

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

Zur Pathohistologie und Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose.

Von
Béla Hechst.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. November 1930.)

In der Pathologie der organischen Nervenkrankheiten kommen wir nur dann zu definitiven und abgeschlossenen Ergebnissen, wenn wir die histologische Struktur jedes einzelnen anatomisch bearbeiteten Falles einer zielbewußten Analyse unterziehen. Die nach bestimmten Prinzipien arbeitende Strukturanalyse kann auch unter komplizierten Verhältnissen eine Klärung des Falles herbeiführen, wie dies *Schaffer* an einem von *v. Lehoczky* beschriebenen Fall von amyotrophischer Lateralsklerose gezeigt hat¹. Es handelte sich um einen 41jährigen Patienten, der das typische Bild einer amyotrophischen Lateralsklerose gezeigt hat; die Todesursache war schwere Lungen- und Darmtuberkulose. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich einerseits Meningitis tuberculosa mit Tuberkeln und diffuse auf das Zentralnervensystem ausgebreitete Nervenzellenveränderungen, andererseits in der vorderen Zentralwindung — und nur in dieser Region — schwere cytoarchitektonische Störungen mit Ersatzgliose, daneben Degeneration der Pyramidenbahnen und Untergang der 2. motorischen Neurone. Da in der Rinde die aktiv-primären Veränderungen seitens des Mesoderms vollkommen fehlten, da weiterhin die Veränderungen des Gyrus centralis anterior beiderseits gleich-intensiv ausgeprägt waren, müssen wir die Veränderungen der zentralen motorischen Region als ektodermogen, d. h. auf endogener Weise zustande gekommen, ansehen. Dagegen können wir die oben erwähnten asystematischen diffusen Veränderungen der Rinde als ektodermotrop (im Sinne *Schaffers*), d. h. toxisch bedingt erklären. Die Strukturanalyse hatte also das Ergebnis, daß ektodermogen-neuronale, ektodermotrop-toxische und granulomatös-infektiös

¹ *Lehoczky, T. v. u. K. Schaffer*: Zur Lehre der amyotrophischen Lateralsklerose. Arch. f. Psychiatr. 89 (1930).

gezeichnete mesodermale Strukturveränderungen den Fall charakterisieren; mit anderen Worten rein endogene und rein exogene krankhafte Manifestationen finden sich in diesem Falle von amyotrophischer Lateralsklerose zusammen. Die Ätiologie ist also eine mehrfache, woraus ein mehrfaches Strukturbild resultiert. Dieses Beispiel beweist, daß die Strukturanalyse im Sinne *Schaffers* die Klärung der Pathogenese, das Endziel der anatomischen Krankheitsforschung, herbeiführen kann.

Viel einfacher und leichter zu übersehen sind die histologischen Verhältnisse im folgenden Fall von amyotrophischer Lateralsklerose:

Auszug der Krankengeschichte: G. B., geboren im Jahre 1877, Kutscher, wurde am 11. 12. 29 in die Klinik aufgenommen. In der Familie soll es eine ähnliche Nervenkrankheit angeblich nicht geben, ebenso nicht in der Seitenlinie. Seitens der Eltern bestand keine Blutverwandschaft. Aus der Kindheit nichts bemerkenswertes. Patient hatte zur rechten Zeit das Gehen und Sprechen erlernt, und sich in jeder Hinsicht normal entwickelt. Seine Frau war nie schwanger. Bis August 1929 soll der Kranke immer gesund gewesen sein. Luische Infektion negiert, Nicotinabusus vorhanden, mäßiger Trinker. Er arbeitete niemals mit giftigen Metallen oder Farben. Seine Krankheit begann im August 1929, also ungefähr $\frac{1}{2}$ Jahr vor der klinischen Aufnahme. Seine linke Hand wurde allmählich ungeschickt, er ließ Gegenstände leicht aus der Hand fallen; bald darauf verbreitete sich die Lähmung auf die rechte Hand, etwas später (im November) wurden auch die Füße schwächer und in den Muskeln traten Zuckungen auf.

Status praesens (11. 12. 29): Mittelgroß, abgemagert mit normalem Knochen-system. Der Schädel zeigt keine Besonderheiten, nicht klopfempfindlich. Lidspalten gleich, Lidschluß regelrecht. Augenbewegungen frei. Pupillen mittelweit, rund, gleich, reagieren auf Licht und Akkomodation prompt und mit genügender Exkursion. Kein Nystagmus, kein Doppelsehen. Kauen, Schlucken gut. N. facialis beiderseits normal. Zunge in Mittelstellung, wird ungenügend herausgestreckt und ermüdet bald, zeigt ständigen Tremor. Bei Phonation bleibt die rechte Hälfte des weichen Gaumens etwas zurück, die Uvula deviiert nach links. *Innere Organe:* In den Lungen beiderseits Zeichen einer diffusen Bronchitis und eines mäßigen Emphysems; schwache Herztöne, die absolute Herzdämpfung verkleinert, die relative normal. Pulsfrequenz 70, Blutdruck nach *Riva-Rocci* 130/110 mm Hg. Stuhl und Harnentleerung in Ordnung, im Harn kein pathologischer Bestandteil. Temperatur schwankt im allgemeinen zwischen 36,8—37°.

Sensibilität in allen Qualitäten normal: Die Berührungs-, Schmerz-, Temperatur- und Bewegungsempfindung völlig intakt, er klagt nicht über Parästhesien.

Ohne unterstützt zu sein, kann Patient nicht aufstehen, bei Unterstützung ist der Gang *spastisch-paretisch* mit Circumduction. In der gesamten Körpermuskulatur ist eine erhebliche *Hypertonie* wahrzunehmen. *Die aktive Mobilität* ist hochgradig *behindert*, hauptsächlich in den Beinen. In sämtlichen Körpermuskeln, besonders in den Muskeln der Schulter, des Oberarms und des Beines sind fibrilläre und fasciculäre Zuckungen zu beobachten, die Zuckungen kann man mit mechanischer Reizung noch steigern. *Die Muskulatur* ist überall *atrophisch*. *Die Atrophie* ist in den kleinen Muskeln der Hände am hochgradigsten: infolge der Muskelatrophie sind die Spatia interossea beiderseits eingesunken (s. Abb. 1); auffallend ist noch die Muskelatrophie in der Wade und Tibialis anterior. Die Muskelatrophie ist links im allgemeinen etwas hochgradiger als rechts. In den atrophischen Muskeln bekommen wir bei der elektrischen Untersuchung eine partielle bzw. komplette Entartungsreaktion mit Inversion der Zuckungsformel.

Reflexe: Cornealreflexe beiderseits auszulösen. Scapular-, Triceps-, Biceps-, Ulnaris- und Radialisreflexe beiderseits gesteigert, links stärker als rechts. Bauchdeckenreflexe beiderseits vorhanden. Patellar- und Achillesreflexe beiderseits gesteigert, links stärker als rechts. Babinsky, Oppenheim beiderseits positiv. Knie- und Fußklonus nicht auszulösen. Seitens des vegetativen Nervensystems keine Abweichung.

Blutuntersuchung: Wassermann-, Sachs-Georgi-, Meinicke T. R. negativ. Liquoruntersuchung wurde nicht ausgeführt.

Während des Krankheitsverlaufs war besonders die rapide Verschlechterung *des Schluckens* (so z. B. konnte der Patient am 4. 2. 30 auch das gelöste Arzneimittel nicht einnehmen) und *der Sprache* auffallend; das bulbäre Gepräge der

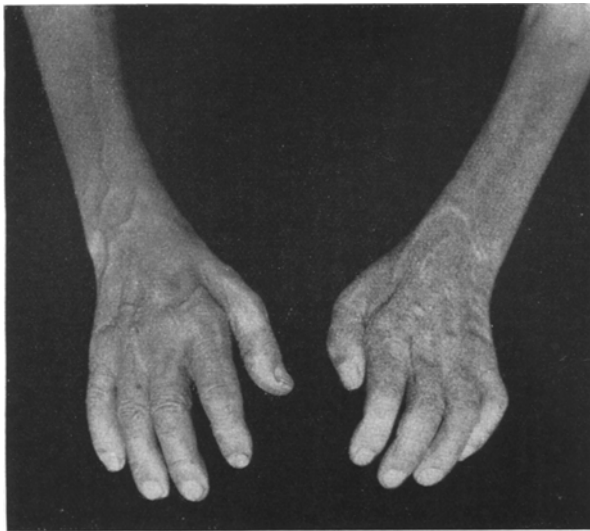


Abb. 1. Die Spatia interossea sind eingesunken.

Sprache wurde von Tag zu Tag ausgesprochener, sie wurde immer unverständlicher. In dem 3. Monat seines klinischen Aufenthaltes traten Temperatursteigerungen auf, er klagte über Schmerzen in der Brust; in beiden Lungen wurde eine ausgedehnte Dämpfung tuberkulotischen Ursprungs mit Rasselgeräuschen festgestellt. Am 7. 3. 30 trat der Exitus unter den Symptomen einer akuten Herzschwäche ein.

Sektion: Peritonitis tuberculosa. Pleuritis tuberculosa fibrinosa subacuta lateris utriusque. Adhaesiones filamentosae apicum pulmonum. Cicatrices tuberculosae apicum pulmonum. Tubercula disseminata loborum omnium. Atrophia brunea cordis. Splenitis subacuta hyperplastica. Arteriosclerosis incipiens aortae descenditis. Hyperaemia passiva loborum inferiorum pulmonum et renum.

Makroskopischer Befund des Zentralnervensystems: Gehirngewicht 1345 g. Das Gehirn bietet ganz normal aussehende weiche Hirnhäute dar. Wir sehen nirgends, auch an der Hirnbasis nicht, Tuberkeln. Die Gefäße der Hirnbasis zeigen keine arteriosklerotischen Veränderungen. An der von den Hüllen befreiten rechten Hemisphäre ist die Atrophie der vorderen Zentralwindung auffallend (s. Abb. 2), demzufolge ist der Sulcus Rolando klaffend. Die Verschmälerung des Gyrus centralis anterior erreicht den größten Grad in den dorsalen Partien (dem Beinzentrum

entsprechend); an dieser Stelle ist die vordere Zentralwindung eingesunken, wie dies die Abb. 3 gut demonstriert. Die hintere Zentralwindung zeigt weder in den Dimensionen noch im Ablauf etwas Pathologisches; keine Furchenvariabilitäten bzw. Abnormitäten, alle 3 Übergangswindungen des Occipitallappens sind vorhanden. Die weichen Häute des Rückenmarks sind dünn; an dem Querschnitt des Rückenmarks fällt die graugelbliche Färbung der Pyramidenseitenstränge auf.

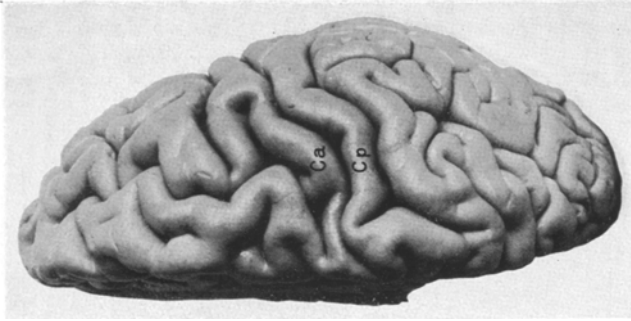


Abb. 2. Das Gehirn von oben. Der Gyrus centralis anterior ist atrophisch.

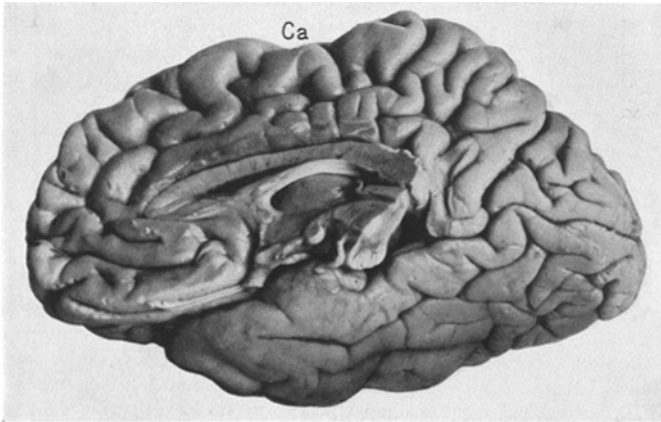


Abb. 3. Mediale Ansicht des Gehirns. Zeigt das Einsinken der vorderen Zentralwindung.

Mikroskopische Untersuchung. Großhirnrinde: Hämatoxylineosin und van Gieson-Schnitten. Die weichen Hirnhäute bieten als einzige pathologische Erscheinung ein mäßiges Blutreichtum dar. *Infiltrative Erscheinungen fehlen vollkommen*, in den Maschen des Bindegewebes finden wir nur hier und da einzelne größere, hellere, manchmal gelppte Kerne. Die Gefäßwandzellen haben eine normale Struktur. Chromatophore Zellen sind nur zerstreut anzutreffen. Auch an den Gefäßen der Rinde sind weder regressive noch progressive Veränderungen zu sehen, ausdrücklich möchten wir betonen *das vollkommene Fehlen infiltrativer Elemente*. In den adventitiellen Spalten der Gefäße sieht man in der weißen Substanz der vorderen Zentralwindung einzelne mit bräunlichen (an van Gieson-Präparaten) Körnern beladenen Zellen.

Nissl-Bilder. Untersuchte Regionen: die verschiedenen Teile der Area praecentralis, Area frontalis agranularis, bzw. intermedia und granularis, die verschiedenen Areae der hinteren Zentralwindung, Area parietalis superior, Area striata und peristriata, Area temporalis superior, Area praecentralis insulae und das Ammonshorn. Wir möchten uns vor allem mit den Veränderungen der vorderen Zentralwindung beschäftigen. a) Dorsale Partie (Area 1 nach *Economo* und *Koskinas*). Schon auf den ersten Blick fällt eine tiefgreifende Störung in der normalerweise sehr charakteristischen Cytoarchitektonik dieser Region auf: die einzelnen Schichten sind voneinander schwer abzugrenzen, der untere Teil der 3. Schicht (IIIb und c) die 5. und der obere Teil der 6. Schicht (VIa) fließen in eine einzige breite Schicht zusammen, wie dies an der Abb. 4 deutlich zu sehen ist. Die Untersuchung mit stärkerer Vergrößerung erklärt dann das Zustandekommen des erwähnten Undeutlicherwerdens der Rindenstruktur. 3 Umstände verursachen die cytoarchitektonischen Störungen: 1. Die *Betz*schen Riesenzellen sind bis auf einzelne Exemplare verschwunden, man sieht ganze Strecken ohne auch nur eine Riesenpyramidenzelle anzutreffen, obwohl nach *Economo* und *Koskinas* die Zahl der *Betz*schen Riesenpyramidenzellen in der dorsalen Partie der vorderen Zentralwindung am größten ist. An der Abb. 4 sehen wir z. B. nur eine einzige *Betz*sche Zelle und auch diese ist atrophisch. Dadurch verlor die Area praecentralis gigantopyramidalis ihre charakteristischen Elemente. 2. Bedingt ein diffuser Zellausfall die Undeutlichkeit der Rindenstruktur, der insbesondere in den unteren Teilen der III. Schicht (IIIb—c), in der V. Schicht und in den oberen Teilen der VI. Schicht (VIa) festzustellen ist. Herdförmige Zellausfälle können wir nicht beobachten. Um den Grad des Zellausfalles bestimmen zu können, haben wir eine Zellzählung nach der Methode von v. *Economo* und *Koskinas* vorgenommen, deren Resultate in der ersten Tabelle zu sehen sind. Wir möchten bemerken, daß in den Fällen, in denen wir den gliösen oder neuronalen Charakter eines Kernes nicht mit genügender Sicherheit entscheiden konnten, betrachten wir die betreffende Zelle als Nervenzelle.

Area praecentralis gigantopyramidalis.		
Fall G. B.		<i>Economo-Koskinas</i> (Mittelwerte)
Stratum II.	46	55
	a) 24	30
„ III.	b) 12	20
„	c) 14	22
„ V.	8—9	15—17
„ VI.	a) 15	25
„	b) 15	15

3. Schließlich verwäscht eine diffuse Gliavermehrung, die in der IIIb—c, in V. und in VIa zu beobachten ist, die Grenzen zwischen den Schichten. Schon bei der Untersuchung mit schwacher Vergrößerung fällt der Kernreichtum der Rinde auf und mit stärkerer Vergrößerung ist es deutlich zu sehen, daß der größere Teil der Kerne von gliöser Natur ist. Alle 3 Arten der Neuroglia zeigen eine bedeutende Hyperplasie bzw. Hypertrophie: wir sehen einerseits große, helle, vom breiten Protoplasmaleib umringte Kerne mit schöner Chromatinstruktur (hypertrophische Makrogliazellen), andererseits finden wir ausgesprochene Stäbchenzellen (hypertrophische Mikrogliaelemente), deren Zahl besonders auffallend ist, schließlich begegnen wir Oligodendroglia-kernen, die die verschiedenen Phasen der amitotischen Kernteilung darstellen. Neben diesen progressiven Veränderungen sind auch solche von regressiver Natur in großer Zahl anzutreffen; amöboide Umwandlung der Gliazellen konnten wir nicht beobachten. Auch in der molekulären Schicht ist eine mäßige Gliavermehrung zu verzeichnen; dies ist als eine durch den Zerfall der tangentialen Fasern hervorgerufene reaktive Erscheinung zu betrachten, da meningeale Veränderungen vollkommen fehlen.

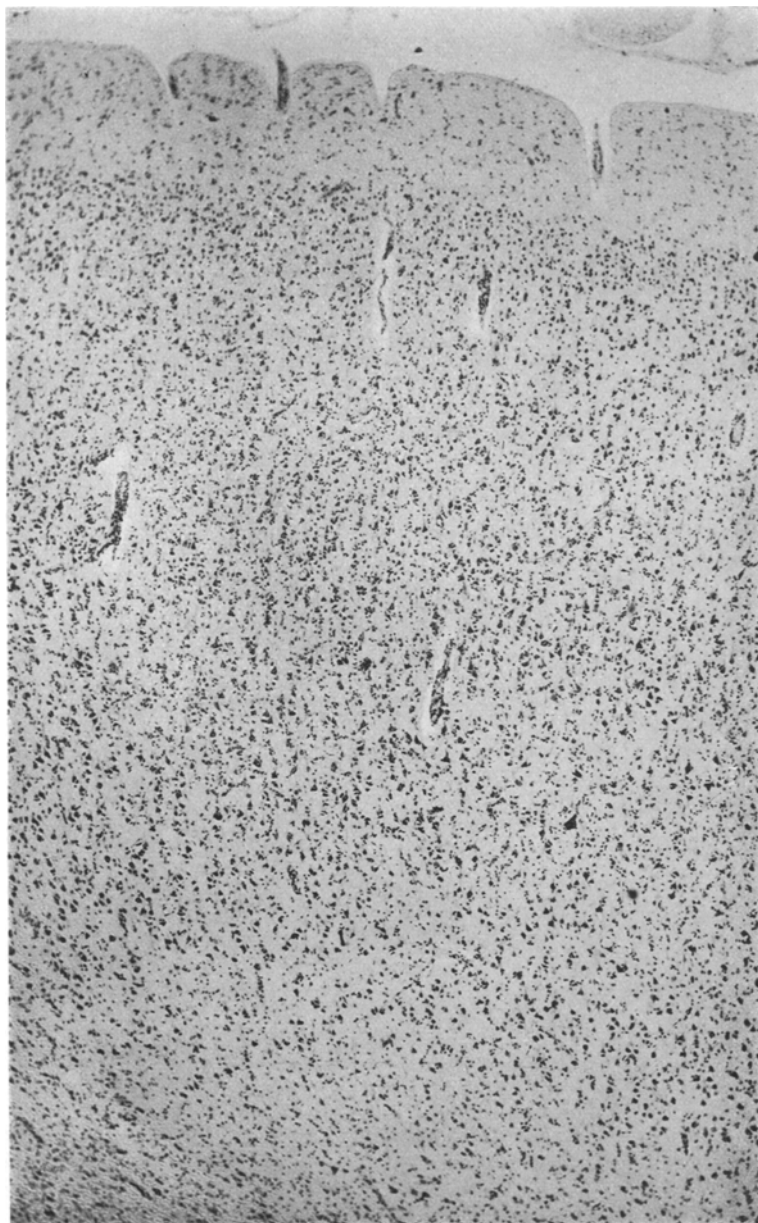


Abb. 4. Übersichtsbild aus der Area praecentralis gigantopyramidalis. Alkohol-Toluidinblau-Präparat, Schnittdicke $25\ \mu$, Vergrößerung 50mal. Beachtenswert sind die schweren cytoarchitektonischen Störungen. Näheres im Text.

In der molekulären Schicht sind viele Nervenzellen zu finden. Ein Teil dieser Zellen entspricht den *Cajal-Retziusschen* Zellen. In einem Gesichtsfelde (*Zeiss* Obj. A, Okul. 2, Schnittdicke 25 μ) finden sich von den erwähnten Zellen durchschnittlich 3–4. In einer solchen Zahl sind die *Cajal-Retziusschen* Zellen nach *Oppermann* als ontogenetische Relikte zu betrachten. Neben diesen ausgesprochen dysgenetischen Zellen sind stellenweise Zellen zu finden, die einen höheren Grad der morphologischen Differenzierung erreicht haben: Zellen mit schöner Pyramidenform; diese Nervenzellen sind aber in geringer Zahl anzutreffen.

Die Nervenzellen der zweiten Schicht zeigen größtenteils eine normale Struktur, nur stellenweise sehen wir sklerotische Formen. Sämtliche Nervenzellen der III. V. VI. Schichten sind krankhaft verändert, auch bei der eifrigsten Untersuchung ist in den erwähnten Schichten dieser Area nicht eine einzige vollkommen normale Zelle zu finden. In bezug der Qualität der Zellveränderungen können wir aus den pathologischen Zellformen 2 Typen herausheben, zwischen denen aber zahlreiche Übergangsformen gibt; die Nervenzellen sind teils geschrumpft, die Zellkonturen sind überaus scharf, die Zellen färben sich homogendunkel, teils sind sie abgeblaßt, sind in Zellschatten umgewandelt. All diese Nervenzellveränderungen rufen eine lebhafte gliöse Reaktion hervor, denn man sieht häufig Umklammerungen und echte neuronophagische Bilder. Die Zellen der VIIb haben annähernd normale Struktur; die pericelluläre Gliavermehrung geht nicht über die Norm. (Pseudoneuronophagie *Spilmeyers*). An den gliösen Elementen der weißen Substanz sind progressive Erscheinungen zu sehen, stellenweise haben sich Gliakerne entlang der Gefäße in Reihen gesammelt.

Das geschilderte histologische Bild ist im wesentlichen in der ganzen Area praecentralis zu sehen. Bei der Beurteilung der Ausfälle der *Betzschen* Riesenpyramidenzellen haben wir die normalen Strukturverhältnisse vor Augen gehalten. Nach *Economo* und *Koskinas* sind die *Betzschen* Riesenpyramidenzellen am zahlreichsten in dem dorsalen, der Mantelkante nächstgelegenen Teil der vorderen Zentralwindung, ventralwärts nehmen sie an Zahl rasch ab, verschwinden besonders von der Kuppe der Centralis anterior schon in der Höhe der 2. Frontalfurche und sind schließlich in der Höhe der 3. Frontalwindung bloß noch in der in die *Rolandose* Furche versenkten Hinterwand der vorderen Zentralwindung zu finden. Diese normalen Bauverhältnisse vor Augen haltend, konnten wir feststellen, daß die cytoarchitektonischen Störungen der vorderen Zentralwindung in dem oberen Drittel den höchsten Grad erreichen, im mittleren Drittel sind sie unwesentlich geringer, dagegen bekunden sie in dem ventralen Drittel eine bedeutende Abnahme, d. h. die Veränderungen der zentralen vorderen Windung zeigen in dorso-ventraler Richtung eine abnehmende Intensität.

Sämtliche Regionen des Gyrus postcentralis (Area postcentralis oralis gigantopyramidalis, granulosa, intermedia, caudalis) weisen an den *Nissl*-Bildern vollkommen normale cytoarchitektonische Verhältnisse auf, wie dies z. B. die Abb. 5 aus der Area postcentralis oralis gigantopyramidalis demonstriert. Die einzelnen Schichten stechen voneinander scharf ab, ein Zellausfall ist nicht wahrzunehmen (das haben wir auch mittels der Zellzählung kontrolliert und die gewonnenen Werte stimmen mit den Mittelwerten von *Economo* und *Koskinas* gut überein), Gliavermehrung fehlt. Die Nervenzellen haben in diesen Regionen größtenteils ganz normale Struktur, nur hier und da begegnen wir blassen oder die Anfangsstadien der wabigen Degeneration darbietenden Zellen.

In sämtlichen übrigen untersuchten Regionen ist die Rindenstruktur normal, die Nervenzellen zeigen in qualitativer Hinsicht ein ähnliches Verhalten wie diejenige der Area postcentralis: größtenteils weisen sie keine pathologische Abweichung auf, hier und da sehen wir Nervenzellen mit verschwommener *Nissl*-Struktur.

Aus diesen Daten ist es ersichtlich, daß von der ganzen Großhirnrinde nur die vordere Zentralwindung cytoarchitektonische, d. h. chronische Veränderungen

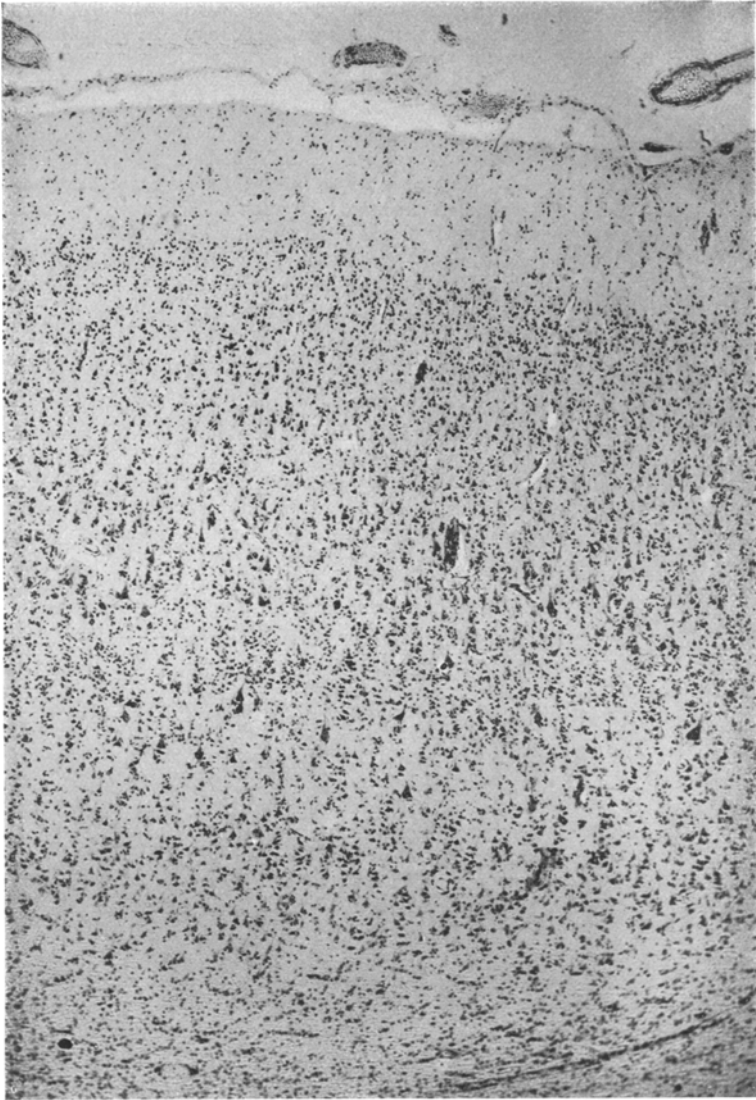


Abb. 5. Übersichtsbild aus der Area postcentralis oris gigantompyramidalis. Vergrößerung wie Abb. 4. Normale cytoarchitektonische Verhältnisse.

erlitten hat, hingegen haben die übrigen Corticalregionen eine ganz normale Rindenstruktur. Wir möchten ausdrücklich betonen, daß die geschilderten Veränderungen der vorderen Zentralwindung *bilateral streng gleich-intensiv* sind.

Lipoidpräparate. Gyrus centralis anterior. In den Gliazellen der molekulären Schicht erhebliche Lipoidspeicherung, stellenweise sind auch die Fortsätze der Mikrogliazellen mit Lipoidkörnchen gefüllt. Die Zellen der II. Schicht speichern nur

mäßig lipoiden Mengen, hingegen weisen die Ganglienzellen der III., V. und VI. Schichten eine hochgradige Lipoidansammlung in feinkörniger Form auf, die Nervenzellen sind dicht mit scharlachaffinen Körnchen besetzt. Auch die Gliazellen haben in Form kleiner Körner lipoiden Substanzen gespeichert, hingegen ist die Menge der perivaskulären Lipoiden verhältnismäßig wenig, d. h. wir haben jene Form des Abbaues vor uns, die *Spielmeyer* als „fixen Abbautyp“ bezeichnet hat. In den Gefäßwandzellen finden sich keine Lipoiden. Zwischen den Fasern der weißen Substanz sieht man zerstreut freie scharlachaffine Körnchen.

In dem Gyrus postcentralis und in den übrigen Regionen der Rinde sehen wir eine pathologische Lipoidansammlung in feinkörniger Form seitens der Nervenzellen. Wir müssen den Grad der Lipoidspeicherung unseres Falles auch dann als

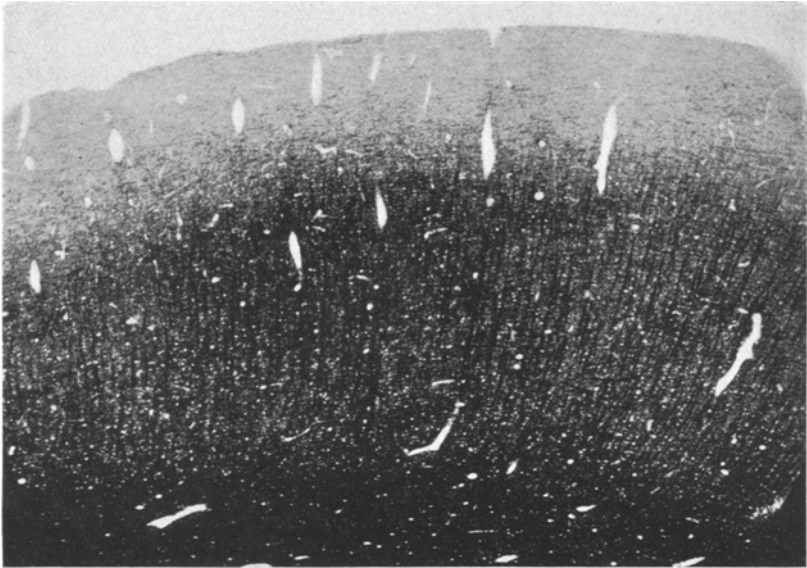


Abb. 6. Markscheidenbild aus dem oberen Drittel der Ca, welches eine ausgeprägte Marklichtung im Stratum horizontale superficiale und im Stratum supraradiatum zeigt.

pathologisch betrachten, wenn wir das Alter des Patienten (52 Jahre alt) in Betracht ziehen. Unseres Erachtens ist diese diffuse Ganglienzelllipoidose — der in dem *Nissl*-Bild die beschriebene Verschwommenheit der Struktur bzw. die Anfangsstadien der wabigen Degeneration entsprechen — auf die schwere Tuberkulose des Kranken zurückzuführen.

Markscheidenpräparate (*Spielmeyer*- bzw. *Weigert*-Methode). Gyrus centralis anterior. Die Schicht der tangentialen Fasern, das Stratum horizontale superficiale, zeigt eine ausgeprägte Lichtung, an den Fasern sehen wir verschiedene Zeichen der Markscheidengeneration (perlschnurartige Aufblähungen, Vakuolenbildung usw.). Diese erwähnte Rarefizierung der tangentialen Fasern, die die Abb. 6 demonstriert, ist um so auffallender, weil unter normalen Verhältnissen sich in dieser Region „ein ziemlich breites Stratum horizontale superficiale zeigt, das ziemlich dicke Fasern enthält“ (*Marburg*). Auch im Plexus supraradiatus ist eine als sehr ausgeprägt zu bezeichnende Marklichtung zu bemerken, die Radialen erreichen nur

das unterste Niveau der III. Schicht, obschon diese in der Norm bis fast in die tangential Schicht hinaufreichen. Die geschilderten Störungen der Myeloarchitektonik sind in dem faciolingualen Gebiet am wenigsten ausgesprochen. In der weißen Substanz können wir eine Lichtung nicht wahrnehmen.

In allen übrigen Regionen der Großhirnrinde zeigt sich eine normale Myeloarchitektonik.

Fibrillenpräparate (Bielschowsky-Methode). Gyrus centralis anterior. Das extracelluläre Fibrillennetz ist in der III. Schicht rarefiziert, an den Fibrillen finden sich degenerative Erscheinungen. Die Zellen der III., V. und VI. Schichten zeigen größtenteils kein intracelluläres Fibrillennetz, der Zelleib ist von argentophilen



Abb. 7. Fibrillenpräparat. Eine dysplastische Nervenzelle in der III. Schicht der Area postcentralis intermedia.

Schollen, entstanden durch den Zerfall des Fibrillengerüstes, gefüllt. (Silberkörnige Degeneration *Schaffers*). In anderen Zellen ist die Fibrillenstruktur der Dendriten bei oft schwer angegriffenen Zellkörpern auffallend erhalten. *Alzheimersche* Fibrillenveränderung war nicht zu finden. In den übrigen Regionen der Rinde normale Fibrillenverhältnisse. In der Area postcentralis intermedia finden wir in der III. Schicht jene dysplastische Nervenzelle, die auf der Abb. 7 zu sehen ist. Das dysgenetische Gepräge der Zelle ist durch ihre Form bestimmt: aus dem ungefähr viereckigen Zelleib gehen 2 Fortsätze nach aufwärts, von denen der rechte dicker, gröber ist als ein normaler Dendrit.

Stammganglien und innere Kapsel.

Hämatoxylineosin und *Nissl*-Bilder bieten nichts Pathologisches. An *Lipoidpräparaten* sieht man im caudalen Teil des Pallidum freie Lipoidschollen, deren Menge über die Norm geht. Die kleinen und großen Zellen des Putamen wie auch die des Thalamus speichern mäßig lipoide Substanzen. Die den Pyramidenbahnen

entsprechende Partie der inneren Kapsel ist von scharlachaffinen Schollen dicht besetzt (s. Abb. 8); die Lipoidschollen liegen teils frei in dem Gewebe, teils sind



Abb. 8. Lipoidpräparat. (Herxheimer-Methode). In der inneren Kapsel ist das Pyramidengebiet mit scharlachaffinen Körnchen dicht besetzt. Beachtenswert sind die scharfen Grenzen der degenerierten Region. Näheres im Text.

sie in Körnchenzellen eingeschlossen. Besonders beachtenswert sind die scharfen Grenzen der degenerierten Teile. Am *Markscheidenpräparat* zeigt sich im Pyramidengebiet eine mäßige Lichtung.

Mittelhirn.

An *Herxheimer*-Bildern sieht man in der mittleren Partie des Hirnschenkelfußes, d. h. in dem der Pyramidenbahn entsprechenden Gebiet das Bild einer lipoiden Degeneration: das Pyramidengebiet ist mit freien bzw. in Körnchenzellen eingeschlossenen Lipoidschollen ausgefüllt. Der mediale und der laterale Teil des Hirnschenkelfußes ist von lipoider Substanz völlig frei, ebenso die Lemnisci. Am *Markscheidenpräparat* sieht man schon mit bloßem Auge die Lichtung der mittleren Hirnschenkelfußpartien, bei der Untersuchung mit größerem System zeigen sich die Zeichen eines fortschreitenden Markscheidenabbaues. Der Tractus frontopontinus,

Tractus temporo-occipitopontinus, der Lemniscus weisen normale Markscheidenverhältnisse auf.

Brücke und verlängertes Mark.

In Anbetracht der Erfahrung von *Gagel* und *Bodechtel*, laut welcher die romboencephalischen Zellgruppen in den verschiedenen Niveaus eine verschiedene Zelldichtigkeit haben können, ein Umstand, der die Diagnose der Zellausfälle erschwert, haben wir die wichtigsten Teile der Brücke und des verlängerten Markes, in denen die Zentren der Hirnnerven enthalten sind, an lückenlosen Paraffinserienschnitten untersucht. Daher konnten wir Fett- bzw. Markscheidenpräparate nur aus dem oralsten Teil der Brücke verfertigen. An den *Lipoidpräparaten* sehen wir in der unteren Etage der Brücke zerstreut lipoide Schollen, am Markscheidenpräparat ist eine Lichtung mit Sicherheit nicht festzustellen.

Hämatoxylineosin bzw. *van Gieson*-Bilder. Die Pia bietet ein normales Aussehen, in den Maschen des Bindegewebes einzelne Chromatophoren. In der Substantia reticularis des verlängerten Markes sieht man um einige Capillaren einzelne Lymphocyten.

Nissl-Bilder. Sämtliche Kerne des Nervus trigeminus, der Kern des Nervus facialis und Nervus abducens sind quantitativ vollkommen normal. Die überwiegende Mehrzahl der Nervenzellen der erwähnten Hirnnervenkerne weist normale Struktur auf; hier und da begegnen wir geschrumpften, dunklen Zellen. Die Neuroglia zeigt keine reaktive Erscheinung. Die Zellen der Nuclei pontis zeigen keine pathologischen Veränderungen. Sämtliche Kerne des Nervus octavus sind vollkommen normal. Auch der viscerele und der sensible Kern des Nervus glossopharyngeus bzw. vagus haben normale Struktur, hingegen erleidet der ventrale Vagus Kern, der Nucleus ambiguus, schwere Veränderungen, die Zellzahl ist hochgradig vermindert. Es gibt Schnitte an denen die Auffindung des Nucleus ambiguus wegen der großen Zellarmut Schwierigkeiten bereitet. Die Nervenzellen sind im Nucleus ambiguus teils geschrumpft, dunkel gefärbt, teils sind sie blaß, in Zellschatten umgewandelt. Die kranken Zellen werden von hypertrophischen Gliazellen umringt (pericelluläre Gliavermehrung ist in der Medulla oblongata in der Norm eine äußerst seltene Erscheinung), es kommen auch ausgenagte und zernagte Nervenzellen (echte Neuronophagie) vor, man sieht stellenweise größere, hellere, gelappte Gliakerne (nach *Gagel* und *Bodechtel* kommen solche große, helle, gelappte Gliakerne in dem verlängerten Mark normalerweise vor), jedoch müssen wir im allgemeinen feststellen, daß der Grad der gliösen Reaktion mit dem Maß der Nervenzelldegeneration nicht parallel geht. Tiefgreifende Schädigung zeigt der Nucleus XII, insbesondere in den caudalen Partien; die Veränderungen sind beiderseits gleichintensiv. Der Hypoglossuskern enthält auffallend wenig Ganglienzellen, die Nervenzellen bieten dieselben Veränderungen dar, als der Nucleus ambiguus. Die Neuroglia zeigt progressive Erscheinungen, wir sehen auch echte neuronophagische Bilder und Gliaknötchen, doch ist das Verhalten der Glia in Anbetracht des Grades der Nervenzellschädigung ein relativ passives: die gliöse Reaktion steht in keinem Verhältnis zu dem Maß der Parenchymdegeneration. *Gagel* und *Bodechtel* haben die Aufmerksamkeit auf jenen Umstand gelenkt, daß „es eine besondere Eigenschaft dieser Gegend ist, daß es häufig bei Zellausfällen nur zu geringer Gliareaktion kommt, was die Beurteilung eines Prozesses sehr erschwert“. Der Nucleus *Rolleri*, der Nucleus *Staderini*, wie auch der Nucleus funiculi cuneati und gracilis, die Nuclei reticulares und die Zellgruppen der Raphe zeigen vollkommen normale Verhältnisse. (In dem Nucleus Burdachi, in den Zellen der Raphe und in den Kernen der Substantia reticularis sehen wir Bilder, die der *Nissl*schen primären Reizung ähneln, jedoch müssen wir dies laut den Erfahrungen *Gagels* und *Bodechtels* als eine normale Erscheinung betrachten.) Die Zellen der unteren Oliven sind mit Pigmentkörnern

besetzt, der Zellkern weist aber keine verwendbare pathologische Veränderung auf; die Lipophilie der unteren Olive ist allbekannt.

Kleinhirn.

Weder im Nucleus dentatus, noch in der Kleinhirnrinde sehen wir pathologische Erscheinungen.

Rückenmark.

Hämatoxylineosin bzw. *van Gieson*-Bilder. Pia zeigt normale Verhältnisse. Infiltrative Erscheinungen fehlen in den weichen Häuten vollkommen. In der Substanz des Rückenmarkes sehen wir äußerst selten in den adventitiellen Spalten einzelner Gefäße einige kleine, dunkle, fast homogene, mit Protoplasmaleib nicht versehene Kerne, die wahrscheinlich Lymphocyten sind; die Wand der betreffenden Gefäße bietet übrigens keine pathologischen Abweichungen dar. Wir finden an anderen Stellen des Rückenmarkes perivaskuläre Kerne mit ähnlicher Struktur, die aber mit blassem, schaumartigem Protoplasmaleib umringt sind, d. h. diese Zellen sind keineswegs Infiltratzellen mesodermalen Ursprungs, sondern regressiv veränderte gliogene Abraumzellen.

Nissl-Präparate. Cervicales Segment. Es fällt schon mit bloßem Auge auf, daß das Gebiet der Seitenstrangpyramiden sich dunkler anfärbte als die Umgebung. Bei der Untersuchung mit stärkerer Vergrößerung finden wir im Gebiete der vorderen und Seitenpyramiden eine hochgradige Ersatzgliose. Es finden sich in den Pyramidengebieten Riesengliazellen in großer Zahl, die einen umfangreichen, opaken, mit zahlreichen Fortsätzen versehenen Protoplasmaleib haben, die Kerne dieser Gliazellen sind groß, hell, haben eine unregelmäßige, oft bizarre Form. Man begegnet Erscheinungen, die auf eine amitotische Kernteilung hinweisen. Mitunter sehen wir auch zwei- und mehrkernige Riesengliazellen. Die Zahl der Gliazellen ist in den Pyramidengebieten bedeutend vermehrt. Diese geschilderte Gliahyperplasie bzw. hypertrophie beschränkt sich streng auf die Gebiete der Pyramidenbahnen: in den hinteren Strängen und in den außer den Pyramiden liegenden Teilen der Seitenstränge sind nur Gliazellen mit normalen Strukturverhältnissen zu sehen. Die Vorderhörner zeigen eine beträchtliche Zellzahlreduktion, es gibt Schnitte, in denen ($10\ \mu$ Schnittdicke) im einzelnen Vorderhorn nur 2–3 Nervenzellen erhalten sind und auch diese sind atrophisch, geschrumpft, dunkel, manchmal metachromatisch gefärbt: mit Toluidinblau erscheinen sie in grüner Farbe (nicht die lipoiden Substanzen, sondern der Protoplasmaleib selbst). In bezug der Verteilung der Veränderungen auf die einzelnen Vorderhornzellgruppen war nur so viel festzustellen, daß die Nervenzellen mit zentraler Lage noch am meisten verschont sind, hingegen zeigen die medialen und lateralen Zellgruppen eine hochgradige Zellarmut. Die Nervenzellveränderungen rufen eine lebhafte gliöse Reaktion hervor, man sieht einerseits eine diffuse Gliavermehrung im ganzen Vorderhorn, andererseits aber umringen hypertrophische Gliaelemente die degenerierenden Nervenzellen; auch echte Neuronophagien kommen vor und häufig sieht man das Endbild in Form der Gliaknötchen. Die Abb. 9 zeigt ein Gliaknötchen aus dem linken Vorderhorn C₇. Die Seiten- und Hinterhornzellen weisen normale Verhältnisse auf.

Thorakales Segment. (D. 1, 3, 9, 12). Die Veränderungen dieser Höhen entsprechen in jeder Hinsicht denjenigen des cervicalen Segmentes. Die oben geschilderte Gliose der Seiten- bzw. Vorderstrangpyramiden ist auch in diesen Schnitten zu sehen; die Intensität der Gliose ist hier etwas größer als in den Halssegmenten. Die Vorderhörner sind an Nervenzellen auch im thorakalen Segment sehr arm. Die *Clarkesche Säule* o. B.

Lumbales Segment. Die Ersatzgliose der Pyramidengebiete ist in den lumbalen, insbesondere im unteren lumbalen Segment intensiver, als im cervicalen: die Zahl

der faserbildenden Astrocyten ist enorm groß. Hingegen ist die Degeneration der Vorderhornzellen beträchtlich geringer als im thorakalen bzw. cervicalen Segmente; an der lumbosakralen Grenze finden sich motorische Nervenzellen mit ganz normaler Struktur.

Lipoidpräparate. Cervicales Segment. Das Gebiet der Seitenstrangpyramiden fällt an den mit Hämatoxylin nicht überfärbten Scharlachpräparaten mit seiner intensiven roten Farbe schon bei der Betrachtung mit bloßem Auge auf. Unter dem Mikroskop finden sich enorme Mengen von lipoiden Substanzen, teils in Form freier Schollen, teils in Körnchenzellen eingeschlossen; die Gefäße der Seitenstrangpyramiden sind vom Körnchenzellmantel umgeben. Die Gefäßwandzellen

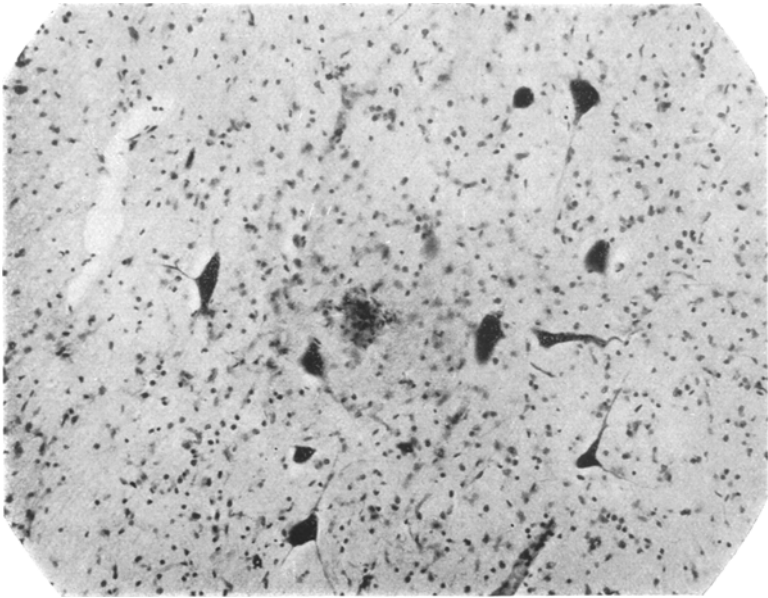


Abb. 9. Nissl-Bild aus dem Vorderhorn des VIII. Halssegmentes. Die vorhandenen motorischen Nervenzellen sind atrophisch, man sieht auch ein Gliaknötchen. (Näheres im Text.)

erhalten lipoider Substanz nur in Spuren. In dem Seitenstrang finden sich — außer den Pyramidenbahnen — nur vereinzelte Lipoidschollen. Die Vorderhornzellen sind mit scharlachaffinen Körnchen diffus bestäubt; auch in den Gliazellen und in den adventitiellen Spalten der Gefäße ist eine beträchtliche Lipoidansammlung zu sehen. Hingegen speichern die Hinter- und Seitenhornzellen nur mäßige lipoider Menge. Die Ependymzellen sind frei von Lipoiden.

Lumbales Segment. Die Menge der lipoiden Stoffe hat beträchtlich abgenommen, besonders in den unteren bzw. in den sakralen Segmenten: in diesen Niveaus finden wir in den Pyramidengebieten nur eine mäßige Lipoidspeicherung. In den Vorderhornzellen sind scharlachaffine Körnchen in beträchtlicher Zahl zu sehen.

Markscheidenpräparate (Spielmeier bzw. Weigertsche Methode). In der weißen Substanz des Rückenmarks ist eine im ganzen Rückenmark entlang ziehende, prägnant gezeichnete Seiten- und Vorderstrangpyramidendegeneration zu sehen: die Pyramidengebiete zeigen an dem Markscheidenpräparat eine helle, grauliche

Farbe. In bezug der Intensität ist kein Unterschied zwischen den Seiten- und den Vorderstrangpyramiden zu bemerken, hingegen sind wesentliche Unterschiede betreffs der Intensität der Degeneration in den verschiedenen Rückenmarksniveaus zu verzeichnen. In den sakralen bzw. lumbalen Segmenten sind die Pyramiden so gut wie ganz marklos und wir finden nur vereinzelt degenerierende Markscheidenquerschnitte, im thorakalen Segmente nimmt die Zahl der Markscheiden bedeutend zu und schließlich sieht man im cervicalen Segmente nur eine Lichtung, aber keine Marklosigkeit. Mit anderen Worten die Pyramidendegeneration ist in den lumbosakralen Segmenten die älteste bzw. intensivste, im Halssegmente ist der Markscheidenabbau vom jüngeren Datum und von kleinerer Intensität.

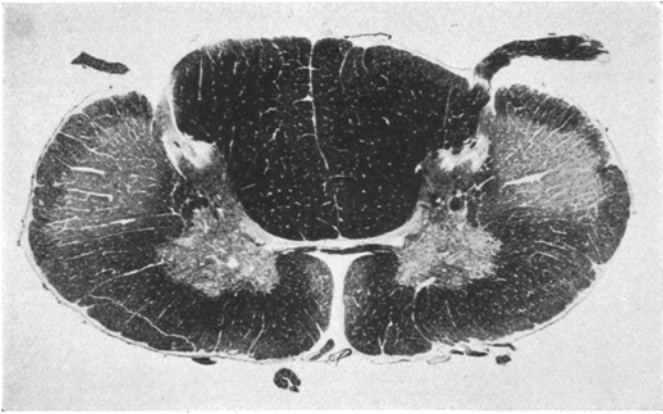


Abb. 10. Markscheidenpräparat aus dem cervicalen Rückenmark (C₇). Die vorderen und die Seitenstrangpyramiden sind aufgehellt.

Gliafaserpräparate (Holzer- bzw. Viktoriablauabschnitte). In den lumbalen Segmenten nimmt das Pyramidengebiet ein dichtes Gliafasernetz ein, in den Lücken des Netzes liegen faserbildende Riesengliazellen. Im Halssegmente ist die Dichtigkeit des Gliafasernetzes bedeutend kleiner.

In den *intervertebralen Ganglien* sehen wir weder im *Nissl*-Bilde noch im Fibrillenpräparat pathologische Veränderungen.

Periphere Nerven. Es wurden untersucht: Nervus ischiadicus und der Plexus brachialis. Auf Grund der Scharlach-, Markscheiden- und Fibrillenpräparate ist es festzustellen, daß in den erwähnten peripheren Nerven eine schwere fortschreitende Degeneration stattfindet. An den *Herxheimer*-Bildern sehen wir zwischen den Fasern teils in Form freier Lipoidschollen teils in *Schwann*schen Zellen eingeschlossen beträchtliche Mengen von lipoiden Stoffen, des Markscheidenpräparat bietet die Zeichen eines schweren Markscheidenzerfalles (Aufblähungen, Vakuolenbildung usw.) dar. Das endoneurale Bindegewebe ist erheblich vermehrt.

Die Muskulatur. Es gelangten zur Untersuchung: die Muskeln des Thenar, die Muskeln der Zunge, der Musculus gastrocnemicus und der Musc. biceps femoris. In sämtlichen untersuchten Muskeln, am ausgesprochensten in der Muskulatur des Thenar, am wenigsten in den Zungenmuskeln finden sich schwere atrophische Veränderungen: die Zahl der Muskelfasern ist erheblich reduziert, die Fasern sind außerordentlich dünn, im Innern der Muskelfasern sind feine lipoiden Körnchen zu sehen, die Sarkolemmkerne mächtig vermehrt, es gibt Gebiete, in denen die Muskelfasern sozusagen nur von den gewucherten Sarkolemmkernen angedeutet werden.

Das Bindegewebe deutlich gewuchert. Motorische Nervenendigungen konnten wir trotz mehrmaliger Proben mit den verschiedenen Methoden nicht heraus-impfprägnieren.

Zusammenfassung.

Auszug der Krankengeschichte: 52jähriger, männlicher Patient. Familienanamnese o. B. Die neurologischen Symptome, die sich innerhalb eines halben Jahres entwickelten, bestanden in einer allmählich zunehmenden Schwäche beider Hände, später auch der Beine. Es zeigten sich *fortschreitende Atrophien*, besonders an den *kleinen Handmuskeln* und am Unterschenkel. Fibrilläre Zuckungen waren in der Muskulatur der Extremitäten, des Rumpfes und in der Zunge zu verzeichnen. In den genannten Muskeln fand sich partielle bzw. komplette Entartungsreaktion. *Die Berührungs-, Schmerz-, Temperatur- und Bewegungsempfindung war überall intakt, es waren auch keine Parästhesien vorhanden.* Die Sehnenreflexe waren gesteigert, links mehr als rechts, Babinsky beiderseits positiv. Im weiteren Verlaufe der Krankheit traten schwere *Schluck- und Sprachstörungen* auf. *Eine luische Infektion wird negiert.* Im Blut Wassermann-, Sachs-Georgi-, Meinicke T. R.-Reaktion negativ. Liquoruntersuchung wurde nicht ausgeführt. Nicotinabusus war vorhanden, mäßiger Trinker. Der Exitus trat infolge einer schweren allgemeinen Tuberkulose etwa nach $1\frac{1}{2}$ jährigem Bestehen der neurologischen Krankheitssymptome ein.

Makroskopischer Befund des Gehirns: Die vordere Zentralwindung ist atrophisch, insbesondere in dem dorsalen Drittel.

Mikroskopische Untersuchung: In den weichen Hirnhäuten und in der Großhirnrinde *fehlen mesodermale Erscheinungen vollkommen.* Die Area praecentralis zeigt schwere *cytoarchitektonische Störungen:* die Grenzen zwischen den einzelnen Schichten sind verwaschen, *die Betz-schen Riesenpyramidenzellen sind bis auf einzelne atrophische Exemplare verschwunden;* in den unteren Teilen der III. Schicht (III b—c) findet sich diffuser Zellausfall. In der III b—c, in der V. und stellenweise in der VIa Schichten sieht man eine durch Ersatzgliose hervorgerufene „Pseudokörnerschicht“ (*Schröder*). Die tangentiellen und supraradiären Fasern sind hochgradig gelichtet. Die geschilderten Veränderungen der vorderen Zentralwindung sind *beiderseits streng gleich-intensiv.* Der Gyrus postcentralis und die übrigen Regionen der Großhirnrinde weisen nur *eine diffuse Nervenzellipoidose* auf, doch sind die cytoarchitektonischen Verhältnisse im Nisslbilde überall normal. Die beiderseitigen Pyramidenbahnen sind degeneriert, die Degeneration ist am Markscheidenpräparat mit Sicherheit nach der Rinde zu nur bis zur inneren Kapsel zu verfolgen. In den unteren lumbalen Segmenten ist die Pyramiden-degeneration fast komplett; an der Stelle der Pyramidenbahnen sieht man nunmehr ein dichtes Gliafasernetz und sind nur mäßig lipide

Substanzen zu verzeichnen. In den Halssegmenten ist der Markscheidenzerfall weniger ausgeprägt, es finden sich mächtige Lipoidansammlungen und dementsprechend ist die Ersatzgliose auch von geringer Dichtigkeit. In der inneren Kapsel ist endlich am Markscheidenpräparat nur eine mäßige Lichtung zu sehen, dagegen ist das Pyramidengebiet von scharlachaffinen Körnchen dicht besetzt. Demnach ist deutlich zu erkennen, daß die *Pyramidendegeneration nucleodistal begonnen hat* und allmählich zur Rinde fortschreitet. Mit Ausnahme der Pyramidenbahnen zeigen sämtliche übrige *Neuronensysteme* des Gehirns und des Rückenmarks *vollkommen normale Markscheidenverhältnisse*. Von den Kernen der Brücke und des verlängerten Markes weisen nur der motorische IX.—X. (*Nucleus ambiguus*) und der *Nucleus XII.* eine hochgradige *Zellarmut* auf; sämtliche übrige Kerne (z. B. der *Rollersche Kern*) haben normale Struktur. Die Zahl der motorischen Vorderhornzellen ist bedeutend vermindert, die Zellarmut ist im cervicalen Segmente am stärksten und im sakrolumbalen Segmente am geringsten. Die Hinter- und Seitenhornzellen zeigen keine pathologische Veränderung. Die Veränderungen der motorischen Nervenzellen sind in der *Medulla oblongata* wie auch im Rückenmark *beiderseits gleich-intensiv*. In den peripheren Nerven und in den Muskeln sind fortgeschrittene degenerative Erscheinungen festzustellen.

Der Fall zeigt also sowohl klinisch wie auch histopathologisch das typische Bild einer amyotrophischen Lateralsklerose: die elektive fortschreitende Degeneration der motorischen Neurone I. und II, sowie die entsprechenden klinischen Symptome.

Die cyto- bzw. myeloarchitektonischen Störungen fanden sich in unserem Falle *nur* in der vorderen Zentralwindung, und zwar *beiderseits gleichintensiv*. Wir sahen aber in allen Regionen der Großhirnrinde eine diffuse Nervenzellenlipoidose. Diese Lipoidansammlung der Nervenzellen ist meines Erachtens mit Rücksicht auf den diffusen Charakter der Veränderungen einerseits durch das Alter des Patienten (52 Jahre alt), andererseits durch die schwere allgemeine Tuberkulose bedingt. Die Veränderungen der vorderen Zentralwindungen bedeuten *keine fokale Betonung* der diffusen Hirnschädigung, sondern sie stellen das Endbild eines selbständigen, von der diffusen Lipoidose völlig unabhängigen Prozesses dar. Dafür spricht außer dem ausgesprochen chronischen Charakter der Veränderungen (schwere Zellausfälle, hochgradige Ersatzgliose usw.) die strenge bilaterale Gleichheit der Intensität.

Die Intensität der cytoarchitektonischen Störungen der vorderen Zentralwindung ist in den einzelnen Höhen eine verschiedene: man sieht die schwersten Veränderungen in dem dorsalen Drittel, die mittlere Partie ist etwas weniger lädiert und die ventrale Partie ist schließlich am meisten verschont. Ein ähnliches Verhalten, d. h. eine in dorsoventraler Richtung abnehmende Intensität der Veränderungen ist in den *Campbell'schen* Fällen verzeichnet. Dagegen war in den Fällen von *Schröder* das

faciilinguale Zentrum am schwersten betroffen. Daraus können wir folgern, daß die Verteilung in der Intensität der Veränderungen in den verschiedenen Fällen unter den einzelnen motorischen Zentren weitgehend variieren kann.

Wie erwähnt, war in der III b—c, in der V. und in der VI a der vorderen Zentralwindung diffuser Zellausfall zu beobachten, d. h. die Veränderungen in der Rinde sind nicht einfachschematisch. Nach *Cajal*, *Schaffer* und *Ariens-Kappers* repräsentiert die III. Schicht der Großhirnrinde ein intracorticales Associationssystem. Außerdem wird in dem Mechanismus des Muskeltonus der III. Schicht eine wichtige Rolle beigemessen. Hierfür spricht die Erfahrung, daß die Schädigung der III. Schicht der vorderen Zentralwindung Spasmen verursachen kann auch dann, wenn die *Betz*-schen Riesenpyramidenzellen gut erhalten sind (*Spielmeyer*, *Bielschowsky*). Die V. und VI. Schichten haben rein effektorische Funktion, sie sind Ursprungsstellen für Projektionssysteme. Es handelt sich nach alledem in der Rindenkomponente der amyotrophischen Lateralsklerose um eine kombinierte Systemerkrankung: geschädigt sind: a) das intracorticale Associationssystem, b) das Projektionssystem. Im klinischen Bilde zeigt sich die Schädigung der III. Schicht als Spasmus, dagegen entspricht der Läsion der V.—VI. Schichten die Lähmung der Muskulatur.

Die Degeneration der Pyramidenbahnen war in unserem Falle an Scharlach- bzw. Markscheidenpräparaten mit Sicherheit nur bis zu der inneren Kapsel zu verfolgen. In der Literatur sind zahlreiche Fälle mitgeteilt, in denen die Pyramidendegeneration mittels der *March*-schen Methode bis zur Rinde verfolgt werden konnte. So hat man bis 1907 nach der Zusammenstellung von *Rossi* und *Roussy* die Pyramidendegeneration in 18 Fällen bis zur Rinde festgestellt. Wir könnten die Zahl derartiger Fälle noch bedeutend vermehren mit der Erwähnung derjenigen Fälle, die seit der Zeit mitgeteilt worden sind. Der Grund dafür, daß wir am Markscheidenpräparat die Pyramidendegeneration gewöhnlich nicht bis zur Rinde verfolgen können, ist meines Erachtens, daß die an amyotrophischer Lateralsklerose erkrankten Patienten meistens wegen eines interkurrenten Leidens nach relativ kurzer Krankheitsdauer zugrunde gehen. Während dieser Zeit konnte ein Abbau in den zentralen Teilen der Pyramidenbahnen nicht zustande kommen, denn die Erfahrungen *Schröders* haben uns belehrt, daß im Falle tiefgreifender Läsionen in den unteren Abschnitten der Pyramidenbahnen die zentralen Teile der Pyramidenbahn auch nach Jahren normale Markscheidenverhältnisse aufweisen können.

Der Markscheidenabbau der Pyramidenbahnen zeigte in unserem Falle einen sog. *nucleodistalen Typ*, d. h. die Degeneration fing in den sakrolumbalen Segmenten an und zog allmählich nach aufwärts, wie dies an den mit verschiedenen Methoden verfertigten Präparaten festzustellen war. Ein völlig ähnliches Verhalten fand *v. Lehoczky* in einem

Fall von amyotrophischer Lateralsklerose. Nach den pathohistologischen Erfahrungen vollzieht sich die Markscheidendegeneration dann nach dem nucleodistalen Typ, wenn die trophischen Zentren der Markscheiden, die Ursprungsnervenzellen (im Falle der Pyramiden die großen Nervenzellen der vorderen Zentralwindung) zugrunde gehen. Wir können z. B. den nucleodistalen Typ der Pyramidendegeneration in Fällen von in der vorderen Zentralwindung sitzenden Tumoren, Blutungen usw. beobachten und ein ähnliches Verhalten konnte *Schaffer* in 2 Fällen der spastischen Heredodegeneration feststellen. Dadurch erscheint uns die viel diskutierte Frage in der Pathologie der amyotrophischen Lateralsklerose geklärt zu sein, ob die Rindenveränderungen das Primäre sind und die Degeneration der Pyramidenbahnen nur die Folge der Rinden-schädigung darstellt (*Montanaro* 1908, *Fünfgeld* 1926, *Otonello* 1929, *v. Lehoczky* 1929, *Soderberg* und *Sjovall* 1929 usw.) oder aber im Gegenteil die Degeneration der Pyramidenbahnen auf primärer Weise zustande kommt infolge einer bis heute noch nie beobachteten, in den cervicalen Segmenten angenommenen Läsion (*Schröder*). Denn der nucleodistale Degenerationstyp ist mit einer in den unteren Abschnitten stattgefundenen Läsion nicht vereinbar. Andererseits führt jeder Forscher den Untergang des 2. motorischen Neurons auf die primäre Schädigung der motorischen Vorderhornzellen zurück, obwohl dieser Prozeß dem Wesen nach mit der Erkrankung des 1. motorischen Neurons identisch ist, daher auch als ein der Affektion des 1. motorischen Neurons koordinierter und nicht subordinierter Prozeß zu betrachten sei. Wenn wir uns an das halten, was mit unserer heutigen Methodik tatsächlich nachweisbar ist, so können wir den anatomischen Befund im 1. motorischen Neuron nur mit der primären Degeneration der motorischen Nervenzellen der vorderen Zentralwindung erklären. Meines Erachtens sagt *v. Lehoczky* mit Recht von der *Schröderschen* Lehre betreffs der sekundären Natur der Rindenveränderungen, daß „das histologische Bild eigentlich umgekehrt gedeutet werden müsse und man dürfte 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.“

Das 2. motorische Neuron bot die Zeichen schwerer Degeneration dar; es waren lädiert die Vorderhornzellen, die vorderen Wurzeln, die peripheren Nerven und die Muskeln. Der Grad der Schädigung der Vorderhornzellen ging nicht parallel mit der Degeneration der Pyramidenbahnen: die Pyramidendegeneration ist in den sakrolumbalen

Segmenten am meisten fortgeschritten, dagegen sind die Vorderhornzellen in diesen Segmenten am wenigsten betroffen. Dieser Umstand beweist, daß die 2 Prozesse (nämlich der Untergang des telencephalischen cortico-motorischen Neurons und die Degeneration des spino-rhombencephalischen nucleomotorischen Neurons) im wesentlichen koordiniert sind, d. h. es handelt sich nicht um Übergreifen des Prozesses.

Bei dem Patienten war eine luische Infektion nicht vorhanden, im Blut gaben die spezifischen Reaktionen ein negatives Resultat. Dies möchten wir deswegen betonen, weil es Autoren gibt, die der luischen Infektion in der Ätiologie der amyotrophischen Lateralsklerose eine Rolle beimessen (*Jakob, Margulies, Falkiewicz, Lopez, Urechia* u. a.). Nach *Arton* sind nur jene Fälle der amyotrophischen Lateralsklerose als echt primäre zu betrachten, bei denen eine luische Infektion auszuschließen ist.

Der Nucleus nervi hypoglossi ist beiderseits schwer lädiert, besonders in den caudalen Partien. Dagegen wies der *Rollersche Kern*, welcher ventral von dem Nucleus XII. liegt, vollkommen normale Verhältnisse auf. Ein ähnliches Verhalten zeigte der *Rollersche Kern* in dem Falle von *Antona und Toniatti*, in diesem Falle „sah der *Rollersche Kern* normal aus und bildet dem nebenliegenden stark veränderten Kern des XII. einen Gegensatz“. Auch *Muratoff* konnte in Fällen von amyotrophischer Lateralsklerose neben schwer betroffenem 12. Kern intakten *Rollerschen Kern* beobachten. Bekanntlicherweise zählt ein Teil der Autoren (z. B. *Biancone, Clarke*) den *Rollerschen Kern* zum Hypoglossus; nach anderen Verfassern (*Kölliker, Forel*) soll der *Rollersche Kern* zum Nervus hypoglossus keine Fasern abgeben. Auf Grund experimenteller Untersuchungen kam *Mingazzini* zu dem Ergebnis, daß der *Rollersche Kern* „nichts anderes als eine Anhäufung kleiner Zellen sei, die der Gruppe der in der *Formatio reticularis* zerstreuten Zellen angehört“. Da in den erwähnten Fällen der Literatur und auch in meinem Falle von amyotrophischer Lateralsklerose beim Vorhandensein einer schweren XII-Degeneration der *Rollersche Kern* intakt war, gehört der *Rollersche Kern* mit größter Wahrscheinlichkeit nicht zu dem System des Nervus hypoglossus.

Unsere letzte Aufgabe ist in die histologische Strukturanalyse unseres Falles im Sinne *Schaffers* einzugehen, wobei wir auch bezüglich der Pathogenese gewisse Richtlinien zu gewinnen hoffen. Vor allem möchten wir jenen allgemeinsten Charakterzug unseres Falles hervorheben, daß *primär-aktive Erscheinungen nur seitens des Ektoderms vorliegen*. In der Rinde fehlen mesodermale Veränderungen, insbesondere solche von infiltrativer Natur, vollkommen. Der Einwand, daß eventuell früher vorhanden gewesene Infiltrate schon verschwunden sein könnten, wird dadurch unwahrscheinlich gemacht, daß der Patient nach verhältnismäßig kurzer Krankheitsdauer ($\frac{1}{2}$ Jahr) starb. Allerdings fanden wir

in der Substantia reticularis des verlängerten Markes und ganz vereinzelt in der grauen Substanz des Rückenmarks in den adventitiellen Spalten einiger Gefäße — die übrigens vollkommen normale Struktur haben — spärliche kleine, runde, dunkle Kerne, jedoch konnten wir nicht mit Sicherheit entscheiden, ob diese Kerne Lymphocyten oder regressiv veränderte apolare Gliakerne sind. Keineswegs ist aber diese leichte und selten vorkommende Vermehrung der adventitiellen Rundzellen im Sinne eines primärentzündlichen Prozesses zu werten. *Spielmeyer* hat mehrfach betont, daß einige Infiltratzellen auch in völlig normalem Nervensystem gelegentlich anzutreffen sind; aus diesem Grunde genügt zur histologischen Diagnose der Entzündung das Vorhandensein einzelner Infiltratzellen allein nicht. Vor kurzem haben sich *Gagel* und *Bodechtel* aus der Münchner Schule mit der Bedeutung geringgradiger Infiltrate in dem verlängerten Mark beschäftigt; sie fassen ihre Resultate folgend zusammen: „... wir wollen auf die Bedeutung geringgradiger Infiltrate hinweisen, die man auch in dieser Gegend gelegentlich antrifft. Abgesehen von entzündlichen, infiltrativen Prozessen, wie Encephalitis, Lues cerebri usw., sieht man besonders gern an den lateralen Gefäßen, zwischen Oliva einerseits und C. restiforme andererseits, kleine perivaskuläre Infiltrationen, die, wenn sie allein auftreten, als pathologischer Prozeß nicht gewertet werden können“. In der Beurteilung infiltrativer Erscheinungen im Zentralnervensystem — natürlich nur im Falle geringer Infiltrate — müssen wir neben dem erwähnten Gesichtspunkte auch die Möglichkeit einer reaktiven bzw. symptomatischen Entzündung im Sinne *Spielmeyers* und die Wirkung einer gelegentlichen interkurrenten Krankheit in Betracht ziehen. Nur nach dem Ausschluß all dieser Möglichkeiten wird die histologische Diagnose der Entzündung berechtigt. Von diesen Gesichtspunkten aus hat *v. Lehoczky* jene Fälle der Literatur, in denen die amyotrophische Lateralsklerose als eine entzündliche Erkrankung aufgefaßt wurde (*Matzdorff*, *Nakamura*), einer eingehenden Analyse unterzogen. Er kam zum folgenden Resultat: „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“.

In unserem Falle erkrankten also *primär nur ektodermal-neuronale Elemente*; die Veränderungen der Neuroglia sind sekundärer Natur. Die ektodermal-neuronalen Veränderungen sind zweifach: a) Eine diffuse, sich auf die ganze Großhirnrinde und auf den Hirnstamm ausdehnende Nervenzellverfettung; in dem asystematischen bzw. asegmentären Charakter dieser diffusen Veränderungen kommt auch ihre Pathogenese zum Ausdruck: sie sind laut der Lehre *Schaffers* als ektodermotrop, d. h. toxischbedingt (Tuberkulose) zu bezeichnen. b) Schwere, *bilateral gleichintensive*, d. h. systematische cytoarchitektonische Störungen der

vorderen Zentralwindung und die Degeneration der motorischen Vorderhornzellen. Als *Negativum* kennzeichnet unseren Fall also das Fehlen jeglicher aktiv-primären mesodermalen Erscheinungen; als *Positivum* a) die ektodermale Elektivität, b) die kombinierte Systemelektivität (die motorischen Neurone 1.—2. Ranges, intracorticales Assoziations-system), c) die kombinierte Segmentelektivität (telencephalon + rhombencephalon + medulla spinalis). Das Zusammentreffen der genannten anatomischen Faktoren (*Schaffer*) verleiht diesen Veränderungen der vorderen Zentralwindung bzw. Vorderhörner das Gepräge der endogenen, abiotrophischen Genese, d. h. sie sind *ektodermogene* Veränderungen.

An den Fibrillenpräparaten haben wir *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen nicht gefunden. Wie bekannt, hat *Schaffer* in 2 Fällen von spastischer Heredodegeneration (Brüder *Kalmár*) in den Nervenzellen der III. und VI. Schichten klassische *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen gefunden. Bei der afamiliären amyotrophischen Lateralsklerose ist *Alzheimersche* Fibrillenveränderung bisher noch nicht beobachtet worden. Nach *Schaffer* ist die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung im Falle der spastischen Heredodegeneration ein morphologisches Zeichen der Systeminvalidität, klinisch verrät sich diese durch das frühzeitige Auftreten bereits im Kindesalter, dann durch „die intensivere Auswirkung, denn in einer Familie erkranken mehrere Mitglieder, wodurch der familiäre Zug in Erscheinung tritt“. Dagegen geht der afamiliären amyotrophischen Lateralsklerose das Zeichen der Systeminvalidität, d. h. die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung ab, was soviel bedeutet, daß hier die cortico-motorischen Bahnen weniger anfällig sind, was klinisch sich in dem späteren Krankheitsausbruch und in der Afamili- arität kundgibt.

Vollends im Sinne der *Schafferschen* Auffassung spricht ein, vor kurzem durch *Teschler* und *Soós* veröffentlichter Fall. Es handelte sich um einen 43jährigen Patienten mit dem typischen Bild der spastischen Heredodegeneration. In der Familie ist eine ähnliche Krankheit nicht vorgekommen. Die histologische Untersuchung bestätigte die klinische Diagnose. Es ließen sich cytoarchitektonische Störungen in der vorderen Zentralwindung, fast vollkommenes Fehlen der *Betzschen* Riesenzellen, Degeneration der Pyramidenbahnen und der *Gollschen* Stränge nachweisen. *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen waren nirgends zu finden. Dies zeigt, daß das Vorkommen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung sich lediglich auf die familiäre Fälle der spastischen Heredodegeneration beschränkt.

Unser Fall ist nach alledem auf Grund der anatomischen Struktur-analyse zu den *genotypisch bedingten, endogenen* Erkrankungen zu reihen, womit wir selbstverständlich nicht sagen wollen, daß ein ähnliches, klinisches Bild nicht auch durch die Einwirkung *exogener* Noxen hervorgerufen werden kann (*paratypischer Phaenotyp*). Aber die Pathogenese

solcher Fälle verrät sich gerade in der anatomischen Struktur, indem in solchen Fällen die genannte *Faktorentrias* fehlt, wie dies z. B. Schaffer für den Meyerschen Fall nachwies.

Literaturverzeichnis.

(In der Arbeit J. Büscher: Zur Symptomatologie der sog. amyotrophischen Lateralsklerose. Arch. f. Psychiatr. 66 (1922) und bei Marburg, O.: Die amyotr. Lateralsklerose, Lewandowskys Handbuch der Neurologie, 1911. Spez. Teil, Bd. 1, findet sich ein ausführliches Literaturverzeichnis, worauf hier hingewiesen sein möge.)

D'Antona u. Tonielli: Beitrag zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. 1925. — Arton, M.: Sclerosi lat. amiotr. Ref. Zbl. Neur. 50 (1928). — Campbell: Histological studies in the Localisation of cerebral Function. Cambridge 1905. — v. Economo u. Koskinas: Die Cytoarchitektonik der Großhirnrinde usw., 1925. — Falkiewicz: Zur Kenntnis der amyotrophischen Spinalles. Dtsch. Z. Nervenheilk. 89 (1926). — Fünfgeld: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose. 49. Jverslg südwestdtsch. Psychiatr. Ref. Zbl. Neur. 45 (1926). Gagel, O. u. Bodechtel: Die Topik und feinere Histologie der Ganglienzellen in der Med. oblongata usw. Z. Anat. 91 (1930). — Hassin, J.: Die amyotrophische Lateralsklerose. Semana méd. 1929. Ref. Zbl. Neur. 54 (1930). — Jakob, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befund. Z. Neur. 64 (1921). — Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns, Bd. 1—2. 1927. — Kreyenberg: Familiäre amyotr. Lateralsklerose mit hochgradiger Balkenverschmälerung. Z. Neur. 123 (1930). — v. Lehoczky u. K. Schaffer: Zur Lehre der amyotrophischen Lateralsklerose. Arch. f. Psychiatr. 89 (1930). — Matzdorff: Z. Neur. 94 (1925). — Mingazzini: Über die zentrale Hypoglossusbahn. J. f. Psychiatr. 29. — Montanaro: Neur. Zbl. 1909. — Moser, K.: Amyotrophische Lateralsklerose und Lues spinalis. Arch. f. Psychiatr. 81 (1927). — Muratoff: Neur. Zbl. 1891. — Nakamura: Zur Pathohistologie der amyotrophischen Lateralsklerose. Arb. neur. Inst. Wien 29. — Ottonello, P.: Sulla sclerosi laterale amiotr. Rass. Studi psichiatr. 1929. Ref. Zbl. Neur. 55 (1930). — Rossi et Roussy: Contribution anatomo-path. usw. Revue neur. 1907, No 15. — Sarbó, A. v.: Beitrag zur Symptomatologie und pathologischen Histologie der amyotrophischen Lateralsklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. 13 (1898); Neur. Zbl. 1902, Nr 12. — Soderberg u. Sjövall: Etude anatomo-clinique d'un cas du sclérose lat. amyotrophisch. Revue neur. 36 (1929). Spielmeyer: Histopathologie des Zentralnervensystems, 1922. — Einleitung im Bumkeschen Handbuch, Bd. 11. Die Anatomie der Psychosen. — Schaffer, K.: Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin 1928. Monographien Neur. 46. — Die werktätigen Prinzipien in der Histologie organischer Hirn-Geisteskrankheiten. Arch. f. Psychiatr. 86. — Zur Histopathologie der idiotypischen Lateralsklerose. Arch. f. Psychiatr. 77. — Die histologische Strukturanalyse der amyotrophischen Lateralsklerose. Arch. f. Psychiatr. 89. — Schröder: Über Hirnrindenveränderungen bei amyotrophischer Lateralsklerose. J. f. Psychiatr. 16 (1910). — Die vordere Zentralwindung bei Läsionen der Pyramidenbahnen. Mschr. Psychiatr. 35 (1914). — Teschler u. Soós: Az endogen paralysis spinalis spastica a csontrendszer fejlődési rendelleneségeivel. Orv. Hetil. (ung.) 1930.