärmer an Mark als die hinteren. So gibt es Nervenbündel, welche nur einige feinere Fäserchen enthalten. Mit stärkerer Vergrößerung sind stark aufgetriebene, vakuolige, knotig angeschwollene Markfasern zu sehen; Zerfall in Ballen.

und körnige Zerstäubung kommt auch vor. Die vorderen Wurzeln der Lendenanschwellung sind viel markreicher als die der cervicalen, pathologische Veränderungen sind jedoch auch in diesen zu finden. In den hinteren Wurzeln gibt es neben markreichen Fasern viele pathologische Markfasern. Es sind hauptsächlich Bündel zu sehen, die mit Degenerationsformen vollgestopft sind (diese sind wahrscheinlich die stärker infiltrierten Partien). Auch viele mächtig, fenstrig aufgetriebene Markcheiden gibt es zu beobachten, und zwar in der Eintrittszone der hinteren Wurzel (Zona cornu radicularis).

Die spinalen Ganglien. (Es wurden nur die lumbalen Ganglien herausgenommen). Im umgebenden Bindegewebe starke lymphocytaire und plasmazellige Infiltration, welche hauptsächlich in den zum Ganglion ziehenden Wurzelteilen mächtige Anhäufungen bildet und an einem Ende des Ganglions in das Ganglion selbst hineindringt. Die Ganglienzellen geben mit Niblscher Färbung ab und zu ein normales Bild, häufiger sehen wir aber verschiedene pathologische Veränderungen. Es gibt vollkommen homogene, kernlose Zellschatten, ferner stark vakuolige oder feinklückige Exemplare (bisweilen sind in ein und derselben Zelle beide Veränderungen zu sehen). Es kommt auch vor, daß die Vakuolen am Rande der Zelle einen Kranz bilden, ein anderes Mal füllen die vermehrten Satellitenzellen die Kapsel der Ganglienzellen aus: „Restknötchen“. Beginnstadien sieht man auch: Im Körper der Nervenzellen gibt es kleine Lücken, und darin sitzt die Satellitenzelle (dies ist zumeist in *Bielschowsky*-Schnitten zu sehen). In den Nervenzellen findet sich viel grünliches Pigment. Mit Sudanfärbung ist im Körper der Nervenzellen sehr oft Fett vorhanden, das zumeist fein gekörnt ist und entweder ein kleines Fleckchen bildet, oder den Kern kranzartig umgibt. Bisweilen ist die ganze Zelle mit feinen Fettkörnchen gefüllt, und da die Zellgrenzen verschwommen sind und die Kernfärbung unvollkommen, ist das Vorhandensein einer fettigen Degeneration zweifellos. Ein anderes Mal ist grobkörniges oder schollenartiges Fett da, in Halbmond- oder Streifenform. Die Kerne der Nervenzellen sind häufig pyknotisch, dunkel. Im intrakapsularen Gewebe des Ganglions gibt es kein Fett. In *Bielschowsky*-Bildern gibt es außer Zellen mit unversehrter intracellulärer Struktur auch solche Exemplare, die die früher beschriebenen Veränderungen aufweisen: vakuolige, wabige Zellen. Als Zeichen der schweren Entartung der Ganglienzellen kommen auch sehr schöne Henkelbildungen vor, welche *Schaffer* in einem Falle spastischer Heredodegeneration beschrieben hat. In dem mit dem Ganglion zusammenhängenden zentralen und peripheren Abschnitte der hinteren Wurzel sind mit der *Spielmeyerschen* Färbung verschiedene pathologische Veränderungen zu sehen: Auftreibung mit Lücken und Vakuolen, Zerstückelung (isolierte Markkugeln). In dem dem Ganglion anliegenden Teil der vorderen Wurzel können wir dieselben krankhaften Veränderungen vorfinden.

Die weichen Häute des *verlängerten Markes* sind bindegewebig verdickt und stark infiltriert. Die infiltrativen Elemente sind dieselben, wie in den weichen Häuten des Großhirns und des Rückenmarkes. Ferner finden wir auch hier häufig miliare Tuberkeln, von welchen die eine oder die andere mit dem Nervengewebe verwachsen ist. Die meningealen Gefäße sind von mächtigen Infiltraten umgeben und auch in deren Adventitia finden wir Tuberkeln. Der Ependymbesatz des vierten Ventrikels ist an einer Stelle zerrissen und daselbst wölbt sich ein mit den Epitheloidtuberkeln der weichen Hirnhaut identisch aufgebautes Gebilde in die Höhlung des Ventrikels vor. In seiner Nähe befindet sich ein stark infiltriertes Gefäß, welches offenbar als Ausgang der Tuberkel gedient hat. Derartige, auf dem Ependym sitzende Tuberkel gelang es uns auch, an anderen Stellen zu finden. Unter dem Ependym befinden sich häufig von Lymphocyten und Plasmazellen umgebene Gefäße, bisweilen setzt sich die Infiltration der Hirnhaut unmittelbar in der Gefäßscheide fort. Tiefer enthalten die Gefäße keine Infiltration, nur die im Gebiete der Pyramide befindlichen Gefäße erscheinen kernreicher. Mit Fettfärbung sind an beiden Seiten

im Gebiete der Pyramiden im perivascularären Raum der Gefäße viele fettkörnige Zellen zu sehen, auch die Wandelemente selbst sind mit Fett beladen. Außerhalb der Gefäße sind auch in der Nervensubstanz der Pyramiden viele freie Körnchenzellen da, einzeln oder gruppenweise. In den Pyramiden der *geschlossenen Oblongata* sind die Gefäße so massenhaft mit Fett beladen, daß das Bild kaum von demjenigen des oberen spinalen Halsniveaus abweicht. In der *offenen Oblongata* findet sich weniger Fett, wir sehen insbesondere um die Gefäße die mehrschichtige Anordnung nicht. In der Nervensubstanz gibt es außer den Pyramiden kein Fett. Die Intima der Hirnhautgefäße zeigt eine starke Verfettung, in der Mitte der kleinen meningealen Tuberkeln sind viele kleine Fettkörnchen, in den mit dem Nervengewebe verwachsenen Teilen

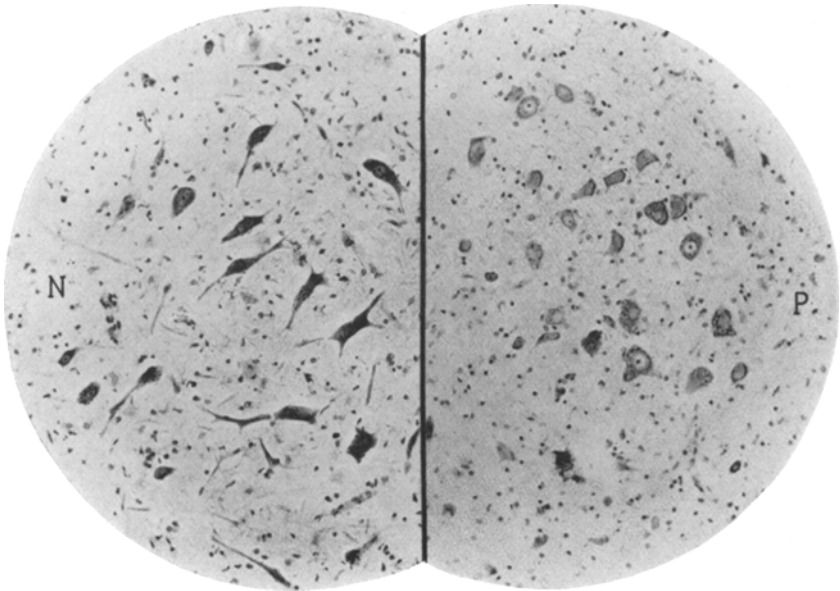


Abb. 18. Hypoglossuskern. Alkohol-Toluidinblau-Färbung. N normale motorische Zellen, P pathologische (geblähte) Nervenzellen. „N“ stammt aus einem Normalfall, „P“ aus unserem Fall.

finden sich Körnchenzellen, in den Wandelementen der Gefäße in ihrer unmittelbaren Nähe sind Fettkörnchen zu sehen. Mitunter enthalten auch die subependymalen Gefäße etwas Fett. Mit Markfärbung (hauptsächlich nach *Weigert*) im Gebiete beider Pyramiden eine ausdrückliche Lichtung, aber kein völliger Markausfall. Bei stärkerer Vergrößerung sind dünne und blaß gefärbte Markfasern zu sehen. Die übrigen Teile des verlängerten Markes sind normalen Markgehaltes. In den Randteilen, in der unmittelbaren Nähe der infiltrierten Hirnhaut, gibt es auch hier häufig starke, bisweilen keulenartige Markscheidenaufreibungen. Die Nervenzellen des N. XII sind im Nißlbilde in ihrer Gänze aufgetrieben, die Auftreibung erstreckt sich auf sämtliche Nervenzellen des Kernes. Im Zelleib ist die Nißlschubstanz desintegriert, fein staubartig zerfallen; die Zellen geben das Bild der Nißlschen „primären Reizung“. Der Grad der Auftreibung wird in Abb. 18, bzw. durch den Vergleich desselben mit der Norm wiedergegeben. Die Zahl der Nervenzellen ist ungefähr normal. Seltener kommen auch vakuolige Nervenzellen vor. Bei Fett-

färbung gibt es in fast allen Zellen fein verteiltes Fett. Die Kerne der Nervenzellen sind bisweilen dunkel, die Ränder derselben unregelmäßig ausgefranst. In Bielschowskyschnitten sind wabige, ein anderes Mal etwas gekörnte oder vakuolige Zellleiber zu sehen. Die Ganglienzellen des N. ambiguus sind im Nißlbilde beinahe so aufgetrieben, wie die des N. XII. Die Ganglienzellen des N. IX. sind im Nißlbilde oft vakuolig oder wabig, auch eine geringe Gliavermehrung kommt vor, bei Fettfärbung erscheinen fast alle Nervenzellen verfettet. Der *Facialiskern* besteht aus Nervenzellen, welche annähernd alle normale Nißlstruktur besitzen, wie aus Abb. 19 ersichtlich.

In markgefärbten Schnitten der *Brücke* ist kein Ausfall zu konstatieren, mit Fettfärbung beiderseits im Gebiete der Pyramide wenig Fettkörnchenzellen, teils

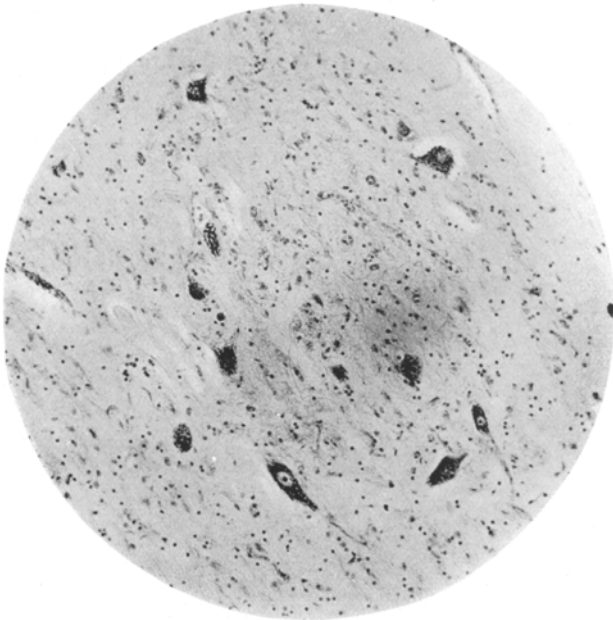


Abb. 19. Facialiskern. Alkohol-Toluidinblau-Färbung. Schön geformte Nervenzellen, mit normalen Konturen und distinkter Nißlstruktur.

frei, teils um die Gefäße. Die Körnchenzellen sind zumeist gruppenweise (etwa strangartig angeordnet) zu sehen.

Die Hirnhäute der *Pedunculi* sind stark verdickt und infiltriert. Markfärbung ergibt im mittleren Teil der beiden Hirnschenkeln in symmetrischer Anordnung eine geringgradige Lichtung in Streifenform, welche in Längsrichtung die mittleren drei Fünftel des Pedunculus nicht einnimmt, kurz sie beschränkt sich auf ein kleineres Gebiet als die Pyramidenbahn, befindet sich jedoch innerhalb ihrer Grenzen. An derselben Stelle sind mit Sudanfärbung zerstreut Fettkörnchenzellen sichtbar, und zwar zum Teile frei in der Nervensubstanz, zum Teile perivascular. Auch die Wandelemente der Gefäße enthalten etwas Fett. Die Menge des Fettes erscheint hier im allgemeinen größer als in der Brücke, die Ursache dessen ist vielleicht, daß die Pyramidenfasern hier auf ein kleineres Gebiet zusammengedrängt sind.

Die Häute des *Kleinhirnes* sind in geringem Grade infiltriert, die Elemente sind dieselben, wie in den Häuten des Großhirnes. Manchmal sind auch einzelne Gefäß-

wände mit Lymphocyten infiltriert. Ab und zu finden wir auch hier aus Lymphocyten bestehende kleine Häufchen (Epitheloidzellen-Tuberkeln). Die Gliaelemente des Stratum moleculare sind vermehrt (zumal zonal), ihr Leib ist auch oft sichtbar. In den *Purkinje*-Zellen ist eine beginnende Desintegration der Nißlsubstanz, anderswo sind auch schattenartige Zellen zu beobachten. In Fibrillenbildern kommen auch leere Körbe vor. Der größte Teil der *Purkinje*-Zellen ist intakt. Stellenweise sind die *Bergmann*schen Zellen mäßig gewuchert und enthalten feine Fettkörnchen. Im Niveau der *Bergmann*-Zellen, wie auch im Stratum granulosum finden wir auch in den Gefäßwänden feine Fettkörnchen. Bei Markfärbung normale Verhältnisse.

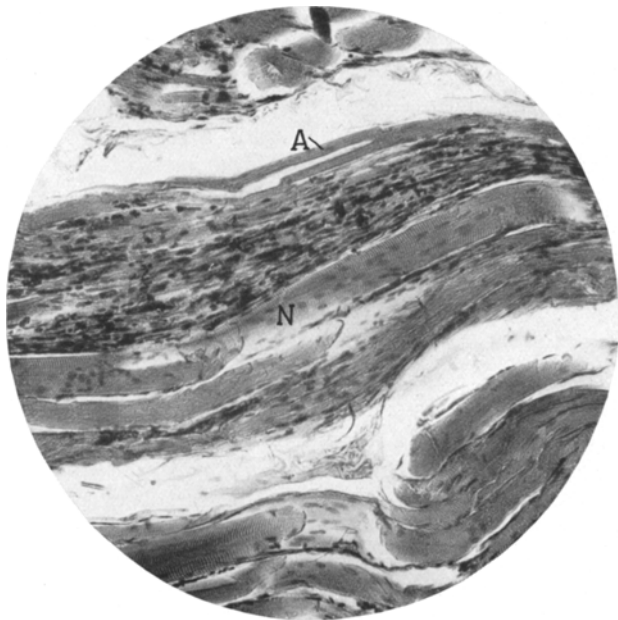


Abb. 20. Hämatoxylineosin-Färbung. Musc. deltoideus. N normale, A atrophische Muskelfibrillen. Zwischen beiden sehr ausgesprochene Sarkolemmkernvermehrung.

In den *peripheren Nerven* (N. ulnaris, radialis, ischiadicus) ist eine ausdrückliche schwere Degeneration der Markfasern zu beobachten, Auftreibung, Vakuolenbildung, die Absonderung der vakuoligen Teile, Zerstückelung. Besonders schwer sind die Veränderungen von den drei untersuchten Nerven im N. ulnaris. Das endo- und perineurale Bindegewebe ist stark vermehrt. Zwischen den Markfasern des N. radialis und ulnaris finden wir häufig fettkörnige Fasern, die Neurilemmkerne sind oft gewuchert.

Die Muskulatur: Es gelangten zur Untersuchung die Muskeln des Thenar, des Deltoideus und Gastrocnemius. In der Muskulatur des Thenars finden sich nur ab und zu quergestreifte Fasern normalen Kalibers, es kommen inzwischen auch einige gequollene und vakuolige Exemplare vor. Die Hauptmasse der Muskulatur besteht aus außerordentlich dünnen, zumeist nur schattenhaft angedeuteten Muskelfasern, die Sarkolemmkerne mächtig vermehrt. Letztere bilden zumeist eine ununterbrochene Kette, ein anderes Mal sind sie unregelmäßig aufeinandergehäuft. Die atrophischen Muskelfasern sind verhältnismäßig weit voneinander entfernt, die

Abstände sind von vermehrtem fibrillärem Bindegewebe ausgefüllt. In den Muskelfasern selbst ist kein Fett vorhanden, wir sehen nur in der Umgebung der Sarkolemmkerne bisweilen fein gekörntes Fett. Bedeutend mehr quergestreifte Fasern normaler Größe sind im Deltoidus als im Thenar zu sehen. Die atrophischen Fasern sind auch mehr zusammenhängend und nicht so zerfetzt. Die Proliferation des Sarkolemmes ist jedoch auch hier sehr stark und dies führen wir in Abb. 20 vor, wo eine breite Sarkolemmwucherung zwischen normalen und atrophischen Fasern Platz nimmt. Von den drei Regionen sind die Veränderungen des Gastrocnemius am mildesten, hier finden wir die meisten intakten Fasern und es kommen auch atrophische Fasern verhältnismäßig selten vor, die Identität des pathologischen Prozesses beweist jedoch die auch hier vorhandene Vermehrung der Sarkolemmkerne.

Zusammenfassung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung. Die weichen Häute — sowohl des Großhirns wie auch des verlängerten Markes — sind Sitz eines miliartuberkulösen Prozesses. Im Gyrus centralis anterior des Großhirnes sind sehr schwere, mit cytoarchitektonischen Störungen verbundene Veränderungen zu beobachten. Deren Wesen ist: vollständiger Mangel der Betzschen Zellen, starke zahlenmäßige Abnahme der Pyramidenzellen, Undeutlichkeit der Rindenschichtung in der pyramidalen Schicht, schichtartige Gliawucherung, die sich zum Teile auch auf das Str. multiforme erstreckt. Diese Veränderungen des Gyrus centralis anterior sind beiderseitig. In den übrigen Regionen der Rinde gibt es keine Abweichungen der Cytoarchitektonik. Hinsichtlich der meisten histologischen Veränderungen ist kein Unterschied zwischen dem Gyrus centralis anterior und den übrigen corticalen Regionen: überall ist starke, typische Auftreibung der Nervenzellen, „wabige Zellveränderung“, Verfettung der Nervenzellen, Neuronophagie, Randgliose usw. zu sehen. Bei einem anderen Teile der Veränderungen finden wir jedoch ausdrückliche Unterschiede, so z. B. befinden sich um die Gefäße der weißen Substanz des Gyrus centralis anterior häufig Fettkörnchenzellen, ferner sind die Markstrahlen des Gyrus centralis anterior sehr mangelhaft und zeigen bei der feineren histologischen Untersuchung verschiedene pathologische Veränderungen. Längs des ganzen Rückenmarkes sehr ausdrückliche Degeneration des Pyramidenseitenstranges, im Gebiete des Pyramidenvorderstranges mäßige Rarefizierung der Markfasern, und in den dorsalen und Halssegmenten eine milde Degeneration des Gollschen Stranges. Die Vorderhörner sind im Halsmark auffallend verschmälert und enthalten sowohl hier, als auch in der dorsalen Region nur ab und zu einzelne atrophische motorische Zellen. Dasselbst sind die Gliakerne mächtig gewuchert (insbesondere in der seitlichen Partie der Vorderhörner), häufige Restknötchen. Im lumbalen und dorsalen Mark ist die Zahl der Nervenzellen im großen ganzen normal. Die Nervenzellen zeigen auch hier Veränderungen, hier gibt es auch Residualknötchen. Die Veränderungen der Nervenzellen weichen insofern von den Veränderungen der höheren Segmente ab, daß man hier öfter Auftreibung und körnigen Zerfall der Nüßsubstanz begegnet. Die Zellen der Hinterhörner und der Clarkeschen Säule haben zahlenmäßig nicht

abgenommen, der größte Teil derselben ist vollkommen intakt. Der Entzündungsprozeß der Hirnhaut hat auch die Rückenmarkswurzeln angegriffen. Die vorderen Wurzeln sind viel ärmer an Mark als die hinteren. Pathologische Formen der Markscheiden kommen in beiden vor (Aufreibung, Zerstückelung). Die Nervenzellen der intervertebralen Ganglien zeigen verschiedene pathologische Veränderungen (vakuolige Zellschatten usw.), der entzündliche Prozeß ist in dem umgebenden Bindegewebe sehr stark und greift in geringem Grade auch auf das Ganglion über. Die Entartung der Pyramide ist auch im verlängerten Mark und in den Hintersträngen vorzufinden, in der Brücke fehlt sie. Die weichen Häute des Kleinhirnes nehmen am tuberkulösen Vorgang ebenfalls teil, die *Purkinje*-Zellen sind degeneriert, die Zahl der zonalen und *Bergmanns*chen Gliazellen ist vermehrt. Die peripheren Nerven zeigen verschiedene schwere Markdegenerationen, die Neurilemmkerne und das endo-perineurale Bindegewebe ist vermehrt. Die Muskeln sind stark atrophisch, enthalten verschmälerte Muskelfibrillen, bzw. deren Fragmente. Einzelne aufgetriebene, vakuolige Muskelfasern kommen auch vor. Die Sarkolemmkerne sind mächtig gewuchert und bilden lange Kettenreihen.

Die histologische Untersuchung in ihrer Gänze überblickend, müssen wir die elektive schwere Veränderung der beiderseitigen Gyri centrales anteriores, die beiderseitige Degeneration der Pyramidenbahn und die schwere Erkrankung der Vorderhörner des Rückenmarkes hervorheben. Wenn wir noch die in den peripheren Nerven und in den Muskeln vorgefundenen Veränderungen hinzunehmen, stehen wir in unserem Falle einer Erkrankung des ganzen corticomuskulären motorischen Systems gegenüber. *Unser Fall ist also auf Grund der histologischen Untersuchung als eine amyotrophische Lateralsklerose zu betrachten.*

Die Veränderungen des Gyrus centralis anterior haben die Forscher in der Literatur der amyotrophischen Lateralsklerose schon seit langem beschäftigt. Seit den Untersuchungen von *Campbell*, *Jansens* und *Schröder* kann der *morphologische Teil* der Frage mehr oder weniger als abgeschlossen betrachtet werden. Die sich seitdem mit den Veränderungen dieser Regionen beschäftigenden Forscher (*Jakob*, *Matzdorff*, *Fünfgeld* usw.) beschreiben alle das Fehlen der *Betz*schen Zellen, die *Schrödersche* pseudogranuläre Schicht, die Undeutlichkeit der Tektonik. Dieselben Veränderungen haben wir auch in unserem Falle sehr ausdrücklich vorgefunden, was aus dem Vergleich der beiden Abb. 8 u. 9 hervorgeht. Der Unterschied zwischen dem Gyrus centralis anterior und Gyrus centralis posterior fällt auf den ersten Blick auf und wir haben denselben Unterschied auch zwischen dem Gyrus centralis anterior und den anderen Rindenregionen vorgefunden. Wir halten es für sehr wichtig, daß die Veränderungen des Gyrus centralis anterior in unserem Falle an beiden Seiten von derselben Intensität sind, und auch in den Einzel-

heiten ein übereinstimmendes morphologisches Bild geben, was allein schon auf den systematischen Charakter des Leidens schließen läßt. Eine gewisse Abweichung bedeutet in unserem Falle, daß die pseudo-granuläre Schicht sich nicht auf die Mitte der Rinde beschränkt, sondern stellenweise auch in die Lamina multiformis hineindringt, ferner, daß auch die Lamina zonalis Gliavermehrung enthält. Die Ursache des letzteren ist offenbar der in unserem Falle beobachtete meningeale Prozeß, welcher auf die zonalen Elemente einen Reiz ausgeübt hat. Die in sämtlichen Regionen der Rinde vorgefundenen feineren histologischen Veränderungen bringen wir ebenfalls mit dem Hirnhautprozeß in Verbindung, in welchem auf diese Weise natürlich auch der Gyrus centralis anterior teilnimmt. Unsere Auffassung wird motiviert: 1. durch die diffuse Verbreitung der Veränderungen, welche mit der diffusen Natur des Hirnhautprozesses sehr gut in Einklang zu bringen ist, ferner 2. durch den akuten Charakter der Veränderungen (Aufreibung der Nervenzellen, vakuläre Degeneration, verschiedene Gliareaktionen). *Der Umstand, daß der Gyrus centralis anterior außer den generalisierten Veränderungen akuterer Charakters auch sehr ausdrückliche und schwere chronische Veränderungen zeigt (tektonische Störungen, Nervenzellausfall, schichtartige Gliawucherung, usw.), hebt diese Region sehr prägnant aus der Gänze des diffusen pathologischen Prozesses des Großhirnes hervor und läßt die selbständige Beurteilung dieser Region vom pathologischen Gesichtspunkte aus als notwendig erscheinen.*

Die bei der Amyotrophie wahrgenommenen Veränderungen des Gyrus centralis anterior vom Gesichtspunkte der *Genese* aus betrachtet, begegnen wir zwei gegensätzlichen Auffassungen. Der Vertreter der einen ist *Montanaro*, nach dem die das Wesen des Krankheitsprozesses bildende Läsion, das Motorium sowohl der Rinde als auch des Rückenmarkes betrifft, also die *Betz*schen Zellen und die motorischen Zellen des Rückenmarkes, die andere ist die *Schrödersche* Auffassung, der die Rindenveränderungen nicht primärer, sondern sekundärer Natur hält. Er basiert seine Auffassung darauf, daß in Fällen, wo irgendein Krankheitsvorgang die Pyramidenbahn *unterbrochen* hat, im Gyrus centralis anterior dieselben Veränderungen zu konstatieren waren, wie bei der amyotrophischen Lateralsklerose.

In unserem Falle sehen wir bei Überblick der Veränderungen des 1. Neurons der motorischen Bahn, also der corticospinalen Bahn, eine gewisse Wahrscheinlichkeit in der Möglichkeit, daß die Degeneration der Pyramidenbahn konsekutiv ist, also die Folge der Rindenveränderungen. Dafür sprechen: daß die Pyramidenbahn im Lendenmark Fett nur in Spuren enthält, hingegen ist mit Markfärbung ein sehr ausdrücklicher Ausfall zu konstatieren, in den Rücken- und Halssegmenten ist perivaskulär und frei in der Nervensubstanz (s. Abb. Nr. 12) sehr viel Fett vorhanden, außerdem, daß der Markausfall auch hier sehr prägnant

ist. Auf Grund dieser Daten müssen wir für wahrscheinlich halten, daß die distalste, vom Rindenzentrum am entferntesten liegende Partie der spinalen Pyramidenbahn zuerst erkrankte, und die Degeneration sich von hier nach oben verbreitete. Im Medulla oblongata enthält die Pyramidenbahn ebenfalls reichlich Fett, der Markausfall ist jedoch nicht so ausdrücklich, wie im Halsmark und endlich in den Pedunculi zeigen beide: die Markfärbung und die Fettfärbung eine ganz geringe Veränderung. Die *fettige Entartung der Pyramidenbahn* ist also am stärksten im Hals- und im dorsalen Mark ausgeprägt. Von da nach unten und nach oben zu nimmt sie an Intensität allmählich ab. Der *Markausfall* zeigt hingegen an denselben Stellen die Differenz, daß er in der ganzen Länge des Rückenmarkes (auch in den Lendenregionen) sehr ausdrücklich ist, vom verlängerten Mark kranialwärts aber nur in Spuren nachzuweisen ist. Den Umstand, daß wir in unserem Falle in den Markfasern der Brücke keine auffallende Rarefizierung gefunden haben, während in den Pedunculi der Markausfall vorhanden war, erklären wir damit, daß die Pyramidenfasern des Pons stark zerstreut sind und so eine geringere Rarefizierung weniger auffällt. Dies wird dadurch bewiesen, daß die in der Brücke in geringerer Menge gefundenen Fettkörnchenzellen ebenfalls zerstreute Gruppen gebildet haben.

Bei Amyotrophie hat man die Entartung der Pyramidenbahn verschiedensten Grades und verschiedenster Ausdehnung beschrieben. Von diesen interessieren uns jene Fälle, deren Intensität und Lokalisation dem unseren ähnlich gewesen ist. Ein solcher ist der Fall von *Pilcz*, wo die Abnahme der Intensität des Prozesses in oraler Richtung gerade so wahrgenommen werden konnte, wie in unserem Falle. Im *Rossi-Roussyschen* bis zur Rinde verfolgten Fall hat sich die *Marchische* und *Weigertsche* Degeneration der Pyramide in der lumbo-sakralen Region auffallend mild gezeigt, hingegen war in den kranial vom Rückenmark gelegenen Regionen hauptsächlich die Abnahme der *Weigertschen* Degeneration zu beobachten und die *Marchische* Degeneration konnte bis zur Rinde verfolgt werden. Wir wollen inzwischen bemerken, daß in unserem Falle die Capsula interna nicht zur Untersuchung kam, in der Marksubstanz der vorderen Zentralwindung jedoch waren zahlreiche Gefäßchen mit perivaskulären Fettkörnchenzellen vorhanden, deren ähnliche wir in anderen Regionen nicht gefunden haben. Da aber in denselben Regionen kein *Weigertscher* Ausfall zu konstatieren war, ist auch in diesem Punkte eine Übereinstimmung mit dem *Rossi-Roussyschen* Fall festzustellen. Im Falle von *Czyhlarz* und *Marburg* war die Pyramidenbahn im Hirnstamm nach *Weigert* intakt und zeigt nur nach *Marchi* Veränderungen. Im Rückenmark waren die mittleren Halssegmente am schwersten lädiert, also figuriert auch hier eine Abschwächung des Prozesses in oraler Richtung. Im Falle *Schlesingers* war der Prozeß gegen dem Hirn zu milder, der Ausfall nach *Weigert* nur angedeutet,

nach *Marchi* jedoch noch sehr prägnant. Demnach ist die in unserem Falle beobachtete Eigentümlichkeit der Degeneration in einem Teile der literarischen Fälle bereits beschrieben.

Auf diese Weise hat die Pyramidenbahn in unserem Falle und in den erwähnten Fällen einen degenerativen Charakter gezeigt, dessen Wesen darin besteht, daß der von den Ursprungszellen, den *Betz*schen Zellen am entferntesten liegende, also der sakrolumbale Abschnitt des Rückenmarkes zuerst erkrankte, und nur nachher die proximalen Teile, mit einem Worte, daß die Veränderungen akuterer Charakters im Lendenmark früher begonnen haben und auch früher abgelaufen sind, als Relikt der Entartung den auf dem *Weigert*schen Bilde zu sehenden Ausfall zurücklassend. Diese Art und Weise der Entartung der langen Bahnen wird nucleodistal genannt und sie wird, wie bekannt, mit dem trophischen Einfluß der Ursprungszellen in Zusammenhang gebracht. Diese Form der Entartung wurde bei der echten spastischen Lateralsklerose von *Strümpell* betont und als Ursache der Entartung hat *Schaffer* sehr wichtige Veränderungen der motorischen Rinde nachgewiesen, und zwar: starke zahlenmäßige Abnahme bzw. vollständiger Ausfall der *Betz*schen Zellen, die Rarefizierung der Nervenzellen, verschiedenartige pathologische Veränderungen (Atrophie, Neuronophagie). Von letzteren ist die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung, welche eine fokale Akzentuierung (insbesondere im Gyrus centralis anterior) und tektonische Wahl gezeigt hat (in der dritten und sechsten Schicht). Diese Veränderungen mit den Rindenveränderungen der amyotrophischen Lateralsklerose vergleichend, finden wir, daß in beiden Krankheiten die *Betz*schen Zellen fehlen und damit ist auch die Erklärung der Entartung der Pyramidenbahn gegeben. Die Pyramidenschicht ist in beiden sehr arm an Nervenzellen und in ihrem Gebiet ist Gliavermehrung zu verzeichnen. (Bei *Schaffer* häufig Neuronophagie und Gliaknötchen, bei Amyotrophie eine diffuse, aber schichtmäßige Gliavermehrung.) Die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung ist zwar bei Amyotrophie nicht beschrieben und es fehlt auch in unserem Falle, dies allein jedoch spricht noch nicht gegen die Ähnlichkeit. Eine weitere Übereinstimmung, daß der Gyrus centralis posterior auch im *Schaffer*schen Falle „als sozusagen unberührt erscheint“ und im allgemeinen von sämtlichen Rindenregionen allein der Gyrus centralis anterior „appreziablen Veränderungen“ gezeigt hat.

Demnach zeigen die von *Schaffer* klargelegten Rindenveränderungen der spastischen Heredodegeneration, sowohl bezüglich der Lokalisation, als auch der feineren Einzelheiten so viel Übereinstimmendes mit den Rindenveränderungen der Amyotrophie, daß wenn wir die auch in amyotrophischen Fällen wahrgenommene nucleodistale Degenerationstendenz der Pyramidenbahn hinzunehmen, bei beiden für den Ursprung der Pyramidenveränderungen eine identische Genese supponieren müssen. Dies können wir um so

mehr tun, denn von der spastischen Heredodegeneration gibt es ununterbrochene Übergänge zur Amyotrophie. So z. B. im zweiten Falle *Schaffers* war auch das periphere motorische System umschrieben (graue Substanz des Lendenmarkes) am pathologischen Prozeß beteiligt, und als klinischer Ausdruck dessen war im Triceps surae und im Tib. ant. eine mit Muskelatrophie verbundene Entartungsreaktion zugegen. Wenn wir aber auch die Wahrscheinlichkeit dessen, daß die Degeneration der Pyramidenbahn bei beiden Krankheiten zentralen Ursprunges ist, zugeben, erwarten wir die Erleuchtung der Frage von der Untersuchung des spinomuskulären motorischen Neurons, also des Neurons zweiter Ordnung, welches bei Amyotrophie, wie auch bei spastischer Heredodegeneration mit amyotrophischem Einschlag der Sitz mehr oder weniger schwerer Läsionen ist.

So z. B. haben wir in unserem Falle mit den literarischen Fällen übereinstimmend den Mangel der Zellen der motorischen Vorderhörner bzw. die Atrophie der Vorderhörner beobachtet und eine mächtige Wucherung der Gliazellen an diesen Stellen. Diese Veränderungen mit den Veränderungen der Ursprungsstelle des ersten motorischen Neurons vergleichend, können wir jene sehr bedeutende Tatsache feststellen, daß *die an beiden Stellen beobachteten Veränderungen im Wesen miteinander vollkommen übereinstimmend sind*. Es fehlen nämlich in beiden die großen motorischen Zellen mehr oder weniger vollkommen und die Glia zeigt eine mächtige Wucherung. Die noch vorhandenen Nervenzellen sind sowohl in den Vorderhörnern, als auch in der *Betz*schen Schicht lediglich durch einige stark atrophische Exemplare vertreten. Wenn wir nun jene Teile des Nervensystems in Betracht ziehen, welche an diesen beiden Stellen ihren Ursprung nehmen, so finden wir im spinomuskulären Teile solche histologische Veränderungen, welche mit der Destruktion der großen motorischen Zellen sehr wohl in Einklang zu bringen sind: die Markscheiden der peripheren Nerven sind verschiedenartig degeneriert (Aufreibung, Zerstückelung); die Muskelfasern sind stark atrophisch und zwischen ihnen sind die Sarkolemmkerne mächtig vermehrt, wie dies in Abb. 20 ersichtlich ist. Demnach stehen die Veränderungen des spinomuskulären Neurons mit den pathologischen Veränderungen der grauen Vorderhörner in sehr enger kausaler Verbindung. Da aber die Pyramidenbahn für die Neuronen erster Ordnung dasselbe bedeutet wie für diejenigen zweiter Ordnung das spinomuskuläre Neuron und in den Ursprungszellen der beiden dem Wesen nach identische Veränderungen zu sehen sind, *haben wir keinen Grund für die Entartung der Pyramidenbahn eine andere Genese zu suchen, wie für die des spinomuskulären Neurons*. Auf Grund all dieser Umstände betrachten wir die Entartung der Pyramidenbahn bei amyotrophischer Lateralsklerose gerade so als eine sekundäre Erscheinung, wie die Entartung der peripheren Nerven und der Muskeln.

Zusammenfassend: Bei Sclerosis lat. amyotrophica sind derartige Veränderungen in den Ursprungsstellen sowohl des zentralen wie auch des peripheren motorischen Neurons, im ersten Falle in der vorderen Zentralwindung, im zweiten Falle in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarkes zu konstatieren, welche einesteils die sekundäre Entartung der Pyramidenbahn, andernteils die des spinomuskulären Neurons verständlich machen. Unserer Auffassung nach besteht das Wesen der amyotrophischen Lateralsklerose in dem progressiven, langsamen Untergang der Zellen des motorischen ersten und zweiten Neurons, hinzufügend, daß die Erkrankung dieser beiden Nervenzellensysteme auf Grund der Ähnlichkeit des histologischen Bildes sich ungefähr um die gleiche Zeit einstellen mußte.

Gegen die Auffassung der Veränderungen der Pyramidenbahn als eine sekundäre Entartung hat *Matzdorff* sehr scharf Stellung genommen, indem er sagte: „Nach den bisher vorliegenden Beobachtungen ist kein Fall bekannt, der bei der anatomischen Untersuchung *den geringsten Anhalt* dafür gegeben hätte, daß die motorische Hirnrinde den Ausgangspunkt der Erkrankung gebildet hätte.“ Von seinen Motivierungen scheint jene die schwerwiegendste zu sein, daß *Schröder* bei der Unterbrechung der Pyramidenbahn dieselben Veränderungen in der Großhirnrinde gefunden hat, die man bei der amyotrophischen Lateralsklerose zu beschreiben pflegt; doch trotz dieses Befundes müssen wir die Auffassung *Matzdorffs* für eine nicht begründete halten. Denn diese Auffassung *Matzdorffs* beweist nur, worauf *Schaffer* hingewiesen hat, wie wenig er die Begriffe „Neuron“ und „System“ bewertet. Der Gyrus centralis anterior ist ja die Ursprungsstelle der Pyramidenbahn, und wenn wir hier eine systematische und elektive Erkrankung finden, welche Hand in Hand mit den degenerativen Veränderungen der Pyramidenbahn geht, ist die Annahme des zentralen Ursprunges allerdings motiviert. Die Feststellung von *Hoche*, laut welchem in seinem Falle die *Marchische* Entartung der Pyramidenbahn am distalen Ende des Neurons begonnen hat, spricht nicht gegen den cerebralen Ursprung der Amyotrophie, wie es sich *Matzdorff* vorstellt, sie kann ganz im Gegenteil *dafür* verwertet werden: bekannterweise beginnt die sekundäre Entartung der langen Bahnen in nucleodistaler Richtung.

Ferner dürfen wir trotz aller anatomischen Ähnlichkeit eine Sache nicht außer acht lassen: *Schröder* hat an grobe Läsionen der Pyramidenbahn sich anschließende Rindenveränderungen beschrieben, von solchen kann jedoch bei der Amyotrophie nicht die Rede sein. Dasselbe können wir auch auf die andere Einwendung *Schröders* antworten, laut welcher bei sekundärer Entartung keine Körnchenzellen zu finden sind, wie in den Pyramiden der amyotrophischen Lateralsklerose, sondern nach *Marchi* geschwärzte Schollen. Dieser Unterschied wird gewiß durch den Grad und das Ausmaß des Zerfalles bestimmt: bei der Unterbrechung

der Pyramidenbahn ist eine massenhaftere Zerstörung vorhanden, als bei der langsam progredierenden Amyotrophie.

Daß die Rindenveränderungen der sekundären Entartung jenen der Amyotrophie gleichen oder mit ihnen übereinstimmen, kann ein sehr interessanter Befund sein, es geht jedoch daraus noch nicht notwendigerweise hervor, daß die amyotrophischen Rindenveränderungen sekundären Charakters sind. Man kann sich namentlich auch vorstellen, daß wenn von den funktionell und anatomisch so sehr zusammengehörenden zwei Elementen (wie die Pyramidenbahn und der Gyrus centralis anterior) das eine verletzt wird, im anderen identische Veränderungen zustande kommen und umgekehrt. Meiner Meinung nach müsse also das histologische Bild eigentlich umgekehrt gedeutet werden und man dürfe nicht sagen, daß die zentralen Veränderungen der amyotrophischen Lateralsklerose identisch sind mit den bei Unterbrechung der Pyramidenbahn wahrgenommenen zentralen Veränderungen, sondern daß bei der Amyotrophie sich solche zentrale Veränderungen ausbilden, welche die Entartung der Pyramidenbahnen nach sich ziehen und diese Veränderungen auf eigentümliche Art denjenigen Veränderungen ähneln, welche bei Unterbrechung der Pyramidenbahn auf eine retrograde Art in der vorderen Zentralwindung zustande kommen. Unsere Auffassung wird auch dadurch gerechtfertigt, daß bei der Amyotrophie nicht nur das corticospinale, sondern auch das spinomuskuläre Neuron erkrankt ist, bei letzterem ist es aber noch keinem Forscher eingefallen, den spinalen Ursprung zu bezweifeln.

Für den retrograden Charakter der zentralen Veränderungen der amyotrophischen Lateralsklerose wäre die histologische Tatsache, laut welcher der Rückenmarksprozeß bei Amyotrophie in seiner Gänze zumeist an einer gewissen Stelle des Rückenmarkes, z. B. im Halsmark am stärksten ist, zu verwerten. Im Zusammenhange mit diesem Befund taucht nämlich von selbst die Frage auf, daß vielleicht ein unbekannter Schaden gerade an dieser Stelle seine Wirkung geltend machte und sowohl die Erkrankung der grauen Hörner, als auch die Entartung der Pyramidenbahn verursachte, und als *Folge* dieser letzteren die Rindenveränderung sich eingestellt hat. Mit dieser Frage beschäftigt sich tatsächlich *Matzdorff*, der die Möglichkeit in Betracht zieht, daß da der Rückenmarksprozeß im Halsmark am schwersten ist, wir den Angriffspunkt des ganzen pathologischen Prozesses an diese Stelle verlegen müssen.

Wenn wir unseren Fall von diesem Gesichtspunkt aus analysieren, so gelangen wir zu der folgenden Feststellung: Es ist zwar wahr, daß der Krankheitsprozeß ungefähr in der Höhe der Halsanschwellung des Rückenmarkes am stärksten ist, wir finden jedoch unter den histologischen Veränderungen der hier erkrankten Rückenmarkssysteme sehr große Unterschiede.

So z. B. entsprechen die Schrumpfung der Vorderhörner des Rückenmarkes, ihre mächtigen Gliawucherungen und die Spärlichkeit ihrer Nervenzellen, in Verbindung mit den feineren Veränderungen der noch erhaltenen Nervenzellen (Atrophie) bzw. die Endprodukte des Prozesses sämtlich einem chronischen Prozeß, während die mächtigen fettigen Degenerationen der Seitenpyramiden (s. Abb. 12, 13) auf eine intensive Veränderung akuterer Charakters hinweisen, die allenfalls frischer ist als die Veränderungen der Vorderhörner. Im sakrolumbalen Marke sehen wir sozusagen das Gegenbild dieser Erscheinungen. Hier haben die Nervenzellen zahlenmäßig kaum eine Abnahme erfahren, die erhaltenen sind intakter Struktur oder zeigen Veränderungen akuterer Charakters, hingegen finden wir im Gebiete der Pyramidenbahn sehr wenig Fett, trotzdem daß in *Weigertschen* Bildern ein sehr ausdrücklicher Ausfall zu sehen ist (s. Abb. 14). Letztere Tatsachen deuten wir auf die Weise, daß die Pyramidenbahnen im sakrolumbalen Gebiet der Sitz eines schon abgelaufenen degenerativen Prozesses sind, während in der grauen Substanz ein Prozeß milderer Grades und akuterer Charakters ablief. Bei den akuterer Veränderungen der Nervenzellen kann natürlich auch davon die Rede sein, daß diese die Folge des spinalen Hirnhautprozesses sind, wie wir dies im obigen bereits bezüglich der Rinde auseinandergesetzt haben.

In unserem Falle müssen wir also einen scharfen Unterschied zwischen den beiden Komponenten des spinalen Prozesses: der Erkrankung der grauen Hörner und der Pyramidenbahn feststellen. Beide sind schwer erkrankt und bei beiden haben sich die schwersten Veränderungen ungefähr in derselben Höhe gezeigt; wir können jedoch zwischen den beiden keinen Zusammenhang annehmen: die eine ist ja akuterer Charakters, die andere hinwieder der Ausdruck eines eminenter chronischen Prozesses. So müssen wir schon auf Grund dieser Daten die Möglichkeit, daß bei der amyotrophischen Lateralsklerose an irgendeinem Punkte des Rückenmarkes ein Schaden einwirkt, zurückweisen. *Einen Schaden nämlich, welcher von zwei, in unmittelbarer Nähe voneinander befindlichen Systemen in einem eine frischere und akutere, in dem anderen eine chronische Veränderung hervorrufen soll, kann man sich schwer vorstellen.*

Bei entsprechender Verwertung dieser histologischen Daten kommen wir zu einer anderen wichtigen Feststellung: aus dem Gesagten geht nämlich hervor, daß in unserem Falle *die Degeneration des ersten Teiles des motorischen Neurons bzw. der Grad derselben mit den Veränderungen und dem Grade der Degeneration des zweiten Neurons in keinem kausalen Zusammenhang steht, demzufolge müssen wir das lokale Zusammentreffen der Intensität dieser beiden für einen Zufall qualifizieren.*

Dasselbe können wir jedoch auch in jenen Fällen der Fachliteratur feststellen, welche sowohl hinsichtlich der scharfen Trennung der beiden

spinalen Komponenten, als auch der feineren histologischen Einheiten mit unserem Falle übereinstimmen. So fand z. B. *Probst* die hochgradigste Läsion der grauen Vorderhörner im Hals- und Rückenmark und auch die Pyramidenbahn war im Halsmarke am stärksten affiziert. Wir finden das gleiche in den Fällen von *Rossi-Roussy*, *Schröder*, *Czyhlarcz-Marburg* und *Schlesinger*. Auf diese Weise ist unser Fall nur einer jener Fälle des Schrifttums, wo die erwähnten histologischen Veränderungen zu beobachten waren, in welchen also ebenfalls die Unabhängigkeit der beiden spinalen Prozesse festzustellen war.

Die Wichtigkeit unserer Feststellungen wird erst dann offenbar, wenn wir zu unserem ursprünglichen Problem: zur Frage der primären, bzw. sekundären Natur der Veränderungen der Pyramidenbahn und des Gyrus centralis anterior zurückkehren. Wenn nämlich bei Lateralsklerose die Neurone erster und zweiter Ordnung voneinander unabhängig erkranken, so kann natürlich davon gar nicht die Rede sein, daß der an einer gewissen Stelle des Rückenmarkes einwirkende Schaden den Untergang der Pyramidenbahn und die retrograde Veränderung des Gyrus centralis anterior, ferner die Erkrankung der grauen Hörner und die konsekutive Entartung des spinomuskulären Neurons verursachen würde. Auf Grund der Untersuchung unseres eigenen Falles und der in der Literatur beschriebenen Fälle *messsen wir die größte Wahrscheinlichkeit jener Möglichkeit bei, daß* — da die Ursprungsstellen des ersten und zweiten motorischen Neurons histologisch sehr ähnlich erkrankt sind und sowohl im Grade, wie auch im Tempo der Erkrankung übereinstimmen, — *die Krankheit an den erwähnten beiden Stellen sowohl zeitlich, als auch dem Wesen nach auf die gleiche Art begonnen hat*, und daß sämtliche übrigen Veränderungen die Folgen dieser Erkrankung sind. Auf diese Weise erkranken unserer Meinung nach bei amyotrophischer Lateralsklerose die corticalen und spinalen motorischen Zellen bzw. die Ursprungszellen des ganzen corticospinalen motorischen Systems zu gleicher Zeit, obgleich innerhalb der einzelnen Segmente (Rückenmark, Großhirn)¹ eine lokale Akzentuierung (schwerste Veränderungen im Halsmark) wahrzunehmen ist.

Unsere Auffassung steht also der Auffassung von *Probst* am nächsten; nach ihm liegt das Wesen der Amyotrophie in der Erkrankung des Gyrus centralis anterior samt seinen Projektionsfasern, ferner in der Erkrankung der Kerne der motorischen Hirnnerven mit ihren Wurzeln und endlich die der Vorderhornzellen des Rückenmarkes mit den vorderen Wurzeln. Unsere Auffassung stimmt ferner mit jener von *Montanaro* überein, nach dem die Erkrankung „primär auf einer reinen Destruktion der beiden motorischen Neurone beruht“.

¹ In den Fällen *Schröders* zeigten die Veränderungen in den verschiedenen Höhen des Gyrus centralis anterior verschiedene Grade der Schwere.

Die Amyotrophie ist also eine System-Erkrankung, da die Krankheit aber beiderseitig symmetrisch im motorischen System vor sich geht, müsse sie kraft der von Schaffer präzierten Begriffe, als eine *systematische Erkrankung des Nervensystems* betrachtet werden. Die systematischen Erkrankungen sind laut Feststellungen Schaffers elektiv oder kombiniert, so z. B. wurde bei Amyotrophie außer der Erkrankung des motorischen Systems auch die mehr oder weniger ausdrückliche Degeneration der Hinterstränge, des Fasciculus longitudinalis posterior, der Vierhügelvorderstrangbahn und des Vorderseitenstranges beschrieben. Im Falle von v. Sarbó spielte auch die Erkrankung der Clarkeschen Säule und der Flechsigischen Bahn eine Rolle. Die Forscher hat von diesen zumeist die Entartung der Hinterstränge beschäftigt und als Ursache dessen denken Czyhlarz und Marburg an Lues, an die Entartung der Strangzellen und an vasculäre Sklerose. Letztere Auffassung wird auch von Rossi-Roussy zu eigen gemacht, wie sie auch in der Literatur im allgemeinen eine günstige Aufnahme gefunden hat (Herzog, Matzdorff usw.). Daß bei der Entartung der Hinterstränge verschiedene Momente figurieren können, beweist eben unser Fall. In diesem haben wir nämlich im Gollischen Strang in den dorsalen und Halssegmenten einen schmalen, kleinen streifenartigen Ausfall gefunden. Und da die Nervenzellen der zur Untersuchung gelangten Ganglien des Lendenmarkes schwer entartet waren (Vakuolenbildung, Henkelbildung), kann die Degeneration des Gollischen Stranges mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit damit in Zusammenhang gebracht werden. (Die Wahrscheinlichkeit könnte natürlich nur dann zu einer vollen Gewißheit werden, wenn uns zwecks histologischer Untersuchung auch die Halsganglien zur Verfügung gestanden wären.) Der zum Ganglion ziehende und daraus entspringende Teil der Hinterwurzel ist sehr stark, der dem Ganglion anliegende Teil der Vorderwurzel ist weniger infiltriert. Dieser Unterschied im Zusammenhange mit dem geringgradigen Eindringen der infiltrativen Elemente läßt darauf folgern, daß die Veränderung des Spinalganglions die Konsequenz des entzündlichen Prozesses der Hirnhaut ist, worauf man übrigens aus dem akuterem Charakter der Veränderungen der Ganglienzellen schließen kann. Demnach hat in unserem Falle die Verbreitung des meningealen Prozesses auf die hinteren Wurzel und zum Teile auf die Ganglien die Erkrankung der Ganglienzellen zustande gebracht, die Folge davon ist die milde Degeneration der Hinterstränge. Wenn aber bezüglich der Veränderungen bei einem Teile der Fälle doch verschiedene gut definierte histologische Veränderungen festzustellen sind, können bei einem anderen Teil weder solche noch Arteriosklerose oder Lues festgestellt werden, so daß wir in diesen Fällen die Degeneration der Hinterstränge mit dem Grundeiden erklären müssen.

Die amyotrophische Lateralsklerose meldet sich also in der Mehrzahl der Fälle als ein rein motorisches, in anderen Fällen als eine kombinierte,

systematische Krankheit, welche außer der konstanten Erkrankung der Pyramidenbahn bald in einem, bald im anderen der Systeme des Rückenmarkes einen Ausfall zeigt. In einem anderen Teil der Fälle verbindet sich das systematische Leiden infolge der sich zu ihr gesellenden pathologischen Veränderungen mit in anderen Systemen beobachteten Alterationen.

Eine andere, von *Schaffer* angegebene wichtige Charakteristik der systematischen Leiden des Nervensystems ist die Segmentwahl, welche in amyotrophischen Fällen in kombinierter Form zu sehen ist: in der cerebralen und spinalen Lokalisation. Im Großhirn sind die Strukturveränderungen des Gyrus centralis anterior, im Rückenmark die Erkrankung der Vorderhörner als Urquell sämtlicher anderer Erkrankungen zu betrachten.

Schaffer hat jedoch für die genauere Definition des morphologischen Bildes der systematischen Nervenkrankheiten noch eine dritte Charakteristik aufgestellt: die Ektodermwahl. Ob diese wohl bei der Lateralsklerose zu finden ist? Und damit sind wir bei der wichtigsten, das Wesen der amyotrophischen Lateralsklerose berührenden Frage angelangt. Früher wurde unter den Forschern darüber debattiert, welcher Punkt des Nervensystems das Primum movens ist, und ob die Pyramidenbahn, die Strangzellen, die Hirnrinde oder die Vorderhornzellen in erster Linie erkrankt sind? Seitdem aber *Pilcz*, *Czyhlarz*, *Marburg*, *Haenel*, *Meyer* auch von der Anwesenheit perivaskulärer Infiltrate Rechenschaft geliefert haben und *Marburg* das Wesen des Prozesses als eine degenerative Entzündung bezeichnete („wahrscheinlich auf toxischer Grundlage“) wird das Wesen der Amyotrophie immer abweichender aufgefaßt. Die aufgezählten Forscher sind jedoch ihren Ergebnissen gegenüber vorsichtig und beschränken sich lediglich auf die Feststellung, daß bei einem Teil der amyotrophischen Fälle irgendein entzündlicher Prozeß die Grundlage bildet. Auch *Büscher* beruft sich auf Grund seines Falles auf den entzündlichen Charakter des histologischen Vorganges, wodurch, wie er meint, „die Bedeutung endogener Faktoren noch weiterhin eingeschränkt wird“. Da jedoch in seinem Falle im Rückenmark nur eine geringe perivaskuläre Infiltration vorlag und er auch im verlängerten Marke die Infiltrationen an jenen Stellen vorgefunden hat, „wo degenerative Veränderungen des Parenchyms sich nachweisen lassen, vornehmlich in den Pyramiden“: also ist in seinem Falle unseres Erachtens aller Wahrscheinlichkeit nach von einer reaktiven Entzündung die Rede. Übrigens erwartet *Büscher* von den weiteren Forschungen die Entscheidung dessen, ob bei der amyotrophischen Lateralsklerose infektiös-toxische Faktoren eine Rolle spielen und wie diese geartet sind.

Matzdorff hingegen und *Nakamura* trachten die amyotrophische Lateralsklerose restlos in die Gruppe der entzündlichen Krankheiten einzureihen. So meint z. B. *Matzdorff*, daß: „Bei der Entstehung der Lateral-

sklerose eine entzündliche Komponente im Spiele ist“. *Nakamura* setzt seinen Standpunkt noch schärfer fest und konkludiert dahin, daß auf Grund seiner Untersuchungen das Wesen der amyotrophischen Lateralsklerose als ein entzündlicher Vorgang aufgefaßt werden müsse.

Da auf diese Weise der Begriff der Amyotrophie eine vollkommene Verschiebung erleidet, erscheint es notwendig, diese Feststellungen näher zu betrachten. In 3 Fällen fand *Matzdorff* eine Verdickung und lymphocytoplasmazellige Infiltration nebst vielen Fibroblasten der Pia vor. Die Gefäße der weißen Substanz der Rinde (Gyrus centralis anterior, Gyrus centralis posterior, Gyrus frontalis) zeigten in ihrem perivascularären Raum eine lymphocytoplasmazellige Infiltration, in der weißen Substanz des Rückenmarkes, im Gebiete der Pyramidenbahn: Vermehrung der Gefäße, in den Lymphscheiden der Gefäße: Lymphocyten, Plasmazellen und Gitterzellen. Von den 3 Fällen ist in einem der infiltrative Prozeß milder gewesen, als in den beiden anderen, in seinem 3. Falle sind die infiltrativen Elemente längs der Gliasepten auch in die Substanz des Rückenmarkes eingedrungen. *Matzdorff* wirft die Frage auf: ob bei seinen Befunden es sich nicht um reparative Entzündungen handeln könne. Er beantwortet diese Frage verneinend, obgleich er anerkennt, daß die Entscheidung auf Grund des morphologischen Bildes „äußerst schwierig ist“. Von seinen Beweisgründen ist der erste, daß die bei der *Waller*schen sekundären Entartung zu beobachtende symptomatische Entzündung bedeutend milder ist als die Entzündung, die er in seinen Fällen gefunden hat. Wir halten dieses Argument deshalb nicht für entscheidend, weil die amyotrophische Lateralsklerose ein sich Jahre hindurch ziehender, sehr langsamer Prozeß ist, also befolgt auch die Degeneration ein anderes Tempo, sie ist offenbar sehr allmählich und langsam; man kann darum die Möglichkeit, daß gerade für einen solchen Prozeß eine stärkere (symptomatische) Entzündung charakteristisch ist, nicht ausschließen. Jene Tatsache, daß *Matzdorff* im Gebiete der kranken Pyramidenbahn die Veränderung gefunden hat, ferner, daß sich zwischen den infiltrativen Elementen viele Körnchenzellen befunden haben, spricht stark zugunsten unserer Auffassung. Ein anderes Argument *Matzdorff*s, daß die in seinen Fällen vorgefundene Blutpigmentablagerung für die primäre Natur der Entzündung sprechen sollte, halten wir nicht von überzeugender Kraft. Das Vorhandensein von Blutpigment kann nämlich bei der Beurteilung der primären oder sekundären Natur der Entzündung nicht verwertet werden. Endlich das letzte Argument: die Infiltration der Hirnhäute hält zwar stand, hier kann aber noch eine ganze Reihe von Krankheiten als Ursache figurieren. Es ist zwar wahr, daß sich *Matzdorff* schon im Vorhinein gegen diese Annahme verwahrt, indem er erklärt, daß er in seinen Fällen keinen Anhaltspunkt hat, „um den vorhandenen Entzündungsvorgang als von einer anderen Krankheit hervorgerufen sein zu betrachten“. Im Laufe seiner späteren Betrachtungen

tungen aber, als er sich nämlich mit dem Eindringen des die Entzündung verursachenden Schadens in das Zentralnervensystem beschäftigt, ist er weniger vorsichtig, indem er hier auch die Möglichkeit in Erwägung zieht, daß das infektiöse Agens nicht gerade an Stelle des Angriffspunktes, sondern *an einer anderen Stelle* des Organismus sich angesiedelt und von hier seine toxische Wirkung ausgeübt hätte. Demgegenüber stellt sich die Frage, daß, wenn es überhaupt möglich ist, als Ursache der Entzündung einen extraspinalen Prozeß vorauszusetzen, weshalb soll man sich schon im Vorhinein von der Berücksichtigung eventueller Wirkungen der im Organismus sich abspielenden entzündlichen Vorgänge verschließen? Diese kommen ja gerade bei so langwierigen, marantischen Krankheiten häufig vor und man kann sich bei denselben auch vorstellen, daß die entzündlichen Veränderungen in den schon beschädigten Gebieten des Nervensystems als *Locus minoris resistentiae* entstanden sind. Demnach muß die Annahme *Matzdorffs*, daß die unbekannten Infektionskeime sich an irgendeiner Stelle des Organismus ansiedeln würden und die Überschwemmung mit Toxinen von hier aus vor sich ginge, für eine jede Grundlage entbehrende Hypothese qualifiziert werden und wir wollen nur kurz darauf weisen, daß zwei seiner Fälle an Lungenentzündung verstorben sind. *Matzdorff* geht jedoch noch weiter, und auf der Grundlage, daß von der Amyotrophie ununterbrochene Übergänge zu den spinalen Muskelatrophien und spastischen Spinalparalysen führen, nimmt er für diese Krankheiten dieselbe Ätiologie an, wie bei der amyotrophischen Lateralsklerose. Diese ziemlich labile Supposition, deren Labilität noch durch die Tatsache, daß sie selbst auf einer Hypothese beruht, erhöht wird, hat *Schaffer* mit aller Entschiedenheit zurückgewiesen. *Schaffer* sagt unter anderem folgendes: „... die Annahme *Matzdorffs*, daß es sich selbst bei den familiären Fällen der spinalen Muskelatrophie und der spastischen Heredodegeneration außer der Familiarität noch um eine toxische Komponente in der Ätiologie handeln soll, muß ich meinerseits ablehnen.“ Der Auffassung *Schaffers* haben zwei klassisch klare Fälle der spastischen Heredodegeneration als Basis gedient: „... die beide in genau demselben Zeitpunkt, in ihrem dritten Lebensjahr die ersten Spuren der Krankheit zeigten, keinen nachweisbaren toxisch-infektiösen Einfluß erlitten haben und obendrein der jüngere Bruder in seinem Zentralnervensystem nicht die geringste Spur einer Gefäßalteration zeigte.“

Sehr interessant ist der Umstand, worauf auch *Schaffer* hinweist, daß sich gerade in den Fällen *Matzdorffs* mehrfache Hemmungsbildungen vorfanden, welche eben die Anlagenschwäche der systematischen Leiden beweisen. „Immer spielt die bestimmende Rolle einer solchen systematischen Affektion die Anlage, wie dies sehr deutlich eben aus den Fällen *Matzdorffs* hervorgeht“ (*Schaffer*). Nun sind aber diese für *Matzdorff*, der selbst für bedenklich hält, ob die amyotrophische Lateralsklerose

für eine System-Erkrankung gehalten werden könne, unbrauchbare Befunde, denn sie können nur sehr schwer der toxisch-infektiösen Konstruktion angepaßt werden, obgleich er zuletzt sich doch gezwungen fühlt anzuerkennen, daß eine derartige Häufigkeit von Entwicklungshemmungen gleichbedeutend mit einem nicht vollwertigen Nervensystem ist. In Abb. 10 zeigen wir eine in der magnopyramidalen Schicht Platz nehmende polygonale Zelle, welche also sowohl wegen ihrer Lage, als auch wegen ihrer Form, als ein dysplastisches Element zu betrachten ist.

Der andere Forscher, *Nakamura*, teilt vier Fälle mit, auf Grund deren er nicht nur im allgemeinen neben der entzündlichen Natur der Amyotrophie Stellung nimmt, sondern vergleicht diese Krankheit wegen der Lokalisation der Entzündung mit der Poliomyelitis. In seinen Fällen fand er nämlich die stärkste Entzündung in der Region der Art. spin. ant. Seine histologischen Befunde hinsichtlich dieser Frage überblickend, hat er in seinem ersten Falle in der Pia eine Meningofibrose „ohne Entzündung“, hingegen in der grauen Substanz des Rückenmarkes entzündliche Veränderungen „angedeutet“ gefunden, und diese haben lediglich im Gebiete der Arterie des Sulcus ventralis eine Verstärkung gezeigt. In seinem anderen Fall ist die Pia etwas verdickt, im Sulcus longitudinalis eine milde Vermehrung der Rundzellen, in der Substanz des Rückenmarkes (in der grauen Substanz und in der angrenzenden, weißen Substanz) sind die adventitiellen Elemente der Gefäße gewuchert, einzelne Gefäße mit perivaskulärer rundzelliger Infiltration. Im dritten Falle berichtet er über Meningofibrose, in der Region der Art. spin. ant. frische Infiltration, in den Vorderhörnern eine Infiltration von „bescheidener“ Intensität, die bisweilen auch in der weißen Substanz vorzufinden ist. Im vierten Falle handelt es sich auch um Meningofibrose im Sulcus ventralis, „es zeigt sich perivaskulär eine ganz minimale Infiltration“. Diese Befunde beweisen einerseits, daß in den Fällen von *Nakamura* die Pia frei von Entzündung ist, andererseits, daß auch in der Substanz des Rückenmarkes nur sehr milde, mitunter bloß angedeutete entzündliche Erscheinungen zu finden sind. Unter solchen Umständen ist die Voraussetzung naheliegend, daß es vielleicht in sämtlichen Fällen nur von einfachen symptomatischen Entzündungsprozessen die Rede gewesen ist. Wenigstens können wir die Möglichkeit dieser Annahme nicht ausschließen.

Ferner lenken wir die Aufmerksamkeit auch auf den Umstand, daß bei der Untersuchung eines entzündlichen Prozesses im Rückenmark es begründet erscheint, auch die diesbezüglichen Veränderungen des Großhirnes klarzulegen. *Nakamura* hat von seinen vier Fällen bei dreien auch die Rinde untersucht. Von diesen gelangte in zwei Fällen bloß der Gyrus centralis anterior zur Untersuchung, in einem Falle auch andere Regionen und es hat sich beim letzteren die eigentümliche Tatsache herausgestellt, daß diese genau so perivaskuläre Infiltrate enthalten

haben, wie der Gyrus centralis anterior. Die perivaskuläre Infiltration fehlte von den drei Fällen bloß in einem Fall. Auf diese Weise halten wir die Einwendung, daß in seinen Fällen von der Wirkung einer eventuellen anderen Krankheit (z. B. Lungenentzündung) nicht die Rede sein kann, für nicht genügend begründet. Denn in seinen Fällen handelt es sich noch um die Möglichkeit, daß eventuell an der Hirnbasis oder an anderen nicht zur Untersuchung gelangten Stellen irgendein entzündlicher Prozeß vorlag.

Unserer Meinung nach ist die Folgerung aus *Nakamuras* Fällen, daß die Amyotrophie ein entzündlicher Vorgang sei, deren Lokalisation und vielleicht auch dessen Charakter mit denjenigen der Polio-myelitis identisch ist, nicht für genügend begründet. Jene Feststellung *Nakamuras* aber, daß die Entzündung, „die wir in zwei Fällen auch in der Hirnrinde gefunden haben, auch hier wiederum in dem entsprechend affizierten Gebiet tatsächlich spezifisch und charakteristisch für die amyotrophische Lateralsklerose ist“, halten wir entschieden für gewagt. Er gibt zwar nicht genau an, an welchen seiner Fälle er hierbei denkt, es kann sich jedoch nur um den dritten oder vierten Fall handeln, denn er erwähnt nur bei diesen eine Rindeninfiltration. Wir halten es für merkwürdig, daß von den vier Fällen außer der zentralen Region nur einmal auch andere Regionen des Cortex zur Untersuchung gelangten und auch in diesem Falle (Fall 3) fand *Nakamura* in der Region des Gyrus centralis anterior keine ausdrückliche Infiltration, er erwähnt nur so viel, daß um die Ganglienzellen „Häufchen von lymphoiden Zellen“ zu sehen gewesen waren. Da im Innern des Nervengewebes perivaskuläre Infiltrationen gefehlt haben, dürften wir diese Häufchen eher für runde Gliakerne halten und so würden wir im gegebenen Falle viel mehr von einer Gliavermehrung in der Umgebung der Nervenzellen sprechen. Demgegenüber beschreibt er in den anderen Rindenregionen (Area 3, 6, 8) auch perivaskuläre Infiltrate (von welcher Area es sich hier handelt, können wir nicht sicher wissen, Autor unterläßt es nämlich mitzuteilen, wessen Einteilung er als Grundlage angenommen hat). So kam also von den durch *Nakamura* untersuchten beiden Fällen in einem nur die zentrale Region zur Untersuchung und diese enthielt Infiltrate, im zweiten Fall auch andere Regionen, hier fehlten jedoch gerade im Gyrus centralis anterior die Infiltrate. Unter solchen Umständen scheint die Feststellung, nach welcher die entzündliche Veränderung der Hirnrinde für spezifisch und für Amyotrophie charakteristisch qualifiziert werden konnte, voreilig zu sein.

Diesen Forschern gegenüber weisen wir wiederholt auf den streng systematischen Charakter der Veränderungen der amyotrophischen Lateralsklerose hin, wovon, wie *Schaffer* sich auf einen Fall von *Probst* berufend so treffend bemerkt: „*Man wird eben durch das streng Systematische des anatomischen Prozesses gefesselt.*“ Man kann sich natürlich

vorstellen, daß die Anwesenheit irgendeiner akzidentellen Erkrankung die Klarheit des anatomischen Bildes bis zu einem gewissen Grade stört. Die Aufgabe des Pathohistologen ist jedoch, gerade die durch verschiedene Prozesse an derselben Stelle des Organismus hervorgerufenen Veränderungen zu differenzieren.

Und gerade hier tritt die Bedeutung unseres Falles vor, in welchem das sehr typische anatomische Bild der Amyotrophie sich mit einer Meningitis tuberculosa kompliziert hat. Die Diagnose wurde durch die an verschiedenen Stellen des Gehirnes und des Rückenmarkes gefundenen miliaren Tuberkeln der weichen Häute gesichert, ferner die basale Verstärkung des Prozesses, die im Exsudat der weichen Häute gefundenen sog. großen Zellen, endlich das Vorkommen der miliaren Tuberkeln am Ependym der vierten Kammer. Ich betone diese histologische Diagnose deshalb, weil in einem Falle *Jakobs* in der Anamnese des Kranken Lues figurierte und *Jakob* die vorgefundenen entzündlichen Veränderungen mit der Lues in Zusammenhang brachte. In unserem Falle finden wir nämlich in der Anamnese ebenfalls auf Lues weisende Aufzeichnungen, obgleich bei der Aufnahme dieluetischen Reaktionen im Blute und im Liquor negativ waren. Die Rolle der Lues, als auslösenden Moments können wir auch in unserem Falle nicht vollkommen ausschließen, auf Grund des histologischen Befundes geht es jedoch zweifelsohne hervor, daß sie im Hervorrufen des meningealen Prozesses keine Rolle spielt. In unserem Falle haben wir, ohne Zweifel, mit einer sich auf die weichen Häute des Groß- und Kleinhirnes und des Rückenmarkes erstreckenden tuberkulösen Meningitis zu tun, welche abgesehen von dem Hineindringen der Infiltrate in das Nervengewebe längs einzelner Gefäße oder von der Verwachsung der Tuberkeln mit den Randpartien der Nervensubstanz, vollständig isoliert geblieben ist. In unserem Falle können wir also in der Nervensubstanz selbst entzündliche Erscheinungen nicht einmal in Spuren vorfinden.

Nun können die durch den meningealen Prozeß im Nervensystem hervorgerufenen Veränderungen in zwei Gruppen gereiht werden als Ausdruck der lokalen und der Fernwirkung. Die lokale Wirkung besteht in den verschiedenen Veränderungen des Nervengewebes in der unmittelbaren Nähe der infiltrierten Meningen, von welchen wir im Großhirn die Randgliose, im Rückenmark den marginalen Markausfall und die spongiöse Struktur hervorheben. Das Wesen der Fernwirkung besteht in den akuterer Veränderungen der Nerven- und Gliazellen des Gehirnes und überhaupt des zentralen Nervensystems, deren Zusammenhang mit dem meningealen Prozeß erstens durch ihre diffuse Verbreitung, zweitens durch das konstante Verhältnis der Intensität der beiden Prozesse an verschiedenen Stellen bewiesen wird (Kleinhirn, occipitale Region). Besonders interessant ist es, daß in diesem diffusen Prozeß (welcher offenbar durch die toxische Wirkung des Hirnhautprozesses bedingt ist),

auch jene Regionen teilnehmen, welche den Sitz der charakteristischen amyotrophischen Veränderungen zu bilden pflegen: der Gyrus centralis anterior, die grauen Vorderhörner des Rückenmarkes. *An beiden Stellen weichen jedoch die amyotrophischen Veränderungen mit ihrem chronischen Charakter, infolgedessen diese sozusagen die Relikte eines früheren Prozesses darstellen, so prägnant von den auch in anderen Regionen vorgefundenen Veränderungen ab, daß die Möglichkeit keineswegs auftaucht, die beiden miteinander in irgendeine kausale Verbindung zu bringen.* Demnach ist die Diagnose des histologischen Bildes der amyotrophischen Lateralsklerose durch den anschließenden Hirnhautprozeß keinesfalls gestört. Denn es handelt sich ja im ersten Falle um einen streng auf ein System beschränkten, im anderen Falle von einem sich diffus verbreitenden Vorgang, und diese beiden unterscheiden sich schon infolge des Tempos der Prozesse voneinander.

Es ist bemerkenswert in unserem Falle, daß das zentrale Nervensystem außer den charakteristischen Veränderungen der Amyotrophie auch der Sitz eines von diesen vollständig unabhängigen exogenen (tbk.) Prozesses ist, welcher sich sozusagen dem Grundprozeß aufgelagert hat, von demselben er jedoch scharf abzugrenzen ist. In unserem Falle ist also das Vorhandensein eines exogenen und eines endogenen Leidens nebeneinander in ein und demselben Nervensystem fast mit experimenteller Klarheit verwirklicht. Der Fall bestätigt also Wort für Wort die Ansicht Schaffers, der über die Bedeutung der exogenen Schädlichkeiten bei der Amyotrophie sprechend, gerade das zufällige Zusammentreffen der beiden Noxen hervorgehoben hat: „Indem ich die Homotypie nebst Homochronizität meiner Fälle betone, will ich keineswegs behauptet haben, daß eine amyotrophische Lateralsklerose nicht im Anschluß an eine exogene Noxe zur Entwicklung kommen kann, doch wäre dabei wohl zu bedenken, daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handeln kann.“

Wir sehen also, daß eine mit entsprechender Umsicht durchgeführte histologische Analyse uns die Möglichkeit gibt, den akzessorischen Teil einer systematischen Krankheit vom Grundleiden abzusondern. Unzweifelhaft ist es jedoch, daß im vorliegenden Fall das vollentwickelte Bild der exogenen Krankheit die Möglichkeit der Differenzierung in großem Maße erleichterte. In weniger ausgeprägten Fällen, wie in jenem von Warner, müsse man sich freilich mit der Feststellung begnügen, daß außer der Amyotrophie noch ein durch eine unbekannte Krankheit verursachter meningealer Prozeß vorliegt.

Auf Grund des Vorangegangenen können wir unsere frühere, die Ektodermwahl betreffende Frage so beantworten, daß in unserem Falle auch das dritte Element der Schafferschen Faktorentrias klar verwirklicht ist, denn der Vorgang im Nervensystem bezieht sich ausschließlich auf die ektodermalen Elemente, und wir haben in der Nervensubstanz selbst keine entzündlichen Veränderungen vorgefunden. Da aber in

unserem Falle die neuronalen Elemente auf eine segmentäre und systematische Art erkrankt sind, müssen wir hier nicht nur von ektodermaler, sondern auch von *ektodermogener* Degeneration sprechen (*Schaffer*). Die Gültigkeit der *Schafferschen* „Faktorentrias“ kann ohne Widerspruch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, in welchen nämlich von vasculär-entzündlichen Veränderungen keine Spur vorhanden ist, und deren Zahl wir mit zwei in der Literatur noch nicht erwähnten Fällen: mit den Fällen von *Meyer* und *Fünfgeld* vermehren können, festgestellt werden. In der geringeren Zahl vorkommenden Fällen der Literatur, welche sich mit Entzündung komplizieren, können wir die Entzündung entweder als symptomatisch oder als den Ausdruck einer früheren bzw. den Tod unmittelbar verursachenden Infektion betrachten.

Auf das *klinische Krankheitsbild* unseres Falles übergehend, wollen wir die Symptome in aller Kürze in folgendem zusammenfassen: eine sich allmählich entwickelnde Hand- und Fußlähmung der linken Seite, zu welcher sich die Lähmung der rechtsseitigen Extremitäten gesellte. Ausdrückliche symmetrische Muskelatrophie des Ober- und Unterarmes; in der Muskulatur des Rumpfes keine Abweichungen, die Muskulatur der linken unteren Extremität ist sowohl am Oberschenkel, wie auch am Unterschenkel der rechten Seite gegenüber stark atrophisch. Die Reflexe sind im allgemeinen gesteigert, spastisch an beiden Seiten, Patellarklonus und positiver Babinski. In der Muskulatur fibrilläre und faszikuläre Zuckungen und elektrische Entartungsreaktion. Lichtreaktion der beiden Pupillen etwas träger. Der Facialis um den Mund ist in geringem Grade paretisch, die Zunge atrophisch und nach links deviiierend, während des Krankheitsverlaufes treten Schlingbeschwerden auf. Die Sprache wird mit der Progression der Krankheit immer unverständlicher, bis im zweiten Jahre des klinischen Aufenthaltes in beiden Lungen ein spezifischer Prozeß auftritt, der den Tod des Kranken herbeiführt.

Die Symptome seitens des Nervensystems entsprachen also in allen Einzelheiten dem typischen Bilde der amyotrophischen Lateralsklerose, insbesondere die langsam beginnenden Muskelatrophien, die bulbären Symptome und die intakte Sensibilität. Anatomisch ist die Muskelatrophie durch die schweren Veränderungen der Vorderhörner des Rückenmarkes (Atrophie, Nervenzellenausfall) vollkommen begründet, und es wird auch verständlich, weshalb die Muskelatrophie in schwerster Form in der oberen Extremität aufgetreten ist. Die pathologischen Veränderungen der Vorderhörner waren nämlich im Halsmark am ausdrücklichsten vertreten, und da die Veränderungen hauptsächlich den lateralen Teil des Vorderhornes trafen, ist es leicht zu verstehen, daß in der Muskulatur des Schulterblattes, die ihre Innervation aus der medial liegenden Kerngruppe erhält, normale Verhältnisse herrschten. Der Umstand, daß auch die grauen Hörner des dorsalen Markes krank waren, und die

Muskulatur des Rumpfes klinisch keine besondere Veränderung aufgewiesen hat, ist vielleicht damit zu erklären, daß eine leichtere Atrophie der Rumpfmuskulatur weniger auffällt. In der Lendenanschwellung hat die Zahl der großen motorischen Zellen nur ganz wenig abgenommen, womit im Einklange die Atrophie der unteren Extremität im Vergleich zur oberen stark in den Hintergrund trat. Den anatomischen Grund der Zungenatrophie erhalten wir in den auf Abb. 18 zu sehenden Nervenzellveränderungen im Kern des N. XII. Daß dies nicht dem meningealen Prozeß zugeschrieben werden kann, wird dadurch bewiesen, daß im selben Niveau die Nervenzellen der Nn. arciformes bei weitem nicht die schweren Veränderungen des Hypoglossuskernes zeigen.

Auf Grund der besprochenen Tatsachen können wir erklären, daß unser anatomischer Befund mit den klinischen Daten vollkommen übereinstimmt, besonders auffallend ist, daß die ausdrücklichsten Muskelatrophien die obere Extremität betreffen, und der Sitz der ausdrücklichsten Veränderungen die Halsanschwellung des Rückenmarkes ist.

Sehr interessant ist jener scheinbare Widerspruch, daß die Atrophie zuerst in den Muskeln der Hand auftrat und die fettige Degeneration der Pyramidenbahn gerade im Halsmark am ausdrücklichsten war. Die fettige Degeneration ist nämlich das Zeichen eines frischeren Prozesses, und so würde man auf Grund des Rückenmarksbildes mehr in den tieferen, dem Lendenniveau (in welchem nämlich bloß die chronischeren Veränderungen zu sehen sind) entsprechenden Muskelgebieten die schwerere Atrophie erwarten. Der Widerspruch schwindet aber, sobald wir auf jene unsere Feststellung aufmerksam machen, daß die Degeneration der Pyramidenbahn und des spinomuskularen Neurons bei Amyotrophie in keiner kausalen Verbindung zueinander stehen. Auf diese Weise kann nämlich die frühzeitige und schwere Erkrankung der Handmuskeln mit der im Halsmark gefundenen hochgradigen Verfettung der Pyramidenbahn in keinem Zusammenhang gebracht werden, weil diese ausschließlich und allein das Ergebnis der daselbst wahrgenommenen pathologischen Veränderungen der Vorderhörner ist.

Der schwere tuberkulöse Prozeß, der den Tod des Kranken herbeigeführt hat — und dessen Schwere auch durch die Sektion bewiesen wurde, — war zur Zeit der Aufnahme des Kranken auf die Klinik nicht wahrzunehmen. Die schweren fieberhaften Symptome traten im zweiten Jahre des klinischen Aufenthaltes des Kranken auf. Dies zu bemerken, halten wir deshalb für wichtig, weil die amyotrophischen Symptome $1\frac{1}{2}$ Jahre vor der Aufnahme in die Klinik sich meldeten. Auf diese Weise wird nämlich auch durch den klinischen Krankheitsverlauf das Ergebnis der anatomischen Untersuchung, nämlich die Unabhängigkeit des amyotrophischen und tuberkulösen (meningealen) Vorganges gerechtfertigt. Nach alledem kann auch die Möglichkeit, daß die Tuberkulose

hier vielleicht als auslösender Faktor im Zustandekommen der Krankheit figuriert hat, nicht zugegeben werden. Die Schwere des tuberkulösen Prozesses wird durch die tuberkulösen Veränderungen der Lymphdrüsen und durch die tuberkulösen Geschwüre des Blinddarmes bewiesen, welche letzteren auch die Darmschmerzen des Kranken erklären.

Da in der Anamnese des Kranken auch Lues vorlag (Schanker 14 Jahre vor Beginn der Krankheit) ist es fraglich, ob diese mit der Amyotrophie in Zusammenhang gebracht werden kann? Diese Frage ist deshalb notwendig, weil *Jakob* in einem seiner Fälle auf Grund einiger um die Gefäße des zentralen Nervensystems vorgefundenen „leichten lymphocitären Infiltrationen“ daran gedacht hat, daß die Syphilis „als das wahrscheinlichste ätiologische Moment zu bezeichnen wäre“. In unserem Falle haben sich die Blut- und Liquorreaktionen (14 Jahre nach der primären Infektion und angeblich nach vier Schmierkuren) als negativ erwiesen, und die anatomische Untersuchung hat im Nervengewebe keine entzündliche Veränderung nachweisen können. Der in den Meningen wahrgenommene miliartuberkulöse Prozeß war sehr prägnant ausgebildet und von den degenerativen Prozessen des Nervenparenchyms scharf gesondert. Und da in unserem Falle die luetische Infektion durch die serologische Untersuchung nicht bewiesen erschien, würden wir der in der Anamnese figurierenden luetischen Ansteckung *nicht einmal die Rolle des auslösenden Faktors zuschreiben*.

In unserem Falle spielt auch die erbliche Belastung keine Rolle, wir finden in der Familie keine Aufzeichnungen über Nervenkrankheiten. So müssen wir denn diesmal die Rolle der Familiarität und der Heredität ausschließen. Die Krankheit hat im Alter von 39 Jahren begonnen, und zwar auf eine recht eigentümliche Art ist zuerst die Veränderung der Sprache aufgefallen: „Er sprach, als hätte er Schnupfen.“ Nach Verlauf eines Jahres bemerkte man, daß seine linke Seite allmählich gelähmt wurde, auf der linken Hand haben sich Zeichen der Abmagerung gezeigt und ungefähr 3 Monate nachher hat sich die Lähmung auch auf die rechte Hand und den rechten Fuß verbreitet. Klinisch hat sich also in unserem Falle die Merkwürdigkeit gezeigt, daß zuerst die bulbären Symptome bzw. von diesen auch nur die Störung der Sprache sich meldeten (die Schlingbeschwerden traten nur in einem vorgeschrittenen Stadium auf). Die Sprachstörung stagnierte dann eine Zeitlang und erst dann trat die spinale Symptomengruppe auf. Auf diese Weise wäre der Fall klinisch als eine deszendierende Form zu bezeichnen und zu den Fällen von *Czyhlarz*, *Marburg* und *Schlesinger* zu reihen; von diesen weicht er jedoch insofern ab, daß nach dem Auftreten der Sprachstörung die Lähmungs- und Atrophiesymptome sich nur nach Verlauf eines längeren Zeitraumes gemeldet haben. Übrigens weicht die klinische Symptomatologie unseres Falles vom gewohnten Bilde nicht ab: sowohl

der einseitige Beginn der Lähmungen, wie ihre Verbreitung auf die andere Seite, ferner das Vorherrschen von Atrophien in den oberen, von spastischen Erscheinungen in den unteren Extremitäten sprechen alle auch dafür.

Demnach gehört unser Fall klinisch in jene Gruppe der Amyotrophien, bei welchen Heredofamiliarität nicht nachzuweisen ist, und bei welchen wir die ätiologische Rolle vorangegangener Krankheiten ausschließen können und welche im mittleren Lebensalter, also um das 40. Lebensjahr auftreten.

Mit der Frage der Heredität und Familiarität beschäftigt sich von den neueren Forschern *Büscher* eingehend und stellt sorgfältig die diesbezüglichen literarischen Angaben zusammen. Nach dieser Zusammenstellung sind in der Literatur keine hereditären Fälle bekannt und Familiarität war auch nur selten und in jüngeren Jahren zu beobachten. Da aber die heredodegenerative Natur eines Leidens gerade durch das Vorkommen im juvenilen Lebensalter charakterisiert wird und „die kindliche Form der amyotrophischen Lateralsklerose ein äußerst seltenes Leiden ist“, konkludiert *Büscher* zum Schlusse dahin, daß die amyotrophische Lateralsklerose nicht als eine heredofamiliäre Krankheit betrachtet werden kann. Demgegenüber möchten wir darauf hinweisen, daß der Nachweis von Heredität und Familiarität von Fall zu Fall auf große Schwierigkeiten stößt und so dürfen die wenig zahlreichen, zumeist juvenilen Fälle (*Seeligmüller*, *Strümpell*, *Hoffmann* usw.) nicht vernachlässigt werden¹.

Unzweifelhaft ist, daß die überwiegende Mehrzahl der amyotrophischen Fälle im reiferen Alter (um das 40. Lebensjahr) auftritt und gerade in dieser Gruppe, wohin auch unser Fall gereiht werden müsse, keine Spur der Familiarität, noch weniger der Heredität vorhanden ist. Dies jedoch berührt den anatomischen Charakter der Krankheit, den wir auf Grund der uns zur Verfügung stehenden, scharf definierten Merkmalen als unzweifelhaft festgestellt betrachten, keineswegs. Die Krankheit trägt nämlich anatomisch so entschieden die Kennzeichen der systematischen Nervenkrankheiten an sich, daß wie *Schaffer* es von einem Falle von *Probst* sagt: „Es hieße den Systembegriff ganz leugnen zu wollen . . . wenn man das pathologische Verhalten im genau untersuchten Fall von *Probst* anders als auf systematischer Grundlage erklären wollte.“

¹ Der Bruder des 24jährigen, an amyotrophischer Lateralsklerose leidenden Kranken von *Nogales* ist an ähnlichem Leiden erkrankt: also ist Familiarität auch hier nachzuweisen.

II. Die histologische Strukturanalyse der amyotrophischen Lateralsklerose.

Von

Karl Schaffer.

Bevor ich zur Bewertung der gefundenen histologischen Veränderungen unseres Falles schreiten würde, erscheint es ratsam, auf jene Prinzipien ganz kurz zu verweisen, welche ich als werktätige in der Histologie organischer Hirnkrankheiten bezeichnete.

An den normalen Elementen des Zentralnervensystems unterscheide ich *typologische* und *strukturelle Veränderungen*. Sind allein ektodermale Elemente ergriffen, so spricht man von einem *ektodermalen Typ* der Veränderungen; sind allein mesodermale erkrankt, so hat man den *mesodermalen Typ* vor sich. Auf diese generelle Unterscheidung folgt nun eine spezielle, welche zum Ziel hat, die genaueren histopathologischen, d. h. *strukturellen Kennzeichen* der ekto- bzw. mesodermalen Veränderungen zu bestimmen.

Hinsichtlich der *ektodermalen Veränderungen* erkannte ich, daß es ektodermotrope und ektodermogene gibt. Die ektodermotropen erfolgen auf Gift- und entzündliche Toxineinwirkungen — *exogene Noxen* —, welche auf eine chemische Affinität letzterer exogener Agentien zu den ektodermalen Elementen hinweisen: so wirkt Alkohol auf das vegetative System, Diphtherietoxin auf das Striatum. Sie sind zumeist topisch-lokal, höchst selten anscheinend systematisch; in letzterer Form zumeist in Gesellschaft mesodermaler Veränderungen, namentlich des Gefäßsystems, welche ebenso primär-aktive sind, wie die ektodermalen; beide sind desselben Ursprungs, daher *gleichwertig*. Anders die ektodermogenen Veränderungen. Diese sind rein *endogen*, als solche sind sie *systematisch*, wenn sie sich auf das Ursprungszentrum anatomisch wohl definierter Neuronensysteme beziehen, welche bilateral progressiv degenerieren, ohne die geringsten aktiv-mesodermalen Spuren. Und weil die Systemerkrankung bilateral gleichintensiv, ist sie zugleich systematisch und da der Ausgangspunkt der bilateralen Veränderungen *immer* im segmentären Ursprungszentrum sitzt: spreche ich von einer *segmentär-systematischen Affektion*. Diese genau segmentär-systematische Begrenzung einer *reinen* ektodermal-neuronalen Affektion können wir uns nur entwicklungsgeschichtlich bestimmt vorstellen als eine *anererbte idiotypische Keimblattschwäche*, als eine *Anlageschwäche* oder *Abiogenese* gewisser Neuronensysteme, aus welcher die *Abiotrophie*, d. h. die segmentär-systematische Degeneration hervorgeht. Und weil ausschließlich Neuronal-Ektodermales infolge segmentär-systematischer anererbter Schwäche erkrankt, ist die Erkrankungsweise *ektodermogen*; der Vorgang ist daher *rein endogen*. Die Anlageschwäche — Abiogenese — der ektodermalen Elemente kann sich aber außer den neuronalen Elementen

auch auf die neurogliösen beziehen, wodurch die primär-elektive Degeneration derselben zur Entwicklung kommt, wie dies das Bild der familiären Sklerose (*Krabbe-Scholtz*) beweist; hier leiden die neuronalen Elemente sekundär, passiv — ebenso wie umgekehrt die neurogliösen sekundär sich verändern (Gliose) bei primär-neuronaler Degeneration. Wir können somit eine *Abiotrophia neuronalis* und *neurogliosa* unterscheiden und als Kombination beider die *Abiotrophia generalis*, für welche als Beispiel die infantile familiäre Idiotie diene. Anatomische Zeichen der Abiogenese (Anlageschwäche) sind *dysplastische Elemente* seitens des neuronalen bzw. neurogliösen Gewebes.

Wir sehen aus diesen Bestimmungen, daß die ektodermotropen und ektodermogenen Veränderungen ganz verschieden *gezeichnet* sind, denn das *Strukturbild* ist in beiden Fällen ein ganz verschiedenes. Ebenso ist die Struktur des histopathologischen Bildes eine verschiedene, wenn es sich um verschieden-originäre *mesodermale Veränderungen* handelt. Letztere sind entweder *Gefäßwanderkrankungen* bei Vergiftungen usw. (Atherosklerose) oder *entzündliche*, welche wieder *rein-entzündlich-gekennzeichnet* durch einfache Gefäßinfiltrate bzw. *granulomatös-entzündlich* (Lues, Tuberkulose) sein können. Es genügt auf die sattsam bekannten und voneinander scharf differierenden Strukturbilder dieser beiden mesodermalen Veränderungen zu verweisen.

Wir können zum Schluß sagen: *in der Strukturanalyse zentraler Erkrankungen sind typologische und strukturelle Momente ausschlaggebend. Da Strukturdifferenzen auf genetische Differenzen verweisen, ist es klar, daß Typ und Struktur gemeinsam die Pathogenese ausdrücken. Hin-gegen bestimmt die Lokalisation das klinische Syndrom.*

Nach dieser Einleitung wollen wir zur histologischen Strukturanalyse unseres Falles von nichtfamiliärer amyotrophischer Lateralsklerose übergehen, aus welcher sich folgende bestimmende Momente ergaben. Als erkrankt erwiesen sich ekto- und mesodermale Elemente, beide in der Form von primär-aktiver Affektion. Wir sprechen im Sinne meiner Bestimmungen von einem *ektodermalen* und *mesodermalen Typ* der Veränderungen.

In bezug des *ektodermalen Typs* wäre hervorzuheben, daß dieser in zweifacher Form erschien.

Vor allem gab es ektodermale Veränderungen, welche gemäß meiner Bestimmungen nur als neuronal-ektodermogene gelten können, da die ektodermalen Veränderungen zugleich echt segmentär-systematische sind: wir sehen die telencephale cortico-motorische Pyramidenbahn und die spino-rhomb-encephale nucleo-motorische Bahn elektiv ergriffen in der Form einer systematischen, d. h. bilateral-gleichintensiven Systemdegeneration, welche nachweisbar aus einer primären *Zentrumerkrankung* (motorische Rinde, bulbo-spinale motorische Kerne) hervorgeht.

Dann gab es ektodermale Veränderungen, welche ich als *ektodermotropé* bezeichne, d. h. nicht systematische, aber rein ektodermale Veränderungen seitens der Großhirnrinde, und zwar an jenen Abschnitten, welche der stärkeren tuberkulösen Meningealerkrankung entsprachen. Da in letzterer Beziehung die Fronto-parieto-temporal-Gegend am stärksten affiziert war, fanden sich hier diffuse, alle Rindenschichten beanspruchende Ganglienzellveränderungen, welche allein als Effekt von Toxinwirkungen anzusprechen sind.

Hinsichtlich des *mesodermalen Typs* ist darauf zu verweisen, daß es gelang, die spino-cerebralen Meningealveränderungen als *tuberkulöse* nachzuweisen.

Zusammengefaßt: *Ektodermogen-neuronale, ektodermotrop-toxische und granulomatös-infektiös gezeichnete mesodermale Strukturveränderungen* charakterisieren unseren Fall; mit anderen Worten rein endogene und rein exogene krankhafte Manifestationen finden sich in unserem Falle von amyotrophischer Lateralsklerose zusammen. Die *Ätiologie* ist also eine *mehrfache*, woraus ein *mehrfaches Strukturbild* resultiert. Die *mehrfache Ätiologie* bedeutet ein *zufälliges Nebeneinander mehrerer genetisch wesensverschiedener Krankheiten*, wie wir dies oben auch für die Fälle von *Matzdorff* nachwiesen. Dieses Nebeneinander befugt uns noch keineswegs zur Verquickung der zweierlei Krankheitsursachen — der endogenen und exogenen — in dem Sinne, daß die exogene Noxe auch das endogen gestaltete Krankheitsbild zur Entwicklung gebracht hätte. Letzterer Standpunkt ist nichts anderes als glatte Behauptung, welche allein mit dem bekannten, doch längst überwundenen „post hoc ergo propter hoc“ unterstützt wird.

All diese Bestimmungen fußen *ausschließlich* auf der histologischen Strukturanalyse des Falles, wodurch eben „bindende Entscheidungen“ getroffen werden konnten. Wie sehr bindend, das erhellt aus dem Vergleich mit einem neuesten Fall des einschlägigen Schrifttums von *A. Meyer*: „Über eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen.“

Bei einem 54 jährigen Manne, ohne Lues, Alkohol und Arteriosklerose, entstehen allmählich und ziemlich gleichzeitig ohne nachweisbare Ursache körperliche und geistige Störungen. *Körperlich* spastische Reflexe und degenerative Muskelatrophie im *rechten* Arm und Bein, Zungenatrophie, bulbäre Sprache, Schluckbeschwerden; keine sensiblen sowie Mastdarm-Blasenstörungen, normale Pupillen, keine Augenmuskellähmung, normaler Augenhintergrund, Liquor negativ. Klinische Diagnose: Amyotrophische Lateralsklerose. *Psychisch* Zeichen einer rapid ablaufenden Verblödung: Patient eigenartig, eigensinnig, widerspenstig, konnte nichts mehr behalten, wurde geizig, Stumpfheit abwechselnd mit querulierend-schimpfender Erregtheit, sinnloses Widerstreben, schrie manchmal stundenlang: helft mir. Unter zunehmendem Marasmus Tod noch im

selben Jahre. — *Sektion* 5 Stunden nach dem Tode: Hirngewicht vermindert (1160 g), Häute normal, das Hirn ist auffallend härter, die Stirn- und Schläfenwindungen verschmälert, beide Zentralwindungen *links* schmaler als rechts. Grobe Formveränderungen der Stammganglien fehlen, hingegen hintere Brücke und der Bulbus verändert, die Rückenmarkseitenstränge grau verfärbt. *Histopathologisch* fand sich ein vom Vorderhorn bis zum Lumbalmark hinabreichender Prozeß, welchen *A. Meyer* „als einen chronisch-degenerativen mit starker Tendenz zu gliöser Sklerosierung“ bezeichnet. Dadurch, daß beide Pyramidenseitenstränge mit Scharlachrot als entartet erschienen; daß ferner schwere Schädigung der Vorderhörner und Vorderwurzeln, schwere Zerstörung beider XII- und VII-Kerne, einseitig des motorischen Vaguskerne bei Verschonung der sensiblen pontobulbären Kerne festzustellen war: ließ an eine amyotrophische Lateralsklerose und Bulbärparalyse denken. Doch gesellen sich zu den systematisch erscheinenden spinalen Veränderungen cerebralwärts ganz asystematische Veränderungen: Gliawucherung im Nucleus centralis superior bulbi, herdförmige Beteiligung der Stammganglien; im Großhirnmantel am stärksten befallen die vorderen Zentralwindungen und Schläfelappen, das Stirnhirn, am wenigsten der Occipitalappen; in der Großhirnrinde absolut keine areale und laminäre Systematik, stellenweise zackige Entmarkungsherde der tiefen Rinde, Verödungsherde in den oberen Schichten, hochgradige Zellverarmung, gefolgt von faserigen Gliaersatzwucherung. „Infiltrate fehlen an den Rindengefäßen so gut wie völlig“, „Verfettung der Rinde war sehr häufig, an den unteren Rindenschichten am stärksten“.

A. Meyer sagt: „Die genauere histopathologische Analyse ergibt in allen Teilen des Rückenmarks und des Gehirns den gleichen Prozeß“ und bezüglich der Veränderungen der *Ca*: „Bei der typischen amyotrophischen Lateralsklerose ist besonders nach den Untersuchungen von *Schröder* nur die Centralis anterior . . . befallen . . . demgegenüber steht unser Fall mit der durchgängig unsystematischen Affektion fast der ganzen Hirnrinde und der übrigen Regionen des Großhirns. Wir halten es deshalb für zweckmäßig, den Fall nicht einfach der amyotrophischen Lateralsklerose zu subsummieren, sondern ihn in engem Anschluß an die Lateralsklerose zunächst als einen Sonderfall aufzufassen.“ (Wir werden unten sehen, daß dieses Vorgehen pathologisch nicht begründet ist.) Namentlich glaubt Verfasser zur *Jakobschen* spastischen Pseudosklerose Beziehungen anzunehmen, wobei er in ätiologischer Beziehung einen epidemisch-encephalitischen Prozeß nicht für unmöglich hält, namentlich mit Rücksicht auf die Veränderungen der Stammganglien, doch spricht gegen diese Annahme die Unversehrtheit der Substantia nigra. In der Frage der Ätiologie hält *A. Meyer* von der histologischen Strukturanalyse sehr wenig: „Wie so oft, kann man auch hier nicht aus dem morphologischen Bilde allein sichere Schlüsse

ziehen“ und meint: „Daß die *Schaffersche* Trias der Keimblatt-, Segment- und Systemwahl keine bindenden Entscheidungen ermöglicht, haben *Spatz*, *Jakob* und *Spielmeyer* im allgemeinen und *Kirschbaum* für die amyotrophische Lateralsklerose genügend dargetan.“ An letzterem Anspruch *A. Meyers* anknüpfend, hebe ich folgende Momente seines Falles hervor.

Vor allem wäre darauf zu verweisen, daß *es sich im Meyerschen Fall im zentral-motorischen Neuron* (Pyramidenbahn) *um keine typische, genuine Lateralsklerose handelt*; dies geht aus der asymmetrischen Affektion dieses Neurons hervor: klinisch spastische Reflexe nur *rechts*, anatomisch erscheint am Markscheidenpräparat gleichfalls die Seitenstrangpyramide *nur in der einen Rückenmarkshälfte gelichtet*, die andere anscheinend normal. Dieses Verhalten ist übereinstimmend mit der Tatsache, daß die *linken* Zentralwindungen stärker ergriffen sind (sie erscheinen bereits makroskopisch schmaler) als *rechts*. Auch entbehrt *Meyers* Fall die bei echter Lateralsklerose zu beobachtende Lokalisierung der Veränderungen auf *Ca*, worauf der Autor selbst verweist. Von einer *systematischen* Lateralsklerose kann unter solchen Umständen nicht gesprochen werden; es geht dem *Meyerschen* Fall die bilaterale Symmetrie, gleichwie die genaue segmentäre *Zentrumlokalisation* ab. *Somit handelt es sich keineswegs um eine echte, idiotypische, sondern nur um eine paratypische Lateralsklerose, die sich im vorliegenden Fall infolge des diffusen corticalen Prozesses, welcher auch die Zentralwindungen auf einer Seite mehr berührte, entwickelte*. Hieraus folgt, daß diese Lateralsklerose, wie es *A. Meyer* tut, als einen „Sonderfall“ aufzufassen keineswegs begründet ist; *sie ist ein passives, zufällig-lokalisatorisches Produkt des diffusen Hirnprozesses ohne pathologische Individualität*, wie dies im Falle idiotypischer Lateralsklerose konträr der Fall ist.

Sind wir nun über die wirkliche Natur der Veränderung in der cortico-motorischen Bahn im klaren, bleibt uns die Art der Veränderung in der nucleo-motorischen Bahn zu bestimmen übrig. Hier ist das Bild schon verführerischer im Sinne einer systematischen Erkrankung, sind doch beide Nuclei hypoglossi und facialis ergriffen, allein der motorische Vagus einseitig. Wenn wir auch letzteren Umstand als schwächendes Moment in bezug der Systematik nicht überwerten wollen, so ist es doch auf der Hand liegend, daß *die systematische Affektion der nucleo-motorischen Bahn allein fragwürdig werden muß, da doch eine echte amyotrophische Lateralsklerose in beiden Abschnitten der motorischen Bahn ganz gleichgeartet sein muß!*

Gehen wir nun zur Charakteristik des gesamten Prozesses über, so wäre die von *A. Meyer* selbst betonte Tatsache zu beachten: die histopathologische Analyse ergab in allen Teilen des Rückenmarks und des Gehirns den *gleichen* Prozeß! Auf Grund *A. Meyers* Feststellungen handelt es sich um einen diffusen, hauptsächlich auf das Vorderhirn-Basal-

ganglien-Bulbus-Vorderhorngrau lokalisierten, asystematischen degenerativen Prozeß; wir wollen nun auf Grund der histopathologischen Strukturanalyse der Natur dieses Prozesses näher kommen. Daß es sich um keinen systematischen Prozeß handelt, darin sind wir mit *A. Meyer* einig. Nur möchten wir unsererseits hervorheben, daß da der Prozeß kein endogen segmentär-systematischer ist, so kann es sich nur um einen exogenen, ektodermal gezeichneten, daher *ektodermotropen* Prozeß handeln; besonders mit Rücksicht auf die polioencephalo-myelitische Ausbreitung könnte eine toxische oder eine rein infektiöse Noxe im Spiele sein. Da aber toxische Momente, in erster Linie Alkohol, in der Anamnese fehlen, dieser Annahme aber selbst die *anatomische* Ausbreitung nicht entspricht, da hierzu die Basalganglien allzustark ergriffen sind: so vermute ich eine kryptogene Encephalitis, welche wohl *A. Meyer* erwägt, jedoch nicht für wahrscheinlich hält. Es handelt sich um einen zentralen Prozeß, in welchem die ektodermale Komponente die mesodermale überragt — fand doch *A. Meyer* keine Infiltrate, — wodurch die Ektodermotropie des Falles in den Vordergrund tritt. Es dürfte sich um eine Toxinwirkung handeln, wie dies eben von *Economo* für die Encephalitis lethargica geschildert wird: „Bei den perakuten Fällen, wie man sie besonders zur Zeit der Epidemie 1920 gesehen hat, bei welcher sich neben dem hyperkinetischen Syndrom ein schweres toxisches Zustandsbild wiederholt entwickelte, kamen viele Fälle zur Obduktion, welche pathologisch-anatomisch außer einem Ödem der Hirnsubstanz, trüber *Schwellung der Nervenzellen* und *Vermehrung der Gliakerne* keine weiteren Befunde aufweisen. Es gibt somit Fälle von Encephalitis lethargica, welche zum Exitus kommen, bevor sich noch Zeichen der entzündlichen reaktiven Infiltration der Gefäße usw. entwickeln können. Die Richtigkeit dieser Beobachtung ist gesichert durch die anatomischen Übergangsbilder aller Grade von dieser Form bis zur Bildung typischer Entzündungsherde.“

Zusammengefaßt: *Die anatomischen Kriterien widersprechen vollkommen einer systematischen amyotrophischen Lateralsklerose*, daher ist auch der Ausdruck: „der amyotrophischen Lateralsklerose *nahestehend*“ bereits irreführend und auch fallen zu lassen. Der diffuse Prozeß der Hirnrinde — beruhend auf organisierter Giftwirkung — mit Beteiligung der Zentralwindungen führte zur paratypischen Affektion der cortico-motorischen Bahn; die nucleo-motorische Bahn ist auf Grund von Toxinwirkung nur pseudosystematisch ergriffen, worauf das histopathologische Gesamtbild deutlich hinweist. Hier möchte ich mit Nachdruck auf meine Definition der echten, genuinen Lateralsklerose verweisen, welche ich 1928 folgend gab: „... diese als echt genotypische Affektion wird charakterisiert: 1. durch dysplastische Zeichen des telencephalen Ursprungszentrums; 2. daselbst durch bilateral symmetrische rein ektodermale Degeneration gewisser Ganglienzellsysteme (Laminae V und III),

woraus die gangliodistale beiderseitige Pyramidendegeneration resultiert; 3. fehlen jedwelche mesodermale Veränderungen pathogener Natur. Im krassen Gegensatz hierzu bedeutet eine paratypische, also exogene Pyramidenaffektion eine aus äußeren Gründen (etwa Blutung) erfolgte zumeist einseitige Degeneration, wobei die zur Degeneration führende Störung nicht notwendigerweise in einem bestimmten Segment zu sitzen braucht, denn die Hauptsache ist nur, daß die Pyramidenbahn lädiert wurde, sei es im Prosencephalon, Mesencephalon, Rhombencephalon, Rückenmark. Nach alledem wird eine systematische Pyramidenaffektion bzw. eine ektodermogene Zentralerkrankung durch die *anatomische Trias* der Keimblattwahl, der Segmentwahl und der Systemwahl gekennzeichnet, kurz sie ist eine segmentär-systematisch gestaltete Ektodermalerkrankung seitens der neuralen Elemente und als solche ektodermogen.“

An dieser Stelle müssen wir einen Vergleich zwischen der Lateralsklerose der spastischen Heredodegeneration und der im reifen bzw. späten Lebensalter auftretenden amyotrophischen Lateralsklerose der Autoren ziehen.

Übereinstimmend ist die strenge Lokalisation des ursächlichen Prozesses auf Ca, d. h. auf das segmentäre Zentrum und die daran sich anschließende systematische Degeneration in der Form eines rein ektodermalen Unteranges.

Abweichend ist vor allem das Tempo der Degeneration. Während bei der hereditär-familiären Form die Lage der Riesenpyramiden sicher schwindet, sind Laminae III und VI wohl ausgesprochen affiziert in der Form zumeist leichter Schwellung gefolgt von Neuronophagie, doch ist die Tektonik deutlich zu erkennen. Nicht so in unserem hier mitgeteilten Fall von amyotrophischer Lateralsklerose, wo in Ca ein derartig vollkommener Ganglienzellschwund stattfand, daß man von einer Tektonik absolut nicht mehr sprechen kann; ein Vergleich mit dem Zellbild der Cp, wo die einzelnen Laminae klar zum Vorschein kommen, überzeugt uns hiervon. Außer diesem nur graduellen, *quantitativen Unterschied* fesselt unsere Aufmerksamkeit besonders ein *qualitatives Moment* zugunsten der spastischen Heredodegeneration, da ich bei zwei kranken Mitgliedern derselben Familie ausschließlich in Ca die *Alzheimersche Fibrillenveränderung* (AFV) in der dritten und sechsten Lage antraf, während ich bei der mit zielbewußter Aufmerksamkeit vorgenommenen Durchmusterung von Präparaten unserer amyotrophischen Lateralsklerose nicht die geringste Spur einer *Alzheimerschen Fibrillenveränderung* sah! Um die Bedeutung dieser Differenz richtig einzuschätzen, müssen wir vor allem die mutmaßliche Rolle der *Alzheimerschen Fibrillenveränderung*, welche letztere im pathologischen Geschehen der spastischen Heredodegeneration spielt, kennenlernen.

Vorausgeschickt sei, daß ich in meinen zwei Fällen von familiärer Lateralsklerose nicht eine einfache Fibrillenverdickung, sondern das

klassische Bild der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung sah; auch möchte ich bemerken, daß diese Fibrillenveränderung genau jener bei präseniler Verblödung, bei der *Alzheimerschen* Krankheit, bei seniler Demenz entsprach. Wenn nun die *Morphologie* der Fibrillenveränderung in allen genannten Krankheiten *identisch* war, so *differiert* diese in bezug der *Lokalisation*: bei präsenilen Verblödungen auf den Fronto-parieto-temporal-lappen diffus zerstreut mit Verschonung des Hinterhauptlappens — bei der familiären Lateralsklerose *ausschließlich* im erkrankten segmentären Zentrum, also *in der vorderen Zentralwindung*, namentlich in Schichten III und VI! Aus dieser verschiedenen Lokalisation folgerte ich in meiner Arbeit über spastische Heredodegeneration, „daß sich in diesem Verhalten der geschwächte Teil des Hirnmantels verrät, denn die Diffusion bzw. die Beschränkung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung wäre nur mit der systematischen Topographie des streng endogenen Prozesses in beiden Fällen in Verbindung zu setzen“. Daher ist die Beschränkung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung auf den heredodegenerativen Abschnitt des Endhirns (*Ca*) mit dem endogen-systematischen Degenerationsprozeß in engstes Abhängigkeitsverhältnis zu bringen und schloß: „Gehirninvalidität und *Alzheimersche* Fibrillenveränderung dürften parallel gehen“.

Ist nun die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung für die *familiäre* Lateralsklerose ein Zeichen der Systeminvalidität, so muß deren Mangel bei der im mittleren bzw. vorgeschrittenen Alter sich ausbildenden *nicht-familiären* Lateralsklerose mit Amyotrophie mit Nachdruck vermerkt werden. Wir können sagen, daß *der afamiliären Form das Zeichen der Systeminvalidität in Form der Alzheimerschen Fibrillenveränderung abgeht*, woraus mit Vorsicht weiter gefolgert werden dürfte, daß hier *die cortico-motorische Bahn weniger anfällig wäre*, was schon aus dem späten Terminationspunkt der Degeneration hervorgeht: im 40.—70. Lebensjahre! Wir ersehen aus diesem Verhalten, daß die segmentär-systematische Erkrankung der familiären Form eine schwerere ist; *klinisch* verrät sich dies durch *das frühzeitige Auftreten* bereits im Kindesalter, z. B. im dritten Lebensjahr, dann durch *die intensivere Auswirkung*, denn in einer Familie erkranken mehrere Mitglieder, wodurch der familiäre Zug in Erscheinung tritt. Im Gegensatz hierzu ist die afamiliäre Form die leichtere, und zwar vermöge des tardiven Auftrittes und der Afamiliarität, wobei aber anatomische Zeichen der idiotypischen krankhaften Veranlagung — dysplastische Ganglienzellen — nicht fehlen dürften, wie auch in unserem Falle nicht. *Beide Formen haben aber einen gemeinsamen Nenner*: die segmentär-systematische Degeneration im cortico-motorischen Neuron. Das raschere Tempo der Systemdegeneration der afamiliären Lateralsklerose dürfte mit dem späten Lebensalter in Zusammenhang gebracht werden.

Auf Grund dieses Gedankenganges dürfte es nicht allzu gewagt

erscheinen, wenn wir die echten segmentär-systematischen Degenerationen *klinisch* in zwei Gruppen teilen: *in die endogen familiären und endogen-afamiliären*, wobei letztere die *pathologische Idiotypie in bedeutend abgeschwächter Intensität aufweisen*. Bei dieser Betrachtungsweise ist der Mangel der Heredofamiliarität bei einer ektodermogenen, weil segmentär-systematischen Degeneration nicht störend und ermöglicht uns die pathologische Wertung einer Gruppe von Krankheiten, welche bisher förmlich in der Luft schwebte.

Diese Aufstellung von familiärer und afamiliärer Form der endogenen segmentär-systematischen Krankheiten war schon niedergeschrieben, als ich — knapp vor der Absendung der Handschrift die hochinteressante Vorstellung *Kalinowskys* in der Berl. Ges. f. Psych. u. Nervenkrkh.: „Myotonische Dystrophie und amyotrophische Lateralsklerose in einer Generationsfolge“¹ las. Die 23 bzw. 27 jährigen Schwestern litten an myotonischer Dystrophie, bei denen die Erkrankung mit 17 bzw. 23 Jahren begann; die mit 52 Jahren erkrankte Mutter zeigt das typische Bild der amyotrophischen Lateralsklerose (Atrophie der Schultermuskeln mit E.A.R. nebst Pyramidenzeichen, keine Sensibilitätsstörungen, Wa.R. negativ). „Interessant ist die Familie für die Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose. Ein Fall wie der vorliegende dürfte mit der Frage „exogene oder endogene Erkrankung“ eine Stütze für die endogene Genese der amyotrophischen Lateralsklerose sein“ sagt sehr richtig *Kalinowsky*, womit der erbbiologische Hintergrund meiner *anatomischen* Auffassung über die afamiliären segmentär-systematischen Nervenkrankheiten zum Ausdruck gelangt. Dabei ist es für den objektiven Beobachter nicht ohne Interesse, daß mich die eingehende *anatomische* Charakteristik auf Grund histologischer Strukturanalyse zur richtigen Erfassung einer Gruppe von Krankheiten führte und zwar mit Hilfe der Faktorentrias von ektodermogener, segmentärer, und systematischer Wahl. Wenn auch *Kalinowsky* mit seinem Fall die *heredodegenerative Natur* für die amyotrophische Lateralsklerose erbracht hat, so bleibt dieses Krankheitsbild des späteren Alters einstweilen wohl afamiliär. Jedoch die Pathologie der Gene erscheint in der Familie *Kalinowskys* Fall auf Grund der amyotrophischen Lateralsklerose der Mutter und der Dystrophie der Töchter im weiteren Sinn dargelegt, indem *das endogen-familiäre Leiden der Töchter das endogen-afamiliäre Leiden der Mutter wie ein Scheinwerfer beleuchtet*. Damit dürfte aber doch die einheitliche Anlage *aller* Heredodegenerationen im Sinne *Jendrassiks* deutlich vorgeführt sein.

Wir denken mit unserer Analyse des besprochenen Falles von *A. Meyer* die Brauchbarkeit meiner Faktorentrias nachgewiesen zu haben, daher ist dieser Konzeption auch eine bestimmende Bedeutung beizumessen.

¹ Im Zbl. Neur. 53, H. 14, 852 ff.

Diese entscheidende Kraft ist im Falle endogener, also segmentär-systematisch-ektodermaler, daher auch ektodermogener Erkrankung, immer positiv; bei ektodermotrop-toxischer wie infektiöser Erkrankung nur dann positiv, wenn zugleich Gefäßinfiltrate vorhanden; in Ermangelung solcher, wie auch in *A. Meyers* Fall, entscheidet die Diffusion, die Asystematik der rein ektodermalen Veränderungen. Freilich würde ein spezifisch-bakterieller Nachweis im erkrankten Gewebe bei Infektionen das Strukturbild mit einem Schläge aufhellen.

Haben wir vom Gesichtspunkt der Faktorentrias das Lehrreiche des *A. Meyers*chen Falles im negativen Sinn nachweisen können, bietet im Gegenteil *F. Kinos* Fall einer spino-bulbärparalytischen Affektion im positiven Sinn einen Beleg für den bestimmenden Wert der genannten Trias.

Es handelt sich um einen 72 jährigen Eisengießer, bei dem sich nebst intakter Psyche und vollkommen freien Augen dünne, kaum bewegliche Lippen (jedoch Facialis sonst ohne Befund) zeigten; ferner Öffnen des Mundes ungenügend, Zunge sehr stark atrophisch, daselbst fibrilläres Wogen, Gaumensegel atrophisch, Lautbildung nur für a, ä, i erhalten, beide Arme und Hände stark atrophisch, in den Unterextremitäten Atrophie geringer, Eigenreflexe gut erhalten, beiderseits deutlicher Babinsky. Tod infolge Bronchopneumonie. Makroskopisch Hirn-Rückenmark ohne Befund, abgesehen von einer leichten allgemeinen Atrophie. Die Großhirnrinde ist zwar systematisch nicht untersucht worden, doch konnten in den Zentralwindungen an den Pyramidenzellen nichts Abnormes gefunden werden. Befallen sind einzig und allein die rein motorischen Zellgruppen im Rückenmark, im Hals-Lendenmark bis zu 50% degenerativ verändert, während die Gesamtzahl kaum eine Verminderung aufweist. Der Hypoglossus ist in seiner ganzen Ausdehnung von Ganglienzellen entblößt. Im Nucleus ambiguus sind Zellen oral vorhanden, caudal fehlen sie. N. facialis kaum reduziert, zeigt schöne Zellexemplare; motorischer Trigeminskern zeigt deutliche Zelldegeneration und geringeren Zellgehalt. Substantia reticularis an großen Elementen ärmer.

Der Hauptbefund läßt sich dahin zusammenfassen, daß von der Degeneration der Hypoglossus besonders bevorzugt wurde, dann in abnehmender Reihenfolge: Substantia reticularis, Nucleus ambiguus, Nucleus motorius trigemini, schließlich Facialiskerne. *Die sensiblen, sensorischen und vegetativen Kerne sind völlig verschont.*

Um was für ein Krankheitsbild handelt es sich? Die spino-bulbärparalytische Komponente des Falles ist über allem Zweifel erhaben; es fragt sich nur, ob mit Rücksicht auf den beiderseitigen Babinsky nicht auch eine Lateralsklerose vorhanden war? *F. Kino* sagt über die Pyramidenbahn nichts aus; der negative Ca-Befund würde dagegen sprechen.

In bezug der Pathologie der systematischen progressiven Bulbärparalyse äußert *F. Kino* mehrfache Bedenken: In die echte Heredodegeneration paßt sie nicht hinein, da heredofamiliäres Auftreten bisher nicht beobachtet wurde; es ist auch nach *Kino* nicht wahrscheinlich, daß eine anlagbedingte Vulnerabilität des nervösen Apparates eine Rolle spiele, da die Kranken im hohen Alter befallen werden. Hinwiederum in anatomischer Beziehung hat das systematische Bild eine Einbuße dadurch erfahren, daß man auch an anderen Systemen den degenerativen Prozeß ja auch in asystematischer Ausbreitung auffinden wollte. „Es ist naheliegend — meint *Kino*, — daß nach dem Versagen der rein klinischen Zuordnung die morphologische Beschaffenheit des pathohistologischen Prozesses zur Klärung des Sachverhaltes besonders herangezogen worden ist, ohne daß es bis jetzt gelungen war, diese Frage zu beantworten, sofern es überhaupt möglich sein sollte, aus dem rein Morphologischen auf das Wesen einer Erkrankung zu schließen. *Schaffer*, der in seiner Grundlegung der Morphologie der Heredodegeneration diese Möglichkeit bejaht, hat leider das Krankheitsbild der Bulbärparalyse nicht in den Kreis seiner Untersuchungen miteinbezogen, obwohl gerade die Diskrepanz zwischen ihrer Anatomie, die sich den Heredodegenerationen sehr nähert und der Klinik, die von Heredofamiliarität nichts weiß, ein Prüfstein für die Richtigkeit seiner Lehre sein könnte.“ Ferner: „Wenn die Ektoderm-Segment- und Systemwahl das Spezifische und Ausschließliche des heredodegenerativen Prozesses in der Tat wäre, so gäbe es kaum ein besseres Paradigma für diese dreifache Elektivität, als das anatomische Bild der Bulbärparalyse.“ Bedenklich erscheint für *F. Kino* allein der Mangel einer Heredofamiliarität.

Auf diese Erörterungen erwidere ich folgendes. Die echte Bulbärparalyse definiere ich: *es handelt sich um einen segmentär-systematischen Prozeß, der das Segment Rhombencephalon, in dessen nucleo-motorischen System elektiv ergreift; und da der segmentär-systematische Prozeß elektiv-neuronal ist, entspricht er einem idealen neuronal-ektodermogenen Vorgang.* Der echte bulbärparalytische Prozeß stellt daher — um mit *Kino* zu sprechen — tatsächlich ein Paradigma für die dreifache Elektivität genannt Faktorentrias dar. In *diese* Definition passen vor allem die *bisher* als heredofamiliär erkannten Krankheiten. Daß es *noch* ein Kontingent von segmentär-systematischen Krankheiten gibt, für welche die Heredofamiliarität nach unserem heutigen Wissen nicht bekannt ist bzw. fehlt, bedeutet, wie wir dies oben erörterten, nur soviel, daß wir den Kreis der echt endogenen, d. h. der idiotypisch bedingten segmentär-systematischen Krankheiten weiter fassen müssen, in welchen dann außer den familiären noch die afamiliären Formen der *anatomisch* ektodermogenen Krankheiten gehören. Wie sehr aber die afamiliär erscheinenden segmentär-systematischen Krankheiten nur *scheinbar* afamiliär sein können, geht eben aus der von *Kalinowsky* beobachteten

Familie hervor, in welcher die zweifellos familiäre myotonische Dystrophie der Kinder dem, durch die amyotrophische Lateralsklerose als degenerativ stigmatisierten mütterlichen Boden entwuchs. Dabei haben wir uns vorzustellen, daß die afamiliäre Form ihre kongenitale Schwäche, *F. Kino* sagt Vulnerabilität, eines gewissen Systemes *dadurch* bekundet, daß *ohne jedwelche äußere Noxe* (wie auch im Fall *Kinos*) ein *bestimmtes* Neuronensystem der progressiven Degeneration — sei es früher oder später — anheimfällt, wie dies für die familiäre Form lange bekannt ist. *Diese Vorstellung wird für beide Formen durch das grundlegend-gleiche anatomische Substrat unterstützt*, dessen *allgemeinstes Wesen* im lebensunfähigen, daher *abiotrophischen System* wurzelt, womit zugleich die *Art der Vulnerabilität* bestimmt ist; ich glaube damit mehr gesagt zu haben, als mit dem Ausdruck „spezielle Pathoklise“, welche *F. Kino* benützt.

Die in obigen Erörterungen und Bestimmungen von mir gegebene *histologische Strukturanalyse* dürfte solche Ausblicke bieten, daß die *zielbewußte und richtige* Anwendung der Analyse vollauf begründet ist. Wie sehr die histologische Strukturanalyse uns auf den richtigen Weg führt, d. h. zur Erkenntnis des histopathologischen Tatsachenbefundes verhilft, dürften wir durch die Kritik der Fälle *A. Meyers* und *F. Kinos* aus dem allerneuesten Schrifttum nachgewiesen haben.

Zum Schluß geben wir übersichtlich den *Gang der histologischen Strukturanalyse* bei zentral-nervösen Erkrankungen, soweit es sich um *normale Bauelemente* handelt, in nachfolgender Tabelle (S. 360) wieder.

Selbstverständlich erscheinen die Typen- und Strukturbilder nicht immer in isoliert-reiner Form, zeigten wir doch für unseren Fall von amyotrophischer Lateralsklerose die Koexistenz typologischer und struktureller Offenbarungen von verschiedenen Kategorien. Solche Kombinationen möglichst deutlich nachzuweisen und streng auseinanderzuhalten ist eben die Aufgabe der von mir zielbewußt verfolgten histologischen Strukturanalyse, welche sicherlich nicht *Hallervordens* folgende Kritik verdient: „In dem Streben nach dem Schema liegt die Gefahr, denn die pointierte Hervorhebung der ‚idealen‘ Gesichtspunkte verführt zu Spekulation und blendenden Antithesen.“ Denn wie sehr eben die *Tatsachen* der Fälle von *A. Meyer* und *F. Kino* durch *meine* Strukturanalyse richtig bewertet werden konnten, zeigte ich oben; eine Konzeption, welche uns zur Richtigstellung bzw. richtigen Erkenntnis befähigt, ist kein spekulatives Schema mit blendenden Antithesen, sondern ein reelles wissenschaftliches Rüstzeug. Und sollte selbst diese *heuristisch* fruchtbare Konzeption derzeitig manchmal versagen, so ist damit kein Todesurteil über diese gefällt; solche gelegentliche Insuffizienz rührt von unseren unvollkommenen Demonstrationsmitteln her, welche aber keineswegs die Lebensfähigkeit meiner histologischen Strukturanalyse schmälert. Sicherlich dient es aber nicht der wissenschaftlichen Erkenntnis, wenn eine solche Konzeption einfach in Bausch und Bogen beiseite geschoben

Typenbilder	Strukturbilder	Formen der Strukturbilder
A. Ektodermale Veränderungen	I. <i>Ektodermogene Veränderungen</i> i. e. <i>Abiotrophien</i>	1. <i>Neuronale Abiotrophie</i> : a) Rein ektodermale, b) segmentäre, c) systematische Degeneration: <i>Faktorentrias</i> , gültig für heredofamiliäre und endogen afamiliäre Systemerkrankungen. 2. <i>Neurogliöse Abiotrophie</i> (z. B. familiäre Sklerose). 3. <i>Generelle Abiotrophie</i> (z. B. infantile familiäre Idiotie).
	II. <i>Ektodermotrope Veränderungen</i>	1. <i>Rein ektodermale asystematische Degeneration ohne mesodermale Spuren</i> (z. B. Encephalitis epidemica, Lyssa). 2. <i>Pseudosystematische Degeneration mit mesodermalen gleichwertigen Veränderungen</i> (z. B. Alkoholismus: erkrankt das vegetative System mit endo-perithelialen Proliferationen).
B. Mesodermale Veränderungen	I. <i>Gefäßwandbedingte Veränderungen:</i>	<i>Atherosklerose, hyaline, fibröse Wanderkrankung.</i>
	II. <i>Gefäßentzündliche Veränderungen:</i>	1. <i>Einfach-entzündlich</i> (z. B. Encephalitis). 2. <i>Granulomatös-entzündlich</i> (Syphilis, Tuberculosis).

wird, anstatt den Nachweis ihrer Mängel bzw. Fehler zu liefern. Es ist mein unverrückbarer Standpunkt: *Der zentrale Gewebsabbau ist ausschließlich strukturanalytisch faßbar!*

Literaturverzeichnis.

Zur Arbeit v. Lehoczkys:

Büscher: Arch. f. Psychiatr. **66**, 61 (1922). — Czyhlarcz-Marburg: Z. klin. Med. **43**, 59 (1901). — Fünfgeld: Zbl. Neur. **45**, 838. — Haenel: Arch. f. Psychiatr. **37**, 45 (1903). — Herzog: Dtsch. Z. Nervenheilk. **70**, 309 (1921). — Jakob: Z. Neur. **64**, 202 (1921). — Jansens: J. Psychol. u. Neur. **15**, H. 6, 245 (1910). — Marburg: Lewandowsky: Handbuch der Neurologie. S. 299. 1911. (Spezielle Neurologie. Bd. I). — Matzdorff: Z. Neur. **94**, 703 (1925). — Meyer: Zbl. Neur. **51**, 248 (1929). — Montanaro: Neur. Zbl. **28**, 262 (1909). — Nakamura: Obersteiner-Marburg Arbeiten **29**, 141 (1927). — Nogales: Zbl. Neur. **51** (1929). — Pilcz: Jb. Psychiatr. **17**, 221 (1898). — Probst: Arch. f. Psychiatr. **30**, 766 (1898). — Rossi-Roussy: Revue neur. **14**, No 9, 393 (1906); **15**, 785 (1907). — Sarbó: Neur. Zbl. **1902**, Nr 12. — Schaffer: Virchows Arch. **241**, 277 (1923). — Arch. f. Psychiatr. **77**, 676 (1926). — Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1928. — Arch. f. Psychiatr. **86**, 16 (1929). —

Schlesinger: Obersteiners Arbeiten **7**, 162 (1900). — *Schröder*: Mschr. Psychiatr. **35**, 1 (1914). — *J. Psychiatr. u. Neur.* **16**, 60 (1910). — *Werner*: Ref. Zbl. Neur. **45** (1927).

Zur Arbeit *Schaffers*:

Economo, C. v.: Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung. Wien: Urban u. Schwarzenberg 1929. — *Hallervorden*: Referat über *Schaffers* Arbeit: „Die werktätigen Prinzipien“. In Zbl. f. d. g. N. P. **54**. — *Kino, F.*: Über die Elektivität des bulbär-paralytischen Prozesses (II. Beitrag zur Lehre von der Pathoklise). Z. Neur. **119**, 87. — *Meyer, A.*: Über eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen. Z. Neur. **121**, 107 (1929). — *Schaffer, Karl*: Die werktätigen Prinzipien in der Histologie organischer Hirn-Geisteskrankheiten. Arch. f. Psychiatr. **86**, 16. — Zur Histopathologie der idiotypischen Lateralsklerose oder spastischen Heredodegeneration. Arch. f. Psychiatr. **77**, 675.
