

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

## Über drei reine, von Niemann-Pickscher Krankheit verschonte Fälle der infantil-amaurotischen Idiotie.

Von

**Kálmán v. Sántha,**

Assistent der Abteilung.

Mit 32 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Februar 1931.)

### *Inhaltsverzeichnis.*

- I. Klinik und pathologische Anatomie der Fälle.
- II. Zusammenfassende Übersicht der histologischen Veränderungen mit besonderer Berücksichtigung des Alters des Prozesses. — Die Frage der Markhemmung-Markdegeneration. — Die systematischen Charakterzüge.
- III. Das Wesen und die feineren Verhältnisse des intraganglionären Prozesses.
  - A. Das Quellungs-Fällungsproblem.
  - B. Die inklusionsartigen Gebilde der Ganglienzellen.
- IV. Das Verhalten der Neuroglia.
  - V. Die Makro- und Mikrodegenerationsstigmata.
- VI. Das Verhalten des peripherischen Sympathicus.
- VII. Die Frage der Pathogenese. — Das Verhältnis der *Tay-Sachs*schen und *Niemann-Picks*chen Erkrankung zueinander.

Von den heredodegenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems ist die *Tay-Sachs-Schaffers*che Form der amaurotischen Idiotie diejenige, welche von den namhaftesten Autoren eingehendsten Studien unterzogen worden ist. Nach den ersten Mitteilungen *Sachs*' und den klassischen Untersuchungen *Schaffers* folgten eine ganze Reihe klinischer und histopathologischer kasuistischer Beiträge. Außerdem erschienen wiederholt teils zusammenfassende, teils sich mit verschiedenen Streitfragen dieses Themas befassende Arbeiten. Wir können jedoch trotz alledem feststellen, daß in dieser verwickelten Frage noch ganz wesentliche Details nicht geklärt sind und es noch grundlegende Fragen gibt, über welche noch völlig gegensätzliche Auffassungen herrschen. Diese noch nicht geklärten Fragestellungen in der *Tay-Sachs*schen Erkrankung sind: Die feineren Verhältnisse des Abbaus mit besonderer Berücksichtigung der einzelnen Gliaarten, die Frage der primären bzw. reaktiven Veränderungen der Makroglia, die Frage der Markdefekte, die arealen

und laminären Intensitätsunterschiede, die „systematischen“ Charakterzüge des Prozesses und endlich das Verhalten des peripheren Sympathicus. Ein grundlegendes Problem, das heute die heftigsten Angriffe und Gegenangriffe hervorruft, ist die Frage der Pathogenese. Die vorliegende Arbeit macht es sich zur Aufgabe, sich in erster Linie in Hinsicht auf die Pathogenese in der Diskussion der modernen *Tay-Sachs*-Literatur beteiligen. Die Polemiken über die Pathogenese hatten völlig neue Gesichtspunkte zu Tage gefördert, wir möchten dementsprechend auf Grund unserer 3 Fälle die ganze Histopathologie des *Tay-Sachs* einer Revision unterziehen, zu den ungeklärten Punkten neue Beiträge hinzufügen und in der Frage der Pathogenese einen Standpunkt einnehmen.

Unsere Fälle sind — wie man sie heute nennt — reine *Tay-Sachs*-Fälle ohne den der *Niemann-Pickschen* Splenohepatomegalie entsprechenden Veränderungen. Dabei sind es auch Fälle verschiedenen Alters, welche dadurch zum Studium der zeitlichen Entwicklung des Prozesses Gelegenheit bieten.

## I. Klinik und pathologische Anatomie der Fälle.

### *Klinischer Teil.*

*Fall 1*<sup>1</sup>. E. B., 18 Monate alter jüdischer Säugling, wurde am 4. 11. 26 auf die internistische Abteilung des *Bródy*-Kinderkrankenhauses aufgenommen. Die gesunden Eltern sind jüdisch, nicht verwandt. Ein gesunder Bruder, keine Fehlgeburten der Mutter. Patient war ausgetragen, normal geboren, bis zu 9 Monaten von der Mutter ernährt. Das Zahnen im Alter von 14 Monaten. Sprechen und gehen konnte er niemals. Von irgendwelchen Traumen wissen die Eltern nichts, von den überstandenen Krankheiten erwähnen sie eine Pneumonie. Im Alter von 6 Monaten wurde ein körperlicher und geistiger Stillstand bemerkt, auf vorgehaltene Gegenstände reagierte das Kind nicht, er zuckte auf verschiedene Geräusche zusammen. Bei der Aufnahme kann er weder gehen, noch sitzen. Er ißt sehr viel, alles was man in seinen Mund gibt, verschluckt er. Er neigt zur Obstipation; Harn und Stuhl läßt er unter sich.

*Allgemeiner Status:* Schwach entwickelter, stark abgemagerter Säugling, die Knochen und Gelenke sind normal. Schädel und Brustumfang 47—47 cm. Die Haut ist blaß, trocken und leicht zu runzeln; das Fettpolster ist gering. Rachenorgane, Zunge und Lymphdrüsen ohne Befund. Der Brustkasten ist mittelmäßig gewölbt, die Auscultations- und Perkussionsverhältnisse der Lungen und des Herzens sind normal. Bauch ist eingezogen, weich. Leber und Milz sind nicht vergrößert, ihr Rand ist unter den Rippenbogen nicht tastbar.

*Nervensystem:* Die Pupillen sind mittelweit, kreisrund, gleich, auf Licht reagieren sie träge. Augenbewegungen sind frei, kein Nystagmus. Cornealreflex ist nicht auslösbar. Fast fehlende Bauchdeckenreflexe, aber lebhaftes Cremasterreflexe. Patellarsehnenreflex ist beiderseits bedeutend gesteigert, häufig ist ein Clonus auszulösen. *Babinsky*, *Oppenheim* positiv. Starker Widerstand bei der passiven Bewegung der unteren Extremitäten. Dermographismus. Auf Nadelstiche scheint das Kind gefühllos zu sein, auf äußere Einwirkungen reagiert es nicht.

*Augenhintergrundsbe fund:* Die Papillen sind blaß, temporal decoloriert. Die Retinalgefäße haben normalen Kaliber, auch die feinsten Capillaren sind erkennbar.

<sup>1</sup> Auszug aus der Krankengeschichte des *Bródy*-Kinderkrankenhauses.

Die Gegend der Macula lutea weist eine überpapillengroße graulich-gelbe Veränderung auf, deren Rand gegen die benachbarte Retina verwaschen ist. In diesem graulichen Gebiete zeigt sich die Stelle der Fovea centralis in lebhaft-roter Farbe („kirschroter Fleck in weißem Felde“); in der Fovea ist eine Granulation ersichtlich. Das Bild des Augenhintergrundes entspricht dem Befund bei *Tay-Sachs*. Das Kind sieht noch etwas, was auch durch die Reaktionsfähigkeit der Pupillen bewiesen ist. (Dr. *Hönig*).

Im Harn sind die *Donnésche* und die Eiweißreaktion negativ. Blut-*Wassermann* und *Meinicke* sind auch negativ.

*Diagnosis: Idiotia amaurotica familiaris (Tay-Sachs).*

Exitus im Alter von 18 Monaten am 11. 11. 26 nach einwöchigem Aufenthalt im Krankenhaus.

*Fall 2*<sup>1</sup>. M. F., 20 Monate alter Säugling, wurde am 15. 1. 30 auf die 3. Säuglingsabteilung des *Fehérkereszt*-Kinderkrankenhauses aufgenommen. In der Familie keine ähnliche Leiden, wie auch keine erbliche Belastungen, keine Lues, keine Tuberkulose. Der Vater ist Christ, ungarischer Rasse, die Mutter Jüdin. Die Kranke ist erstgeborenes und einziges Kind, in Steißlage mit 3 Monaten vor der richtigen Zeit geboren. Vom Alter von 6 Monaten an bemerkten die Eltern ein Zurückbleiben des Kindes in der geistigen und körperlichen Entwicklung. Sie konnte niemals sitzen und aufstehen. Am 29. 8., 10. 9. und 11. 11. 29 Lumbalpunktion im *Fehérkereszt*-Kinderkrankenhaus. Nach der letzten Punktion wird ihr Zustand immer schlechter, sie ist hinfällig und kann weder ihre Beine, noch ihre Hände bewegen. In der Punktionsflüssigkeit positive Wa.R. Am 4. 1. 30 Krampfanfall mit 38,3° C. Temperatursteigerung. Seitdem wird sie im Chloral-Luminalrausch gehalten. Ständige Obstipation.

*Aufnahmebefund* (15. 1. 30): Mittelmäßig entwickelter und ernährter Säugling. Eckiger Schädel, anderthalb Finger breite Stirnfontanelle. Verminderter Turgor, tonusloser Bauch. Deutliche Leber-, mäßige Milzvergrößerung. Steife Extremitäten. Die Hände sind in *Trousseau*-Haltung und zeigen einen grobwelligen Tremor. Pupillen sind kreisrund, normalweit und gleichförmig, reagieren auf Licht etwas träge. Reflexe sind erhalten. Urin: o. B. Blutbild: 1 980 000 rote Blutkörperchen, 8400 Leukocyten, 55% Hgb (nach *Sahli*); qualitativ: Ju: Ø, St: 2, Segm: 55, Eo: 2, Mo: 3, Ly: 38%. Lumbalpunktion: Mit erhöhtem Druck fließt 25 ccm Liquor, in welchem die *Waltner*, *Pándy* und *Nonne-Appelt*-Reaktion negativ ausfallen; die Zahl der Zellen beträgt 9 P. G.; 0,88% Chlor, 0,065% Liquorzucker, normale Mastixkurve. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigt verdünnte Schädelknochen. Augenbefund: Für *Tay-Sachs* charakteristische Augenhintergrund (Priv.-Doz. Dr. *Röthl*). Das Kind nimmt keine Nahrung zu sich, es wird mit Klysmen ernährt.

*Diagnose: Idiotia amaurotica familiaris (Tay-Sachs).*

*Krankheitsverlauf:* 6. 2. Die Leber erreicht fast den Nabel, die Milz ist verkleinert.

12. 2. Die wiederholte Wa.R. ist negativ. Nach einer Pause von einigen Tagen häufig auftretende Krampfanfälle. Rasche Gewichtsabnahme.

16. 3. Schwere Bronchitis, dann Bronchopneumonie. Rachenreflex nicht auslösbar.

17. 3. Sich stets steigende Herzschwäche, dann Exitus nach 2 Monate langer Anstaltspflege im Alter von 22 Monaten.

*Fall 3*<sup>1</sup>. L. K., 13 Monate alter Knabe, wurde am 30. 5. 28 auf die 1. Säuglingsabteilung des *Fehérkereszt*-Krankenhauses aufgenommen. Beide Eltern sind jüdisch. Der Vater ist gesund, die Mutter schwer nervös. Erstes und einziges,

<sup>1</sup> Auszug der Krankengeschichte des *Fehérkereszt*-Kinderkrankenhauses.

zur richtigen Zeit geborenes Kind. Geburtsgewicht 2900 g. Das Kind wurde 7 Monate lang gestillt. Erste Zähne am Ende des ersten Jahres. Im Alter von 8 Monaten stand er schon auf und begann angeblich etwas zu sprechen. Dann erfolgte ein Stillstand in der Entwicklung; das Kind wurde immer schwächer, konnte nicht mehr stehen und aufsitzen, konnte den Kopf nicht halten und wurde teilnahmslos. Die Sehstörung fiel im Alter von 1 Jahre auf, seine Augen bleiben zeitweise nach oben gerichtet. Vor einigen Wochen hatte er einen Krampfanfall. Sein Zustand wird täglich schlechter.

*Allgemeiner Status:* Mittelmäßig entwickeltes und ernährtes Kind. Die Haut ist blaß, die Füße fühlen sich kühl an. Beiderseitiger Cryptorchismus und Rectusdiastase geringeren Grades. Knochengeriist ist gesund, Lymphdrüsen sind klein. Lungen, Herz und Bauchorgane o. B. Die Leber und die Milz haben normale Grenzen, ihr Rand ist nicht tastbar.

*Nervensystem:* Das Kind liegt teilnahmslos, verteidigt sich nicht mit Blinzeln gegen die vor seinen Augen gehaltenen Gegenstände. Einen bewegten Schlüsselbündel verfolgt er mit seinem Blick, streckt auch seine Hände aus, greift aber zumeist daneben. Pupillen sind weit, Lichtreaktion ist erhalten. Stehen und sitzen kann er nicht. Während er liegt, hält er seine Füße auswärts rotiert. Beim Aufsitzen fällt der Kopf tonuslos nach hinten und vorn. Patellar- und Achillessehnenreflexe sind beiderseits gesteigert. *Babinsky*, *Oppenheim*, wie auch die tetanischen Reflexe sind negativ. *Morose*che Umklammerungsreflex ist vorhanden. *Pirquet*, *Wassermann* negativ.

*Ophthalmologischer Befund:* Die Papillen sind beiderseits decoloriert. Die Gegend der Macula ist graulich und geschwollen, in deren Zentrum sich ein kirschlorter Fleck befindet. Für *Tay-Sachs* charakteristischer Augenhintergrundbefund (Priv.-Doz. Dr. *Horáth*).

*Diagnose:* *Idiotia amaurotica familiaris (Tay-Sachs)*.

*Krankheitsverlauf:* 30. 5. bis 20. 11. ist der Zustand im wesentlichen unverändert. Das Kind liegt apathisch mit ausgestreckten unteren Extremitäten, es führt fast keine spontane Bewegung aus. Das Körpergewicht nimmt anfangs ab, dann bleibt es unverändert.

21. 11. Es treten eklamptische Zustände auf; die Anfälle dauern ungefähr bis 10 Min. mit klonischen Zuckungen im linksseitigen Facialisgebiet und in den oberen Extremitäten.

12. Trophische Hautveränderungen (*Bullae*), welche aber leicht heilen.

1. 29. Die Extremitäten sind fast ständig in einer steifausgestreckten Haltung, auch die passive Bewegung kaum möglich.

1.—4. Unverändert. Kühle, cyanotische Extremitäten, schwere trophische Störungen: Anschwellungen und Ulceration der Finger, *Decubitus*.

4.—8. Zunehmender Verfall. Das Kind liegt bewegungslos und bewußtlos, mit eingebogenen Armen und stark geballten Fäusten. Wachsartiges Gesicht, manchmal einige Momente dauernde klonische Krämpfe. Körpergewicht immer abnehmend.

8.—9. Zeitweise Krampfanfälle, sonst bewußtlos mit subnormalen Temperaturen.

18. 9. Ohne Krämpfe wurden die Atmung und Herztätigkeit immer oberflächlicher, bald hören sie auf. Exitus nach 15 Monate lang dauerndem Krankenhausaufenthalt im Alter von 29 Monaten.

*Zusammenfassung des klinischen Teiles:* Es handelt sich um drei ophthalmologisch verifizierte Fälle von *Tay-Sachs*, welche in ärztliche Beobachtung im Alter von 18, 20 bzw. 13 Monaten kamen und im Alter von 18, 22 bzw. 29 Monaten starben. Die Krankheitssymptome begannen im ersten und zweiten Fall in der typischen Zeit ( $1\frac{1}{2}$  Jahre), und führten bei dem ersten in der als blühendst bekannten Phase



(1½ Jahre), bei dem zweiten diese überdauernd zum Exitus. Beim dritten Fall sind drei bedeutende Momente hervorzuheben: Die charakteristischen Symptome traten nur relativ spät (mit 8 Monaten) auf; der Kranke lebt auffallend lange Zeit (2½ Jahre); endlich war der pathognomonische Maculabefund schon verhältnismäßig früh erkennbar (13 Monate). In bezug der genealogischen Verhältnisse ist unser zweiter Fall bemerkenswert, weil hier nur die Mutter Jüdin ist, der Vater jedoch aus einer christlich-ungarischen Familie stammt.

*Anatomischer Teil.*

*Fall 1.* Allgemeine Sektion wurde nicht ausgeführt, so daß nur das Gehirn und das Rückenmark einer histologischen Verarbeitung zur Verfügung standen. Gesamtgewicht des Gehirns 1020 g, von welchem auf das Großhirn 910, auf das

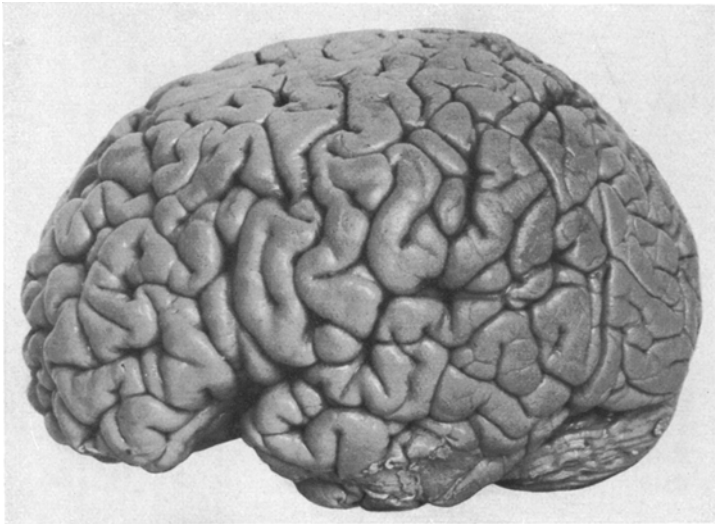


Abb. 1. Die linksseitige laterale Gehirnoberfläche des Falles 1.

Rhombencephalon 110 g fallen. Relatives Gewicht des Rhombencephalons — 11% — ist fast normal.

Das Gehirn ist trotz der langen Formolfixierung ziemlich weich, auch die Rinde weist keine bemerkbare Härte auf. Die Pia ist über der ganzen Gehirnoberfläche dünn und häutig. Nach dem Abziehen der Meningen fällt die sehr reichliche Gyrfikation ins Auge, so daß man von einer Polygyrie ohne Mikrogyrie sprechen kann (Stenogyrencephalie). Ebensolche allgemeine Erscheinung ist die bedeutende Tiefe der Furchen. Größere Störungen in der Ausbildung der Gehirnoberfläche sind nicht ersichtlich. Bemerkenswert sind die auffallend starken Krümmungen und Unterbrechungen der Zentralwindungen, die reichliche Gliederung der ersten Temporal-, Angular- und Supramarginalwindungen, derenthalb die zwei letztgenannten Gebiete nicht abzugrenzen sind. Die Occipitallappen, die Übergangswindungen und die Fissura calcarina zeigen keine wesentliche Abweichung (Abb. 1).

Die Oberfläche des Kleinhirns ist von gewöhnlicher Konfiguration, bei Bestastung erscheint es etwas härter. Brücke und verlängertes Mark ohne makroskopischen Befund.

*Mikroskopische Beschreibung. Lecithinoidfärbungen nach Weigert-Schaffer und Spielmeier. Frontalis I. praecentralis:* Die Marksubstanz ist kaum heller als normal, die Markstrahlen bestehen aber aus nur wenigen Fasern und erreichen die V., selten die VI. Schicht. Die Rinde kann demzufolge als fast marklos angesehen werden, man sieht überhaupt keine supraradiäre Faserung, aus den zonalen Fasern nur vereinzelte Bruchstücke.

Die Ganglienzellen bieten die blühende lecithinoide Phase der *Schafferschen* Zelldegeneration dar, wodurch die Zeichnung der Cytoarchitektonik sehr schön zur Geltung kommt. Zahlenmäßig sind die Zellen vollkommen erhalten. Die die geblähten Ganglienzellen erfüllenden Körnchen zeigen zu Hämatoxylin eine ausgezeichnete Affinität. Die lecithinoiden Körnchen sind feiner oder größer, im letzteren Falle neigen sie zu polygonalen Formen. In den Zellen der II. und teilweise der IV. Schicht finden sich vorwiegend gröbere Schollen, in den großen Pyramidenzellen und vornehmlich in deren ballonförmig angeschwollenen basalen Dendriten mehr feine Körnchen, doch gibt es auch sehr oft Ausnahmen. Es können vereinzelt auch solche geblähte Nervenzellen beobachtet werden, die entweder überhaupt keine Körnchen oder nur sehr wenig von diesen enthalten. Außer Nervenzellen finden sich Lecithinoidkörnchen nur um die Oligodendroglia und *Hortega*-Gliakerne herum, aber auch hier selten und stets in geringer Menge. In den Hirnhäuten und im Gefäßendothel sind nirgends prälipide Körner sichtbar.

*Frontalis II. polaris:* Die weiße Substanz kann auch hier nahezu als normal bezeichnet werden, während die supraradiäre und zonale Etage der Rinde fast marklos sind. Die Ganglienzellen verhalten sich ähnlich wie in der oben erwähnten Region.

*Centralis anterior und posterior:* An Markfasern ist die Rinde etwas reicher, als die zwei vorherigen Gebiete. Die supraradiäre und zonale Faserung ist aber auch hier auffallend arm an Fasern, die Fasern sind außerordentlich dünn. Das Bild des Zelldegenerationsprozesses stimmt mit den oben erwähnten überein. Die Körnelung der *Betz*schen Riesenpyramiden ist sehr fein, staubförmig. Eine doppelkernige Zelle in der III. Schicht.

*Temporalis I. und Occipitalis lateralis* gleichen in Bezug auf Markfasern, wie auch auf den Zellprozeß den schon beschriebenen Regionen.

*Area striata* ist von normaler Ausdehnung, überschreitet die Lippen der Fissura calcarina nur einige Millimeter. Sie ist gegen die *Parastriata* haarscharf abgegrenzt; letztere endet auch plötzlich gegen die *Peristriata*formation. Die Verhältnisse der Markfasern entsprechen den Beschriebenen. An Stelle des Gennarischen Streifens sind nur verstreute feine Fasern zu sehen. Die charakteristische Architektonik erscheint durch die Zelldegeneration auch hier gut gezeichnet. Es ist bemerkenswert, daß die granulären Schichten eine viel gröbere Körnelung aufweisen, als die Zellen der III. Schicht, und noch gröbere als die Riesenzellen der V. Schicht. Von diesen sind in einem Präparat zwei doppelkernige Exemplare zu sehen.

Das *Ammonshorn* zeigt keine Abweichungen von den übrigen Teilen der Rinde. Die Körner der Zellen im *Sommerschen* Sektor und im Endblatt ließen sich schlecht färben, die kleinen Zellen der *Fascia dentata* bleiben fast ungefärbt. Diese Verschiedenheiten in der Färbung sind allem Anzeichen nach auf die Unzulänglichkeit der Chromierung zurückzuführen, wie man das auch an anderen tiefliegenden Stellen des Gehirns beobachten kann (Insel, Putamen usw.).

*Putamen und Caudatum:* Sowohl die kleinen, wie auch die großen Zellen sind vollzählig erhalten, sind von feinen Körnchen erfüllt, deren Färbung nur mit starker Nachchromierung gelingt. Der diffuse Markplexus beider Kerne, wie auch die striofugalen Bündel färben sich tadellos.

*Pallidum:* Die Zellen sind mit intensiv gefärbten Körnern mittlerer Größe vollgepfropft, so daß die Farbe der Zellen fast eintönig bläulichschwarz ist. Die pallidäre Faserung ist vollkommen intakt.

*Thalamus:* Unter sämtlichen Thalamuskernen springt der N. centralis durch seine dunkle Färbung schon makroskopisch stark ins Auge. Die gedrängten Zellen von großem Typ sind von prälipoiden Körnern dicht erfüllt und stechen von den kleinen Zellen des dorsalen und medialen Kernes, wie auch von den zwar gleich großen, doch zerstreutliegenden Elementen des lateralen Kernes deutlich ab. Die Markfaserung der einzelnen Thalamuskerne nimmt im Vergleich zu dem Normalen verschieden ab. Der N. medialis ist fast marklos, wenige Markfasern enthält der N. anterior seu dorsalis magnus; im Gebiet beider Kerne sieht man auch zerfallende Fasern. Der Markgehalt des N. centralis und lateralis steht zu dem Normalen bedeutend näher. Die Einstrahlung des Lemniscus hat sich gut gefärbt; etwas blasser die Lamina medullaris externa. Auffallend hell ist der vom Pulvinar lateral-liegende retrolenticuläre Teil der inneren Kapsel.

*Corpus geniculatum laterale:* Die Markstrahlung des basalen Randes ist normal, dagegen hat sich der innere Plexus gelichtet, auch die Zellen erscheinen an der Zahl vermindert. Das *Wernickesche Feld* ist etwas heller als normal. Das Corpus geniculatum mediale erscheint hinsichtlich des Markgehaltes sowie der Zahl der Zellen intakt.

Die *subthalamischen* bzw. mesencephalischen Zentren, also der N. ruber, Corpus Luysi, Substantia nigra zeigen die Phase der floriden Fällung, ihr Markgeflecht ist normal. Auch in den *pontinen* und *Oblongata*-Kernen sind die Ganglienzellen mit Degenerationskörnern dicht gefüllt. Die Zellen der motorischen Hirnnervkerne zeigen sehr starke Schwellung, aber sie sind von den Körnern nicht ganz bedeckt, besonders bleibt der den Kern umgebende Plasmateil frei. Es stimmt also das Bild mit jenem der Vorderhornzellen vollkommen überein. Im Hauptkerne des Oculomotorius eine doppelkernige Zelle.

*Kleinhirn:* Sämtliche neuronalen Elemente der Rinde, sowie die Dendriten der *Purkinje*-Zellen sind gebläht und mit prälipoiden Körnern beladen. Bemerkenswert ist, daß im Gegensatz zu den größeren Körnern der Stern- und Korbzellen in den *Purkinje*-Zellen und ihren aufgetriebenen Dendriten auffallend feine Körnchen vorkommen. Interessant ist auch der große quantitative Unterschied zwischen Flocculus und übrigen Rindengebieten bezüglich des Verhaltens der Körnerschicht. Nämlich die Körnelung des Granulosums erscheint im Flocculus viel dichter, als in den Hemisphären oder im Wurm. Der Unterschied kommt vielleicht daher, daß die unter dem *Tay-Sachsschen* Prozeß früh degenerierende Körnerschicht in extraflocculären Gebieten schon bemerklich gelitten hat, während sie im Flocculus selbst noch gut erhalten ist.

*Rückenmark:* Faseranatomische Veränderungen sind nicht zu beobachten, auch die Pyramidenbahnen sind völlig intakt. Die großen Vorderhornzellen enthalten feine hämatoxylinaffine Körnchen, die das Plasma um den Kern herum freilassen. Etwas dichter ist die Körnelung der Hinterhornzellen.

*Scharlach- und Sudanfärbungen. Frontalis I.:* Scharlachaffine Abbauprodukte befinden sich in der Rinde nur in geringen Mengen, mit schwacher Vergrößerung entgehen sie der Beobachtung. Im Inneren der Ganglienzellen gelingt es keine scharlachaffinen Substanzen nachzuweisen. In der zonalen Schicht sehen wir hier und da Fettkörnchenzellen um kleine, dunkelgefärbte Gliakerne herum. Von der II. Schicht abwärts zeigen sich feine scharlachaffine Körnchen neben vereinzelt Oligodendro- und *Hortega*-Gliakernen, aber nur perineuronal oder perivascular. Die Fettkörnchen bilden niemals größere Haufen und sie schwellen die Gliazellen kaum oder überhaupt nicht an. In den tieferen Schichten finden sich Satellitzellen mit geschwollenem Körper, aber nur mit einigen neutralen, hier und da auch hämatoxylinaffinen Körnern. Zur Ausbildung von gereiften Körnchenzellen kam der Prozeß in der Großhirnrinde noch nicht, auch um die Gefäße herum sind nur einzelne Exemplare sichtbar. In größerer Zahl kommen Fettkörnchenzellen um die Gefäße der Marksubstanz herum vor, massenhafte perivascularäre Infiltrate bilden sie aber auch hier nicht.

*Centralis anterior und posterior:* Im wesentlichen gleiches Bild. Neben den großen Pyramidenzellen sind manchmal 2—4 Satelliten (Ogl- und Hgl-Zellen gemischt) zu sehen, deren geschwollenes Plasma sich mit Scharlach diffus hellorange färbt, außerdem enthält es aber auch lebhaft rote Fettkörnchen. Um die Betzischen Zellen herum sind fettbeladene Satelliten kaum zu beobachten.

*Temporalis I. und Occipitalis lateralis:* Der fettige Abbau ist etwas fortgeschrittener. Im Zonale kommen fettkörnige Gliazellen in größerer Zahl vor, auch gereifte Körnchenzellen finden sich nicht selten in den perivaskulären Lymphräumen.

Das *Ammonshorn* stimmt im Wesentlichen mit den übrigen Rindengebieten überein. Im Subiculum, sowie in der Fascia dentata kann man Ogl-Zellen mit geblähtem, hellorgane gefärbtem Plasma und mit einigen intensiv roten Körnchen in ziemlich großer Zahl beobachten.

*Calcarinarinde* gleicht den vorher erwähnten.

*Putamen und Caudatum* zeigen im Scharlachpräparat dasselbe Bild des Abbaus wie die Hirnrinde.

Im *Pallidum* sind fetthaltige Zellen nur perivaskulär zu finden. Zwischen den striofugalen Fasern sehen wir zerstreute feine Fetttröpfchen. Die subpallidäre Faserung (ansa lenticularis) ebenso wie das Corpus hypothalamicum sind fettfrei.

*Thalamus:* Im Gebiete des N. anterior, N. medialis und N. semilunaris finden sich sehr viele Fettkörnchenzellen, die teils rundlich, teils unregelmäßig geformt sind. Sie bilden häufig kleinere Haufen, welche manchmal auch aus 4—8 Zellen bestehen. Der N. lateralis ist mit Fetttröpfchen und Körnchenzellen besät, was zum Teil wahrscheinlich durch die massenhafte Degeneration der thalamo-corticalen Faserung bedingt ist. Auffallende Erscheinung ist die fast völlige Fettlosigkeit des N. centralis Luysi. Auch die Menge des perivaskulären Fettes ist hier sehr gering. Die Laminae medullaris thalami zeigen keine Verfettung. Dagegen ist die innere Kapsel, besonders in der Nähe des Thalamus, von freiliegenden Fettkörnchen und Fetttröpfchen reichlich erfüllt; es ist nur ein geringer Teil der Körnchen an Gliazellen gebunden. Aus diesem fettig degenerierten Feld ziehen von Fetttröpfchen bezeichnete Streifen gegen den lateralen Thalamuskern (thalamocorticale Fasern). Caudalwärts nimmt die Intensität der Degeneration ab, aber auch der Pedunculus zeigt noch beträchtliche Verfettung. Die die innere Kapsel durchquerenden pallidären Fasern sind völlig intakt und heben sich von den degenerierten Fasern lebhaft ab.

Das *Corpus geniculatum laterale* stimmt in Hinsicht des fettigen Abbaus mit dem N. anterior thalami überein. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um ein Summationsbild und die Verfettung kann größtenteils auf das Konto der beginnenden Degeneration der geniculo-corticalen Faserung geschrieben werden.

*Mesencephalon:* An den subependymalen Gefäßen hie und da Fettkörnchenzellen. Unter den grauen Zentren sind nur in der Zone reticulata substantiae nigrae mit Fett beladene Körnchenzellen in größerer Zahl vorzufinden; die Zona compacta wie auch der N. ruber zeigen fast keine Verfettung. Das Areal der Pyramidenbahnen, noch mehr das der cortico-pontinen Fasern enthalten zahlreiche, von zerfallenen Markfasern entstammende freie Fetttröpfchen, zum Teil aber auch gereifte Körnchenzellen. Die tegmentale Faserung ist vollkommen normal.

Das *Ponsgrau* bietet das Bild eines fortgeschrittenen fettigen Abbaus dar, die Querfaserung der Brücke ist aber fast frei von Fett. Mäßige Verfettung zeigt sich in den Pyramidenbündeln. Unter den pontobulbären grauen Zentren ist der N. arcuatus insofern erwähnenswert, als hier die Intensität des Prozesses dieselbe ist wie im Ponsgrau. Sonst sieht man sowohl in der Pons, wie auch in der Oblongata nur perivaskuläres Fett von sehr geringer Menge.

*Kleinhirn:* Die weiße Substanz ist fast fettfrei, auch um die Gefäße herum sind von Fett erfüllte Elemente nur selten zu finden. In der Kleinhirnrinde sehen

wir sudanaffine Körnchen an Ogl- in geringerem Grade auch an Hgl-Zellen gebunden. Die manchmal stark beladenen Zellen können im Moleculare herdförmige Verdichtungen aufweisen. Die Fettsubstanz der Gliazellen färbt sich von hellorange bis dunkelrot. In der Schicht der *Purkinje*-Zellen und unterhalb dieser sind runde Elemente in großer Zahl zu sehen, welche sich diffus oder körnig färben, ihr Farbton ist orange und nur selten dunkler. Gleiche Zellen finden sich auch im tieferen Granulosum. Im Gebiete der Kleinhirnerne sehen wir nur perivaskuläre Fettstoffe.

Im Rückenmark zeigen sich Fettkörnchen nur im Areal der Seiten- und vorderen Pyramiden; auffallend ist aber deren geringe Menge im Vergleich zu den oberen Segmenten.

*Toluidin-, Hämatoxylin-, Eosin- und van Giesonpräparate:* In der ganzen Rinde zeigen die Ganglienzellen das charakteristische Bild des *Schafferschen* Zellprozesses: ballonartig aufgeblähten Zellkörper, netzartige oder wabig-körnige Plasmastruktur, apikal verdrängten Kern, um den Kern herum häufig einen kompakteren Plasmaanteil, manchmal gut erhaltene perinucleäre Trigoids substanz. Stellenweise, wie z. B. im hinteren Drittel der I. Frontalwindung, sehen wir auch Pyramidenzellen von fast normalem Aussehen, aber mit lokalbauchiger Auftreibung des basalen Dendrits; ein andermal fehlt auch diese, dann erscheint die Zelle ganz normal. Die perinucleäre Trigoids substanz ist besonders bei den großen Pyramiden der vorderen Zentralwindung gut konserviert. Noch weniger sind die großen multipolaren Zellen der pontobulbären motorischen Kerne, gleichwie der Vorderhörner lädiert. Die Spongio plasmastruktur ist hier auch in den mäßig geblähten und mit Prälipoid beladenen Teil des Zellkörpers zwar erweitert, aber gut erkennbar; das Perikaryon zeigt sich auffallend verschont. Neuronophagische Erscheinungen und zerfallende Nervenzellen sind nur im Thalamus und selten auch in der Hirnrinde zu beobachten.

Seitens der Makroglia ist irgendwelche Reaktion so gut wie gar nicht festzustellen. Wir sehen keine Spur der bekannten Monstregliabildung, ebenso können wir eine Faservermehrung mit Hilfe entsprechender Methoden nicht nachweisen. Mäßig aufgedunsene faserige Gliazellen sind noch am ehesten in der zonalen Schicht wie auch in dem Mark zu finden.

Die *Meningen* und die *Gefäße* sind von jeder entzündlich-infiltrativen Erscheinung vollkommen frei. Auch Gefäßwandveränderungen sind nicht festzustellen; wir sehen nur die Erweiterung der Gefäßlymphräume an Stellen, wo gliogene Körnchenzellen, bzw. in Paraffinschnitten Gitterzellen, eine größere Ansammlung erreichen (an einzelnen Stellen der weißen Substanz).

*Fibrillenbilder nach Bielschowsky und Cajal.* Unter den einzelnen Regionen der Großhirnrinde zeigt sich im Fibrillenbild kein nennenswerter Unterschied. Die extracellulären Fibrillen sind zweifelsohne vermindert, doch bilden sie noch einen ziemlich dichten Plexus. Im Inneren der Zellen sehen wir nur im apikalen Teil und in den Dendriten scharf imprägnierte Fibrillen; in den geblähten Zellteilen, ebenso wie in den ballonförmigen Basalfortsätzen erscheint nur das größere Außennetz unversehrt, während im geschwollenen Plasma ein sehr feinkörnig imprägniertes Innennetz oder häufiger ein staubartiger Fibrillendetritus zu beobachten ist. Der Körper der *Betz*schen Riesenpyramidenzellen ist manchmal durch einzelne derbere Fibrillenzüge auf mehrere kleine Teile zerlegt, welche nicht selten mit tiefen Einschnürungen voneinander getrennt sind. In der III. Schicht finden sich solche Zellen, deren Zelleib nicht aufgetrieben, vielmehr geschrumpft ist, dagegen der basale Dendrit die typische, lokale Blähung zeigt. Die Lateraldendriten und der Apikalfortsatz selbst beweisen entweder keine oder nur spindelförmige Schwellungen geringen Grades auf. Monstregliazellen sind auch an den Fibrillenbildern nicht zu finden. In der weißen Substanz sieht man ganz mäßig gedunsene Makrogliazellen.

An den übrigen Stellen des Zentralnervensystems ist die fibrilläre Struktur der großen motorischen Ganglienzellen (der pontobulbären und Vorderhornzellen) gut erhalten. Dagegen ist in den Zellen von kleinem Typ, besonders im Ponsgrau, im N. arcuatus, in der Olive usw. nur eine staubförmige Substanz zu bemerken.

Zu obigen Befunden möchten wir noch einen Detail in bezug auf die Ponszellen hinzufügen. Diese bieten eine fortgeschrittene Phase der *Schafferschen* Degeneration, dementsprechend ist das Innennetz der Zellen ganz dekomponiert und bildet einen feinkörnigen Detritus. Die auffallendste Veränderung ist aber, daß die Mitte vieler Zellen der Ponsganglien von einem kugeligen, inklusionsartigen Gebilde eingenommen ist, welche ebenso groß, manchmal aber größer als der Kern ist und sich mit Silber rötlichbraun bis schwarz färbt. Mit diesen Ablagerungskugeln, sowie mit den begleitenden Zellveränderungen werden wir uns später zusammenfassend beschäftigen.

Im *Kleinhirn* weisen die Körnerchicht und der Plexus intragranularis eine ganz mäßige Lichtung auf. Die *Purkinje*-Zellen sind im allgemeinen gut erhalten, einzelne Exemplare sind aber zugrundegegangen; an diesen Stellen ist auch die sonst kaum vorhandene Gliose und die Proliferation der *Bergmannschen* Kerne stärker. Das Molekulare verschmälerte sich nicht, die Zahl der Korb- und Sternzellen ist jedoch vermindert. Die dominierende Veränderung der Kleinhirnrinde ist die kolossale Blähung des Körpers, noch mehr der Dendriten der *Purkinje*-Zellen. Die Dendritenanschwellungen können in zwei Formen, namentlich als diffuse Verdickungen, häufiger aber als ganz bizarre, lokale Blähungen auftreten. Ebenso das gröbere corticale Fibrillenwerk, wie das feinere polygonale Innennetz der Zellen und Dendriten sind auffallend gut erhalten. In den lokalgeblähten Dendriten finden sich nicht selten mächtige, zumeist scharf konturierte, argentophile Kugeln, welche wir im Körper der *Purkinje*-Zellen vergebens suchen. Sehr häufig sind torpedoförmige Axonschwellungen, besonders als Trajektschwellungen, zu beobachten, die teils der homogenen argentophilen Nodosität, teils der hellen, strukturierten Nodosität *Schaffers* entsprechen. Abgesehen von diesen lokalen Auftreibungen fällt die Stämmigkeit der *Purkinje*-Axone ins Auge. Zwei weitere, allgemein vorhandene Erscheinungen seitens des Axons sind die Neigung zum anomalen Verlauf und die ungewöhnlich große Zahl der Kollateralen. Letztere zeigt sich nicht nur in Verbindung mit Torpedos, sondern auch bei Axonen von normalem Aussehen. Die einzelnen Kollateralen können nahe zu ihrem Ursprung wieder verästeln, diese sekundären Kollateralen werden zu tangentielle Fasern und entweder verlieren sich zwischen den Korbfaserkollateralen oder endigen mit den bekannten Ringelchen an den Hauptdendriten der *Purkinje*-Zellen. Die einfachste Form des anomalen Verlaufs des Achsenzylinders ist, wenn der Axon aus der Zellbasis seitwärts entspringend, einen breiten Bogen beschreibt und sich nur nachher ins Mark versenkt. Ein andermal geht der Axon vom lateralen, ja sogar vom apikalen Teil des Zellkörpers aus und gibt nach einem kurzen horizontalen Verlauf rechts und links wieder horizontallaufende Seitenäste, welche manchmal weit verfolgbare tangentielle Fasern bilden. Eine weitere Form der Achsenzylinderanomalien entsteht dadurch, daß der Axon nicht aus dem Zelleib, sondern aus einem Hauptdendrit bzw. aus einem solchen Fortsatz entspringt, der teils den Axon gibt, teils aber eine Verästelung von zweifellos dendritischem Charakter ist. Letztgenannte Ursprungsanomalie kommt besonders bei den heterotopen Zellen vor und nur einmal haben wir bei einer normalliegenden Zelle beobachtet, wo aber auch die Entwicklung der Dendriten ganz desorientiert war. Heterotope *Purkinje*-Zellen sind nicht selten, doppelkernige fehlen aber völlig. In den übrigen Zellen der Kleinhirnrinde sehen wir keine Spuren eines Fibrillenreticulums, auch in den großen *Golgi*-Zellen nicht, welche sich durch ihren staubartig imprägnierten Plasma von den *Purkinje*-Zellen scharf abheben.

Den schwersten Defekt der Fibrillotektonik bildet der hochgradige Ausfall der tangentialen und Korbfasern. Auch die erhaltenen Fasern stammen größtenteils aus den *Purkinje*-Kollateralen. Die Kletterfasern sind an den meisten *Purkinje*-Dendriten noch aufzufinden, sie sind jedoch atrophisch verdünnt und zeigen einen zickzackigen, geschlängelten Verlauf, mit der Neigung, sich von den Dendriten zu emanzipieren. Die Moosfasern haben mit ihren charakteristischen Endkörperchen nur wenig gelitten, die fibrilläre Struktur letzterer ist gut erkennbar. Neben ganz normalen Moosfaserendigungen sieht man in großer Zahl Exemplare mit den Zeichen beginnender Atrophie; gröbere Veränderungen fehlen aber völlig (Abb. 2).

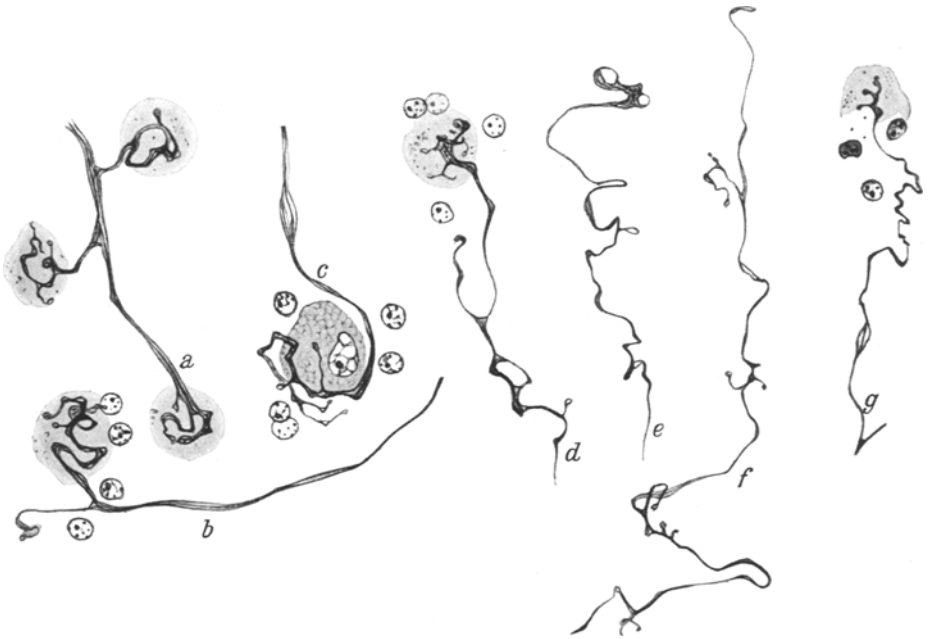


Abb. 2. Atrophische Veränderungen der Moosfaserendigungen. a, b, c annähernd normale Moosfaserendigungen vom Fall 1; bei c umfaßt die Moosfaser eine stark geblähte Golgi-Zelle. d und e Moosfasern mit beginnender Atrophie vom Fall 2. f und g schwer atrophische Moosfasern vom Fall 3. *Cajalsches* Hydrochinon-Silberpräparat.

Die Ganglienzellen des Dentatus sind zahlenmäßig verschont, aber stark gebläht und aus dem Fibrillennetz sehen wir nur die corticalen und perinucleären Fibrillen erhalten. Der extrem verlagerte Kern sitzt an jenem Pol der Zelle, aus welchem auch die Dendriten ihren Ursprung nehmen. Sowohl diese, wie auch der Axon zeigen nur selten kleine, spindelförmige Auftreibungen. In auffallend großer Zahl können wir mächtige kugelige oder langgestreckte Anschwellungen an den zu den Dentatumzellen verlaufenden *Purkinje*-Fasern beobachten.

*Faserpathologische Verhältnisse* (*Kultschitzky-Wolters*). Zwecks fasersystematischer Untersuchung haben wir die ganze linke Hemisphäre in Frontalschnitten nach *Kultschitzky-Wolters* bearbeitet. Eben solche Frontal- bzw. Querschnitte wurden aus dem oberen Drittel der Pons und aus dem mittleren Drittel der Cerebellooblongata angefertigt. Es war aus diesen Präparaten vor allem festzustellen, daß das Zentralnervensystem im großen und ganzen gut myelinisiert ist und sich auf eine Entwicklungshemmung hinweisende Markdefekte nicht zeigen (Abb. 3).

Die erwähnenswerten faseranatomischen Abweichungen möchten wir im Folgenden zusammenfassen.

Das Opticussystem, welches in seinem peripheren Abschnitt vollkommen intakt ist und auch an den Fettpräparaten nur hie und da einige perivaskuläre Körnchenzellen aufweist, hat in seinem zentralen Teil deutlich gelitten. Der charakteristische, geschichtete Bau des äußeren Kniehöckers ist kaum zu erkennen, das *Wernickesche Feld* ist ausgesprochen gelichtet. Unter dem Mikroskop sieht man, daß während sich die Markfaserung des ventralen Randes ganz gut färbt (eintretende Opticusfasern), sich der innere Plexus des Zentrums stark vermindert

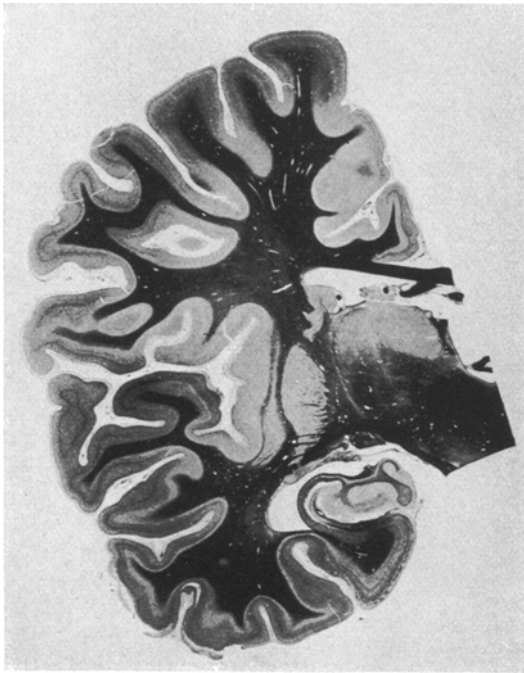


Abb. 3. Markscheidenpräparat vom Fall 1. Frontalschnitt in der Höhe des hinteren Drittels des Thalamus.

hat und die lamelläre Struktur hier eigentlich durch die lipoide Einlagerung der Zellen bedingt ist. Die gelichtete Sehstrahlung ist von dem Meditullium gegen das Hinterhorn des Seitenventrikels gut zu verfolgen und hebt sich im Occipitallappen vom tadellos gefärbten Tapetum scharf ab. Innerhalb der Sehstrahlung erscheint das Stratum sagittale internum dunkler, als das Stratum sagittale externum. Es ist ja bekannt, daß unter normalen Verhältnissen der corticomotorische Teil der Sehstrahlung bedeutend heller ist, als der geniculocorticale Teil, welcher letzterer in bezug der Färbungsintensität kaum hinter dem Tapetum zurückbleibt (Abb. 4).

Der hintere Kapselschenkel ist im Vergleich zu dem vorderen aufgehellte, welcher auf Grund eines Vergleichs mit den Fettpräparaten in geringerem Teil auf die Degeneration der Pyramidenbahnen, in größerem Teil auf der die corticopontinen und thalamocorticalen Fasern zurückzuführen ist.



Die lateralen und zentralen Thalamuskern unterscheiden sich vom Normalen nur wenig. Im Gebiete des N. anterior, medialis und des Pulvinar ist aber der Markmangel ausgesprochen.

Eine auf die ganze Hemisphäre verbreitete Erscheinung ist die auffallend scharfe Abgrenzung der Mark- und Rindensubstanz, welche in zwei Tatsachen ihre Erklärung findet. Die eine ist der schon beschriebene hochgradige Markmangel der Rinde, die andere ist die fast vollkommene Intaktheit der Marksubstanz mit Einschluß der subcorticalen Faserung.

Außer den obenerwähnten ergibt die faseranatomische Untersuchung keine pathologische Veränderung im Zentralnervensystem. Es ist hervorzuheben, daß

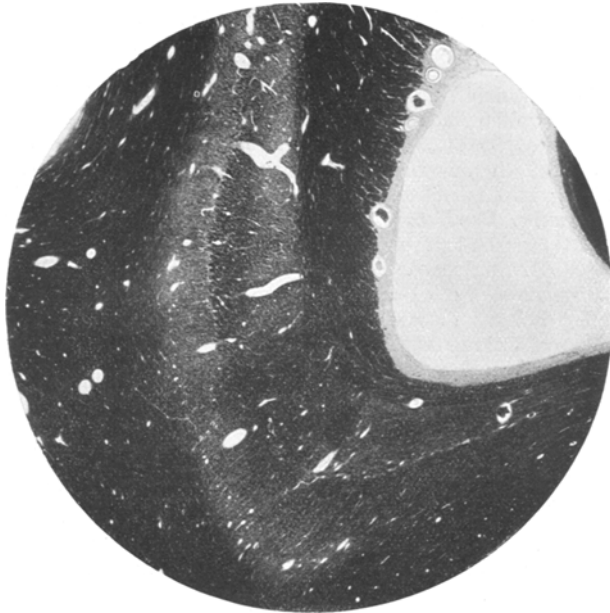


Abb. 4. Frontalschnitt durch die Sehstrahlung des Falles 1. Das Tapetum und das Stratum sagittale internum sind völlig normal, das Stratum sagittale externum mäßig gelichtet. Markscheidenbild.

die phyloontogenetisch spätreifenden Bahnen, so die kurzen und langen Assoziationssysteme der Hemisphären, die pontocerebellare Faserung und praktisch auch die Pyramidenbahnen (siehe die Oblongata und das Rückenmark) keine namhafte Abweichung aufweisen. Abnorm verlaufende Faserbündeln, ebenso Heterotopien sind nicht zu beobachten.

*Fall 2. Sektionsbefund:* Schädel etwas größer, Schädelknochen nicht verdickt. Das Schädeldach ist mit der Dura fest verwachsen, die weichen Hirnhäute sind dünn und anämisch. Die Gehirnsubstanz fühlt sich ziemlich konsistent an. Herz und Herzbeutel zeigen keine Veränderung. Hypostatische, teils disseminierte Bronchopneumonie der unteren Lappen beider Lungen. Schleimhaut der Speiseröhre und des Magens ist blaß, jene des Dünn- und Dickdarms ist atrophisch. Mesenteriale Lymphknötchen sind linsengroß, ihre Schnittfläche ist normal. Die Milz ist wenig vergrößert; Gewicht 30 g, Konsistenz und Schnittfläche sind völlig normal. Die Leber ist sehr groß mit enger Kapsel und mit abgerundeten Rändern, Gewicht

420 g, die Schnittfläche homogen gelb, die lobuläre Zeichnung ist verwachsen. (Steatosis hepatis). Die Nieren sind von normaler Größe, Gewicht 45—45 g, die Struktur der Mark- und Rindensubstanz ist gut erkennbar. Nebennieren und Pankreas o. B.

*Mikroskopische Untersuchung der inneren Organe mit besonderer Berücksichtigung lipoider Einlagerungen.* Milz: Bei Scharlach- bzw. Sudanfärbung kann man in den Follikelzentren einige mit orangeroten Fettkörnchen beladene Zellen beobachten, sonst ist die Milzpulpa vollkommen fettfrei. An *Spielmeyerschen* und *Smith-Dietrichschen* Präparaten finden wir keine Spuren der für die *Niemann-Picksche* Erkrankung charakteristische Lipoideinlagerungen. In den Trabekeln kommen sehr selten mit hämatoxylinaffinen Körnchen dicht gefüllte, abgerundete Zellen vor, welche bei schwacher Vergrößerung als intensivblaue Punkte erscheinen und mit größter Wahrscheinlichkeit sympathischen Ganglienzellen entsprechen. Die Hämatoxylineosin und *van Gieson*-Präparate zeigen nichts Pathologisches.

*Leber:* Die Lecithinoidfärbungen nach *Weigert-Schaffer*, *Smith-Dietrich* und *Spielmeyer* zeigen vollkommen negatives Bild, eine hämatoxyline Körnelung kann nirgends beobachtet werden. In dem Bindegewebsstroma sind die gleichen gekörnten Zellen, jedoch außerordentlich selten, aufzufinden wie in der Milz. Bei Scharlachfärbung ist das mikroskopische Bild ganz von den lebhaftroten Fetttropfchen beherrscht. Das Fett tritt in ausgesprochen groben Tropfen und Kugeln auf, feinere Fettkörnchen kann man nur in den peripheren Zellen der Lobuli beobachten. Um die Zentralvenen liegen die Fettkügelchen dicht nebeneinander, gegen die Peripherie sind die Leberzellbalken deutlicher zu erkennen. Die Kerne der Drüsenzellen haben im allgemeinen normale Struktur; es fehlen degenerative, namentlich karyorhektische Erscheinungen.

Die mediastinalen und mesenterialen *Lymphdrüsen* zeigen weder an den Fett-, noch an den Lipoidpräparaten pathologische Veränderungen.

*Pankreas:* Bei den Hämatoxylinlackfärbungen zeigen sich die exokrinen, sowie die endokrinen Drüsenzellen frei von Lecithinoidstoffen. In großer Zahl kommen Nervenfaserbündel vor, welche größtenteils aus marklosen, im kleineren Teil aber aus markhaltigen Fasern bestehen. Auch sympathische Mikroganglien sind häufig, deren Zellen durch ihre intensivblaue Körnelung schon mit schwacher Vergrößerung ins Auge springen. Scharlachfärbung gibt ein praktisch negatives Resultat; nur mit Immersionsvergrößerung gelingt es, sehr feine Körnchen im Innern der Parenchymzellen aufzufinden.

*Nebenniere:* Die Zellen der Nebennierenrinde enthalten große Mengen von mit Sudan und Scharlachrot gut färbbaren Fetttropfchen und Fettsäurekrystallen, was aber ein normaler Befund ist. In der Marksubstanz sind neutrale Fette nicht nachweisbar. An *Spielmeyer*-Präparaten sehen wir weder in der Rinde, noch im Mark hämatoxylinaffine, also lecithinoide Produkte. Die zwischen den Chromaffinzellen zerstreuten sympathischen Ganglienzellen zeigen dagegen das typische Bild der *Schafferschen* lecithinoiden Körnelung. Ähnliche Zellen sind in der Rinde nicht zu beobachten.

Im *Nieren*-Parenchym erweisen sich das Glomerulusendothel und die *Bowmansche* Kapsel in bezug auf die hämatoxylinaffinen Lipide als vollkommen negativ. Die Epithelzellen der gewundenen Kanälchen und des aufsteigenden Schenkels der *Henleschen* Schleifen sind nicht selten mit schwarzen Körnchen besät. Die Körnchen, welche den basalen Teil der Zellen einnehmen, sind in den *Henleschen* Schleifen sehr fein und treten in ganz geringer Menge auf; in den gewundenen Kanälchen sehen wir feine etwas massenhaftere und gröbere Körnelung. Die geraden Harnkanälchen sind vollkommen körnchenfrei. Die Scharlachrotfärbung zeigt ein gleiches Bild; die *Henleschen* Schleifen sind aber mit Fettkörnchen etwas dichter bestreut und eine mäßige Fettkörnelung zeigt sich auch in den geraden Harnkanälchen.

In den *Lungen* bietet die Lecithinoidfärbung ein vollkommen negatives Bild dar. Bei Scharlachfärbung sehen wir in den bronchopneumonischen Herden verfettete polymorphkernige Leukocyten. In der Nähe der Herde sind die adventitiellen Lymphräume mit fetthaltigen Zellen infiltriert.

Der *Herzmuskel* zeigt sich größtenteils unversehrt; in einzelnen Bündeln kann man aber mit Eisenhämatoxylin schwarzgefärbte, feine Körnchen beobachten. In dem Herzbeutel, wie auch in dem mit den Gefäßen eindringenden Bindegewebe finden sich markhaltige und marklose Nervenfasern und mit lecithinoiden Körnchen gefüllte sympathische Ganglienzellen. Das Scharlachrotbild zeigt eine in Flecken auftretende Verfettung der Herzmuskel.

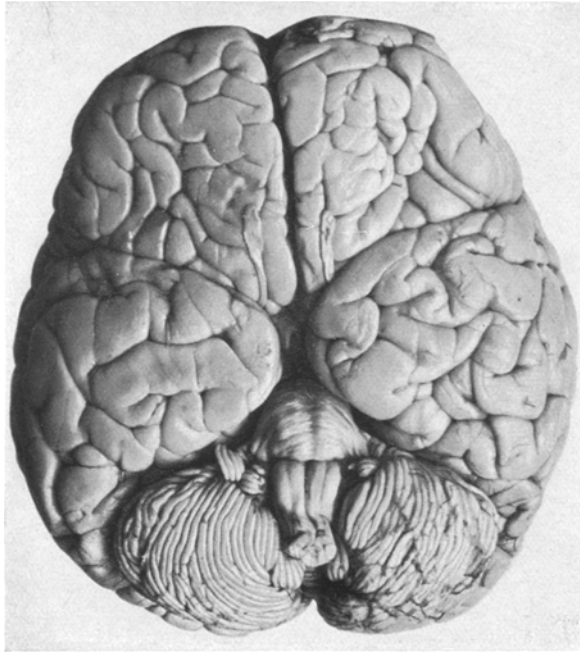


Abb. 5. Basalansicht des Gehirns vom Fall 2. Auffallend reichliche Furchenbildung beiderseitiger Orbitalgegenden.

*Nervensystem. Makroskopische Beschreibung:* Gewicht des Gehirns 1300 g, des Rhombencephalons 119 g, was 9,3% des Gesamtgewichts ausmacht. Außer dem großen Gewicht ist die stellenweise sehr wechselnde Konsistenz der Gehirns substanz am auffallendsten. Sehr weich fühlt sich der frontale Pol an, besonders seitwärts, wie auch der Occipitallappen und zwar hauptsächlich der Cuneus und der laterale Teil des hinteren Pols. Weniger weich sind die orbitale Gegend und der Gehirnbasis, etwas konsistenter erscheint die laterale Fläche des Temporal lappens und die rechtseitige *Brocasche* Windung. Die mediale Fläche, die parietale Region, die 1. Temporalwindung und das linksseitige Operculum entsprechen ungefähr der normalen Konsistenz. Ausgesprochen hart erscheinen die Zentral-, die hintere Frontal- und Operculargegend, sowie der hintere Drittel der 1. Temporalwindung. Die Marksubstanz ist überall schleimig weich. Kleinhirn, Brücke und verlängertes Mark erscheinen sklerotisch. Die Oberflächenentwicklung ist

auch in diesem Falle durch die auffallend reichliche Gyrifikation und tiefen Furchen charakterisiert (Stenogyrencephalie). Erwähnenswerte Abweichungen kann man nur in den Occipitallappen beobachten. Hier sieht man ein starkes Übergreifen der Fissura calcarina auf die laterale Seite, was rechts sogar  $2\frac{1}{2}$  cm erreicht. Weiterhin die ungewöhnliche Länge, die Tiefe und das starke Klaffen des Sulcus occipitalis transversus, wodurch der polare Teil des Occipitallappens stark operkulisiert erscheint und ein pithekoides Aussehen erhält.

Kleinhirn nicht hypoplastisch, sondern sklerotisch. Die Brücke erscheint auffallend schmal, die Oliven treten gut hervor; beiderseitige, aber schwach entwickelte Fasciculus arcuatus circumolivaris (Abb. 5 u. 6).

*Mikroskopische Beschreibung. Lecithinoidfärbungen nach Weigert-Schaffer. Frontalis I.* Das Mark ist im Vergleich zum ersten Fall aufgehell. Die Markstrahlen

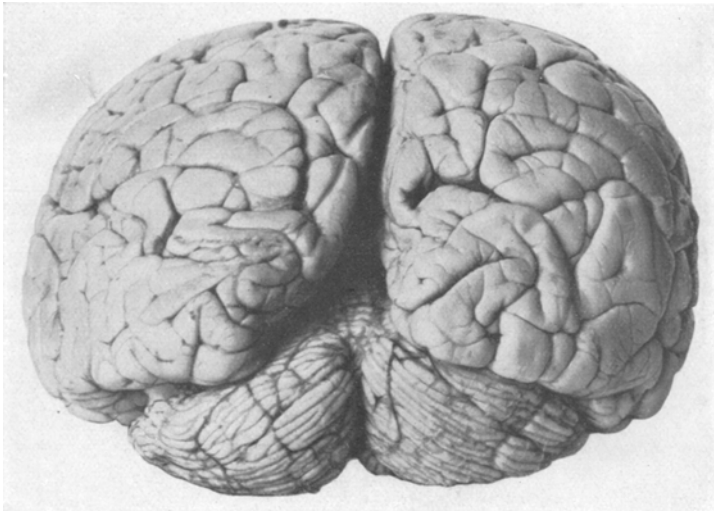


Abb. 6. Ansicht des Gehirns des Falles 2 vom occipitalen Pol aus. Starkes Klaffen des rechtsseitigen Sulcus occipitalis transversus mit deutlicher Oberculisation des hinteren Pols. Weites Übergreifen der rechtsseitigen Fissura calcarina.

fehlen bis auf dürrtige Reste, man sieht nur einzelne dünne Fasern in die untersten Rindenschichten eindringen. Die intraradiäre, supraradiäre und zonale Faserung fehlen so gut wie vollkommen. Die Markfasern zeigen schwere degenerative Veränderungen.

Die Cytotektonik ist durch die Körnelung der lecithinoid-degenerierten Ganglienzellen trotz einer nicht unwesentlichen Verminderung der Zellzahl verhältnismäßig noch gut gezeichnet. Eine ausgesprochene Laminarität ist in dem Zellausfall nicht festzustellen. Stellenweise, so in den Furchentälern, zeigt sich der Degenerationsprozeß deutlich schwerer, ebenda ist häufig auch das Grundgewebe aufgelockert und neigt zur Delamination. Die Ganglienzellen sind stark gebläht und mit tiefblau gefärbten Degenerationskörnern dicht erfüllt. Der basale Dendrit der großen Pyramiden zeigt eine diffus-wulstige oder eine lokalbauchige Auftreibung mit ähnlichen Körnern. Manchmal hat der Körper der zu diesen Dendritblähungen gehörenden Zellen fast normale Konturen, mit ganz wenigen Körnern. Geschwollene Ganglienzellen ohne Körner sind nicht zu beobachten. Auch die

im ersten Fall beschriebenen, spärlich gekörnten Zellen, welche die beginnende Fällung repräsentieren, finden sich hier außerordentlich selten. Eine gelichtete Körnelung können wir hier eher nur bei den zerfallenden Zellen beobachten. Im Gegensatz zu dem ersten Fall sind noch zwei Erscheinungen zu erwähnen; erstens, das nicht seltene Vorkommen solcher Ganglienzellen, welche ihre scharfen Konturen bereits verloren haben und ihre Körnchen ins Gewebe zerstreut wurden. Diese Erscheinung kommt besonders an den Stellen vor, welche die oben erwähnte Delaminationstendenz zeigen. Die zweite bemerkenswerte Veränderung betrifft die Nervenzellen der VI. Rindenschicht und besteht darin, daß die Mitte einzelner Zellen von einem rundlichen, körnchenfreien, mit Säurefuchsin intensiv gefärbten Areal eingenommen ist. Auf Grund von Imprägnationspräparaten konnten wir feststellen, daß es sich hier um das gleiche inklusionsartige Gebilde handelt, wie im Ponsgrau des ersten Falles.

Außerhalb der Ganglienzellen sind Degenerationskörnchen nur in Oligodendrogliazellen, aber auch hier in geringen Mengen, zu beobachten. Die in den unteren Schichten zahlreich vorkommenden Monstregliazellen sind von Lecithinoid fast völlig frei. Es sind zuweilen am Rande des opakmatten Zelleibes einzelne feinere, hämatoxylinaffine Körnchen zu finden. Es ist hervorzuheben, daß die mesodermalen Elemente, Hirnhäute und Gefäße, ebenso wie im ersten Fall, keine Spuren der Degenerationskörnelung zeigen.

*Frontalis polaris* stimmt in bezug auf die Markfaserung wie auch auf den Zelldegenerationsprozeß mit den bei Frontalis I gesagten überein.

*Zentralwindungen:* Wir sehen an der Kuppe beider Windungen gleiche Verhältnisse, wie in den frontalen Regionen. Im Sulcus centralis ist aber das Grundgewebe der von Monstregliazellen besetzten IV. und V. Schicht stark aufgelockert und zeigt ein sehr weitmaschiges, lückenhaftes, stellenweise erweichtes Aussehen. Diese zur Delamination neigende Auflockerungszone verbreitet sich auch auf die hintere Wand der Zentralfurche. Im Gebiete dieser schweren Parenchymzerstörungen sind scharfkonturierte, gut gefärbte Ganglienzellen nur noch in spärlicher Menge anzutreffen; die meisten Zellen erscheinen als unscharf begrenzte, zerfallende Gebilde, deren Körnchenmasse in das freie Gewebe zerstreut wurde. Die extracellulär gewordenen lecithinoiden Körner können solche Mengen erreichen, daß die Rindensubstanz förmlich bestäubt erscheint, die Gefäße bleiben jedoch auch hier völlig frei von Lecithinoidkörnern.

*Temporalis I:* Die Marksubstanz ist, besonders in der subcorticalen Zone, stark aufgeheit. Markstrahlen sind auch in den untersten Schichten der Rinde nicht zu finden, mit anderen Worten ist die Rinde vollkommen marklos.

Die Ganglienzellen der drei oberen Schichten erscheinen zwar ausgesprochen vermindert, aber sie treten durch ihre dunkle Färbung deutlich hervor und liegen in einem unversehrten Grundgewebe. Von der III. Schicht abwärts erscheint die Gewebsstruktur wesentlich verändert; die Ganglienzellen zeigen einen hochgradigen Ausfall und das Gesichtsfeld ist von dicht nebeneinander liegenden hypertrophisch-gemästeten Gliazellen beherrscht. Die innere Körnerschicht, welche unter normalen Verhältnissen sehr gut entwickelt ist, fehlt hier so gut wie vollkommen. Die unteren Schichten neigen hier und da zu leichteren Zerklüftungen.

*Angularis:* Die Cytotektonik ist gut erhalten, ein schwerer Zellausfall zeigt sich nicht. In den Windungstälnern ist aber auch hier eine Auflockerungstendenz zu beobachten. Marksubstanz wie in den frontalen Regionen.

*Calcarinarinde:* Die weiße Substanz zeigt im Parastriatagebiet eine gute Färbung, ist aber um die Fissura calcarina herum auffallend blaß. Im tieferen Mark tritt die Sehstrahlung als ein schlecht gefärbtes Areal hervor.

Was den Zelldegenerationsprozeß betrifft, sind die oberen Schichten (I—III) stellenweise auch die IVc und die V—VI. relativ verschont. Die auffallendste

Veränderung, die sich auf die ganze Calcarinaformation ausbreitet, ist ein die Sublamina IVb entlang ziehender heller Streifen, welcher durch das fast völlige Fehlen der Ganglienzellen und eine starke Vermehrung der mächtig geschwollenen Makrogliazellen verbunden mit einer Delaminationstendenz charakterisiert ist. Im Parastriatagebiet ist eine gleichartige Störung der Rindentektonik nicht zu beobachten; die Auflockerung des Grundgewebes zeigt sich hier nur in der Tiefe der Windungstäler.

*Ammonshorn*: Die homogenetische Rindenpartie weist keine größeren Veränderungen der Tektonik auf; an der Grenze der heterogenetischen Formation beginnt ein Status spongiosus delaminatus, welcher beim Subiculum sein Ende nimmt, aber sich im Gebiet des *Sommerschen* Sektor wieder einstellt.

Die Ganglienzellen des *Putamen*, *Caudatum*, und *Pallidum* zeigen sich stark gebläht und mit Degenerationskörnern vollgepfropft, sonst nichts besonderes.

*Thalamus*: Wie im ersten Falle, fällt auch hier der zentrale Thalamuskern am meisten auf. Die Ganglienzellen dieses Kernes sind ganz gut erhalten und mit hämatoxylinaffinen Körnern vollgepfropft. Zwischen den Ganglienzellen der übrigen Thalamuskern finden sich zahlreiche zerfallende und schlecht gefärbte Exemplare; in diesen Kerngebieten ist auch ein massenhafter Markscheidenzerfall zu beobachten, besonders in der Nähe der inneren Kapsel. Die aus den Ganglienzellen herausgetretenen extracellulären Lecithinoidkörner sind sehr häufig.

Im *äußeren Kniehöcker* ist der Ganglienzellbestand deutlich herabgesunken, aneinem Teil der Zellen sind Zerfalls- bzw. Verflüssigungsphänomene zu erkennen. Die Marklamellen zwischen den Zellschichten, wie auch das *Wernickesche* Feld zeigen eine beträchtliche Faserverarmung.

Von den *subthalamischen* Zentren sind die vegetativen Kerne und zwar besonders der N. supraopticus und der N. paraventricularis erwähnenswert. Die Supraopticuszellen zeigen fast keine Schwellung und auch ihre Körnelung ist eine recht dürrtliche. An den Paraventriculariszellen ist die Schwellung deutlicher erkennbar, dementsprechend begegnet man häufig Zell Exemplaren, welche eine deutliche Schwellung ohne oder nur mit unbedeutenden Spuren der Fällung aufweisen.

Die Ganglienzellen des *Hirnstammes* und des *Rückenmarkes* zeigen die floride Degenerationsphase ohne irgendwelche Besonderheiten.

Die *Kleinhirnrinde* weicht von der im ersten Fall beschriebenen nur in der Hinsicht ab, daß die Körnerschicht der fortgeschrittenen Phase entsprechend in gewissem Grade schon zerstört ist, so daß die lipoidkörnige Überschwemmung dieser Schicht weniger massenhaft ist.

*Scharlachrot- und Sudanpräparate. Frontalis I praecentr.*: Die Ganglienzellen enthalten im allgemeinen keine sudanaffinen Fettkörnchen. Es ist nur mit starker Vergrößerung festzustellen, daß einzelne Zellen außer der großen Menge der hämatoxylinaffinen Körner auch wenige, sich mit Sudan färbende Körner aufweisen. Das Plasma der Monstregliazellen ist von neutralem Fett völlig frei, es färbt sich mit *Ehrlichschem* Säurehämatoxylin opakviolett.

Lebhaft rote Körner sehen wir in den Mikroglia- und Oligodendrogliazellen. Ein Teil der mit Fettstoffen beladenen Zellen sind auf Grund der Kernform, besonders aber der verästelten Konfiguration mit größter Wahrscheinlichkeit als Mikrogliazellen zu betrachten. Ein anderer Teil stammt sicher aus Oligodendrogliazellen; diese sind abgerundete Elemente mit rundlichem dunkelgefärbtem Kern. Von den mit großen Fetttropfen beladenen gereiften Körnerzellen ist nicht mit Sicherheit festzustellen, ob sie von der Mikroglia oder Oligodendroglia entstammen, weil Übergangsformen zu beiden Gliaarten aufzufinden sind. Die II. Schicht und die obere Hälfte der III. zeigen nur spärliche Fettkörnerzellen, mit größerer Zahl kommen sie im Zonale, besonders aber im unteren Teile der Rinde vor. Auffallend reichlich sind sie in der IV. und V. Schicht vorhanden, wo zugleich die größten und gewöhnlich auch die völlig abgerundeten Exemplare

zu sehen sind. Die verästelten Formen der Fettkörnchenzellen zeigen sich am häufigsten in den oberen Rindenschichten.

In der weißen Substanz sehen wir Fettkörnchenzellen und freiliegende Fetttropfchen in großer Zahl, welcher Befund auf eine fortschreitende Markdegeneration hinweist. Sowohl in der Rinde — besonders in den unteren Schichten —, wie auch im Mark finden sich perivaskuläre Fettkörnchenzellen in beträchtlichen Mengen. Die perivaskulären fettspeichernden Elemente sind entweder abgerundet oder sie schmiegen sich glatt an die Gefäßwand an. In der Gefäßintima sind Fettsubstanzen nur in geringer Menge zu finden.

*Frontalis II* polaris zeigt dasselbe Bild.

*Zentralregion:* Die neutralen Fettabbauprodukte erreichen, besonders in der tieferen Rinde, größere Mengen wie in der Frontalrinde. Auch die Fettmassen der adventitialen Räume sind erheblicher.

*Temporalis I* und *Ammonshorn* zeigen unter allen Rindenpartien die blühendste Fettphase. Die schönsten fettgekörnnten Mikrogliaexemplare sind in der Pyramiden-schicht und *Lamina medullaris circumvoluta* des Ammonshorns zu beobachten.

*Calcarinarinde:* Im Zonale begegnet man vorwiegend kleinen Fettkörnchenzellen, während in den tieferen Schichten, wie auch in dem Mark, ein massenhaftes Vorkommen größerer Exemplare zu sehen sind. Beträchtliche adventitiale Fettansammlungen.

*Putamen* und *Caudatum:* Gereifte Körnchenzellen finden sich nur um die Gefäße herum. Das Scharlachrotbild ist sozusagen von den verästelten fettspeichernden Mikrogliaformen beherrscht. Größere Massen von Fettkörnchen sind in keiner Mikrogliazelle aufzufinden, doch fehlt eine gewisse Menge Fettes von kaum einer Zelle. Ähnliche Körnelung zeigen auch die Oligodendrogliazellen.

Das *Pallidum* ist auffallend fettfrei. Nur hier und da sieht man vorwiegend um die Gefäße einzelne abgerundete Körnchenzellen.

*Thalamus:* Der *N. centralis* ist fast fettfrei, demgegenüber sind im Gebiete des *N. anterior*, besonders aber des *N. lateralis* Fettkörnchenzellen in auffallend großer Zahl zu beobachten. In der Richtung zu der inneren Kapsel zeigt sich eine zunehmende Verfettung, die innere Kapsel selbst ist von den Körnchenzellen und freien Fetttropfen vollgepfropft. Der *Fasciculus thalamomammillaris* zeigt keine Fettsubstanzen.

Im *subthalamischen Gebiete* sind neutrale Fettstoffe nur in sehr geringer Menge aufzufinden. Dagegen zeigt sich im äußeren Kniehöcker ein deutlich fortgeschrittener fettiger Abbau, zugleich auch das *Wernickesche Feld* und die Faserung des *Tractus opticus* mit Fettkörnchen dicht bestreut.

Im *Hirnstamm* ist das *Griseum pontis* von fettigen Abbauprodukten, vorwiegend in abgerundeten Körnchenzellen eingeschlossen, übersät. Von den Fasersystemen zeigen sich die Pyramiden und corticopontinen Bahnen eine hochgradige fettige Degeneration, während die Querfaserung der Brücke weniger lädiert erscheint.

Im *Rückenmark* sehen wir Fettkörnchenzellen, wie auch freiliegende sudanaffine Tröpfchen nur im Areal der Pyramidenbahn. Die graue Substanz zeigt sich in bezug auf neutrale Fettabbauprodukte fast vollkommen negativ.

*Kleinhirn:* Das Scharlachbild der Rinde stimmt im großen und ganzen mit demjenigen des ersten Falles überein. Im zentralen Mark sind aber einer beginnenden Markdegeneration entsprechend wenige Körnchenzellen und sehr zahlreiche freie Fetttropfchen zu beobachten.

*Nisslpräparate:* Die Rindenzellen weisen im allgemeinen keine Spur einer Tigroidsubstanz auf. Um den Kern herum zeigt sich eine wabige Plasmastruktur, im geblähten Zellkörper und in den ballonförmigen basalen Auftreibungen ist das Spongioplasmanetz staubförmig zerfallen. In den kleineren Nervenzellen, so besonders in der *Calcarinarinde*, ist keine Plasmastruktur nachzuweisen, der Kern

weist karyorrhektische Erscheinungen auf. Die Riesenzellen der V. Schicht der Striata und Parastriata bewahren dagegen nur noch einen staubförmigen Rest der Nisslsubstanz.

Die kleinen und großen Ganglienzellen des Putamen und Caudatum, wie auch die Zellen des Thalamus weichen am Nisslbild von denjenigen der Großhirnrinde nur wenig ab. Die Zellen des Pallidum und Corpus Luysi erscheinen vielmehr verschont, ihr Perikaryon und ihre wabige Spongionplasmastruktur sind noch gut zu erkennen.

Auffallend resistent zeigen sich die Ganglienzellen der subthalamischen vegetativen Zentren (N. supraopticus, N. paraventricularis). Die Zellen sind nur mäßig gebläht, ihre Form erinnert nicht selten an die retrograde Veränderung: Verlagerung des Kernes und ziemlich gut erhaltene periphere Tigroidsubstanz.

Im Rückenmark sind die perinucleären Trigoidkörper der Vorderhornzellen gut zu erkennen. Das Plasma zeigt eine wabig-körnige Struktur.

*Fibrillenbilder.* Im Fibrillenpräparat manifestiert sich der Schwellungsprozeß der Rindenzellen sehr deutlich. Der Zellkörper ist blasenförmig gebläht und die Fibrillen sind nur an der äußeren Peripherie der Zelle und in den Dendriten erhalten. Das Innere des Zellkörpers ist von einer staubförmigen Substanz erfüllt. Das intracelluläre Fibrillenwerk ist noch am meisten — abgesehen von den *Purkinje*-Zellen — in den großen Zellen der Substantia nigra, in den motorischen Hirnnerven- und Vorderhornzellen und in den Zellen des Pallidum verschont. An den erwähnten Stellen begegnet man am häufigsten kleinen spindelförmigen Auftreibungen der Dendriten. Diese Auftreibungen können nicht selten multipel sein und zeigen eine deutliche fibrilläre Innenstruktur. Die Zellen der subthalamischen vegetativen Zentren sind entweder gar nicht oder nur in geringerem Grad aufgetrieben. Die extracellulären Fibrillen zeigen in der ganzen Großhirnrinde, besonders im Zentral- und Temporalgebiet eine hochgradige Verminderung.

Bemerkenswert ist aber, daß die Silberpräparate im Gegensatz zum Markscheidenpräparat, welches eine fast faserfreie Rinde zeigt, noch eine beträchtliche Zahl von Nervenfasern aufweisen. Auch der Markkegel der Windungen, besonders in der Markrindengrenze ist der Gehalt an Nervenfasern im Fibrillenpräparat erheblich größer. An den Achsenzy lindern des subcorticalen Marks, aber auch hier nur selten, sind kleine ovale oder kugelige Auftreibungen zu erkennen. Auffallend häufig finden sich die verschiedenen Formen der degenerativen Axonveränderungen an den pallidären Fasern, ebenso im inneren, wie auch im äußeren Teile des Pallidum. Sie sind teils Trajekt-, teils Terminalanschwellungen und bilden nicht selten kleine Haufen. Inklusionsartige Ablagerungen sind in der Rinde sehr selten — noch am ehesten in der Frontalregion — zu beobachten.

Das Kleinhirn zeigt an Fibrillenbildern im Vergleich zu dem ersten Fall eine mäßige quantitative Abweichung. Die *Purkinje*-Zellen sind nur in geringer Zahl ausgefallen, die erhalten gebliebenen zeigen im allgemeinen weniger groteske Dendritenveränderungen, als in dem ersten Fall. Nicht selten kann man bei einer ganzen Reihe der Zellen fast normale oder nur diffus verdickte Dendritenäste beobachten. Die im ersten Falle beschriebenen argentophilen Ablagerungskugeln kommen hier verhältnismäßig selten vor. Die Kern- und Sternzellen wie auch die Körner sind zahlenmäßig auffallend verschont, letztere erscheinen aber im Vergleich zu dem ersten Falle als vermindert. Das Plexus intragranularis ist deutlich gelichtet, eine große Zahl der Moosfaserendigungen ist zugrundegegangen, die erhaltenen zeigen atrophische Veränderungen. Die Kletterfasern sind in fast völliger Zahl nachzuweisen, auch die tangentialen und Korbfasern erscheinen trotz der fortgeschrittenen Phase stellenweise geringer lädiert, als in unserem ersten Fall. In der Schicht der *Purkinje*-Zellen fällt eine Proliferation der Gliakerne auf, dementsprechend sind auch die *Bregmann*-Fasern deutlich vermehrt.



*Gliafärbungen (Hämatoxylineosin, van Gieson, Victoriblau, Cajalsche Silberammoniummethode). Frontalis I.* Die Makrogliazellen sind pathologisch geschwellt, diese Schwellungen erreichen aber nie das Maß der typischen Monstregliazellen. Ebenso erscheinen die Gliakerne etwas vergrößert, wir sehen jedoch keine echten Riesengliakerne. Die Rindenoberfläche ist von einem dichten gliös-faserigen Saum bedeckt und auch in der zonalen Schicht ist ein feinfaseriges, engmaschiges Geflecht zu beobachten, während die übrigen Rindenschichten keine deutliche Gliafaserproliferation aufweisen.

*Frontalis polaris.* Im Vergleich zur vorigen Region fällt hier eine starke Gliaproliferation und Faserbildung auf; der oberflächliche gliöse Saum und das Fasergeflecht der zonalen Schicht erscheinen dichter gewoben und der Faserbestand der tieferen Schichten ist etwas beträchtlicher. Unter den gedunsenen Makrogliazellen sehen wir zahlreiche typische Monstreelemente, welche auch selbst in der Faserbildung teilnehmen, erscheinen.

*Centralis anterior und posterior.* An den Hämat.-Eosinpräparaten springt schon mit unbewaffnetem Auge eine Auflockerungszone zwischen den oberen und unteren Teilen der Rinde auf, die im unteren Drittel der hinteren Zentralwindung, besonders aber in der Tiefe der Zentralfurche zur Delamination führt. Unter dem Mikroskop zeigt die Rinde in Hinsicht der Gliafaserung ähnliche Verhältnisse, wie der frontale Pol. Die Auflockerungszone bietet das Bild des Status spongiosus delaminatus dar. Die Glia besteht aus großen, plasmareichen Monstreelementen und aus derben Gliafasern, welche ein grobmaschiges Netzwerk bilden. Die weiße Substanz zeigt unterhalb des Sulcus centralis eine starke Gliose.

Die stärksten Veränderungen der Gliaelemente lassen sich in der *Temporalrinde* feststellen. Die Monstregliazellen kommen in den tieferen Schichten in auffallend großer Zahl vor, ein großer Teil derselben ist von faserbildendem Charakter. Der oberflächliche faserige Saum grenzt sich nicht scharf von dem dichtgefügteten Gliafilz der zonalen Schicht ab, welcher letzterer wieder mit den weniger dichten, aber derberen Gliafasern der unteren Schichten zusammenfließt. An den *Cajalschen Silberpräparaten* sind in der ganzen Breite der Rinde eine hochgradige Gliaproliferation, Hypertrophie und Faserbildung zu beobachten (Abb. 7). Nicht selten sehen wir aus mehreren großen Gliakernen bestehende Zentren, aus welchen Gliafasern in reichlicher Menge ausstrahlen. Von den Fortsätzen zeigen besonders jene eine ausgeprägte Schwellung, die zur Gefäßwand ziehen.

*Calcarinarinde.* Die oberflächliche Faserung enthält sehr zahlreiche vertikale Fasern und zeigt in den Furchen eine deutliche Verbreitung. In der Molekularschicht findet sich ein dichtgefügtetes Geflecht aus feinkalibrigen Fasern. Abwärts wird dieses Flechtwerk etwas lockerer, besteht aber auch hier von zarten Fädchen. Die die Schicht IVb einnehmende Auflockerungszone zeigt ein von derben Gliafasern lockergefügtetes Flechtwerk mit außerordentlich zahlreichen Monstregliazellen. Man sieht dasselbe Bild des Status spongiosus delaminatus, welches wir im Sulcus centralis beschrieben haben.

An Hand der *Cajalschen Goldsublimatpräparate* lassen sich die Makrogliaveränderungen nicht besonders gut verfolgen, weil das Bild durch die hochgradige Aurophilie der Degenerationskörnerchen gestört wird. Die prälipoiden bzw. lecithinoide Körner der Ganglienzellen färben sich rötlichbraun, das Neutralfett der Körnerchen dunkelviolet. Eine Klastomatodendrose oder Zerfallserscheinungen anderer Natur sind weder an den Silber- noch an den Goldsublimatpräparaten zu beobachten.

*Mikroglia- und Oligodendrogliafärbung nach Penfield (Ammonshorn).* In der Fascia dentata und im Pyramidenband kommen kaum veränderte, feinverästelte Mikrogliazellen neben völlig ausgereiften Körnerchen- bzw. Gitterzellen vor. An einzelnen Stellen des Ammonshorns ist aber die Proliferation der Mikrozellenglia und ihre allmähliche Umwandlung zu Gitterzellen besonders gut zu beobachten.

Am zahlreichsten finden wir die verschiedenen Übergangsformen — von den fast normalen Mikrogliazellen über den amöboiden Formen bis zu den abgerundeten Gitterzellen — im *Sommerschen* Sektor, besonders entlang der *Fissura hippocampi* und des *Sulcus fimbriodentatus*, ebenso wie in der *Lamina medullaris circumvoluta*. Auch die perivaskulären Mikrogliaelemente zeigen charakteristische Veränderungen; die an die Gefäßwand eng anschmiegender, abgeplatteten Zellen

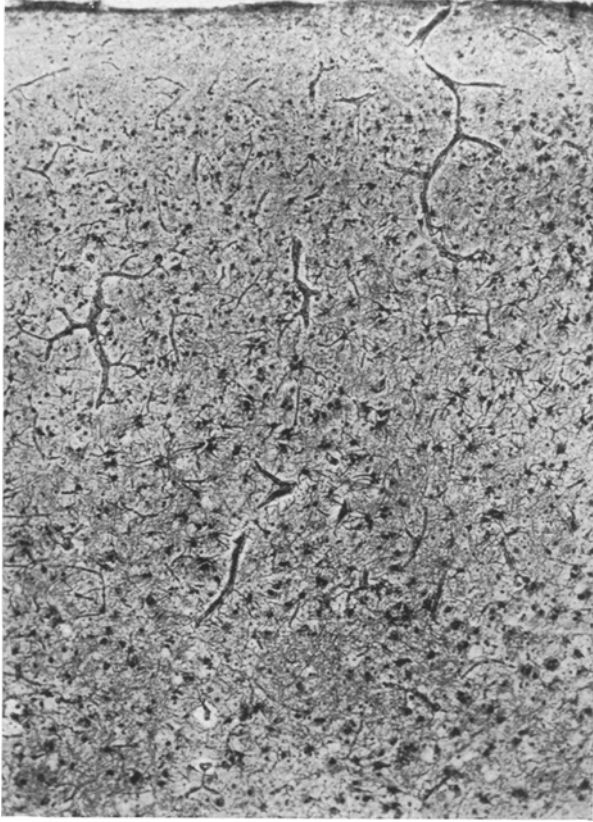


Abb. 7. *Cajalsches* Silberammoniakpräparat aus der Temporalrinde des Falles 2. Bemerkenswert sind die Hypertrophie und Verfaserung der Makroglia.

werden allmählich derber, ihr Körper schwillt hochgradig an, während die Fortsätze teils einbezogen, teils resorbiert werden, und das Plasma eine mehr oder weniger gleichmäßig angeordnete wabige Struktur annimmt. Es kommen also auch hier als Endresultat plumpe gliogene Körnchenzellen zustande, welche in Hinsicht der Struktur und der enthaltenen Stoffe mit den abgerundeten Körnchenzellen vollkommen übereinstimmen. Außer den eben geschilderten, an die Capillaren anschmiegender Formen, der perivaskulären Mikrogliazellen sind in den Gefäß-lymphräumen auch große Mengen der gewöhnlichen rundlichen Körnchenzellen vorzufinden, von denen in dieser Phase es nicht zu entscheiden ist, ob sie von der Mikroglia oder von der Oligodendroglia herkommen.

Die Veränderungen der Oligodendroglia betreffen sowohl den Zellkörper wie auch die Fortsätze. Der Zellkörper ist immer erheblich, manchmal exzessiv gebläht, das Plasma zeigt ein gleichmäßig geordnetes, feinmaschiges Gerüst. Entsprechend den auch unter normalen Verhältnissen vorhandenen Nodositäten der Dendriten sehen wir beträchtliche Auftreibungen, die eine gleiche wabige Struktur annehmen, wie der Zelleib selbst. Es können kürzere oder längere Schaltstücke der geblähten Dendriten fein, fadenförmig verbleiben oder sie zeigen mehr oder minder ausgeprägte Schwellung. Im Endstadium sind Dendriten überhaupt nicht mehr zu

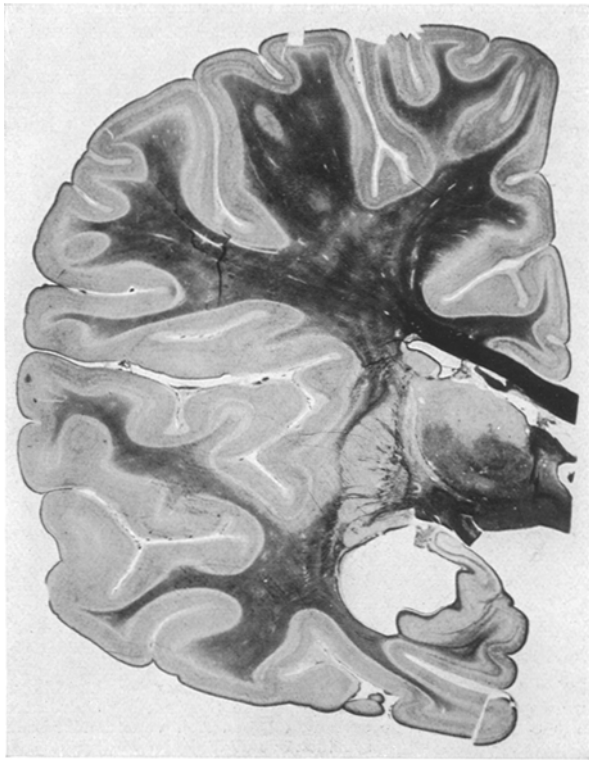


Abb. 8. Markscheidenpräparat vom Fall 2. Frontalschnitt in der Höhe des Pulvinar.

sehen und gelegentlich können noch grobe Ausbuchtungen des geblähten Zellkörpers auf die Stellen des ehemaligen Dendriten hinweisen. Mit dem Verschwinden dieser Fortsätze entstehen stark beleibte, abgerundete Elemente mit ausgeprägter Gitterstruktur. Somit sind die typischen Fettkörnchenzellen auf Grund eines Vergleichs mit den Fettbildern auch von den Oligodendrogliazellen abzuleiten.

*Die mesodermalen Elemente, namentlich die Hirnhäute und die Gefäße, zeigen keine nennenswerte Veränderung.*

Die *faserpathologischen Verhältnisse* bei unserem zweiten Falle können nicht mit genügender Ausführlichkeit besprochen werden, da die Schnitte vom größeren Teil der Weigert-Serie noch nicht angefertigt sind. Eine summarische Darstellung der fasersystematischen Verhältnisse geben wir auf Grund der Untersuchung von

Schnitten entnommen folgenden Hirnteilen: Einer Hemisphärenscheibe in der Höhe des hinteren Drittels des Thalamus, dem occipitalen Pol, der Brücke, der Cerebello-oblongata und verschiedenen Höhen des Rückenmarks. Es ist schon makroskopisch festzustellen, daß der Markgehalt der Großhirnhemisphären, obwohl zweifellos vermindert, viel näher zum ersten, als zum dritten Falle steht (Abb. 8). Der Markgehalt der verschiedenen Lappen weist keine auffallendere Differenzen auf, doch haben das Temporal- und mehr das Inselmark im Verhältnis zu anderen Lappen ziemlich stark gelitten. Die Commissuralsysteme, insbesondere der Balken und die vordere Commissur sind sowohl betreffs ihrer Färbbarkeit, wie auch ihrer Masse völlig normal. Ebenso normal erscheinen das Extrapyramidalsystem und die Eigenfaserung des Hirnstammes (Mesencephalon, Brücke, Oblongata). Auffallend

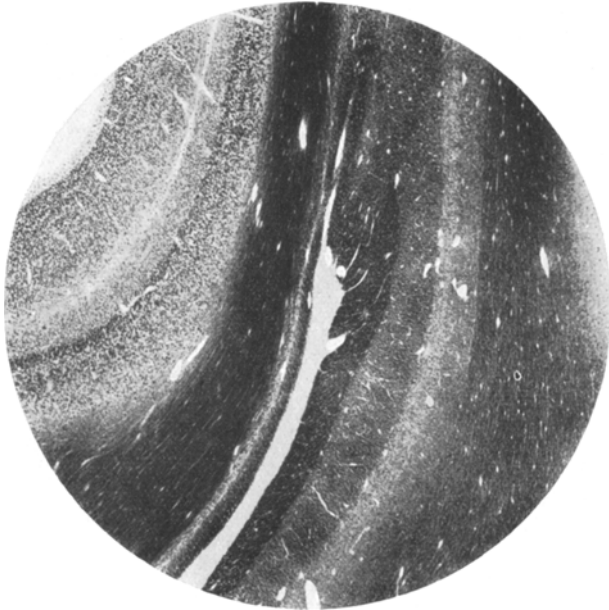


Abb. 9. Frontalschnitt in der Höhe des Ependymfortsatzes des Hinterhorns vom Fall 2. Das völlig normale Tapetum, das wenig gelichtete Stratum sagittale internum und das stark aufgehellte Stratum sagittale externum heben sich voneinander scharf ab. Marksheidenfärbung.

ist die gut erhaltene Färbbarkeit der pontocerebellaren Faserung (Querfasern der Brücke, Brückenarm, Marklager des Kleinhirns) im Gegensatz zum dritten Falle. Die im Vergleich zum Normalen blässere Färbung der Corona radiata und des hinteren Kapselschenkels deutet auf eine Läsion der Projektionsfaserung hin. Der Markmangel ist teils auf die Verminderung der thalamo-corticalen Verbindungen und — wie die Untersuchung der übrigens auffallend dünnen Hirnschenkelfüße zeigt — der cortico-pontinen Fasern, teils auf die Degeneration der Pyramidenbahn zurückzuführen, welche letztere durch die Pedunculi, die Brücke und die Oblongata bis zu den sakralen Rückenmarkssegmenten zu verfolgen ist. Es ist erwähnenswert, doch nicht allzuseitene Erscheinung, die asymmetrische Kreuzung der Pyramiden, als deren Folge sowohl die vordere, wie auch die seitliche Pyramidenbahn im Rückenmark auf der rechten Seite bedeutend größer erscheinen, als auf der anderen Seite. Abgesehen von der Pyramidendegeneration sind im Rückenmark

keine faserpathologischen Veränderungen festzustellen. Interessant erscheint uns das Verhalten der Sehstrahlung. Das Markgeflecht des äußeren Kniehöckers ist stark reduziert. Der ventrale Rand, der den eintretenden Opticusfasern entspricht, zeigt gute Färbbarkeit, das *Wernickesche* Feld ist jedoch auffallend blaß. Ein sehr lehrreiches Bild der einzelnen, die Sehstrahlung aufbauenden, Elemente ergibt eine Schnittführung unmittelbar hinter dem Hinterhorn. An dieser Stelle, wie aus Abb. 9 ersichtlich, heben sich lateralwärts vom Ependymfortsatz des Hinterhorns das Tapetum, das Stratum sagittale internum und externum scharf voneinander ab. Die Schicht des Tapetum, d. h. der Balkenfaserung, zeigt normale Färbung, davon auswärts ist das die opticomotorische Faserung enthaltende Stratum sagittale internum nur mäßig gelichtet und die eigentliche Sehbahn, das Stratum sagittale externum (geniculocorticale Faserung) weist schwere Markdefekte auf und hebt sich von dem umgebenden, relativ verschont gebliebenen, occipitalen Marklager scharf ab. Die Rinde ist überall praktisch marklos, bezüglich der Details verweisen wir auf die Beschreibung der Degenerationsbilder der einzelnen Regionen.

*Fall 3. Sektionsbefund:* Herzbeutel, Herz und die großen Gefäße sind normal. Die Lungen sind etwas vergrößert, lufthaltig. Die Schleimhaut der Lufttröhren ist geschwollen und mit schleimig-eitrigem Belag bedeckt. Speiseröhre und Magen o. B. Leber und Milz sind von normaler Größe und Konsistenz. Ihre Schnittfläche zeigt keine Veränderungen. Gewicht: 250 bzw. 22 g. Nieren sind etwas verkleinert (25 g) sonst o. B. Nebennieren, Pankreas und mesenteriale Lymphdrüsen sind normal. Schädelknochen und Dura o. B. Gehirn und Rückenmark sklerotisch. Pathologisch-anatomische Diagnose: Gliosis diffusa cerebri et medullae spinalis. Tracheobronchitis et bronchiolitis purulenta. Emphysema pulmonum (Priv.-Doz. Dr. Puhr).

*Histologische Untersuchung der inneren Organe.* *Milz:* Mit Sudanfärbung sind in den Follikelzentren vereinzelte fettgekörnerte Zellen zu beobachten. Sonst ist in der Milzpulpa kein neutrales Fett vorhanden. An *Spielmeyer-*, *Smith-Dietrich-* und *Weigert-Schaffer-*Präparaten zeigt sich keine Spur einer auf *Niemann-Pick* hinweisenden Lipoidablagerung. Kernfärbungspräparate stellen ganz normales Bild dar.

*Leber:* Sowohl die Sudanpräparate, wie auch die Lecithinoidfärbungen nach *Spielmeyer*, *Smith-Dietrich* und *Weigert-Schaffer* ergeben negatives Resultat. Das Hämatoxylineosinbild zeigt völlig normales Leberparenchym.

*Lymphknötchen* weisen weder an den Fett-, noch an den Lecithinoidpräparaten pathologische Veränderungen auf.

*Pankreas:* Beide Teile der Drüsen — das exokrine Parenchym und die *Langerhansschen* Inseln — erweisen sich in Hinsicht einer Lipoideinlagerung vollkommen negativ. Sudanaffine Fettkörnchenzellen sind nur im Bereich der in dem interstitiellen Gewebe eingebetteten sympathischen Mikroganglien zu beobachten. Die Nervenzellen dieser Ganglien sind stark gebläht und mit hämatoxylinaffinen, d. h. lecithinoiden Körnchen vollgepfropft. Tigroidschollen sind in dem Zellplasma nicht zu finden, an Fibrillenpräparaten sieht man feine argentophile Körnchen.

*Nieren:* Das Glomerulusendothel, die gewundenen Kanälchen und die absteigenden Schenkel der *Henleschen* Schleifen sind vollkommen fettfrei. Wir sehen neutrale Fettstoffe nur in den Zellen der aufsteigenden *Henleschen* Schenkel. Die feinen Lipoidkörnchen nehmen den basalen Teil der Epithelzellen ein. Lecithinoidbilder o. B.

*Nebennieren:* Sämtliche Schichten der Rinde enthalten große Mengen von sudanaffinen Stoffen, teils in kristalloider Form. Das Mark ist frei von Lipoiden. An den mittels Lecithinoidmethoden verfertigten Schnitten sieht man weder in der Rinde, noch in dem Mark hämatoxylinaffine Körnchen. Die sympathischen Ganglienzellen des Marks heben sich infolge ihrer lecithinoiden Körnelung deutlich hervor.

*Schilddrüse:* Sowohl die Sudan-, wie auch die *Spielmeyerfärbung* geben negatives Resultat.

*Tonsilla palatina* zeigt bei der *Herzheimerschen Färbung* dasselbe Verhalten, wie die Milz; keine lecithinoide Stoffe.

*Zunge:* Das Lymphgewebe bietet hinsichtlich der Lipoidose ein völlig negatives Bild dar. Die sympathischen Zellen, die in größter Zahl in dem Stroma der Papillae circumvallatae zu beobachten sind, kommen an den Lecithinoidpräparaten gut zum Vorschein, da sie mit hämatoxylinaffinen Körnchen beladen sind. Dagegen ist es hervorzuheben, daß die Schmeckzellen keine Spuren von lecithinoiden Stoffen zeigen.

*Darm:* Das Lymphgewebe der Darmwand (solitäre Knötchen und *Payersche Plaques*) zeigt in keiner Hinsicht etwas Pathologisches. Mit den verschiedenen Lecithinoidfärbungsmethoden ist eine hämatoxylinaffine Körnelung nur in den Zellen der sympathischen Nervenplexen nachzuweisen und diese elektive Färbung neuronaler Elemente bietet uns Gelegenheit die Verteilung der Ganglienzellen in den Darmwandplexen bequem zu verfolgen.

Das quergestreifte Muskelgewebe erweist sich als vollkommen normal.

*Nervensystem.* Gehirngewicht nach 3-wöchiger Formolfixierung 1290 g, von welchem auf das Großhirn 1150, auf das Rhombencephalon 115 g fallen. Das relative Gewicht des Rhombencephalon ist auffallend klein (8,9%) Rückenmarksgewicht 25 g. Meningen sind dünn und häutig. Das ganze Großhirn ist von auffallender Härte, nicht nur an der Oberfläche, sondern auch in seinem Inneren. Das Kleinhirn fühlt sich geradezu holzig an. Die Oberflächenverhältnisse zeigen keine größere Abweichung von dem Normalen, merkwürdig ist aber die reichliche Furchenbildung. Im Bereiche des Frontallappens fällt besonders die starke Ausbildung der rechtsseitigen *Broca-Windung*, im Parietallappen die ausgeprägte Gliederung der Angular- und Supramarginalgegend auf. Die Übergangswindungen sind vorhanden, nur die zweite linksseitige Windung ist durch einen langen Sulcus occipitalis transversus unterbrochen. Die linksseitige *Sylvische Spalte* geht in den Sulcus interparietalis über. Im rechtsseitigen Sulcus occipitotemporalis findet sich ein kleines, warzenförmiges mikrogryres Gebilde (Abb. 10).

*Mikroskopische Beschreibung. Lecithinoidfärbungen nach Weigert-Schaffer. Frontalis I.* Die tektonischen Verhältnisse kamen durch die starke Hämatoxylinfärbung der lecithinoid-degenerierten Ganglienzellen auch in diesem fortgeschrittenen Falle noch genügend zur Geltung. Von einem „Vollbild“ kann man natürlich nicht sprechen, da die Ganglienzellen in großer Zahl ausgefallen sind. In dem Zelluntergang ist eine ausgesprochene Laminarität nicht festzustellen. Was die feineren Veränderungen betrifft, zeigen die Nervenzellen entsprechend der fortgeschrittenen Phase des Prozesses schwere Destruktionsercheinungen. Die Färbungsaffinität der Degenerationskörnchen zu *Weigertschem Hämatoxylin* ist weniger intensiv; zwischen den relativ gut erhaltenen Zellen kommen schon häufig geschrumpfte, zusammengefallene Exemplare vor, dabei sind auch zerfallende Ganglienzellen zu beobachten. Mächtige lokale Auftreibungen finden sich an den basalen Dendriten in sehr großer Zahl.

Die Rinde zeigt sich so gut wie vollkommen markfrei; man sieht nur in den tiefsten Schichten einzelne verticale Markfasern, die die Markstrahlen repräsentieren. Die weiße Substanz scheint in Hinsicht des Faserbestandes deutlich hinter dem zweiten Fall zurückzubleiben, zeigt aber im Vergleich zu den anderen Rindengebieten relativ gute Färbung.

*Frontalis II polaris* stimmt mit der eben beschriebenen überein.

Die *Centralis anterior* ist sehr hochgradig verödet, diese Verödung betrifft jedoch die einzelnen Schichten keineswegs gleichmäßig. Die II. Schicht und der obere Zweidrittel der III. Schicht, teils aber auch die VI. Schicht sind verhältnismäßig gut erhalten; von der III. Schicht abwärts bis zur VI. Schicht verbreitet

sich dagegen eine schwere Verödungszone, welche schon makroskopisch als ein heller Streifen zu erkennen ist. Im Bereich dieser schwer lädierten Schichten sind dichtgefüllte und sich intensiv färbende Nervenzellen nur in geringer Zahl zu beobachten. Die meisten Zellen erscheinen als schlecht gefärbte unscharf begrenzte, häufig geschrumpfte Gebilde. Die Betz'schen Riesenpyramiden fehlen in der Windungswand so gut wie vollkommen; noch am ehesten sind sie in der Kuppe zu beobachten, aber auch hier nur vereinzelt.

Die Rinde ist vollkommen marklos. Aus der auffallend schwach gefärbten Marksubstanz sind keine Markstrahlen in die Rinde hinein zu verfolgen. Unter dem Mikroskop sieht man im Markkegel schwer degenerierte, tropfig oder körnig

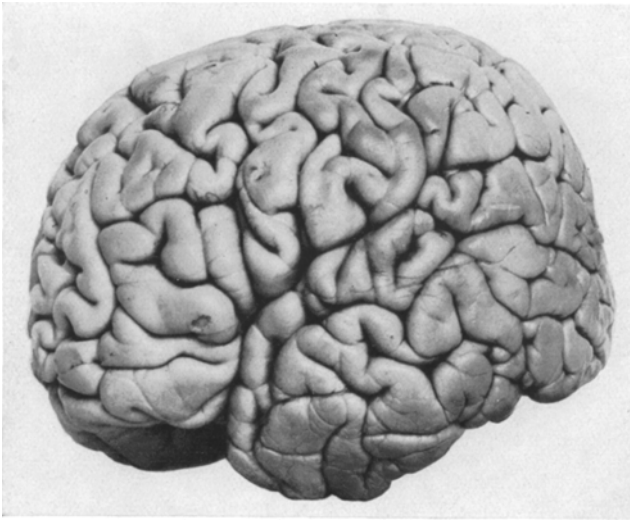


Abb. 10. Die linksseitige laterale Gehirnoberfläche des Falles 3.

zerfallene Markfasern; unversehrte Fasern sind nur im tieferen Mark zu beobachten.

Die *Centralis posterior* ist zusammen mit der Temporalrinde am schwersten betroffen. In allen Schichten erkennen wir einen außerordentlich hochgradigen Zellausfall. Mehr oder weniger gut erhaltene Ganglienzellen, welche mit intensiv gefärbten Körnchen reichlich gefüllt erscheinen, sind noch am ehesten in der Pyramidenschicht zu sehen. Die Zahl der Nervenzellen ist in der II. Schicht stark vermindert, wodurch die II. Schicht von der III. schwer abzusondern ist. Mit starker Vergrößerung sieht man nur verwaschene Zellen, deren Lipoidgehalt, teils in die Umgebung geraten, erheblich abgenommen hat. Häufig kann man lipoide Körnchenhäufchen beobachten, welche auf die frühere Existenz von Ganglienzellen hindeuten. Unmittelbar über der IV. Schicht zieht eine fast zellfreie Zone, auch die IV. Schicht enthält nur wenige zerfallende Elemente, stellenweise fehlen die Nervenzellen vollkommen. Auf die fast ungefärbte V. Schicht folgt eine verhältnismäßig verschonte VI. Schicht. An den mit Fuchsin überfärbten, insbesondere aber an den Hämatoxylineosinpräparaten, ist es ersichtlich, daß die erwähnte, fast nervenzellfreie Zone in der Mitte der Rinde von Monstregliaelementen mosaikartig erfüllt ist. Als eine auffallende Erscheinung ist das herdförmig völlig zugrundegegangene

Nervenparenchym in der III. und IV. Schicht zu erwähnen. Diese eingeschmolzenen Stellen sind an Scharlachpräparaten mit Fettkörnchenzellen gefüllt. Derartige herdförmige Einschmelzungen kamen auch in der Supramarginal- und Inselrinde vor.

Die weiße Substanz ist noch stärker befallen, als in dem Gyr. centr. anterior. Am subcorticalen Mark sieht man einen fast marklosen Streifen; auch das tiefere Mark ist hochgradig gelichtet und zeigt nur degenerierte Fasern. Die Rinde selbst ist vollkommen frei von Markfasern. In den perivascularären Lymphräumen sind mit lecithinoiden Massen beladene Körnchenzellen nur ganz vereinzelt zu finden. Die Monstregliazellen, wie auch die weichen Hirnhäute und die Gefäßwandelemente sind von lecithinoiden Körnchen völlig frei.

*Temporalis I.* Das Verhalten der Rinde und des Marks entspricht demjenigen des Gyrus centralis posterior. In der Ausbreitung der Zellausfälle zeigt sich eine auffallende Laminarität in dem Sinne, daß unter der schwer verödeten äußeren Körnerschicht sich eine relativ erhaltene Pyramidenschicht findet, unter welcher fast sämtliche Schichten der Rinde ausgefallen sind. Nervenzellen sind nur ganz vereinzelt zu beobachten, eine schichtenweise Anordnung ist noch am ehesten an den Zellen der VI. Schicht zu erkennen. Die unter der III. Schicht ziehende ganglienzellfreie Zone breitet sich auf die ganze I. und II. Temporalwindung, etwas weniger ausgeprägt aber auch auf die III. Temporalwindung und die Inselrinde aus. An einzelnen Stellen erscheint die VI. Schicht etwas besser erhalten und auch die innere Körnerschicht ist eben erkennbar. Im Gebiete der Ganglienzellausfälle kann man an den mit Fuchsin überfärbten Präparaten eine außerordentlich starke Wucherung der Monstregliaelemente feststellen. Herdförmige Einschmelzungen des Parenchyms sind hier nicht zu sehen.

Die weiße Substanz ist praktisch als markfrei zu betrachten. Die subcorticale Fasern fehlen vollkommen, die Fasern des tieferen Marks zeigen schwere degenerative Veränderungen.

Die *Angularrinde* stimmt im wesentlichen mit der oben beschriebenen Frontalrinde überein. Sämtliche Schichten sind verhältnismäßig gut erhalten. In den untersten Rindenschichten ist auch hier eine ausgesprochene Reduktion der Ganglienzellen festzustellen, der normale Bauplan kommt aber deutlich zum Vorschein. Merkwürdig ist der Übergang der Angularformation einerseits in die Area parietalis superior, andererseits in die Area parietalis basalis; an beiden Übergangsstellen heben sich stark befallene Rindenfelder mit scharfen Grenzen ab.

Die weiße Substanz gleicht in Hinsicht des Faserbestandes dem der I. Frontalwindung. Aus dem subcorticalen Mark können wir nur einzelne feine Fasern in die Rinde hineinverfolgen.

*Calcarinarinde:* Der achtschichtige Bau der Area striata ist auch mit unbewaffnetem Auge leicht zu erkennen. Die Ausbreitung der Region zeigt in den verschiedenen Frontalschnitten deutliche Schwankungen. An einzelnen Stellen überschreitet sie kaum die Lippen der Fissura calcarina, gewöhnlich überragt sie aber stark die normalen Grenzen und es gibt Präparate, an denen sich der ganze Gyrus lingualis als Striataformation erweist. Die Area striata ist gegen die Parastriata haarscharf abgegrenzt, zwischen der letzteren und der Peristriata sehen wir eine solche scharfe Grenze, wie im ersten Fall, nicht.

Unter dem Mikroskop fällt ein hochgradiger Zellausfall in der gesamten Rinde auf, daneben ist aber die charakteristische Rindenschichtung gut zu erkennen. Die markanteste Erscheinung ist die schwere Verödung der Sublamina IVb. Die fast nervenzellfreie Zone ist von hypotrophisch-gewucherten Monstregliazellen erfüllt, welche aber eine solche mosaikartige Verdichtung wie in der Postcentralrinde, nicht erreichen. Im Gegensatz zur schwer befallenen IVb, zeigt sich die Sublamina IVc relativ verschont. Eine Delaminationstendenz ist nicht zu beobachten.



Die weiße Substanz, die im ganzen Occipitallappen verhältnismäßig gut gefärbt ist, zeigt sich um die Fissura calcarina fast marklos. In der Rinde werden die Markstrahlen durch vereinzelte Fasern vertreten. Das Gennarische Geflecht, wie auch die gesamte supraradiäre und zonale Faserung fehlen vollkommen.

Außer den beschriebenen Regionen zeigt die Großhirnrinde überall schwere Destruktionerscheinungen; einzelne Rindengebiete, so der Gyr. cinguli und die orbitalen Windungen erscheinen auffallend gut erhalten.

Die *Großhirnganglien* sind im Gegensatz zur Rinde leidlich erhalten. Die kleinen und großen Putamen- und Caudatumzellen, wie auch die Zellen des Pallidum, sind zahlenmäßig vollkommen bewahrt und stellen das Bild der floriden Füllungsphase dar.

*Thalamus.* Die großen Ganglienzellen des N. centralis zeigen gleiches Verhalten wie die des Pallidum; infolge der fast völligen zahlenmäßigen Verschonung und der starken lecithinoidkörnigen Beladung springt der Kern schon makroskopisch als dunkles Feld ins Auge. Im Gebiete der übrigen Thalamuskern, besonders im großzelligen Lateralkern, ist der Zellbestand auffallend stark herabgesunken. Was den Faserbestand betrifft, so ist der ganze Thalamus als fast marklos zu nennen.

Von den Kernen des *subthalamischen Gebietes* fällt das Corpus geniculatum laterale durch sein außerordentlich schweres Betroffensein auf. Sowohl die kleinen, wie auch die großen Ganglienzellen des Kernes zeigen einen hochgradigen Ausfall, sein Markfaserplexus fehlt bis auf dürftige Reste. Das *Wernickesche* Feld zeigt sich fast ungefärbt. Der innere Kniehöcker weist eine ziemlich gute Faserung auf, auch die Ganglienzellzahl hat wenig gelitten. Die Ganglienzellen des *Luysschen* Körpers sind mit Lecithinoidstoffen dicht gefüllt aber zahlenmäßig vollkommen erhalten, seine Markkapsel erscheint im *Weigert-Präparat* tadellos dunkel gefärbt.

Die *mesencephalischen Kerne*, N. ruber, Substantia nigra, der Oculomotorius- und Trochleariskern, zeigen einen völlig verschonten Zellbestand. Die Ganglienzellen zeigen die floride Füllung ohne Destruktionerscheinungen. Im Markfasergehalt ist keine Abweichung vom Normalen zu erkennen.

Die Zellen des Griseum pontis sind zahlenmäßig deutlich vermindert, auch der N. arcuatus oblong. erscheint schwer betroffen. Dagegen können wir in den unteren Oliven keinen Zellausfall feststellen.

Im *Kleinhirn* sind die *Purkinje-Zellen* und ihre stark aufgetriebenen Dendriten von feinen Degenerationskörnchen dicht erfüllt, während in den Korb- und Sternzellen eher größere Körnchen vorkommen. Die Körnerschicht erscheint stark gelichtet, diese Lichtung ist im Flocculus weniger ausgesprochen als in den Hemisphären. Die großen *Golgi-Zellen* sind zahlenmäßig leidlich erhalten und fallen bei schwacher Vergrößerung als dunkle Punkte auf. Der Markplexus der Körnerschicht fehlt fast vollkommen. Auch die radiären Markfasern sind stark vermindert.

Die Ganglienzellen des *Rückenmarks* zeigen das charakteristische Degenerationsbild. Die *Clarkesche Säule* erscheint besonders schwer betroffen. Die Zellzahl ist deutlich vermindert und an Stelle der zugrundegegangenen Nervenzellen sind gliogene Körnchenzellen zu finden. Die Körnchenzellen erscheinen im Scharlachbild mit neutralem Fett beladen, hämatoxylinaffine Körnchen sind in ihrem Plasma nur in geringer Zahl zu beobachten. Ähnliche Residualknötchen kommen vereinzelt auch zwischen den Vorderhornzellen vor.

*Scharlach- und Sudanfärbungen. Frontalis I.* Die Degenerationssubstanzen der Ganglienzellen und der geblähten Basalfortsätze zeigen an Scharlachpräparaten eine feingranulierte, graulichorange oder mattrosa Tönung; intensiv gefärbte scharlachaffine Körnchen sind in den Ganglienzellen nur vereinzelt zu sehen. Die Monstregliazellen erscheinen fast vollkommen fettfrei.

Im Gegensatz zu den Ganglienzellen enthält der größte Teil der Oligodendroglia- und Mikrogliazellen kräftigorange bzw. rotgefärbte Fettkörnchen. Der Grad

der Fettbeladung kann sehr verschieden sein; manchmal sieht man nur einzelne feine Körnchen neben dem Kern, andermal sind die Zellen beider erwähnten Gliaarten mit neutralen Fettstoffen massenhaft gefüllt. Sowohl unter den Mikrogliazellen wie auch den Oligodendrogliazellen kommen auch solche Exemplare in erheblicher Zahl vor, die keine Spuren einer Körnelung aufweisen. Die verästelten Formen der fetthaltigen Gliazellen sind am zahlreichsten in der oberen Hälfte der Rinde anzutreffen. Die tieferen Schichten wie auch die Markrindengrenze sind vorwiegend von großen abgerundeten Fettkörnchenzellen besetzt. Überall in der Rinde finden sich in reichlicher Menge perivaskuläre Körnchenzellen. Auffallend massenhafte Körnchenzellenansammlungen kann man in den hochgradig erweiterten Markgefäße beobachten. Die Gefäßendothelzellen zeigen eine Fettkörnkelung nur selten und nur spärlich.

*Frontalis polaris* bietet dasselbe Bild dar.

*Zentralregion.* Der fettige Abbau erscheint in sämtlichen Schichten deutlich fortgeschrittener, als in der frontalen Region. Gereifte Körnchenzellen kommen auch in den oberen Schichten in beträchtlicher Zahl vor, unterhalb der III. Schicht treten sie aber in auffallend großen Mengen auf. In den Adventitialräumen der weißen Substanz bilden die gliogenen Fettkörnchenzellen kolossale Infiltrate. Die hintere Zentralwindung zeigt einen noch intensiveren Abbau, welcher hier seinen Höhepunkt zu erreichen scheint. Die fettspeichernden Zellen zeigen außer einer diffusen Verbreitung auch herdförmige Verdichtungen, besonders in der III. und IV. Schicht, welche herdförmig auftretenden totalen Parenchym einschmelzungen entsprechen.

*Temporalis I* verhält sich ähnlich wie die zentralen Regionen, die Verfettung erscheint jedoch etwas weniger intensiv.

*Calcarinarinde.* Fettkörnchenzellen finden sich sowohl in der zonalen, wie in den II. und III. Schichten nur in spärlicher Zahl. In den V. und VI. Schichten sind dagegen die freiliegenden und perivaskulären Fettabbau-elemente in außerordentlich großen Mengen anzutreffen und sie bilden an der Markrindengrenze eine richtige Fettkörnchenzellschicht. Die Marksubstanz ist mit freien Fetttröpfchen, vorwiegend aber mit gereiften Körnchenzellen reichlich besetzt. Die Markgefäße sind von aus mehreren Reihen der Fettkörnchenzellen bestehenden Mänteln umhüllt.

*Ammonshorn.* Das Gebiet des Subiculum und des Sommerschen Sektor zeigen eine starke Verfettung; abgerundete und verästelte Formen der Fettabbauzellen kommen in sehr großer Zahl vor. Massenhaft sind Fettkörnchenzellen um die Gefäße der Markrindengrenze im Präsubikulargebiet zu beobachten. Die Pyramidenzellen des Sektors enthalten auch sudanaffine, d. h. neutrale Fette in beträchtlicher Menge. Zwischen den Markfasern der Fimbria und des Alveus finden sich zahlreiche fettbeladene Zellen, vorwiegend von verästelter Form.

*Striatum.* Auffallende Erscheinung ist ein zwischen dem Putamen und der äußeren Kapsel ziehender und aus fettbeladenen Gliazellen bestehender Streifen, der schon mit Lupevergrößerung leicht zu erkennen ist. Er grenzt sich gegen das Putamen scharf ab, gegen die Marksubstanz ist die Grenze dagegen verwaschen. Im oberen Drittel dieser Fettkörnchenzellzone sieht man vorwiegend verästelte Zellformen, wahrscheinlich Mikrogliazellen, deren Zelleib und Fortsätze eben durch die Fetteinlagerung zur Darstellung gebracht werden. Ventralwärts zeigen aber die Zellen eine mit dem Grade der Fettspeicherung zunehmende Abrundung bis zu den völlig abgerundeten, gereiften Körnchenzellen. Die beschriebene streifenförmige Ansammlung der Abbauelemente verrät eine unverkennbare Relation zu den Gefäßen; der Streifen ist nämlich von zahlreichen schräggesechnittenen Gefäßlumina unterbrochen, um welche eine erhebliche Verdichtung der fettbeladenen Zellen festzustellen ist. Auch im Gebiete der äußeren Kapsel sind Fettkörnchenzellen in ziemlich beträchtlicher Zahl anzutreffen, massenhafte Ansammlungen erreichen sie nur in den Adventitialräumen.

In der grauen Substanz des Putamen fällt die interessante Erscheinung ins Auge, daß der Abbau vorwiegend durch die Mikroglia und nur in geringerem Grad durch die Oligodendroglia geleistet wird. Abgerundete, große Fettabbauzellen, die typischen endgültigen Körnchenzellen, fehlen hier fast vollkommen und das Scharlachbild ist von den durch die Fettkörnchung zur Darstellung gebrachten Mikrogliazellen beherrscht. Größere Haufen von Fettkörnchenzellen gehören auch in der Nähe der Gefäße zu den selteneren Vorkommnissen; sie sind noch am ehesten im Gebiete der striopallidären Faserbündel zu beobachten. Mit starker Vergrößerung sieht man, daß die Mikrogliazellen ihre verästelte Form während der Fettspeicherung ziemlich gut bewahren und die Formveränderungen erreichen nur selten die amöboide Phase. Zugleich ist auch die Tatsache festzustellen, daß während Mikrogliazellen ohne Fett kaum vorkommen, sich Oligodendrogliazellen in großer Zahl finden, welche keine Spuren von Fettstoffen zeigen. Die massenhaft vorkommenden Monstregliazellen enthalten nur ausnahmsweise einzelne Fettkörnchen. Das Caudatum bietet dasselbe Bild, wie das Putamen dar. Um die subependymalen Gefäße sehen wir Fettkörnchenzellen in erheblicher Menge.

*Pallidum.* Im äußeren Teil des Kernes finden sich neutrale Fettsubstanzen nur in geringer Menge. Im inneren Teil sind dagegen Fettkörnchenzellen sowohl im Parenchym, wie in den perivascularären Lymphräumen in nicht unbedeutender Zahl zu beobachten. Die Marklamellen des Pallidum wie auch das subpallidäre Gebiet zeigen sich mit teils freien, vorwiegend aber in Gliazellen eingeschlossenen fettigen Abbaustoffen bestreut.

Der *Thalamus* erscheint im Vergleich zu beiden vorher besprochenen Fällen auffallend arm an sudanaffinen Fettstoffen. Ein großer Teil der Ganglienzellen ist zugrundegegangen, der Lipoidgehalt der erhaltenen zeigt eine deutliche Sudanaffinität. Die Monstregliazellen, die besonders im medialen und dorsalen Kerngebiet außerordentlich massenhaft vorkommen, zeigen keine sudanaffine Körnung und färben sich mit *Ehrlichschem* Säurehämatoxylin schwach opakviolett. Wir können mit starker Vergrößerung feststellen, daß fast sämtliche Oligodendroglia- und Mikrogliazellen feine Fettkörnchen enthalten, einen höheren Grad erreicht aber diese Fettbelastung nur selten. Dagegen sind perivascularäre Fettkörnchenzellen überall im Thalamus reichlich zu beobachten. Zwischen den einzelnen Thalamuskernen sieht man keinen prinzipiellen Unterschied. Fettkörnchenzellen sind am dichtesten unterhalb der dorsalen Oberfläche und im lateralen Teil des Lateralkernes anzutreffen; ihr massenhaftes Vorkommen an letzterer Stelle hängt wahrscheinlich mit der hier besonders hochgradigen Markfaserdegeneration zusammen.

Starke Verfettung zeigt sich in der Faserung des *hinteren Kapselschenkels*, aus welchem die fettige Degeneration größtenteils in den Hirnschenkelfuß, teils aber auch in die lateralen Teile des Thalamus hinein zu verfolgen ist. Es ist bemerkenswert, daß während beim ersten Fall die aus den zerfallenen Markfasern entstammenden Fettstoffen vorwiegend als freiliegende Tröpfchen und nur in geringer Menge als um Gliakerne gruppierte Fettkörnchen zu beobachten waren, hier das Fett fast ausschließlich in abgerundeten Körnchenzellen eingeschlossen vorkommt.

Deutlich fortgeschritten ist der Abbau im *äußeren Kniehöcker*. Der ganze Kern, besonders aber die aus ihm ausstrahlende geniculocorticale Faserung, sind von abgerundeten Fettkörnchenzellen dicht besät. Weniger intensive Verfettung ist im Tractus opticus zu beobachten. Das Corpus hypothalamicum und die mesencephalischen grauen Zentren, wie der N. ruber und Subst. nigra zeigen auffallend mäßigen Fettabbau und stimmen in bezug auf die Intensität der Verfettung mit dem Pallidum überein. Der tegmentale Teil des Mesencephalon enthält nur unbedeutliche Mengen von neutralen Fettstoffen und die tegmentalen Bahnen zeigen sich fast vollkommen intakt. Dagegen ist die Fußregion in ihrer ganzen

Ausbreitung mit Fettkörnchenzellen vollgepfropft. Innerhalb dieses Degenerationsfeldes ist ein nennenswerter Unterschied zwischen dem Areal der Pyramidenbahn und dem der corticopontinen Bahnen nicht festzustellen. Fettgekörnnte Zellen finden sich zerstreut unter den Oculomotoriusfasern.

In der *Brücke* und *Oblongata* fällt der starke Fettabbau des Griseum pontis wie auch des N. arcuatus auf. Von den Fasersystemen zeigen die Pyramidenbündel, die corticopontinen und pontocerebellaren Faserungen eine hochgradige Verfettung. Im Gegensatz dazu erscheinen die ganze Haubenregion der Brücke, die Fasersysteme der Oblongata, mit Ausnahme der erwähnten Pyramidenbahnen und der Corpora restiformia fast völlig verschont. Das letzterwähnte Fasersystem nimmt in Hinsicht der Verfettungsintensität eine Zwischenstufe zwischen der Fuß- und Haubenregion ein.

Das Marklager des *Kleinhirns* zeigt eine schwere fettige Degeneration. Fettstoffen von größeren Mengen kommen besonders um die Gefäße herum vor. In der Rinde finden wir abgerundete Fettkörnchenzellen in der *Purkinje*-Zellschicht und in spärlicher Zahl auch im Granulosum. In der Molekularschicht sind nur sie unterhalb der Oberfläche zu sehen. Um die Gliakerne der *Bergmann*-Schicht fehlen Fettkörnchen vollkommen. Der N. dentatus weist vorwiegend perivaskuläre Fettansammlungen auf, die Hilus- und Amiculumfaserung sind praktisch fettfrei.

Im *Rückenmark* kann man die Verfettung der Pyramidenbahnen bis zu den caudalsten Segmenten verfolgen. Ähnliche fettige Degeneration ist auch im Tr. spinoolivaris, weniger deutlich auch im Tr. spinocerebellaris dorsalis zu beobachten. Die hinteren und anterolateralen Stränge zeigen keine Fettbeladung. Auffallende Erscheinung ist das starke Betroffensein der *Clarkeschen Säule*. Ein beträchtlicher Teil ihrer Ganglienzellen sind zugrundegegangen und die Stelle der ausgefallenen Zellen ist von einem Haufen fettbeladener Gliazellen ausgefüllt. Diese Haufen, welche manchmal aus 10–20 mit Fett stark gefüllten, abgerundeten Körnchenzellen bestehen, entsprechen den wohlbekannten Residualknötchen. Ähnliche Fettkörnchenzellhaufen kommen auch in dem Vorderhorn, hier aber nur selten vor.

*Toluidinfärbungen.* Bei schwacher Vergrößerung erscheint die Rinde fast nervenzellfrei. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man nur spärlich erhaltene Ganglienzellen, welche keine Spuren der Tigroidsubstanz aufweisen. Außer diesem Umstand erklärt das Undeutlichwerden der Cytoarchitektonik die hochgradige Monstregliaproliferation. Der Ganglienzelleib ist entweder blasenförmig gebläht und strukturlös, oder aber ist er schon zusammengefallen. Man begegnet häufig degenerativen Erscheinungen an den Nervenzellkernen. In den Vorderhornzellen, in den *Girkeschen Zellen*, nicht weniger in den Nervenzellen des Oculomotoriuskernes, der Substantia nigra und des Pallidum sieht man noch einige perinucleäre "Tigroidschollen".

*Fibrillenbilder.* Das extracelluläre Fibrillennetz der Großhirnrinde ist hochgradig vermindert. Aufwärts von der III. Schicht sind nur verstreute Fibrillenreste zu finden, das Zonale ist völlig fibrillenfrei.

Die intracellulären Fibrillen sind staubartig zerfallen; man kann nur in den apikalen Teilen der großen Pyramidenzellen, in den Dendriten und hie und da an der Peripherie der Nervenzellen erhaltene Fibrillen beobachten. Vereinzelt begegnen wir auch in dem Zelleib Fibrillen, wenn nur die basalen Dendriten aufgetrieben sind und der Zelleib selbst unverändert bleibt. Derartige Zellen kommen besonders in der III. Schicht vor. Die lateralen und apikalen Dendriten zeigen gelegentlich ebenfalls spindelförmige Aufblähungen. An der Mehrzahl der Nervenzellen sieht man aber schon keine Dendriten oder nur Reste von ihnen.

In der VI. Schicht der Frontalrinde können wir vereinzelt stark geblähte Nervenzellen beobachten, deren Zellkern exzentrisch liegt und in der Zellmitte sich ein Inklusionsgebilde zu entwickeln beginnt; das Zentrum der Zelle verdichtet sich, färbt sich dunkelbraun, und es gehen von ihm radiäre Strahlungen gegen die

Zellmembran und noch mehr gegen die Dendriten. Die Monstregliaelemente kommen an den *Bielschowsky*-Präparaten gut zum Vorschein; ihr Zelleib imprägniert sich opakbraun, hingegen zeigen die Fortsätze oft tiefschwarze Farbe und faserigen Charakter.

Der Zellausfall im Striatum ist weniger ausgesprochen. Das Verhalten der Nervenzellen entspricht demjenigen der Rindenzellen. Hier und da kann man Vakuolen in den großen Zellen beobachten. Die extracellulären Fibrillen sind relativ gut erhalten.

Die Zellen des Pallidum sind hochgradig geschwollen. Sowohl im Pallidum, wie auch in der subthalamischen Region ist die große Zahl der Axonschwellungen eine auffallende Erscheinung. Die beim Fall 2 beschriebenen kompakten und strukturierten Axonschwellungen kommen hier in einer so großen Menge vor, daß die Imprägnationsbilder von ihnen beherrscht werden. Ähnliche degenerative Axonveränderungen sind im Thalamus nur selten zu begegnen, dagegen niemals im Putamen.

Im Mittelhirn zeigen noch am ehesten die Zellen der Substantia nigra gut erhaltene Fibrillenstruktur. Erwähnenswert ist eine argentophile Inklusion mit scharfen Grenzen in einer Zelle des N. lateralis mesencephalis. Im Tegmentum kann man mehrere kugelige oder mehr torpedoförmige Axonschwellungen beobachten.

Die Nervenzellen des Griseum pontis und des N. arcuatus sind ganz schwer betroffen, ihre Zahl ist erheblich reduziert. In zwei Zellen des Hypoglossuskernes und in einer Zelle der unteren Olive ist je eine Inklusion zu sehen. Verschiedene Entstehungsphasen derartiger Inklusionen sind in großer Zahl in dem N. lateralis oblongatae zu beobachten (die ausführliche Beschreibung dieser Erscheinungen siehe unten). An der Stelle der untergegangenen Hypoglossuszellen sieht man ähnliche residuale Knötchen, wie wir dies in den *Clarkeschen* Säulen beobachtet haben.

Im *Kleinhirn* fällt vor allem eine hochgradige Verschmälerung der Lappchen auf. Sämtliche Rindenschichten zeigen eine schwere Verödung im Vergleich zu den vorigen Fällen. Die *Purkinje*-Zellen sind in großer Zahl ausgefallen, die noch erhalten gebliebenen zeigen die gleichen Veränderungen, stellenweise noch ausgeprägter, als im Falle 1. Besonders die Zellkörper erscheinen hier manchmal ganz enorm geschwellt. Die derben Randfibrillen sind sowohl im Zellkörper wie auch in den aufgetriebenen Dendriten gut erhalten. Von den Korbfasergeflechten um die *Purkinje*-Zellen sind meist nur noch Spuren vorhanden. Die Kletterfasern fehlen fast vollkommen. Von der Tangentialfaserung sind ebenfalls nur einzelne Reste zu erkennen. Außerordentlich schwer ist der Plexus intragranularis betroffen. Die feinen Moosfasern mit ihren charakteristischen Endigungen sind nur ganz spärlich aufzufinden und auch die relativ besser erhaltenen weisen schwere atrophische Veränderungen auf. Stellenweise kann man *Purkinje*-Zelllexemplare von grotesker Form mit ganz unregelmäßiger Dendritenverästelung beobachten (Abb. 27). Ein großer Teil der *Purkinje*-Axone zeigt nicht den gewöhnlichen Verlauf, namentlich in den Markstrahlen, sondern sie steigen als Schleifenaxone, manchmal mit zahlreichen Kollateralen, in das Molekulare hinauf, wo sie als tangentiale Fasern weiter verlaufen. Außer diesen sekundär entstandenen Schleifenaxonen sind auch solche anomal verlaufende Axone zu beobachten, welche nur als fehlerhaft entwickelte, dysgenetische Axone aufgefaßt werden können. In der Schicht der *Purkinje*-Zellen ist eine starke Proliferation der Gliakerne nebst einer Vermehrung der vertikalen *Bergmannschen* Fasern festzustellen. Mit diesem vertikalen Fasersystem vereinigt sich eine auffallend breite, von tangentialen und longitudinalen Gliafasern dicht gewobene Deckschicht unter der pialen Oberfläche.

Die Vorderhornzellen des Rückenmarks zeigen eine relativ gut verschonte Fibrillenstruktur, es kommen jedoch Zellen in großer Zahl vor, in denen die Fibrillen:

staubartig zerfallen sind. Neben der mächtigen Blähung des Zelleibs zeigen auch die Dendriten kleine spindelförmige Auftreibungen. In den lumbosakralen Segmenten sind viele vakuolisierte Zellen zu finden; es gibt Vorderhornzellen, in denen 6 bis 12 Vacuolen sitzen. Hie und da begegnen wir Inklusionen. Axonschwellungen kommen in den Vorderhörnern nicht selten vor.

Die Zellen der intervertebralen Ganglien zeigen das typische Bild des allgemeinen Degenerationsprozesses. Man kann Satellitenproliferationen, auch komplette Residualknötchen beobachten; um solche Knötchen herum sieht man die von *Schaffer* beschriebenen, aus feinen marklosen Fasern gebildeten Körbe. Vereinzelt Inklusionsbildung, zahlreiche Axonschwellungen.

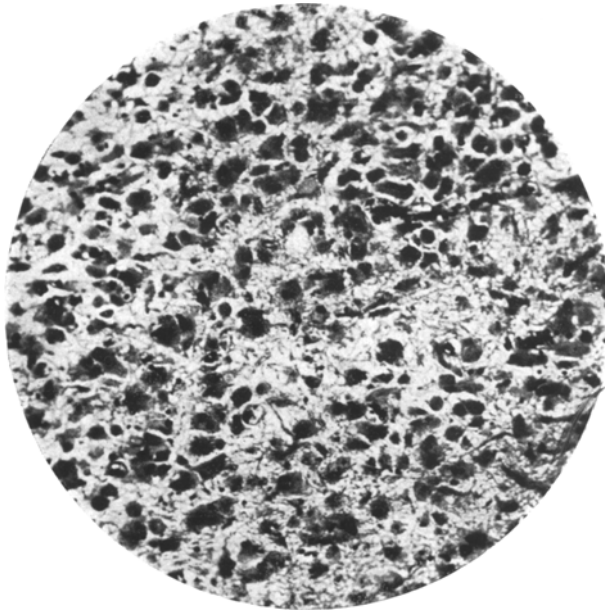


Abb. 11. Fall 3. Untere Schichten der hinteren Zentralwindung. Hämatoxylin-Eosin. Das Gesichtsfeld ist von den stark gewucherten Monstregliazellen mosaikartig erfüllt.

*Gliafärbungen (Hämatoxylineosin, van Gieson, Cajalsche Goldsublimatmethode, Holzer).* An der Rindenoberfläche ist eine dicke Gliafaserdeckschicht zu sehen, welche sich in den frontalen Gebieten von der I. Schicht abhebt, in den übrigen Rindenteilen jedoch mit der gliösen Faserung der oberen Rindenschichten zusammenfließt. Diese Faserung ist besonders in der Zentralregion und in den Temporalwindungen dicht gewoben, wo sie in den oberen Schichten ein filzartiges Geflecht bildet. Von der III. Schicht abwärts ist in den erwähnten Gebieten ein aus groben Gliafasern gewobenes, weitmaschiges Flechtwerk zu sehen, welches eine sich bis zur VI. Schicht erstreckende spongiöse Schicht bildet. In der VI. Schicht nimmt die Dichtigkeit des Fasergeflechtes wieder zu. Der ganze Querschnitt der Rinde ist — wie dies besonders schön an den Hämatoxilineosinbildern zu studieren ist — mit Monstregliazellen besät. Die Monstregliabildung ist in den frontalen und occipitalen Gebieten mäßiger und betrifft vorwiegend die unteren Rindenschichten. In der Area striata ist die IVc mit Monstregliazellen gefüllt. Im Temporallappen sind sie in überaus großer Zahl zu finden, doch erreichen sie den stärksten Grad

in der hinteren Zentralwindung, wo die Lücken des spongiösen Netzwerkes von den Monstregliazellen mosaikartig erfüllt sind (Abb. 11).

Diese mosaikartige Monstregliaschicht ist nach oben scharf begrenzt, obwohl auch die oberen Schichten viele Monstregliazellen enthalten. In der weißen Substanz sieht man keine echten Monstregliaelemente; die Makrogliazellen sind nur mäßig geschwollen. Die Monstregliazellen zeigen in bezug auf ihre Zahl, Form und Größe in den einzelnen Rindengebieten ein verschiedenes Verhalten. In der Zentralregion begegnet man richtigen Riesenzellen mit mächtigem Kern. An dieser Stelle ist auch eine ausgesprochene Verfaserungstendenz festzustellen. Die Form des Zellkerns ist unregelmäßig, man sieht bizarre, gelappte Formen und auch mehrkernige Zellen. Häufig finden sich Kernfiguren, die auf eine amitotische Teilung hinweisen. In dem opaken Zelleib kommen kleine Vakuolen vor.

An den Goldsublimatpräparaten ist die Schwellung, die Hypertrophie, die Proliferation und die Verfaserung der Makrogliaelemente zu beobachten. Degenerative Zerfallerscheinungen konnten wir nicht zu Sicht bekommen. Die Fortsätze, besonders jene, welche zur Gefäßwand ziehen, sind stark geschwollen. Es kommt vor, daß zwei Gliazellen durch eine große Plasmabrücke miteinander zusammenhängen. An den mittels der Kanzlerschen Methode verfertigten Schnitten sieht man vereinzelt mehrkernige Zellen mit mächtigem Zelleib, von deren Zellrand zarte, steife, radiäre Fortsätze in auffallend großer Zahl ausgehen. An derartigen feinen Fortsätzen sind stellenweise kleine lokale Auftreibungen zu beobachten, wie wir sie bei den Oligodendrogliazellen zu sehen pflegen.

Abgesehen von der Großhirnrinde ist eine erheblichere Monstregliabildung nur im Striatum und im Thalamus zu verzeichnen. Im Thalamus geht die Monstregliabildung mit Verfaserung einher.

Im Kleinhirn sind die *Bergmann*-Zellen erheblich vermehrt, damit in Zusammenhang ist die vertikale Faserung reichlich entwickelt. Auch das Granulosum und die weiße Substanz zeigen erhebliche Gliose. Monstregliazellen sind im Kleinhirn nicht vorhanden.

Die Imprägnation der *Mikroglia*-Zellen gelang uns an Formolmaterial mittels der *Kanzlerschen* Methode nur mangelhaft. Noch am ehesten bekamen wir aus dem *Sommerschen* Sektor des Ammonshorns brauchbare Präparate. Hier sind geschwollene Zellen mit netzartiger Protoplasmastruktur und ovalem pyknotischem Kern zu beobachten; man kann stellenweise noch die typischen Mikrogliafortsätze erkennen. Diese umgewandelten Mikrogliazellen entsprechen den Körnchenzellen der Fettpräparate.

*Die mesodermalen Elemente, namentlich die weichen Hirnhäute und die Gefäße zeigen keine nennenswerten Veränderungen.* Die perivaskulären Lymphräume sind stellenweise auch dort erweitert, wo sie keine Körnchenzellen enthalten.

*Faserpathologische Verhältnisse* (Abb. 12). Zwecks Orientierung über das Verhalten der Fasersysteme haben wir die eine Hemisphäre an frontalen *Weigert*-Serienschnitten untersucht. Aus der Brücke, dem verlängerten Mark und aus den verschiedenen Segmenten des Rückenmarks verfertigten wir Querschnitte.

Schon bei der makroskopischen Betrachtung fällt die hochgradige Lichtung der Marksubstanz auf. Im allgemeinen sind die phylo-ontogenetisch jüngeren Systeme am stärksten betroffen, doch nicht ohne Ausnahme. Die Lichtung der Marksubstanz ist in den verschiedenen Rindengebieten bzw. Fasersystemen ungleich stark. So haben sich der frontale und occipitale Lappen (letzterer mit Ausnahme der Sehstrahlung), weiterhin die medialen Rindengebiete, insbesondere die Marksubstanz des Gyrus cinguli, relativ gut gefärbt, das zentrale Gebiet und die parietalen Regionen sind intensiver befallen. Dagegen erweisen sich die temporalen und insulären Regionen, insgesamt der Capsula externa und extrema, als fast vollkommen marklos. Die Marklichtung bezieht sich insbesondere auf die langen

Assoziations- und Projektionsbahnen, die kurzen U-Fasern sind stellenweise verschont. Auffallend ist das Verschontbleiben der kommissuralen Systeme; dies kommt in der vorzüglichen Färbbarkeit des Balkens und der Commissura anterior zum Ausdruck. Während die Commissura anterior in ihrem ganzen Verlauf normale Dimensionen zeigt, ist der Balken in den vorderen Teilen mäßig, in den hinteren Teilen erheblich verschmälert, ohne daß die Färbbarkeit gelitten hätte.

Was das Verhalten der corticofugalen Projektionssysteme betrifft, so ist vor allem die hochgradige Lichtung der Corona radiata zu erwähnen. Noch stärker



Abb. 12. Markscheidenpräparat vom Fall 3. Frontalschnitt in der Höhe des *Luysschen* Körpers. Auffallend starke Lichtung des Marklagers besonders im Temporalappen. Der hintere Kapselschenkel und die Stabkranzfaserung sind ebenfalls stark gelichtet, dagegen erscheint die extrapyramidale Faserung gut erhalten.

enthält noch viele Markfasern. Das normalerweise dichte Markfasergeflecht des äußeren Kniehöckers ist fast vollkommen verschwunden. Auch das *Wernickesche* Feld ist marklos. Die marklose zentrale Sehstrahlung sticht von der relativ verschonten Marksubstanz des Occipitallappens gut ab. Während in den ersten zwei Fällen das Stratum sagittale externa und das Stratum sagittale internum gut abzusondern sind, kann man in diesem Fall nur eine laterale, fast völlig marklose Zone, entsprechend der Sehstrahlung, und eine mediale weniger gelichtete Zone unterscheiden; letztere enthält das Stratum sagittale internum und das

scheint die Rarefikation der Projektionssysteme in der Capsula interna und zwar in beiden Schenkeln derselben, zu sein. Die striopallidären und die pallidofugalen Fasern sind gut erhalten. Der Hirnschenkelfuß ist verschmälert, sowohl die fronto- und die temporopontinen, wie auch die Pyramidenbahnen sind fast vollkommen marklos. Die Marklosigkeit der Pyramiden ist in dem ganzen Verlauf derselben (Brücke, verlängertes Mark, Rückenmark) zu verfolgen.

Von den corticopetalen Fasern sind besonders die thalamocorticalen Verbindungen schwer betroffen, wie dies aus der Markarmut der Sehhügelkerne und der Area postcentralis bzw. supramarginalis hervorgeht. Eine besondere Aufmerksamkeit verdient die zentrale Sehstrahlung. Es ist nämlich hervorzuheben, daß die geniculocorticale Faserung, d. h. die eigentliche zentrale Sehstrahlung unter allen zentralen Systemen am stärksten betroffen ist; sie ist als absolut marklos zu bezeichnen. Die basale Markplatte des äußeren Kniehöckers, also die Strahlung des Tractus opticus ist erheblich gelichtet, jedoch



Tapetum (Abb. 13). Das periphere optische Neuron hat eine viel mäßigere Lichtung erlitten.

Fast vollkommen verschont bleiben die verschiedenen Teile des Rhinencephalon. Der Fornix zeigt eine mäßige Verschmälerung, aber keine Lichtung.

Im Gegensatz zu den schwer lädierten Assoziations- und Projektionssystemen der Großhirnhemisphären erweisen sich die Bahnen des extrapyramidalen Systems



Abb. 13. Frontalschnitt vom occipitalen Pol des Falles 3. Die fast völlig ungefärbte Sehstrahlung hebt sich scharf von dem benachbarten occipitalen Marklager ab und umfaßt U-förmig die Fissura calcarina.

als fast unverändert. Weder der Markscheidengehalt des Putamen, noch derjenige des Pallidum ist vermindert. Auch die pallidofugalen Bahnen weisen normale Markscheidenverhältnisse auf. Die Markkapsel des Corpus *Luyssi*, die *Forelschen* Felder, nicht weniger die Commissura hypothalamica sind gut erhalten. Während der Fasciculus lenticularis keine Faserverarmung zeigt, enthält der Fasciculus thalamomammillaris gar keine Markscheidenfasern.

Der Sehhügel bietet in allen Teilen das Bild einer hochgradigen Markarmut dar. Der N. anterior und medialis sind so gut wie marklos, die Lamina medullaris interna thalami ist spurlos verschwunden. Das Centrum medianum enthält nur spärlich Markscheidenfasern, obwohl es vermöge einer Anschoppung mit lecithi-

noiden Massen seiner Zellen an den *Weigertschen* Präparaten gut zum Vorschein kommt. Etwas mehr Markscheidenfasern weist der laterale Kern auf, besonders in den ventralen Teilen. Das Markgeflecht des Ganglion habenulae, die Taenia thalami, die Commissura posterior und die Commissura habenularum sind gut verschont, hingegen sieht man an Stelle des Fasciculus retroflexus Meynerti nur einige Fasern. Die Einstrahlung der Schleifenbahnen in den ventrolateralen Kern ist erheblich gelichtet. Die Markscheidenverhältnisse der subthalamischen Region haben wir zum Teil oben schon besprochen; hier möchten wir noch hinzufügen, daß das Corpus gen. mediale — im Gegensatz zu dem Corpus gen. laterale sowohl betreffs der Markfasern, wie auch in bezug auf die Zellzahl als gut verschont zu bezeichnen ist.

An den Markscheidenbildern des Mittelhirns und der Brücke erweisen sich die basalen Teile als schwer betroffen. Im Gebiete der corticopontinen Bahnen sieht man gar keine Markfasern; auch in der Pyramidenregion sind nur einzelne degenerierte Fasern und feine Myelinkugeln zu finden. Der basale Teil der Brücke ist verkleinert und fast vollkommen marklos, man sieht nur die sich blaß-graulich färbende Querfaserung. Die Querfasern gehen an den kaudalen Schnitten in die Brückenarme über, die ebenfalls eine erhebliche Lichtung aufweisen. Das Tegmentum hat — im Gegensatz zu dem erwähnten Betroffensein der basalen Brückenteile — keine wesentlicheren Veränderungen erlitten. Die medialen und lateralen Schleifenbahnen sind nur unerheblich aufgeheilt. Das Brachium conjunctivum, die zentrale, ventrale und laterale Haubenbahnen, der Fasc. longitud. dors., die Faserung der Corp. quadrig. ant. und die Oculomotorius- und Trochleariswurzeln zeigen normale Markscheidenverhältnisse. An den von verschiedenen Niveaus des verlängerten Markes gefertigten Querschnitten ist als einziges pathologisches Moment die Marklosigkeit der Pyramiden zu verzeichnen. Wir möchten das Verschontbleiben der Faserung der unteren Oliven und der Corpora restiformia hervorheben. Das Corpus restiforme ist als schwarzblaues Bündel in die Marksubstanz des Kleinhirns zu verfolgen, wo es sich nach dem Vermis superior zieht. Als intakt zu bezeichnen ist die Marksubstanz des Hilus N. dentati und das Brachium conjunctivum, hingegen ist das Amiculum mäßig gelichtet. Die commissuralen Fasern des oberen Wurms sind gut erhalten. Die Marksubstanz des Kleinhirns erheblich gelichtet, wofür die Markarmut der Brückenarme verantwortlich zu machen ist. In den Kleinhirnhemisphären fehlen die Markradialen fast vollkommen, in dem Flocculus und im Vermis sind sie etwas besser erhalten.

An den Rückenmarksschnitten ist die Marklosigkeit der Pyramiden entlang des ganzen Rückenmarks zu verfolgen. In den Seitensträngen sind die *Flechsig*-schen Bahnen mäßig aufgeheilt. Tr. spinoolivaris beiderseits marklos. Hinterstränge und die antero-lateralen Stränge normal. Das Areal der vorderen Pyramiden ist ebenso groß wie dasjenige der Seitenpyramiden.

## II. Zusammenfassende Übersicht der histologischen Veränderungen mit besonderer Berücksichtigung des Alters des Prozesses. — Die Frage der Markentwicklung-Markdegeneration. — Die „systematischen“

### Charakterzüge.

Im vorangegangenen Teil hatten wir Gelegenheit, die anatomischen Veränderungen drei „reiner“ *Tay-Sachs*-Fälle verschiedenen Alters mitzuteilen. Es waren „reine“ Fälle auch in dem Sinne, daß Veränderungen, welche an einen *Niemann-Pick* hingewiesen hätten, vollständig fehlten. Obwohl eine allgemeine Sektion bzw. eine histopathologische Untersuchung der inneren Organe bei dem Falle I aus äußeren Gründen nicht

durchgeführt werden konnte, ist ein komplizierender *Niemann-Pick* auch ohne Berücksichtigung der klinischen Daten allein auf Grund der im Nervensystem gefundenen Veränderungen mit Sicherheit auszuschließen. Dank den Untersuchungen *Bielschowskys*, *Schaffers*, *Smetanas* und *Hassins* sind wir heute bereits in der Lage, trotz weitgehender Ähnlichkeit des neurohistopathologischen Bildes auf Grund von zwischen beiden bestehenden kardinalen Unterschieden eine scharfe Trennung der „reinen“ *Tay-Sachs*-Fälle von den mit *Niemann-Pick* kombinierten durchzuführen. Diese entscheidenden Differentialmerkmale sind: 1. Die prälipoiden Bestäubtheit der mesodermalen Elemente, also der Häute und der Gefäßwandelemente, 2. Das massenhafte Vorhandensein der mächtigen *Pickschen* Zellen sowohl um die Gefäße herum, wie auch frei im Gewebe. Fehlen diese beiden Merkmale, so ist die Diagnose eines „reinen“ *Tay-Sachs*-Falles auch ohne Kenntnis des Befundes der inneren Organe mit Sicherheit zu stellen. Wie aus den im anatomischen Teil angeführten Beschreibungen hervorgeht, gehören unsere 3 Fälle in diese „reine“ Kategorie des *Tay-Sachs*, d. h. die prälipoiden Degeneration ist elektiv neuroektodermalen Charakters.

Das verschiedene Alter der Fälle ermöglicht auch das Studium des zeitlichen Verlaufs des Degenerationsprozesses. Es sind hier insbesondere zwei Fragen, deren Klärung uns bedeutungsvoll erscheint: 1. *Die Progredienz des Zellprozesses*, damit in Zusammenhang die Ubiquität, die lokale Akzentuation und die arealen bzw. laminären Züge. 2. *Das Verhalten der Markfasersysteme*, mit welchem dann andererseits die Fragen der Markhemmung-Markdegeneration, sowie die der „systematischen“ Charakterzüge Hand in Hand gehen.

Von den 3 Fällen ist die floride lecithinoide Phase nur beim Fall 1 zu beobachten, welcher auch im typischen Alter ad exitum kam. Fall 2 zeigt in der Rinde schon die Zeichen des Zellunterganges, dagegen bildet Fall 3 zusammen mit den Fällen von *Ostertag* und *Dollinger* einen Übergang zwischen der typisch-infantilen und der *Bielschowskyschen* spät-infantilen Form dieser Erkrankung. Ein Vergleich der bei den 3 Fällen gefundenen Veränderungen erscheint uns für die Feststellung der zeitlichen Fortschritte der lecithinoiden Degeneration außerordentlich lehrreich. Beim Fall 1 sind die Nervenzellen der Rinde und die basalen Dendriten von größeren, mit stark hämatoxylinaffinen Körnchen erfüllt, sie liegen dicht gedrängt, sind zahlenmäßig nicht vermindert, wodurch ein voll erhaltenes cytoarchitektonisches Bild entsteht. Dagegen fällt beim Fall 3, welcher den Höhepunkt der lecithinoiden Phase etwa ein Jahr überdauerte, auf den ersten Blick eine bedeutende Reduktion der durch die lecithinoide Körnelung gezeichneten Elemente auf. Mit stärkerer Vergrößerung ist zu erkennen, daß die Lecithinoidkörnchen überwiegend klein, zerbröckelt sind, sich unvollkommen färben und den unregelmäßigen, oft zusammengefallenen Zelleib nicht dicht ausfüllen.

Dadurch ist das Bild der einzelnen Zellen, besonders aber das der Architektur viel weniger ausgeprägt, als bei dem jüngeren Fall 1. Die Sudanaffinität der Degenerationsprodukte kommt allmählich zum Vorschein, was in einer diffusen, hellorangenen Färbung der Nervenzellen in Erscheinung tritt. Fall 2 steht betreffs der Intensität der Veränderungen zwischen beiden anderen Fällen, nur ist hinzuzufügen, daß hier, besonders in der Furchentiefe, oft — zweifellos von einer Veränderung des Grundgewebes herrührende — Delaminationerscheinungen und diesen Gebieten entsprechend zerfallende Nervenzellen zu beobachten sind, deren lecithinoide Körnelung in das umgebende Gewebe zerstreut worden ist.

Mit dem weiteren Fortschritt des intraganglionären Prozesses bzw. des Zellunterganges gewinnt die Tätigkeit der gliösen Abbau- und Transportelemente mehr und mehr an Bedeutung. Beim jüngsten Fall ist in der Rinde ein Abbau neutralen Fettes kaum zu beobachten, zur Bildung von definitiven Fettkörnchenzellen ist der Prozeß nur hier und da angelangt. Mit anderen Worten: *das neutrale Fettbild der blühenden lecithinoiden Phase ist ein fast negatives*. Demgegenüber steht schon beim Fall 2 ein sehr intensiver Fettabbau und -transport, der beim Fall 3 besonders in den unteren Rindenschichten ganz beträchtliche Maße erreicht. Die Rolle der einzelnen Gliaarten im Abbauprozesse sei weiter unten besprochen.

Der *Schaffersche* Zelldegenerationsprozeß erwies sich im weitesten Sinne als ubiquitär, denn er war nicht nur an sämtlichen Zellen des Zentralnervensystems, sondern — wie wir an den Fällen 2 und 3 zeigen konnten — auch an den entferntesten Ganglienzellen des peripherischen Sympathicus in ihrer vollen Ausprägung aufzufinden.

*Lokale Intensitätsunterschiede*, d. h. rasche Degeneration einzelner Gebiete mit relativer Verschonung anderer, waren auch in unseren Fällen festzustellen. So zeigte die Großhirnrinde das Bild einer weiter fortgeschrittenen Degeneration, als der Hirnstamm, das Rückenmark und der Sympathicus. In allen drei Fällen war ein verspätetes Auftreten im Gebiete der zentralen vegetativen Kerne, besonders im N. supra-opticus und N. paraventricularis auffallend. Andererseits erlitt der Thalamus schwerste Veränderungen, denn er war sogar beim Fall 1, bei dem sich die Rinde — wie erwähnt — noch in der blühenden Fällungsphase befand, stark destruiert (siehe die Beschreibung der Scharlachbilder). Eine besondere Erwähnung verdienen die auffallenden Intensitätsunterschiede des Degenerationsprozesses in den einzelnen *Areae* und *Laminae*. Beim Fall 1 ist von diesen Intensitätsunterschieden noch nichts zu bemerken, dagegen sind sie bei den sich schon in der Phase der Destruktion befindenden Fällen 2 und 3 sehr ausgeprägt, was so viel zu bedeuten hat, daß zur Manifestation der Differenzen längere Zeit notwendig ist. Auf den Abbildungen 14—18 sind die rindentektonischen Bilder derartig zusammengewählt, daß links auf jeder Abbildung die

normale Cytoarchitektonik des Falles I, rechts dagegen das schwer lädierte architektonische Bild derselben Rindenstelle beim Fall 3 zu erkennen

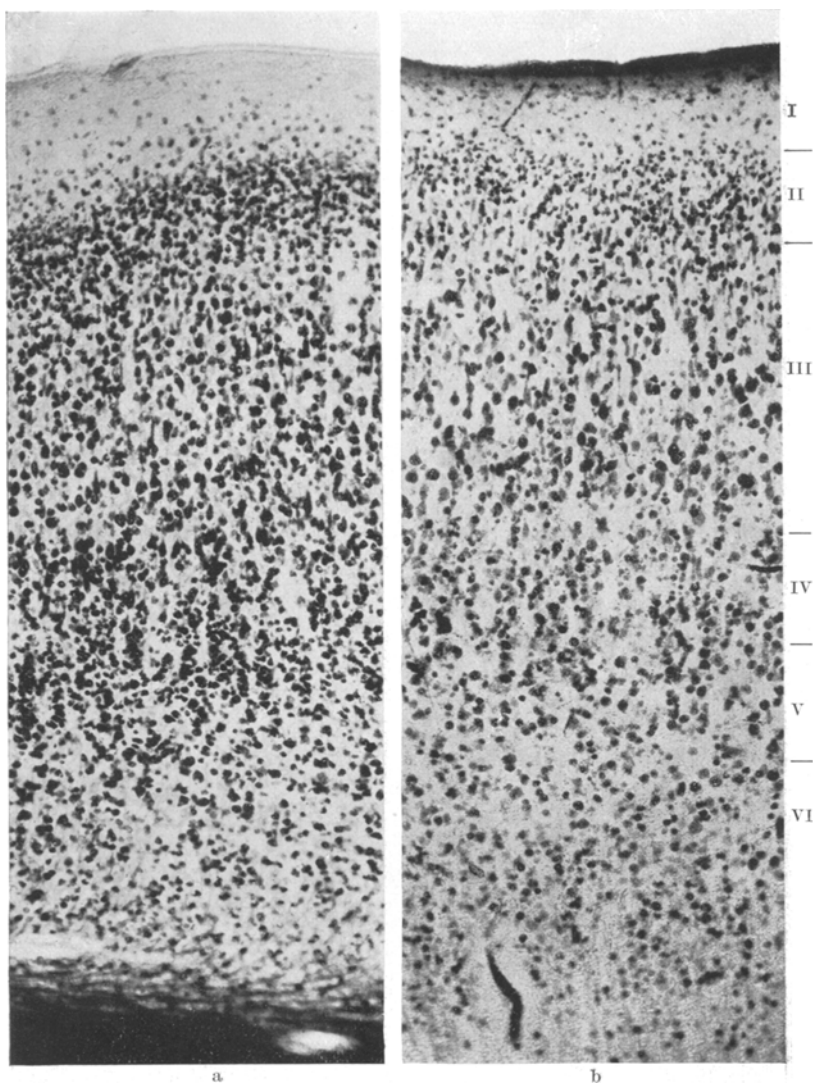


Abb. 14. a Frontalrinde des Falles 1, b des Falles 3.

ist. Aus dem Vergleich der pathologisch veränderten tektonischen Bilder des Falles 3 mit den entsprechenden Bildern vom Fall 1 geht hervor, daß die Zellzahl in der Frontalrinde — ebenso auch in der Rinde der Front. bas., Cingulum, Angularis und Occipitalis lat. — am wenigsten

vermindert ist und der Zellausfall hier nicht den Charakter eines laminären hat. Die Destruktion ist bedeutend stärker in der motorischen

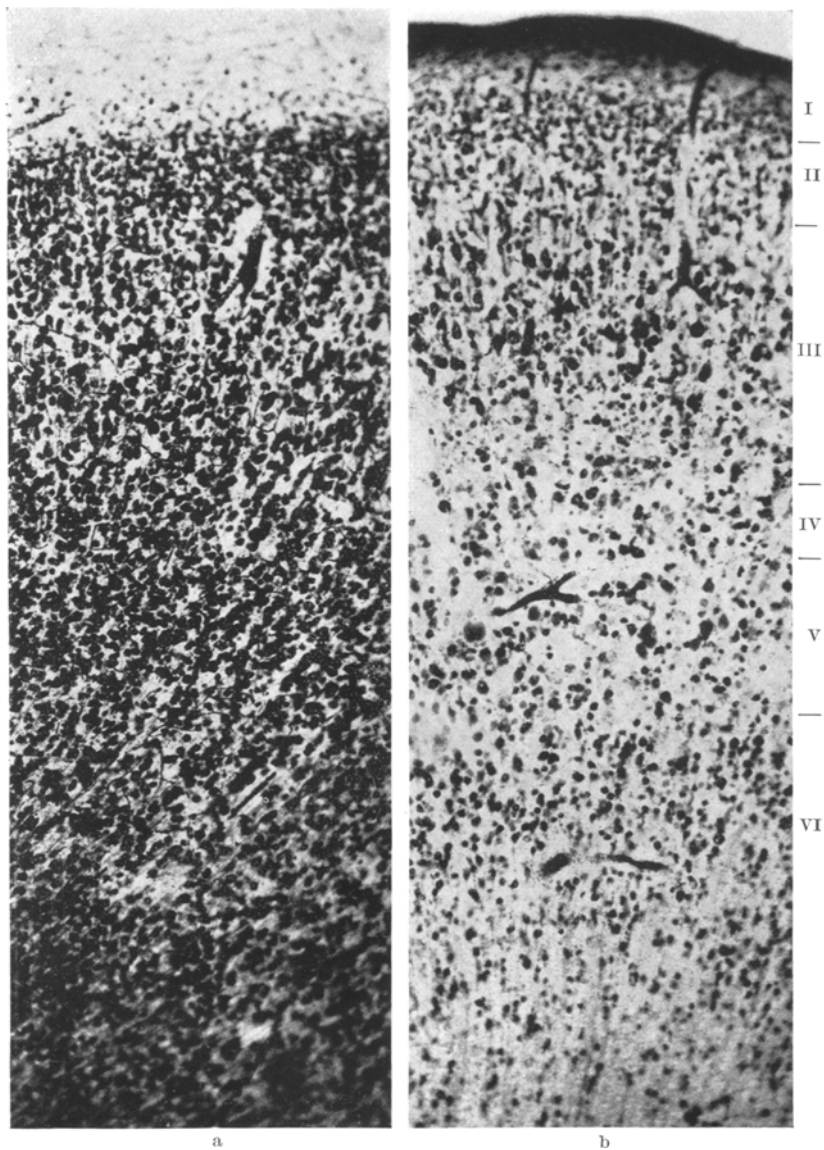


Abb. 15. a Rinde der vorderen Zentralwindung des Falles 1, b des Falles 3.

Rinde, ebenso in der Calcarinaformation, am stärksten jedoch in der postcentralen, supramarginalen, temporalen und insularen Rinden-

gebieten. In den eben erwähnten Regionen ist eine verschieden starke Beteiligung der einzelnen Rindenschichten unverkennbar. Im allgemeinen sehen wir, daß die II. Schicht und der obere  $\frac{2}{3}$  der III. Schicht ver-

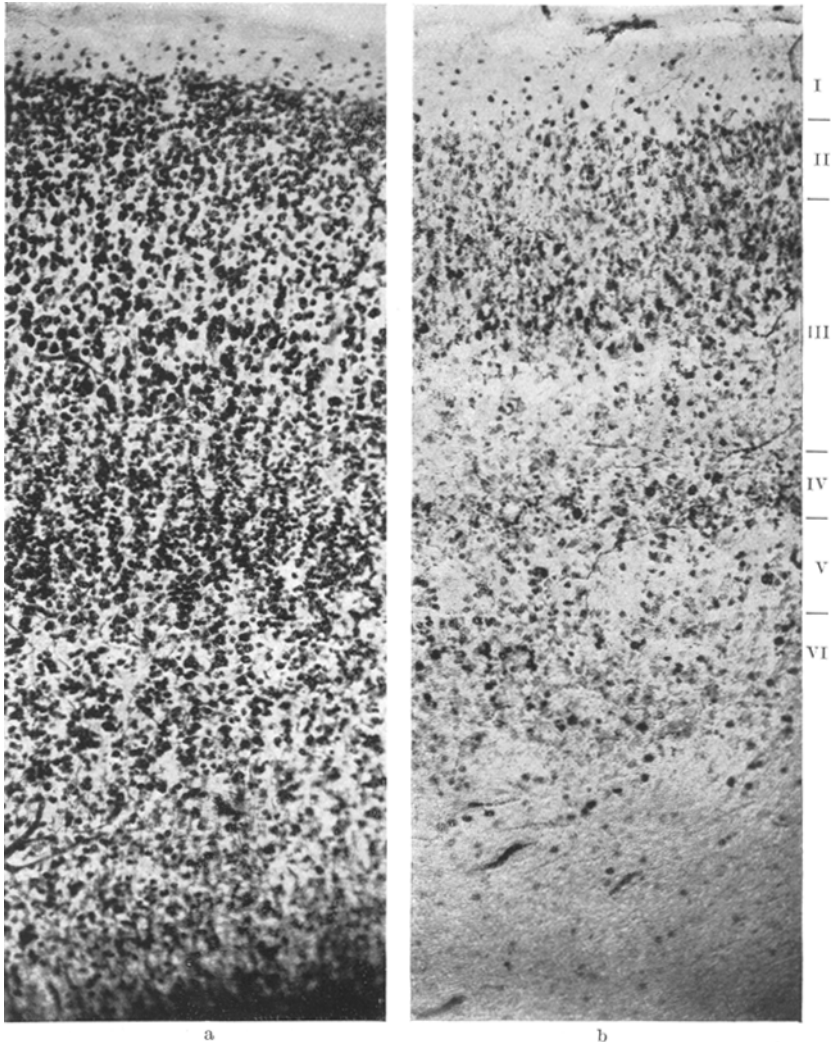


Abb. 16. a hintere Zentralwindung des Falles 1, b des Falles 3.

hältnismäßig gut erhalten sind, von den unteren Teilen der III. Schicht abwärts bis zur VI. Schicht sich dagegen die schwersten Zellausfälle zeigen; die VI. Schicht selbst ist wieder etwas weniger lädiert. In der mittleren Rindenzone ist schon mit unbewaffnetem Auge ein heller

Streifen zu erkennen, besonders in der Temporal-, Insel-, Postzentral-, Supramarginal- und Parietalrinde. In der motorischen Rinde fällt auch die *Lamina ganglionaris* in das Gebiet des destruierten Streifens, wo

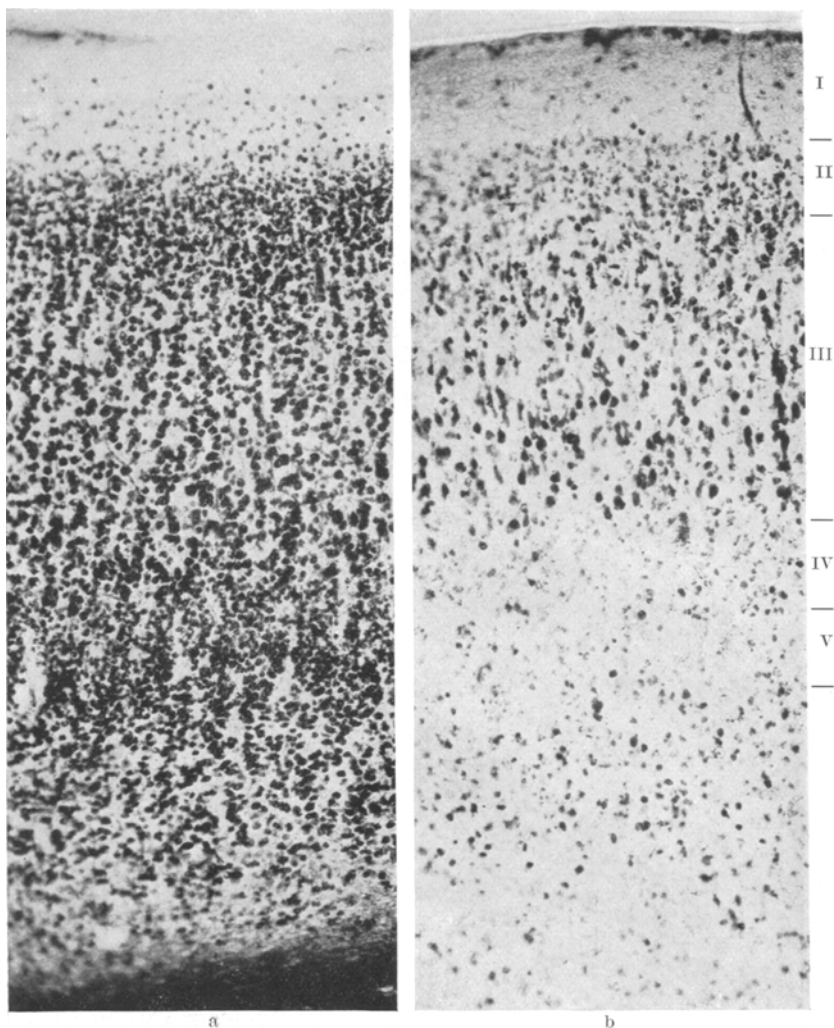


Abb. 17. a I. Temporalwindung des Falles 1, b des Falles 3.

selbst *Betz*sche Zellen so gut wie vollkommen fehlen; nur nach längerem Suchen war das abgebildete Gesichtsfeld aufzufinden, welches sogar zwei *Betz*sche Zellen enthält. In der Calcarinaformation springt die auffallende Breite der auch normalerweise zellarmen Schicht IVb und ihr fast völliger Zellausfall ins Auge; die übrigen Schichten, so auch die



Schicht IVc, sind verhältnismäßig verschont. Überaus hochgradig sind die Zellausfälle in der Temporalrinde, wo von der III. Schicht abwärts kaum noch Zellen zu finden sind; die normalerweise hier besonders gut entwickelte Granularis interna fehlt vollkommen. In diesem Gebiet ist auch die IV. Schicht sehr stark lädiert, sie ist aber noch eben als selbstständige Schicht zu erkennen. Ebenso stark lädiert ist der Gyrus centralis

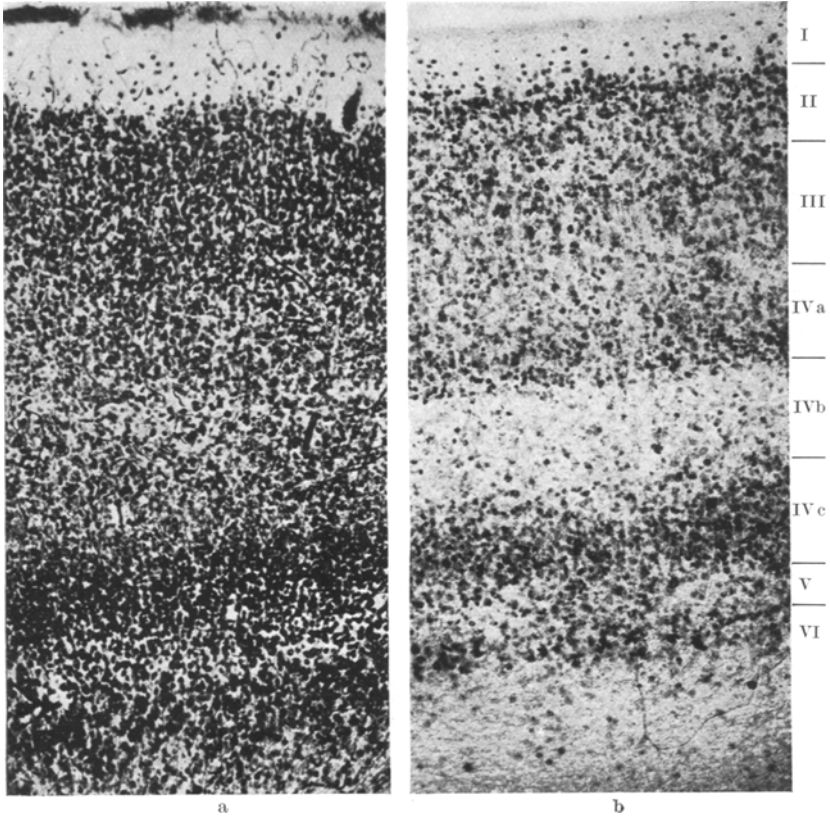


Abb. 18. a Calcarinarinde des Falles 1, b des Falles 3.

posterior eine kompakte Körnerschicht ist weder an Stelle der II., noch an der der IV. Schicht zu sehen. Die Nervenzellen sind noch am dichtesten in der III. Schicht vorhanden, doch sind sie auch hier geschrumpft, bröckelig und schlecht gefärbt. Von der III. bis zur VI. Schicht liegt eine von Nervenzellen fast freie Zone; die VI. Schicht ist eben noch erkennbar. Eine auffallende Erscheinung, die — wie bereits erwähnt — außer in der Postcentral- auch in der Supramarginal- und Inselrinde zu beobachten ist, besteht in einem herdförmigen völligen Einschmelzen

des Nervenparenchyms. Diese Herde, welche mit sudanaffinen Körnchenzellen beladen sind, kommen in dem mittleren Teil des Rindenquerschnittes in großer Zahl hervor (Abb. 14, 15, 16, 17 u. 18).

Lokale Unterschiede in der Intensität des Degenerationsprozesses sind in der Histopathologie des *Tay-Sachs* auf Grund von Untersuchungen *Schaffers* und anderen allgemein bekannt. *Schaffer* betont, an Hand seines im Jahre 1922 mitgeteilten Falles, die Stabilität der Area striata gegenüber den Assoziationsgebieten: „Der Prozeß selbst in der Großhirnrinde eine typische Verbreitung dadurch bekundet, daß diese im Occipitallappen im großen und ganzen incipient gegen jenen des Frontal- und Temporallappens erscheint. Somit ist hervorzuheben, daß die allörtliche Nervenzelldegeneration areale und segmentale Betonung aufweist“. *Spielmeyer* befaßt sich zuletzt in der *Bielschowsky-Festschrift* mit der arealen und laminären Akzentuation und sagt: „Dagegen haben mir Untersuchungen an der Hirnrinde bisher noch keine systematische Erkrankung bestimmter Felder oder Schichten erwiesen... Ich sah nur, wie man sagt, pseudolaminäre Ausfälle.... Die regionäre Verstärkung des Prozesses beginnt nicht mit einigermaßen scharfer Begrenzung, sondern sie schleicht sich gewissermaßen ein und aus.“ Der Fall *Globus*, der in seinem 25. Lebensmonate starb (Fall B.), zeigte entsprechend dem fortgeschrittenen Stadium schwere architektonische Störungen, aber „eine besondere Bevorzugung einzelner Schichten ist nicht zu erweisen“. In unseren eigenen Fällen (2, 3) besteht zweifellos eine laminäre Akzentuation in dem Sinne, daß in einem fortgeschrittenen Stadium des Prozesses im allgemeinen die unteren Schichten der Rinde schwer befallen sind, dagegen die II., der obere Teil der III. und die VI. Schicht verhältnismäßig verschont bleiben. *Ein an bestimmte Rindenschichten gebundener Ausfall konnte jedoch auf Grund der Untersuchung der architektonischen Störungen nicht festgestellt werden*; so müssen wir *Spielmeyer* zustimmen, indem er den *pseudolaminären Charakter* dieser Ausfälle betont. Ein ausgesprochener „systematischer“ Charakter ist auch in der arealen Verteilung der Veränderungen nicht zu erkennen. Die assoziativen Rindenfelder scheinen, wenigstens in unseren Fällen, eine führende Stellung in der Intensität der Schädigungen nicht einzunehmen, denn es sind zwar die Zellen der Temporalrinde diejenigen, welche am schwersten befallen erscheinen, doch sind die sensiblen Rindenfelder (postcentralis und supramarginalis) ebenso schwer betroffen, im Gegensatz zu der Frontal- und Occipitalrinde. Wenn wir ein auf einheitliche Basis zurückzuführendes „systematisches“ Prinzip in unseren bisherigen Beobachtungen auch nicht auffinden können, so ist die Frage der laminären bzw. arealen Differenzen keineswegs als abgeschlossen zu betrachten, denn *die plötzliche Änderung in der Intensität des Zellunterganges von einer Area zur anderen bleibt noch immer eine auffallende Tatsache*. Diese plötzliche Änderung in der Schädi-

gungsintensität zeigt sich beim letzten *Tay-Sachs*-Falle *Schaffers* zwischen der Area striata und der assoziativen Occipitalgegend, bei unserem Fall 3 hauptsächlich zwischen der Angularisformation und der Area parietalis sup. bzw. basalis (s. S. 702).

Entsprechend dem Zelluntergang ist weiterhin die Reaktion seitens der *Makroglia* teils in Form von Monstregliabildung teils in Form von Verfaserung zu beobachten. In der Phase der floriden Fällung kann von einer Monstregliabildung, ebenso wie von einer wesentlicheren Reaktion von seiten der Makroglia nicht gesprochen werden; mit dem Fortschritt des Prozesses wird dann die Monstregliabildung immer lebhafter und erreicht an den Stellen der schwersten Ausfälle ganz kolossale Ausmaße. So sind z. B. bei unserem 3. Falle die unteren Schichten des Gyrus centralis posterior von den außerordentlich dicht gelegenen Monstregliazellen mosaikartig erfüllt. Die Verfaserung ist anscheinend nicht nur von dem Alter des Prozesses, sondern auch von der individuellen Beschaffenheit des Falles abhängig. Die Riesengliaelemente sind bei unserem 2. Falle kleiner als diejenige des fortgeschritteneren 3. Falles, es ist auch die Zahl dieser Zellen geringer. Andererseits ist ihre Tendenz zur Verfaserung beim Fall 2 stärker. Das Gliafasernetz ist in der oberen Etagen der Rinde sehr dicht und feinmaschig, von den unteren Teilen der III. Schicht abwärts etwas weitmaschiger und grobfaseriger, um an der Rindenmarkgrenze bzw. in der VI. Schicht ganz grobfaserig, aber dichtgewoben zu werden. In den mittleren Etagen der Rinde führt der nicht vollkommene gliöse Ersatz zu spongiöser Struktur; dasselbe Gebiet neigt auch — wie erwähnt — zu Delamination.

Nach dieser kurzen Besprechung der Eigenarten des zeitlichen Fortschrittes, die der degenerative Rindenprozeß zeigt, möchten wir uns nun der Frage der *Markdefekte* widmen. *Eine genauere Betrachtung der faserpathologischen Verhältnisse unserer drei Fälle läßt eindeutig erkennen, daß es sich im Zusammenhang mit dem Fortschritt des Prozesses eine progressive Entmarkung zeigt.* Das Markbild des jüngsten Falles ist im großen und ganzen normal, beim Fall 3 weist dagegen das Hemispährenmark ganz schwere Faserverarmung auf; beim Fall 2 stehen diese Veränderungen zwischen denen beider anderen. Die Entmarkung betrifft nicht gleichmäßig die verschiedenen Fasersysteme der Hemisphären; so erweisen sich die *commissuralen* und *extrapyramidalen* Fasern auch in dem am meisten fortgeschrittenen Fall 3 als sehr resistent und verhältnismäßig gut erhalten. Demgegenüber steht die schwere Läsion der langen *Projektionsbahnen* (wie der Pyramidenbahn, der frontalen und temporalen Brückenbahn, der thalamocorticalen Faserung), der *Assoziations*-Fasern und des *Pontocerebellarsystems*. Merkwürdig erscheint uns das Verhalten der *Sehstrahlung*. Diese zeigt nämlich schon beim jüngsten Falle eine Lichtung im Verhältnis zum Normalen und zwar besonders in ihrem geniculocorticalen Anteil. Beim Fall 2 ist die Lichtung

des Stratum sagittale internum schon ganz auffallend und beim Fall 3 ist sowohl das Stratum sagittale internum, wie auch das externum fast völlig marklos. Ein ähnliches Verhalten zeigt sich beim Corp. genic. lat.: in unserem jüngsten Falle ist die Zellzahl etwas vermindert, der Ausfall ist jedoch nicht bedeutend. Im Falle 2 ist der Zellausfall schon deutlich zu sehen, und beim ältesten dritten Falle sind Nervenzellen im lateralen Kniehöcker nur noch ganz spärlich zu finden. Es ist hervorzuheben, daß zur gleichen Zeit die Opticusfasern nur bedeutend geringer lädiert sind; sie bilden sogar im Falle 3 am basalen Rande des Genuculatum eine noch ziemlich gut erkennbare Markstrahlung.

Bei dem Studium der faserpathologischen Verhältnisse ergeben sich insbesondere drei Fragestellungen, die unseres Erachtens hier von prinzipieller Bedeutung sind: 1. *Handelt es sich um eine Markhemmung oder um eine Markdegeneration?* 2. *Sind die Veränderungen der Markfasern als vom Zelldegenerationsprozeß unabhängig anzusehen oder besteht zwischen beiden ein gewisser Zusammenhang?* 3. *Lassen sich in der Entmarkung Züge eines „systematischen“ Charakters erkennen oder nicht?*

Die erste Frage wird von Schaffer im Jahre 1909 dahin beantwortet, daß es sich um eine Markhemmung handle: „Die Cytopathologie der Sachs'schen Krankheit gibt also keine Veranlassung zur Entwicklung von sekundären Bahnveränderungen, daher muß der an den Sachs-Gehirnen an gewissen Stellen gefundene Markmangel nur mit Annahme der Hemmung in der Markentwicklung erklärt werden.“ Dieser Auffassung schließen sich die meisten Autoren an, wie Naville, H. Vogt, Savini-Castano und Bielschowsky; nach ihnen verliefen ebenfalls zwei koordinierte Prozesse nebeneinander, d. h. die erwähnten Markveränderungen seien nicht sekundär durch den Zelldegenerationsprozeß bedingt. Nach der ursprünglichen Auffassung Bielschowskys sei für die mangelhafte Markentwicklung die Glia verantwortlich zu machen wie auch die Grundlage der lipoiden Zelldegeneration in einer trophischen Insuffizienz der metaplastischen Glia zu suchen sei. Die Annahme einer sekundären Entmarkung wird von Bielschowsky mit folgender Begründung abgelehnt: „Jedenfalls können die Veränderungen auf einen rein sekundär degenerativen Vorgang schon deshalb nicht zurückgeführt werden, weil weder in Markscheiden-, noch im Herxheimer-Präparat nennenswerte Degenerations- und Abbauerscheinungen nachweisbar waren“. Daß aber bei dem Markmangel der Tay-Sachs-Gehirne auch die Markdegeneration eine wichtige Rolle zu spielen vermag, konnte Schaffer bei seinem letzten Tay-Sachs-Falle zeigen und er sieht zweifellos Beweise dafür vorliegen, daß „in der Myelopathologie der Tay-Sachs'schen Fälle außer der von Schaffer, Naville und Bielschowsky betonten Markhemmung auch degenerative Veränderungen eine Rolle spielen können“. Globus, der ein Anhänger der Markdegenerationstheorie ist, schreibt im Jahre 1923: „Unsere Feststellungen zeigen eindeutig, daß wir es mit einer

fortschreitenden Markerkkrankung zu tun haben“. *Unsere eigenen Beobachtungen sprechen eindeutig im Sinne einer progredienten Markdegeneration.* So ist bei unserem jüngsten Falle das Markbild fast normal, und wir können weiterhin bei den anderen Fällen eine mit dem Alter fortschreitende Entmarkung feststellen. Diese Tatsache ist an und für sich im lebhaftesten Widerspruch mit der Annahme einer Markhemmung. Dabei ergeben die feineren histologischen Untersuchungen unzweifelhafte Beweise für den Zerfall und Verfettung der Markscheiden. An *Weigert*-Bildern sahen wir die blaß gefärbten Gebiete mit den Bröckeln der zerfallenden Markscheiden bestäubt; an entsprechenden Scharlachbildern sind dagegen Merkmale der Verfettungs-, Abbau- und Transportprozesse zu beobachten. Ja, sogar in unserem jüngsten Falle, in welchem sich das Markbild als fast ganz normal erwies, sind schon in dem Gebiete einzelner Marksysteme, wie im hinteren Schenkel der inneren Kapsel und im Penduculus, deutliche Zeichen der Verfettung aufzufinden. Betreffs der Frage nach der Markdegeneration sind sehr lehrreiche und überzeugende Beobachtungen auf Grund eines Vergleichs von Scharlachbildern der hinteren Kapselschenkel beim Falle 1 und 3 anzustellen. Beim ersteren ist das erwähnte Gebiet im wesentlichen mit extracellulären Fetttropfchen diffuse bestreut, eine Speicherung dieser Fetttropfchen in Körnchenzellen ist jedoch nur hie und da zu sehen. Demgegenüber sind in dem hinteren Kapselschenkel des dritten Falles nur gereifte Fettkörnchenzellen zu finden. Es unterliegt daher keinem Zweifel, daß wir es im ersten Falle mit dem Bilde einer beginnenden, im zweiten Falle mit dem einer fortschreitenden sekundären Markdegeneration zu tun haben. Denn es beweisen auch die Fettbilder, daß es sich nicht um eine mangelhafte Markentwicklung, sondern um eine Faserdegeneration handelt, ja wir können gerade an den Fettbildern die frühesten degenerativen Veränderungen beobachten. So ist z. B. an den pallidären Fasern ein Verfettungsprozeß nicht vorhanden, während sie zu gleicher Zeit Axonschwellungen in großen Mengen aufweisen. Die Verfettung selbst ist derartig hochgradig ausgebildet, daß dies allein schon gegen die Annahme, daß es sich hier um Markaufbauzellen handle, spricht. Die Existenz der markaufbauenden Fettkörnchenzellen ist ja an und für sich noch fraglich. An Hand eines größeren Materials haben sich *Wohlwill* und *Schwartz* eingehend mit dieser Frage beschäftigt. *Wohlwill* spricht sich zwar sehr vorsichtig aus, sieht jedoch in den Körnchenzellen physiologische Erscheinungen. *Schwartz* versucht dagegen nachzuweisen, daß die Fettkörnchenzellen, welche in den Gehirnen von Neugeborenen zu beobachten sind, nicht markaufbauende, sondern auf Grund von Geburtstraumen auftretende, einfache Abbauelemente darstellen: „Die Markscheidenbildung geht im Zentralnervensystem beim Menschen, ebenso wie bei Tieren, überall vollkommen gleich vor sich, und ihr normaler Verlauf ist vom Vorhandensein fetthaltiger Elemente überall

unabhängig“. Wenn man aber auch die Existenz der markaufbauenden Zellen nicht in Abrede stellen will, so sind bei unseren *Tay-Sachs*-Fällen die besonders große Zahl der Körnchenzellen, das Vorhandensein feiner Fettkörnchen und -tröpfchen zwischen den Markfasern, die an den Markscheiden- und Fibrillenbildern sichtbaren sicheren Desintegrationszeichen, die massenhaften perivaskulären Fettansammlungen und endlich, außer all diesen Erscheinungen, die Veränderung des Gesamtbildes

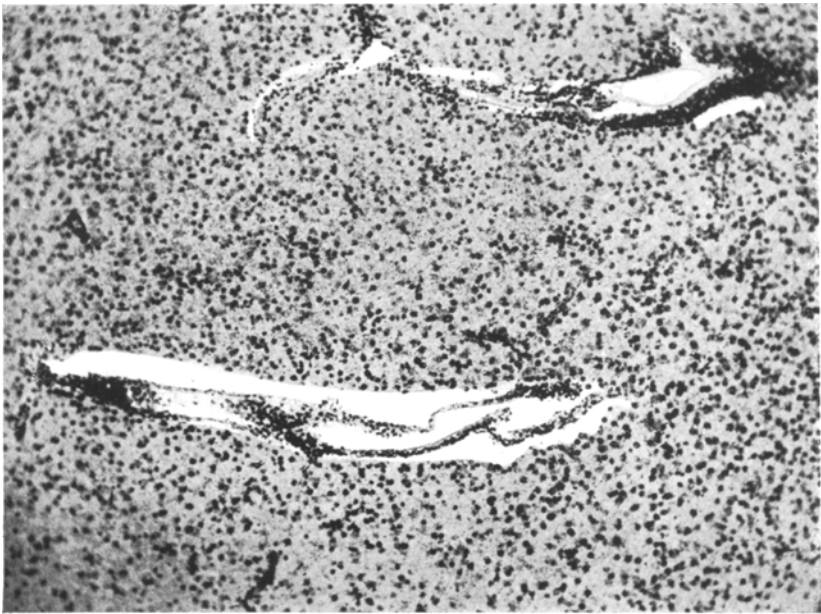


Abb. 19. *Herzheimer*-Präparat von der Sehstrahlung des Falles 3. Das Mark ist mit Fettkörnchenzellen besät. Um die zwei schräg geschnittenen Gefäße sind Fettkörnchenzellansammlungen zu sehen.

entsprechend dem Fortschritt des Alters des Prozesses, feststehende Tatsachen, die eine *progressive Markfaserdegeneration* außer Zweifel zu setzen vermögen (Abb. 19).

Die Frage nach einem Zusammenhang von Markdegeneration und Zelldegeneration haben wir daher auf Grund unserer eigenen Untersuchungen entschieden zu bejahen. Als Beweis mögen zunächst Beobachtungen diesen, welche den erwähnten Zusammenhang unseres Erachtens außer Zweifel erscheinen lassen. Die an sich frühzeitige und starke Läsion der *zentralen Sehbahn* verläuft parallel mit der Stärke des Zellunterganges im *Geniculatum laterale*, indem beim ersten Falle Zelluntergang und Markdegeneration am wenigsten, beim Fall 3 beide am stärksten ausgeprägt sind; bei dem *geniculocorticalen System* liegt also die Annahme

einer sekundären Markdegeneration auf der Hand. Die *Pyramidenbahn* zeigt sich beim ersten Fall noch als normal, beim zweiten als stark gelichtet, beim dritten schon fast als völlig marklos; beim letzterwähnten Falle fehlen in der schwer befallenen motorischen Rinde die *Betz*schen Zellen ebenfalls fast vollkommen. Die Färbbarkeit des *pontocerebellaren Systems*, also der Brückenarmfaserung, ist bei unserem ersten und zweiten Falle eine ausgezeichnete, beim dritten Falle sehr mangelhaft. Wie aus der Beschreibung der Scharlach- und Fibrillenbildern erinnerlich, erweisen sich die Zellen der Ponganglien beim dritten Falle zahlenmäßig wesentlich vermindert und hochgradig verfettet. Bei demselben Falle sieht man an den vom Rückenmark angefertigten *Weigert*-Bildern neben den völlig ungefärbten Pyramidenbahnen eine gewisse Lichtung der *Flechsig*schen Kleinhirnseitenstrangbahnen, was wieder damit gut übereinstimmt, daß es sich unter verschont gebliebenen Zellen der *Clarke*schen Säule viele, an einzelnen Präparaten 5—8 aus Fettkörnchenzellen bestehende Residualknötchen befinden. Sehr schwere Markdegeneration können wir in der Temporal- und Inselrinde beobachten, wo sich auch die schwersten Zelldegenerationen in den entsprechenden Rindengebieten zeigen. Im Frontallappen leiden sowohl die Mark-, wie auch die Rindensubstanz sogar in unserem dritten Falle nur verhältnismäßig geringfügig. Von der *extrapyramidalen*, insbesondere subpallidären Faserung, haben wir soviel zu sagen, daß sie ihr Erhaltenbleiben wohl der großen Resistenz verdanken, welche die Zellen der pallidären und subpallidären Zentren gegenüber dem Degenerationsprozesse aufweisen. Das auffallend normal erscheinende Commissuralsystem können wir mit dem Zugrundegehen einer bestimmten Rindenschicht schon deswegen nicht in Zusammenhang bringen, weil der Ursprung der Balkenfasern auch heute noch nicht mit Sicherheit geklärt ist. Nach den experimentellen Untersuchungen *Fines* stammten sie von der V., nach den Beobachtungen *Cajals* aus der III. Schicht. Abgesehen von der Läsion der angeführten Bahnen und Systeme waren die außerdem vorhandenen großen Markmassen der Hemisphären gleichfalls nicht unbedeutend betroffen, was sich durch die allgemeine schwere Zelldestruktion im Thalamus und in der Rinde unseres Erachtens hinreichend erklärt. Nach all dem Gesagten glauben wir behaupten zu können, daß unsere über die Markdegeneration gemachten Beobachtungen entschieden im Sinne einer durch eine gangliocelluläre Affektion verursachte, sekundär-degenerative Genese der Markdefekte sprechen.

Was endlich die Frage nach den „systematischen“ Charakterzügen der Markdegenerationen betrifft, so geht schon aus dem bisher Gesagten das Vorhandensein derartiger Merkmale bis zu einem gewissen Grade hervor. Bekanntlich ist beim *Tay-Sachs*, für das Zustandekommen der Markdefekte im allgemeinen die *phylo-ontogenetische* Reihenfolge der Markscheidenentwicklung maßgebend. Doch kann die Richtigkeit

dieses Prinzips, wie das von *Schaffer* gezeigt worden ist, nicht als ohne Ausnahme bestehend angesehen werden. Denn es gibt beim *Tay-Sachs* Systemdegenerationen, die mit einer rein phylo-ontogenetisch bedingten generellen *Pathoklise* nicht in Einklang zu bringen sind, und gerade diese Ausnahmen zeigen am deutlichsten, daß beim *Tay-Sachs* auch noch andere, „echte systematische“ Prinzipien eine Rolle spielen müssen. Diese „echten systematischen“ Charakterzüge fallen besonders dann auf, wenn wir verschiedene, jedoch ältere *Tay-Sachs*-Fälle miteinander vergleichen. Sehr lehrreich erscheint es uns in dieser Hinsicht die von *Bielschowsky* mitgeteilten (1920) drei Fälle, den Fall B von *Globus* und unseren ältesten Fall zu vergleichen. Beim Falle *Globus* zeige die weiße Substanz des Frontal-, Temporal, und Occipitallappens hochgradigen Faserausfall, mäßige Aufhellung der Balkenfasern und eine fast völlige Marklosigkeit der Fornix. Dabei springe die Sehstrahlung, die Pyramidenbahn und die Corona radiata durch ihre intensive Färbbarkeit gut ins Auge. Wenn wir die Faserverhältnisse, die auf der Abb. 21 von *Globus* schön dargestellt sind, mit denen unseres erwähnten Falles vergleichen (Abb. 12, 13), sehen wir ein gegensätzliches Verhalten. Bei unserem Falle sind nämlich die Balken- und Fornixfasern auffallend gut erhalten, dagegen heben sich die Corona radiata und besonders die Sehstrahlung als helle Bezirke von ihrer Umgebung ab. Ähnliche Unterschiede stellen sich bei einem Vergleich der *Bielschowskyschen* Fälle mit unserem Falle heraus. Der Fall *Bielschowsky* weist an seinen Opticusfasern mäßige Lichtung auf, dabei ist an den zentralen Sehbahnen ein ähnlicher Ausfall nicht festzustellen. Unser eigener Fall zeigt dagegen verhältnismäßig verschont gebliebenes frontales Opticusneuron und ein fast völliges Zugrundegehen des zentralen Neurons. Noch merkwürdiger erscheint uns die Tatsache, daß während bei unserem Falle die pontocerebellaren Fasern im Gegensatz zu dem gut erhaltenen dentato-rubralen System schwer degeneriert sind, — was übrigens ein auch sonst übliches Bild darstellt — bei den *Bielschowskyschen* Fällen die pontocerebellaren Bahnen diejenigen sind, welche völlig normal erscheinen und die dentato-rubrale Faserung sich als schwer lädiert erweist. Das letzterwähnte Verhalten ist umso überraschender, als die dentato-rubrale Faserung ein onto-phylogenetisch älteres, folglich „stabileres“ System, als das pontocerebellare darstellt. Wir glauben daher nichts anderes als den reinen Tatsachenbestand zu erachten, wenn wir aus dem oben Gesagten folgende Feststellungen hervorheben: *Es gibt beim Tay-Sachs Systemdegenerationen, die ihre Erklärung auf keinen Fall in der allgemeinen, onto-phylogenetisch bedingten Labilität dieser Systeme finden können, sondern die Annahme nahelegen, daß wir es hier mit einem sich von Fall zu Fall ändernden Systemfaktor zu tun haben. So sehen wir denn sich an Hand einer Strukturanalyse des anatomischen Bildes bei der im übrigen „allsegmentär-ubiquitären“ infantilen amaurotischen Idiotie neben dem*



*Prinzip der Keimblattwahl auch dasjenige der Systemwahl vor unseren Augen zu entfalten.*

### III. Das Wesen und die feineren Verhältnisse des intraganglionären Prozesses.

#### A. Das Quellungs-Fällungsproblem.

In diesem Abschnitt sollen zwei Probleme des *Tay-Sachs* eingehender besprochen werden: 1. Das viel umstrittene Quellungs-Fällungsproblem, 2. Das Vorkommen und Bedeutung gewisser inklusionsartiger Gebilde (*Somoza-Sántha, M. Liebers*).

Das Wesen der Nervenzellveränderungen des *Tay-Sachs* wird nach *Bielschowsky, Spielmeyer* und ihren Anhängern nicht nur bei der infantilen, sondern auch bei den übrigen Formen in einer Speicherung prälipoider bzw. lipoider Substanzen im Zellplasma erblickt, was mit einer mehr oder weniger deutlichen Schwellung des Zelleibs und der Dendriten Hand in Hand gehe. Diese Schwellung sei nach *Bielschowsky* rein sekundär und durch das hochgradige Wasserbindungsvermögen bedingt. „Das ist ... die Lipoidanhäufung in den Ganglienzellen, sie ist als das Wesentliche der Erkrankung anzusprechen“ (*Bielschowsky*). „Darin, daß ... Lipoidstoffe in den Ganglienzellen abgelagert werden, sehe ich ... das charakteristische Merkmal für das Wesen des Ganglienzellprozesses“ (*Spielmeyer*).

Im Gegensatz zur Theorie der primären Lipoidablagerung sieht *Schaffer* das Wesen des Prozesses in einer Ganglienzellblähung, was in einer durch Wasseraufnahme erfolgten Schwellung des Hyaloplasmas bedingt sei. Das Erscheinen der prälipiden Substanzen sei als rein sekundär anzusehen und stelle im wesentlichen nichts anderes, als eine chemische Umwandlung des strukturlosen Hyaloplasmas in körnige Masse dar. In seinen seit 1922 erschienenen Arbeiten hat *Schaffer* mit photographischen Dokumenten mehrfach belegt, daß es *Tay-Sachs*sche Ganglienzellen gibt, die „alle Kennzeichen der hochgradigen Schwellung an sich führen ohne Degenerationskörnchen (oder höchstens diese in sehr spärlicher Zahl) zu enthalten“. „Somit ist die Schwellung keine Begleit-, sondern eine Integralerscheinung in dem Sinne, daß die Auftreibungen der Nervenzellen, Dendriten und Axonen durch eine primäre, in Quellung sich äußernde Veränderung des Hyaloplasmas bedingt werden; dies ist eine Tatsache und keine ‚anfechtbare Hypothese‘.“ *Schaffer* macht selbst darauf aufmerksam, daß *Tay-Sachs*-Fälle nicht ohne Ausnahme zur Entscheidung derartiger Fragestellungen geeignet seien. Es seien die möglichst jungen Fälle diejenigen, in welchen neben den in überwiegender Mehrzahl vorhandenen Fällungsexemplaren sich hie und da vereinzelte Quellungsexemplare befanden, die ihrerseits jedoch für die Theorie der Quellung von ausschlaggebender Bedeutung seien.

Nach *Marinesco* sei die Blähung des Zellkörpers, die „ja einen charakteristischen Zug bildet“, durch eine erhöhte Wasseraufnahme bedingt, was auf eine Störung der Lipoproteinkomponente zurückzuführen sei. Diese Proteine seien in chemischem Sinne Kolloide und *Marinesco* nimmt weiterhin an, daß ihre Spaltung von hochmolekulären Substanzen in niedrigere phosphorhaltige Lipoiden mit einer Vermehrung der intracellulären Moleküle verbunden sei, was seinerseits eine endosmotische Störung in der Richtung des Zellkörpers verursache. Das osmotische Gleichgewicht werde im gleichen Sinne auch durch andere Faktoren gestört. So sei nach *Marinesco* als Folge der gestörten Oxydationsprozesse, als deren Indicator nach ihm die Oxydasereaktion anzusehen sei, zu erwarten, daß dadurch eine Vermehrung der intracellulären  $\text{CO}_2$ -Moleküle zustandekomme, was wiederum eine Strömung von Flüssigkeit in der Richtung des Zellkörpers bedinge. Daß die Ganglienzellschwellung durch die erhöhte Wasseraufnahme zu erklären sei, hat *Schaffer* im Jahre 1922 bereits angenommen und deshalb ist es eigentlich mehr als unverständlich, warum *Marinesco* die *Schaffersche* Hyaloplasmalehre verwirft und warum er seine Pathogeneseauffassung als mit der *Bielschowsky-Spielmeyerschen* gut übereinstimmend erklärt.

Die eingehende Untersuchung unserer drei verschieden alten *Tay-Sachs*-Fälle ergab überzeugende Belege für die Richtigkeit der *Schafferschen* Lehre der primären Hyaloplasmaschwellung. Wie aus dem deskriptiven Teil ersichtlich, stellte es sich auf Grund der Untersuchung unserer Fälle die in der Literatur bisher nicht gewürdigte Tatsache heraus, daß der *Schaffersche* Zelldegenerationsprozeß in dem zentralen vegetativen Kernen, hauptsächlich im Nucl. supraopticus und paraventricularis im Vergleich zu anderen Gebieten des Zentralnervensystems eine auffallende Verspätung aufweist. Aus diesem Grunde erschien uns eine ausführliche Beschäftigung mit den genannten Zentren für die Entscheidung der Frage, wie wir sie im Quellungs-Fällungsproblem vor uns haben, als sozusagen adäquat. Die Verspätung ist in diesen Zentren so hochgradig, daß z. B. bei unserem zweiten Falle, bei dem die blühende Phase schon abgeklungen war und in der Rinde bereits die Destruktionerscheinungen auftraten, der Nucl. supraopticus nur beginnende und auch der Nucl. paraventricularis nur wenig fortgeschrittene Läsion zeigte. Und gerade in dem Bezirk dieses letzterwähnten Kernes fanden sich unter den fast völlig normalen bzw. schon mit Prälipoidkörnern reichlich beladenen Zellen in gar nicht geringer Zahl solche, sehr deutlich bis mächtig geschwollene Exemplare ohne jede Spur von hämatoxylinaffiner Körnelung, oder nur mit ganz bescheidener, deren Körnelung jedoch mit dem Grad der Schwellung keineswegs in Parallele gesetzt werden kann. Ähnliche Zellen waren auch in der Rinde des Falles Falles I und zwar in der V. und VI. Schicht zu beobachten. Ein Exemplar dieser Zellen ist auf der Abb. 20 zu sehen, welches der VI. Schicht

der Temporalrinde entstammt. Auf der Abb. sind drei Zellen zu sehen, von denen der mit „b“ bezeichnete die blühende Fällungsphase demonstriert: Die geblähte Zelle ist mit hämatoxylinaffinen Körnchen vollgepfropft. Dem steht die Zelle „a“ gegenüber, die bei hochgradiger Schwellung nur ganz wenig Körnchen enthält, so daß sie fast der reinen Quellungsphase mit den ganz initialen Zeichen der Fällung entspricht. Die *dominierende* Erscheinung ist hier unseres Erachtens zweifellos die

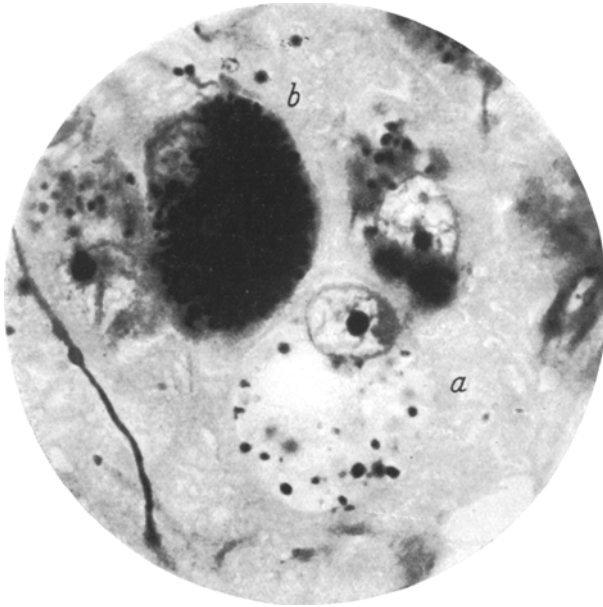


Abb. 20. Immersionsbild aus der Temporalrinde des Falles 1 zur Darstellung der Quellungsphase. Die spärlich vorhandenen hämatoxylinaffinen Körnchen stehen mit der mächtigen Blähung der Ganglienzelle keineswegs in Verhältnis. *Weigert-Schaffersche* Lecithinoidfärbung, Überfärbung mit Fuchsin.

*Schwellung* des Zelleibes, für welche die vereinzelt, zerstreut gelegenen lecithinoiden Körnchen verantwortlich zu machen uns auf keinen Fall gerechtfertigt erscheint. Auf Grund dieser Abbildung, insbesondere ihrer Zellen „a“ und „b“, sehen wir als mit Sicherheit bewiesen an, daß die Schwellung in der Volum- und Formveränderung der Zelle den primären Faktor darstellt. Denn sollte die *Spielmeyer-Bielschowskysche* Lipoideinlagerung die Ursache der Zellveränderung darstellen, so dürfte die Zelle „a“ keinerlei Schwellung aufweisen.

Derartige mikroskopische Bilder, von denen *Schaffer* die schönsten Beispiele in seiner im Jahre 1928 erschienenen Arbeit mitgeteilt hat, haben unserer Ansicht nach eine Beweiskraft, der eine unbefangene und morphologisch eingestellte Forschungsrichtung kaum ausweichen kann.

Es erscheint uns daher nicht wenig verwunderlich, daß die überwiegende Mehrzahl der sich in dieser Frage äußernden Autoren sich im Sinne der *Bielschowsky-Spielmeyerschen* Hypothese zu einer Stellungnahme entschließt. Es sind jedoch auch in jüngster Zeit Autoren, die sich — entsprechend den morphologisch nachweisbaren objektiven Tatsachen — als Anhänger der Hyaloplasmatheorie bekennen. So nimmt *Tschugunoff* auf Grund seiner eigenen Erfahrungen die *Schaffersche* Ansicht völlig an: „Vorerst kann ich mit *Schaffer* mich darin einverstanden erklären, daß die Schwellung eine primäre Veränderung der Nervenzellen darstellt... Tatsächlich sind in unserem Falle häufig stark aufgedunsene und deformierte Zellen, aber ohne Veränderungen des fibrillären Apparates und der Erscheinung einer körnigen Masse zu bemerken.“

*Spielmeyer* versucht in seiner letzten diesbezüglichen Arbeit, nachdem die von *Schaffer* mitgeteilten photographischen Dokumente als morphologische Tatsachen natürlich nicht zu bezweifeln sind, die Beweiskraft, welche ihnen *Schaffer* zuspricht, durch seine Einwände zu erschüttern. Wie *Spielmeyer* schreibt, könne man es nicht ausschließen, daß in den erwähnten Ganglienzellen außer den im *Weigert*-Bilde sichtbaren auch andere Degenerationsprodukte vorkommen. *Spielmeyer* nimmt also rein hypothetisch das Vorhandensein gewisser Körnchen an, gesehen worden sind aber diese Körnchen noch von niemandem. Diese von *Spielmeyer* angenommene Hypothese wird jedoch durch die im hiesigen Institut ausgeführten Untersuchungen *Környeys*, die ich auf Grund meiner eigenen diesbezüglichen Erfahrungen bestätigen kann, wesentlich entkräftet. *Környey* gelang es nämlich mit einer Kombination der Sudanfärbung mit der *Spielmeyerschen* die Lipide und die neutralen Fette gleichzeitig nachzuweisen, wodurch er die verschiedenen Produkte des Fettabbaues in ein und demselben Präparat beobachten konnte. Dabei ließ es sich feststellen, „daß die meisten Ganglienzellen mit hämatoxylinaffinen Körnchen dicht gefüllt sind. Dabei kann man aber, wohl in bedeutend geringerer Zahl, auch Exemplare beobachten, in welchem sowohl dunkelblaue prälipide als auch rote lipide Körnchen enthalten sind... Aber was für die Beurteilung des Schwellungsproblems das Wichtigste ist, es sind nicht einmal allzu selten excessiv geschwollene Nervenzellen zu finden, welche prälipide Körnung in wechselnder Menge einschließen, wobei aber ein beträchtlicher, manchmal der größte Teil des Plasmas frei von allerlei Abbaukörnchen ist. Ich glaube, daß solche Bilder nur auf eine Weise gedeutet werden können und zwar als Vertreter der *Schafferschen* reinen Quellungsphase, welcher die Phase der Fällung prälipoider Substanz folgt“. *Környey* fügt noch ganz richtig zu, daß von jemandem der Einwand erhoben werden könnte, es sei noch eine dritte Art der Ablagerungsprodukte vorhanden, die man auch mit dieser kombinierten Methode nach nachweisen könne; „... wer aber an dem mit unserer heutigen Methodik tatsächlich Nachweisbaren

will, der wird die Beweiskraft dieser mikroskopischen Bilder kaum bezweifeln“.

Wie die Beweisführungen *Spielmeyers* sich in Anbetracht der von *Schaffer* hervorgehobenen oben ausgeführten Tatsachen als nicht stichhaltig erweisen, ebenso findet der auf Grund spätinfantiler Fälle erhobene Einwand *Bielschowskys*, demnach die in Frage stehenden Zellen ihre Degenerationsprodukte schon verloren haben mögen und somit ein späteres Stadium darstellen, keine rechte Stütze. Wie das von *Schaffer* wiederholt betont worden ist, welcher Ansicht sich auch *Környey* anschließt, *seien an diesen Zellen regressive Erscheinungen überhaupt nicht zu sehen*, im Gegensatz zu den die floride Phase tatsächlich überdauernden, geschrumpften, in ihren Kernen affizierten Elementen. Wir möchten noch hinzufügen, daß bei unseren Fällen die reinen Quellungsexemplare gerade dort vorzufinden waren, wo der Prozeß in jeder Hinsicht Verspätung zeigte und sich dementsprechend noch in Anfangsstadien befand.

Auf einen möglichen Einwand sei hier noch kurz eingegangen und zwar, daß es zu befürchten sei, daß während der Paraffin-, noch mehr der Paraffin-Zelloidineinbettung ein Teil der Körnchen trotz der Bichromatbeizung gelöst werde und dadurch die auffallend körnchenarmen Quellungsformen entstünden. Auf diesen, an sich richtigen Einwand sei nur soviel erwidert, daß bei der *Spielmeyer*-Färbung, bei welcher wir das vorangehende wässerig-alkoholische Auswaschen mit Absicht vermieden haben und dadurch nur die minuten- bzw. sekundenlang dauernden Entwässerungs- und Aufhellungsprozesse schädigend wirken konnten, die beschriebenen Zellen ebenso aufzufinden waren. Sie sind aber auch bei der *Környey*schen Doppelfärbung zu sehen, bei welchem die Schnitte aus Wasser aufgezogen und mit Glyceringelatine zugedeckt werden.

Gegen die Theorie der primären lipoiden Einlagerung und sekundären Ganglienzellschwellung sprechen noch andere histopathologische Erfahrungen. *Bielschowsky* spricht nämlich schon in seiner in 1922 erschienenen Arbeit von hydrophilen Kolloiden und schreibt in seiner jüngsten diesbezüglichen Mitteilung: „Durch die Anhäufung hydrophiler Kolloide wird das osmotische Gleichgewicht der Zellsubstanz zum Flüssigkeitsgehalt der Umgebung verschoben, was eine gesteigerte Wasseraufnahme und damit eine Vergrößerung des Zellvolumens zur Folge hat“. Die Ursache der Schwellung sieht also *Bielschowsky* in den kolloidchemischen Eigenschaften der abgelagerten prälipoiden Substanzen. Die Quellungsfähigkeit der lecithinoiden bzw. myelinartigen Substanzen ist aus der Kolloidchemie wohl bekannt, doch können wir uns der Annahme *Bielschowskys* nicht ohne weiteres anschließen, da histopathologische Beobachtungen gezeigt haben, daß verhältnismäßig hochgradige Lecithinoidablagerungen ohne jegliche Zellschwellungserscheinungen vorkommen können. So fand *v. Lehoczky* in einem Falle

von Meningitis tuberc. an den unter der infiltrierten Pia gelegenen Rindengebieten mit Lecithinoidkörnchen beladene Nervenzellen, betont aber, daß obwohl die Körnchen mit denjenigen des *Tay-Sachs* völlig identisch aussehen, die Nervenzellen „nur sehr schwach oder gar nicht gebläht erscheinen, wobei die Dendriten gänzlich unverändert bleiben“. Ähnlich äußert sich *Környey*, der in den Nervenzellen der Rinde eines wegen Amyloidose verstorbenen Tuberkulotikers, hauptsächlich in der atrophischen Inselrinde, Lecithinoid fand. Nach ihm: „...respektiert die Anhäufung der hämatoxylinaffinen Körnchen die normalen Konturen des Zelleibes, anders ausgedrückt, kann von einer Zellschwellung keine Rede sein“. Jüngst weist *v. Lehoczky* in seiner zusammenfassenden Darstellung über die lecithinoide Degeneration an Hand größeren Materials von neuem auf diese Tatsachen hin.

Es ist uns selbstverständlich klar, daß der zur Schwellung der Zelle führenden Wasseraufnahme ein physikalisch-chemischer Prozeß im Cytoplasma vorangegangen sein braucht. Dieser Prozeß besteht jedoch nicht in dem Auftreten von hämatoxylinaffinen, lecithinoiden Körnchen, sondern in einer dem Erscheinen der Körnchen unbedingt vorangehenden, mit unseren heutigen Methoden anscheinend nicht zu klärenden Veränderung des Cytoplasmas. Demnach wäre der mit unseren Methoden feststellbare Prozeß doch in das Hyaloplasma zu lokalisieren.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß wir das Wesen des intraganglionären Prozesses mit *Schaffer* in einer *primären Hyaloplasmaschwellung* zu erblicken haben, welche Auffassung unseres Erachtens als durch morphologische Tatsachen bewiesen angesehen werden kann. Die *Spielmeyer-Bielschowskysche* Theorie der primären lipoiden Einlagerung müssen wir dagegen als eine nicht bewiesene, ja unserer Ansicht nach den Tatsachen widersprechende Erklärung ablehnen.

#### B. Die inklusionsartigen Gebilde der Ganglienzellen.

Die fraglichen Körperchen sind zuerst von *Somoza* beschrieben worden, der sie in geblähten Dendriten der *Purkinje*-Zellen beobachtet und für zweite Zellkerne gehalten hat. Die eigenartige Doppelkernigkeit untersuchend ist es mir gelungen, nachzuweisen, daß es sich nicht um echte Kerne, sondern um Kerne nachahmende argentophile Inklusionen handelte. Mit der morphologischen und chemischen Beschaffenheit dieser Degenerationsprodukte hatten wir Gelegenheit, uns in einer früheren Arbeit eingehend zu beschäftigen. Wir haben sie als inklusionsartige, jedoch von den in der Literatur beschriebenen echten Inklusionen verschiedene Ablagerungskugeln bezeichnet, die ihrer chemischen Beschaffenheit nach von den prälipoiden-lipoiden Substanzen des *Schaffer*-schen Degenerationsprozesses abweichen und irgendwelchem Proteinkörper entsprechen. Gegenüber Lipoidfärbungen, wie auch gegenüber den spezifischen Amyloid- und Protagonreaktionen erweisen sie sich als refraktär.

Ihre deutliche Farbenaffinität bezieht sich nur auf die Argentophilie und Fuchsinophilie; sie färben sich jedoch auch mit Eosin.

Der einzige Ort, an dem diese eigenartigen intracellulären Degenerationsprodukte — wie wir das in der über dieses Thema publizierten Arbeit hervorgehoben haben — vorkommen können, schien das *Purkinje*-Neuron zu sein. Unsere jetzigen Fälle haben diese Ansicht widerlegt und auf Grund unserer neueren Erfahrungen stellte es sich heraus, daß betreffs ihres Vorkommens individuelle Varietäten bestehen können und daß sie gelegentlich sehr verbreitet im Zentralnervensystem aufzufinden sind. *Sie sind jedoch ohne Ausnahme intraganglionär und kommen in Gliaelementen niemals vor.*

Ihr Vorhandensein in den *Purkinje*-Zellen erwies sich als konsequent. Es zeigten sich jedoch große Abweichungen in ihren morphologischen Verhältnissen und ihrer Zahl. In dem damals untersuchten Falle kamen sie verhältnismäßig selten zur Beobachtung und zwar pro Schnitt in 2—4 *Purkinje*-Zellen. Diese waren fast ausnahmslos gut ausgereifte, scharf begrenzte Exemplare, die sich häufiger im Zellkörper, gewöhnlich zentral, als in den lokalgeblähten Dendriten, befanden. Bei jedem der jetzigen drei Fälle waren sie in größerer Zahl vorhanden, besonders beim Fall 1. Niemals konnten wir bei diesen Fällen Degenerationskugel im *Purkinje*-Zellkörper nachweisen; sie befanden sich immer in einem geblähten Dendrit und zeigten bedeutend seltener jene distinkte Form, als in unserem früheren Falle.

Im Fall 2 konnten wir sie nur in *Purkinje*-Zellen bzw. in deren Dendriten und ganz selten in der Frontalrinde beobachten. Im Griseum pontis waren sie beim ersten Fall zu sehen. Endlich konnten wir sie, wenn auch vereinzelt in unserem dritten Falle an den verschiedensten Stellen des Zentralnervensystems auffinden: so in der Frontalrinde, im Nucl. lat. mesenc., lat. oblong., hypoglossi, in der Oliva inf., im Vorderhorn des Rückenmarks und in den Spinalganglien. Unter den erwähnten Grisea waren sie im Gangl. pontis des ersten Falles und im Nucl. lat. oblong. des dritten Falles in auffallend großer Zahl vorhanden. Im Gebiete des Gangl. pontis waren in einem Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung stellenweise 3—4 Exemplare. Auf der Abb. 21 sieht man 3 Ganglienzellen der dorsomedialen Kerngruppe des Griseum pontis beim Fall 1 eng aneinander geschmiegt liegen. In jeder Ganglienzelle befindet sich zentral gelegen eine argentophile Kugel. Der exzentrische Kern zeigt in den beiden rechtsgelegenen Zellen ziemlich normale Verhältnisse; gespannte Kernmembran, gut erkennbare Kernstruktur, scharf hervorspringenden rundlichen Nucleolus. Der Kern der linksseitigen Zelle ist dagegen stark geschrumpft, die Struktur verschwunden, der Nucleolus klein und geschrumpft. Auffallend ist teils die strahlenartige Spongioplasmazeichnung um die Inklusion herum und die in den Dendriten hinein verlaufenden dickeren Fibrillenstämme, teils das

völlige Fehlen des den Kern umgebenden Perikaryon. Im stark geblähten Zellkörper sind Spuren des endocellulären Netzes noch zu erkennen, an einzelnen Stellen ist jedoch nur eine körnige Masse zu finden. Die ringförmigen Nervenendigungen der corticopontinen Fasern haften an der Oberfläche der Zellen und weisen keine Besonderheiten auf. Die Abb. 22 stammt aus unserem dritten Falle. Links ist eine Zelle des Nucl. lat. oblong., rechts eine der VI. Schicht der Frontalrinde dargestellt. Die Degenerationskugel verhält sich ebenso wie im vorigen Falle. Sie bildet



Abb. 21. Ölimmersionszeichnung. Cajalsches Hydrochinon-Silberpräparat. Drei Ganglienzellen vom Griseum pontis des Falles mit argentophilen Kugeln.

das strukturelle Zentrum der Zelle. Der exzentrische Kern ist bei der rechtsseitigen Zelle verhältnismäßig normal, bei der linksseitigen dagegen schwer degeneriert: die Kernmembran fehlt völlig, von dem zerfallenen Inhalt der Zelle ist nur der schlecht gefärbte Nucleolus übrig geblieben, an beiden Seiten mit je einem Chromatinschollen.

In der erwähnten Arbeit haben wir die prägnantesten Charakteristica der die *Inklusionen* im Zelleib enthaltenden *Purkinje*-Zellen im folgenden zusammengefaßt: 1. Die extreme Abplattung des Kernes, wodurch dieser einem Endothelkern oder einem sich eng der Zelle anschmiegenden Gliakern ähnlich erscheint; 2. das Verschwinden der kompakteren perinucleären Plasmastruktur; 3. die auffallend starke Zellschwellung. In unseren drei Fällen saßen die argentophilen Kugeln der *Purkinje*-Zellen



immer an den Dendritenaufreibungen, wodurch die charakteristischen Zellveränderungen nicht zustande kommen konnten. Demgegenüber fanden sich an den derartige Inklusionsgebilde enthaltenden Zellen des Griseum pontis und Nucl. lat. verschiedenste Degenerationserscheinungen und es gelang an dem letzteren Kern die spätere Umwandlung dieser Ablagerungskugeln zu verfolgen. An diesen konnten wir die für die *Purkinje*-Zellen charakteristische Abplattung und extrem periphere Lage des Kernes gewöhnlich nicht beobachten. Stark abgeplattete pyknotische Kerne fanden sich wohl auch hier, doch lagen diese nicht peripher, sondern schmiegt sich kappenartig den Kugeln an. Ein andermal bewahrten diese Kerne ihre rundliche Form und erweckten

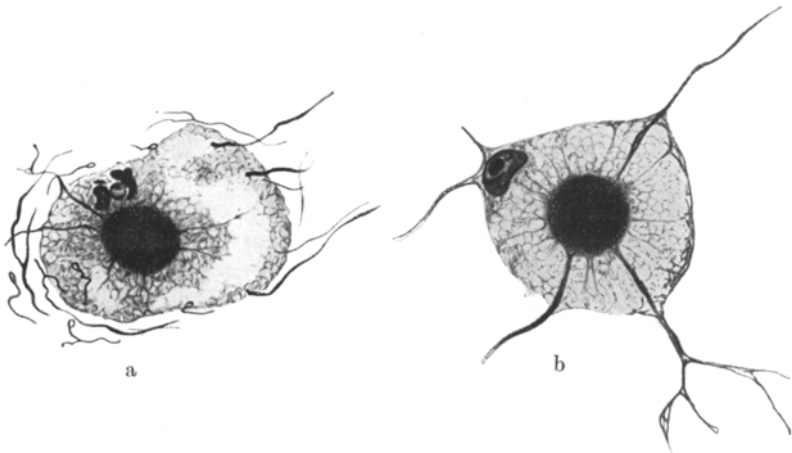


Abb. 22. Zeichnung mit Ölimmersion. *Bielschowsky*-Präparat. a Ganglienzelle aus dem Nucl. lat. oblong., b aus der Frontalrinde des Falles 3.

neben der verhältnismäßig großen Kugel den Eindruck eines Planeten. Außer der Schrumpfung kamen noch zwei Arten von Veränderungen des Kernes häufiger vor. Die erste bestand darin, daß der Kern seinen Chromatingehalt verlor und zugleich starke Blähung zeigte; so erschien er oft als die Größe der Inklusion überschreitendes blasenförmiges, Gebilde. Bei der zweiten Veränderung zerfiel der Kern in intensiv gefärbte Schollen. In solchen Fällen, als die Destruktion schon weit genug fortgeschritten war, konnte man die zerfallenen Bröckel des Kernes kaum erkennen und die zentral gelegene Kugel machte den getreuen Eindruck eines Zellkernes. Die scharfe Begrenzung einer derartig ausgereiften Inklusion und somit ihr Kerncharakter wird auch dadurch ausgeprägter, daß in diesem Stadium die radiäre Protoplasmazeichnung gewöhnlich schon verschwunden ist und das Protoplasma nur mit einer ganz fein gekörnten Masse bestäubt war. Die Ähnlichkeit ging zuweilen so weit, daß im Falle zufällig auch der Kern gut erhalten und dunkel

gefärbt war, die Zelle einen doppelkernigen Eindruck erweckte und es mit schwacher Vergrößerung nicht zu entscheiden war, welcher von beiden den richtigen Kern darstellte.

Sowohl unter den derartigen Zellen der Pons, wie auch des Nucl. lat. kamen solche Exemplare vor, welche die initiale bzw. die terminale Phasen dieser Kugeln am schönsten demonstrierten. Es hat den Anschein, als ob die Entstehung der Kugel immer mit der Ablagerung und Verdichtung einer argentophilen Masse in der Nähe des Kernes beginne. Im Endstadium geht mit dem Kern auch der Zelleib zugrunde und dann wird das bis dahin intracelluläre Gebilde zuletzt extracellulär. Es erscheint uns nicht unwesentlich, daß die argentophile Kugel nach dem völligen Zugrundegehen und Verschwinden der Zelle als frei im Gewebe liegender Körper existieren kann. Dies zeigt uns nämlich, daß wir es hier mit einer besonders schwer abzubauenen Substanz zu tun haben, welche wir folglich mit irgendeinem initialen oder intermediären Produkte des *Schafferschen* lipoiden Degenerationsprozesses nicht identifizieren dürfen.

In der oben zitierten Arbeit haben wir auf den abweichenden Chemismus der lipoiden Stoffwechselprodukte der amaurotischen Idiotie von den fraglichen argentophilen Degenerationskugeln und auf deren proteinartige Natur gegenüber Färbereaktionen ausdrücklich hingewiesen. Es sei noch vor der Erörterung ihrer pathogenetischen Bedeutung auf einen wichtigen Fall von amaurotischer Idiotie verwiesen. *Max Liebers* hat im Jahre 1927 einen Fall von a. I. kombiniert mit Myoclonusepilepsie beschrieben „der klinisch sich als myoclonische Epilepsie erwies, sowohl durch eine Symptomatologie als auch durch das hereditäre Moment des Vorkommens von Epilepsie und Myoklonie in der Familie des Patienten. Die anatomische Untersuchung ergab dann aber den Befund einer juvenilen amaurotischen Idiotie mit bemerkenswerten Besonderheiten und mit Einlagerungen nach Art der sog. Myklonuskörperchen, hauptsächlich im Nucleus dentatus des schwer atrophischen und sklerotisierten Kleinhirns“. Eine Verschiedenheit zeigte sich — wie *Liebers* weiterhin berichtet — in den Färbereaktionen gegenüber den *Lafora-Westphalschen* Körperchen. Die in den Ganglienzellen des Nucl. dentatus einzeln oder mehrfach vorkommenden Ablagerungskörper erwiesen sich gegenüber Eosin acidophil, gegenüber Hämatoxylin lecithinoidartig und gegenüber Scharlach lipoidartig; mit *Best-Carmin* und *Methylviolett* färbten sie sich nicht und zeigten eine schwache Jodophilie und Argentophilie. Betreffs ihres Vorkommens seien zwei Momente von Belang: 1. daß sie an den Prädispositionsstellen der Myoclonusepilepsie zu finden waren, 2. daß sie immer nur intraganglionär zu sehen waren und niemals in Gliazellen oder frei im Gewebe beobachtet werden konnten. *Liebers* faßt seine Anschauungen dahin zusammen, „daß der universelle, das gesamte Zentralnervensystem befallende,

lipoide amaurotische Degenerationsprozeß an der für das Zustandekommen der Myoklonie wichtigen Prädilektionsstellen durch das Mitwirken eines zweiten dort zu Schädigungen tendierenden und Myoklonie bedingenden Erbfaktors diesen sonst dort mehr amyloid-glykogenoid-hyalin ausfallenden Körperchen einen mehr leithinoid-lipoiden Charakter verliehen hat“.

Eine Klärung in der Frage der von *Liebers* und uns beschriebenen intraganglionären Körper herbeizuführen, erscheint uns für die Pathogeneseforschung des *Tay-Sachsschen* Zelldegenerationsprozesses als bedeutungsvoll. Die beiden intracellulären Ablagerungskugeln sind, wie aus obiger Darstellung hervorgeht, nicht identisch; es bestehen zwischen beiden sowohl in morphologischer wie auch in chemischer Hinsicht deutliche Unterschiede, welche noch durch eine verschiedenartige Lokalisation der beiden erweitert wird. Eine wesentliche Übereinstimmung zwischen ihnen ist darin zu erkennen, daß *beide autochthone Degenerationsprodukte der Ganglienzelle darstellen und nicht als von außen her kommende prälipoid-lipoide Einlagerungen aufgefaßt werden können*. Aus diesem Grunde erscheint uns nicht zweifelhaft — wie das schon von *Schaffer* hervorgehoben wurde — daß *ihr Vorhandensein die Bodenständigkeit des intraganglionären Prozesses, sowie dessen völlige Unabhängigkeit von jedwelcher allgemeinen Lipidose beweist*.

#### IV. Das Verhalten der Neuroglia.

Bei der Besprechung der Veränderungen der Neuroglia erscheint uns die Erörterung von zwei Fragestellungen als bedeutungsvoll: 1. Das Verhalten der einzelnen [Makro-, Mikro- (Hgl) und Oligodendro- (Ogl)] Gliaarten, 2. die Frage, wie weit es sich bei den Gliaveränderungen um eine, wenn auch zum Teil primäre, dem Zellprozeß koordinierte sog. „Eigenerkrankung“, oder um eine ausschließlich sekundäre, rein durch den Prozeß verursachte Erscheinung handele.

Von den Veränderungen der einzelnen Gliaarten sind die der Makroglia und Ogl in der Literatur zu Genüge besprochen. Dagegen finden sich Beiträge zum Verhalten der Hgl nur in jüngster Zeit, da ja die ganze Histopathologie der Hgl ein noch verhältnismäßig neues Kapitel darstellt. Aus diesem Grunde erscheint uns, sich mit den Veränderungen dieser Gliaart mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anteilnahme in den Abbau- bzw. Transportprozessen zu befassen, als gegeben. Da jedoch von der Ogl von jeher angenommen wurde, daß sie in dem Abbauprozeß die wichtigste Rolle spiele, werden unseres Erachtens beide Gliaarten am zweckmäßigsten einer gemeinsamen Betrachtung unterzogen. Ein weiterer Grund, welcher uns zum Studium der Ogl veranlaßt, ist der, daß diese Gliaart mit den spezifischen Färbemethoden noch nicht untersucht worden ist.

Von den einschlägigen Literaturangaben seien nur die von *M. Liebers* und *Marinesco* erwähnt mit der Bemerkung, daß ersterer einen juvenilen, letzterer einen spätinfantilen Fall von amaurotischer Idiotie mitteilt. *Liebers* spricht von fixem gliösem Abbau, an dem sich sowohl Hortega-, wie auch Ogl-Zellen beteiligten, doch beziehen sich seine Mitteilungen

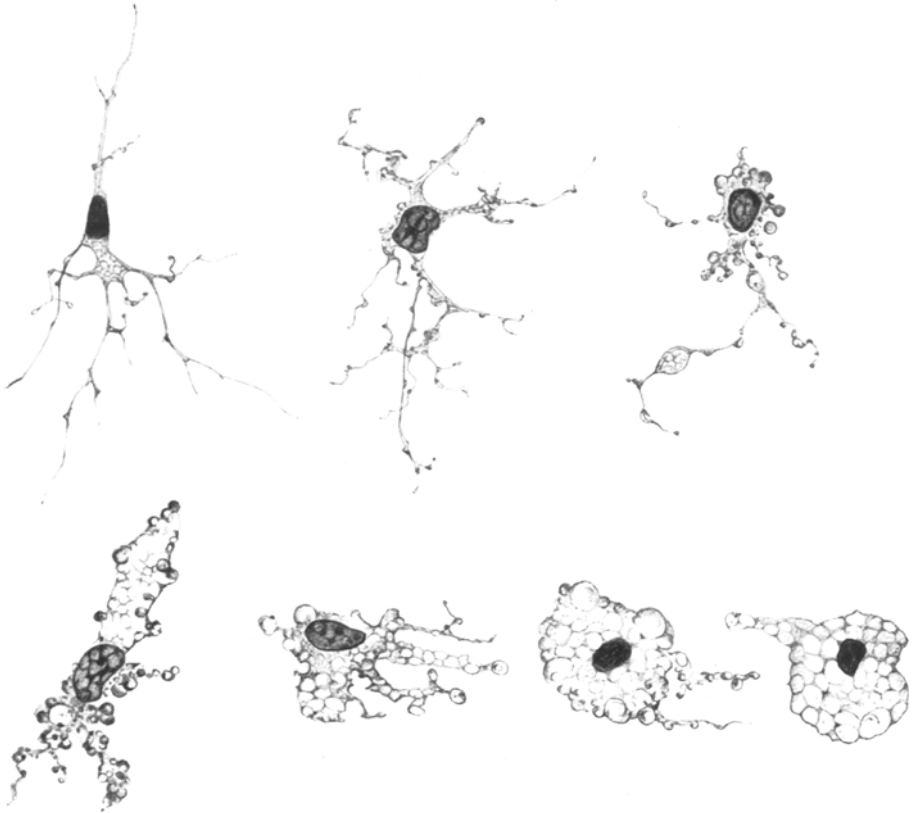


Abb. 23. Verschiedene Etappen der Umwandlung der Mikroglia in Gitter-(Körnchen-) Zellen vom Ammonshorn des Falles 2. *Penfield*-Präparat.

nur auf Fettpräparate. *Marinesco* teilt als erster mit spezifischen Methoden untersuchte Mikroglia-bilder beim *Tay-Sachs* mit. Er beschreibt als charakteristische Veränderung die Proliferation der Mikroglia in Form von Plaques und Rosetten. „Ces nids de microglie.... sont extrêmement nombreux, de sorte qu'il ne s'agit pas d'un phénomène isolé, mais de quelque chose plus ou moins spéciale à l'idiotie amaurotique.“ Außerdem erwähnt er die zahlenmäßige Vermehrung der Mikrogliaelemente um die erkrankten Nervenzellen herum, wie auch die Phagie der untergehenden Zellen durch in Körnchenzellen umgewandelte

Hgl-Zellen, als „véritable neuronophagie“. Im Globus pall., von welchem er eine Abbildung publiziert, konnte er alle Übergänge, die zu der Entstehung von Körnchenzellen führen, beobachten. *Marinesco* erwähnt noch sackartige Dendritenaufreibungen und auch anastomosierende Mikrogliaelemente. Von der Ogl macht er weiter keine Angaben.

Unsere eigenen Beobachtungen, soweit sie die rein morphologischen Verhältnisse angehen, haben wir im deskriptiven Teil angeführt. *Die Untersuchung der Hgl und der Ogl an Imprägnationsbildern ergibt eine Umwandlung derselben durch verschiedene Übergangsformen in stark geblähte, abgerundete, fortsatzlose Zellen mit einer Gitterstruktur.* Auf der Abb. 23 zeigen wir im *Penfield*-Bilde verschiedene Formen der inter-

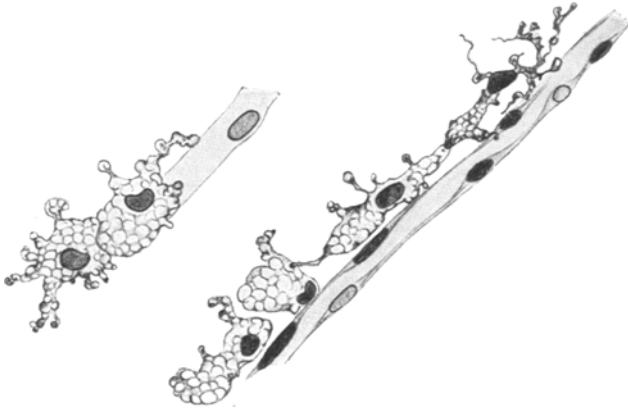


Abb. 24. In Gitter-(Körnchen-)zellen umgewandelte perivaskuläre Mikrogliazellen vom Ammonshorn des Falles 2. *Penfield*-Präparat.

stitiellen Hgl von der noch fast normalen Phase bis zur gereiften Körnchenzelle. Der Zellkörper wächst allmählich in seinem Umfange, nimmt wabig-tröpfchenartige Struktur an, während sich die Fortsätze teils resorbieren, teils, ähnlich verändert, im Zelleib aufgehen. Das Endstadium der Veränderungen ist durch das Vorhandensein großer Mengen von abgerundeten Zellen, die eine ziemlich gleichmäßige und weitmaschige Gitterstruktur aufweisen, charakterisiert. Während dieser Umwandlungsprozesse sind an dem Zellkern Degenerationerscheinungen nicht zu beobachten; er zeigt anfangs eher progressive Veränderungen, wird größer, seine Chromatinstruktur deutlicher, um im gereiften Stadium mehr oder weniger Regressionerscheinungen im Sinne der Pyknose aufzuweisen. Die Abb. 24 stellt ähnliche Veränderungen der perivaskulären Hgl dar. Zu dem links gelegenen Gefäß schmiegen sich zwei Hgl-Zellen in Form von „Microglia pseudopodica“ an; von den rechts gelegenen 4 Zellen ist an der oberen die verästelte Form noch zu erkennen, die unteren 3 haben nur noch rudimentäre Fortsätze, ihr Zellplasma

ist stark vergrößert und das in ihnen sichtbare Netzgewebe entspricht der bekannten Gitterstruktur. Das Verhalten der Ogl ist auf der Abb. 25 zu sehen. Von den abgebildeten 8 Ogl-Zellen ist keine als normal anzusehen. Die oberen 3 weichen von der ursprünglichen Konfiguration kaum ab: Die Fortsätze sind gut erhalten, doch erreichen die normalerweise sehr feine lokale Dendritenschwellungen hie und da beträchtliche Größe; ebenso ist das Zellplasma deutlich geschwollen, während der Kern normales Aussehen zeigt. Die 4. Zelle der oberen Schicht — eine perivasculäre Ogl-Zelle — ist etwas stärker gebläht, besonders an der Stelle der Dendritenverästelung. Bei den Elementen der unteren Reihe

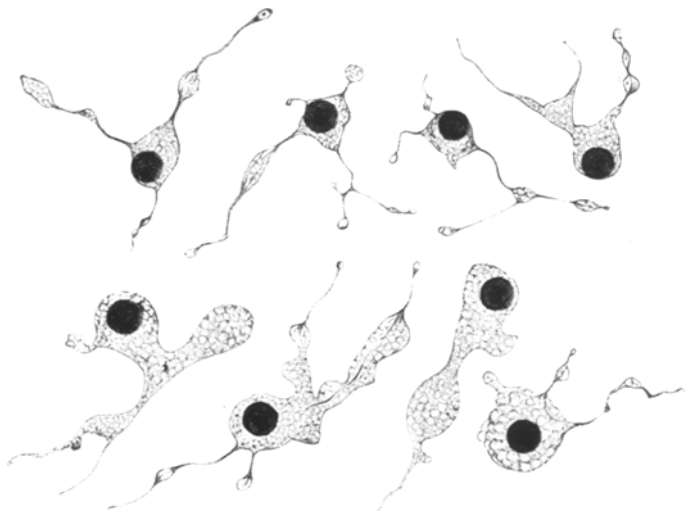


Abb. 25. Verschiedene Umwandlungsformen der Oligodendroglia. Penfield-Präparat, Fall 2.

erreichen die Volum- und Formveränderungen maximale Ausmaße. Die mächtig geschwellten Dendriten fließen mit dem enorm geblähten Zellkörper fast ineinander. Ebenso im Zellkörper, wie auch in den äußerst plumpen Dendriten fällt die gitterartige Struktur des Plasmas auf, welche jedoch gleichmäßiger und feiner erscheint als die der Hgl. Die letzte Zelle der unteren Reihe stellt eine gereifte Körnchenzelle (auf dem Imprägnationsbild Gitterzelle) dar, an der jedoch die Abstammung von Ogl an der regelmäßigen Kugelform des Kernes, dem feinen Gitterwerk des Protoplasmas und an dem Charakter der erhaltenen Dendriten zu erkennen ist.

Die richtige Beurteilung der Imprägnationsbilder ergibt ein Vergleich mit den Fettbildern. Auf der Abb. 26 sind an einem Scharlachpräparat etwas schematisierte Formen von Hgl- und Ogl-Zellen zu sehen. a, b, c stellen aus der Frontalrinde, d aus dem Putamen stammende

Hgl-Satelliten mit ihren Ganglienzellen gemeinsam dar; e und f sind Ogl-Satelliten aus der Frontalrinde bzw. aus dem Ammonshorn, g—k interstitielle bzw. interfasciculäre Hgl-Elemente von verschiedenen Stellen, endlich l eine völlig gereifte Körnchenzelle, deren Hgl oder Ogl Natur nicht mehr mit Sicherheit zu entscheiden ist. Ein Vergleich der Scharlachbilder mit den Imprägnationsbildern überzeugt uns, daß es sich hier um sich gegenseitig deckende Bilder handelt. Wir sehen dieselben Umwandlungsformen seitens der Ogl und der Hgl, mit dem Unterschied, daß dem durch die Imprägnation gezeichneten Gitterwerk die körnig-tropfige Struktur der Fettbilder entspricht. Daraus erscheint

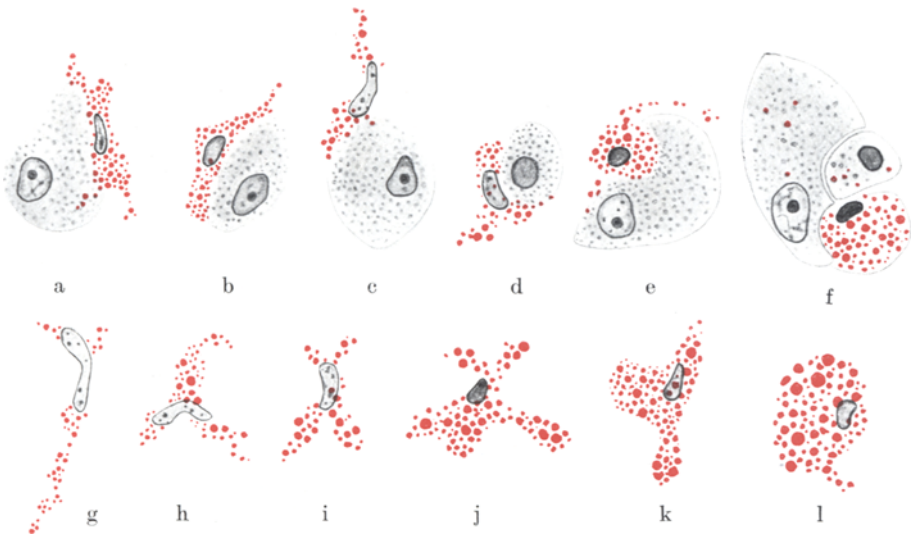


Abb. 26. Fettbeladene Gliazellen (Hgl und Ogl), teils als Satelliten, teils als interstitielle Gliaelemente. Herzheimer-Präparat.

uns die Folgerung als berechtigt, daß das Wesen der Veränderungen beider Gliaarten in einer Speicherung von Fett, und zwar von neutralem Fett besteht, welche letzten Endes bei beiden Gliaarten zur Ausbildung von definitiven Körnchenzellen führt.

Betrachten wir die zur Fettspeicherung führenden Veränderungen der Hgl und Ogl von dem Gesichtspunkt des allgemeinen Degenerationsprozesses, so ist folgendes hervorzuheben: In der floriden Fällungsphase ist die Menge des neutralen Fettes in der Rinde außerordentlich gering, wie dies bei unserem ersten Falle zu sehen ist. Hier sind an den Prälipoidbildern die Nervenzellen zahlenmäßig erhalten, mit lebhaft gefärbten Degenerationskörnchen vollgepfropft und zwischen ihnen sind zugrundegehende, zerfallende Exemplare nicht aufzufinden. Am Scharlachbild zeigt sich dagegen deutlich, daß hier von einem beträchtlicheren Abbau oder noch mehr von einem Transport nicht die Rede sein kann. Es

kommen nur hie und da Ogl- und Hgl-Zellen vor, um deren Kern herum sich ganz spärliche feine Fettkörnchen befinden, die jedoch immer nur Satelliten oder perivaskuläre Elemente darstellen. Ganz selten ist eine Schwellung des Zelleibes zu beobachten, welche jedoch mit der geringen Zahl der darin enthaltenen Fettkörnchen durchaus nicht in Verhältnis zu stehen erscheint. Unter beiden Gliaarten sind ebenfalls sehr spärlich, mit einigen hämatoxylinaffinen Körnchen beladene Zellen zu finden. Die ersten Fettkörnchen, welche immer in außerordentlich feiner Form erscheinen, sind bei der Hgl um den einen oder anderen Kernpol herum gruppiert, bei der Ogl sehen wir sie dagegen halbmondförmig an der einen Seite des Kernes erscheinen. *Wir möchten es betonen, daß einerseits beide Gliaarten anscheinend zur gleichen Zeit, in der frühesten Phase des Abbaus in Aktion treten und andererseits zwischen Hgl und Ogl in bezug auf die Färbbarkeit der Fettkörnchen, also ihr Chemismus, überhaupt keine Unterschiede zu erkennen sind. Demnach erscheint es uns nicht gerechtfertigt, der einen oder anderen Gliaart in dem Abbauprozess primäre oder sekundäre Rolle zuzusprechen.*

Gegenüber der floriden lecithinoiden Phase unseres ersten Falles zeigen die Fälle 2 und 3 die Phase des floriden Abbaus und Transports. Die Prälipoidbilder weisen hochgradigen Zellausfall und schwere Destruktionserscheinungen der noch erhaltenen Zellen auf und am Scharlachbild können wir in der Rinde eine Überschwemmung der Abbauelemente mit neutralem Fett beobachten. Die Fettabbautätigkeit der Hgl und Ogl hat im Vergleich zu dem Anfangsstadium des ersten Falles ein besonders hohes Maß erreicht. Beim Falle 3 ist gegenüber dem beim ersten Falle erwähnten fixen Abbau ein außerordentlich lebhafter mobiler Abbau festzustellen mit großer Zahl freier Körnchenzellen und beträchtlichen Mengen perivaskulären Fettes. In Zusammenhang mit dem Fettabbau-prozeß sind verschiedenste Umwandlungsformen der Hgl und Ogl zu beobachten, ebenfalls ohne daß in dem Verhalten beider ein prinzipieller Unterschied in Erscheinung trete.

Die besprochenen Verhältnisse betreffen eigentlich allgemeine neurohistopathologische Fragestellungen, denn über die Rolle der einzelnen Gliaarten in dem Fettabbau-prozeß gehen die Meinungen sehr weit auseinander.

Vor den ersten Publikationen *Hortegas* über die Mikroglia wurde als im Abbau und Transport allein beteiligte Gliaart die Ogl, nach der damaligen Benennung apolare Glia, angesehen. Man nahm an, daß diese als „Bereitschaftszellen“ (*Pollak*) inaktive Elemente des normalen Gewebes darstellten, welche nur unter pathologischen Verhältnissen aktiviert werden. In diesem Sinne werden die Veränderungen der apolaren Glia beim *Tay-Sachs* von *Schaffer*, *Sachs* und *Strauß*, *Westphal*, *Bielschowsky* u. a. aufgefaßt. Seit den experimentellen Untersuchungen *Hortegas* und den Studien *Metz'* und *Spatz'* gewinnt die Tätigkeit der



Hgl immer mehr an Bedeutung. *Hortega* selbst vertritt seit Jahren die Ansicht, daß die Hgl-Elemente allein die Tätigkeit besäßen, sich in abbauende Körnchenzellen umzuwandeln. *Struwe* untersuchte die Fettspeicherung der 3 Gliaarten parallel an Imprägnations- und Sudanfärbungen und schließt sich auf Grund seiner eigenen Beobachtungen völlig der Auffassung *Hortegas* an. Er konnte die Entwicklung echter, mobiler Körnchenzellen weder von Astrocyten, noch von Ogl-Zellen beobachten und obwohl die Ogl-Zellen in der Fettspeicherung immer beteiligt gewesen seien, sei nach seinen Erfahrungen „nicht wahrscheinlich, daß die Oligodendroglia sich in abgerundete Fettkörnchenzellen verwandelt“. Und endlich, daß „wir also genötigt sind, anzunehmen, daß nur die *Hortega*-Zellen die „gliogenen“ Gitterzellen liefern, so ist damit gegeben, daß sie eine hervorragende Rolle bei allen mobilen Abbauprozessen spielen“. Zur selben Ansicht kommt *Bolsi*, der das Verhalten der *Hortega*-Glia mit seiner eigenen Imprägnationsmethode teils an experimentellem, teils an pathologischem Material geprüft hat. *v. Meduna*, der zwar die Beteiligung der Hgl an dem Abbau und Transport in Abrede stellt, mißt ihr doch in den frühesten Veränderungen der Nervenzellen eine Rolle bei. „Die Mikroglia funktioniert als ein Filter- oder Schleusensystem, das die pathologischen Stoffwechselprodukten als erstes in sich aufnimmt; ...somit ist die Funktion der Mikroglia gleichsam ein Verbindungsglied zwischen der Nervenzellerkrankung und dem Abbau.“ Das von *v. Meduna* der Hgl zugesprochene filterartige Verhalten wird in ähnlicher Weise, nur der Richtung nach entgegengesetzt funktionierend von *Metz* und *Spatz* bei Paralyse beschrieben. Wie wenig jedoch die feineren Abbauprozesse des Zentralnervensystems auch heute noch geklärt sind, geht aus der Behauptung *Jakobs* hervor. Nach ihm „können sich alle Gliaformen am Abbau beteiligen und sich zu Körnchenzellen umwandeln, wobei in den früheren Stadien die *Hortega*- und Oligodendroglia an erster Stelle stehen“. *Jakob* hält es auf Grund von Untersuchungen *Schröders*, die *Schröder* bei sekundären Degenerationen mit modernen Glimethoden ausgeführt hat, für wahrscheinlich, daß am Anfang sich an dem Abbau nur Hgl- und Ogl-Elemente beteiligten, von denen die lipoiden Substanzen in die Makrogliaelemente gelangten, die dann als definitive Fettkörnchenzellen die Abbauprodukte in die perivaskulären Räume transportierten. Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen über den Abbauprozess beim *Tay-Sachs* schließen wir uns der Anschauung *Struwes* in der Hinsicht an, daß es uns niemals gelang, Körnchenzellen von Makroglia abzuleiten. Wir fassen daher unsere Auffassung über die Funktion der Hgl dahin zusammen, daß wir demnach die außerordentlich wesentliche Rolle, die die Hgl in den Stoffwechsel- und Abbauprozessen des Zentralnervensystems spielt, als bewiesen ansehen, doch erachten wir ihre ausschließliche Fähigkeit zur Bildung von mobiler Körnchenzellen nicht, vielmehr konnten wir — wenigstens in unserem

*Material — sowohl im Abbau, wie auch in der Produktion von Körnchenzellen bei beiden Gliarten (Hgl und Ogl) ein im Prinzip ähnliches Verhalten feststellen.*

Nach Besprechung der Rolle der Hgl und Ogl ist noch das Verhalten der *Makroglia* kurz zu erwähnen. Nach unseren bisherigen Feststellungen kommt den Makrogliaelementen in dem Abbau- und Transportprozesse keine Bedeutung zu. Es fragt sich nun erstens, ob und welche charakteristischen Veränderungen von seiten der Makroglia zu beobachten sind, zweitens ob diese Veränderungen auf eine primäre Schädigung der Astrocyten oder auf eine sekundäre, durch den Ganglienzellprozeß verursachte, zurückzuführen sind.

Die typische und bekannte Veränderung der Makroglia besteht in Bildung von Monstreglia, bei welchem Vorgang sowohl Hyperplasie wie auch Hypertrophie in Erscheinung treten. Es kommen in dieser Weise mächtige Gebilde zustande mit opakem Zellkörper und geschwellten Dendriten, welche sich nur selten verfasern. Ihr Kern kann ebenfalls riesige Ausmaße erreichen, ist oft gelappt und weist wechselnden Chromatingehalt auf. Nicht selten finden sich mehrkernige Exemplare, wie auch amitotische Kernteilungen. Im Prinzip seien diese Gliaelemente, wie das von *Schaffer*, dem wir die ersten eingehenden Darstellungen des *Tay-Sachs* verdanken, hervorgehoben wird, mit jenen Monstregliazellen zu identifizieren, welche in der Nähe von Erweichungen, wie auch überall dort, wo ein durch Gewebszerfall verursachter pathologischer Reiz auftritt, in großen Massen vorkommen. Ein solcher pathologischer Reiz ist nun in der *Tay-Sachs*schen Rinde durch die hochgradige Parenchymzerstörung genügend vorhanden. *Schaffer* stellt die Möglichkeit einer sekundären Läsion der Makroglia nicht in Abrede, doch erscheint ihm bei der amaurotischen infantilen Idiotie alles Ektodermale, auch das Gliagewebe, primär degenerativ schwer erkrankt. Er spricht demgemäß (1919) von einer „Eigenerkrankung“ der Neuroglia. In ähnlicher Weise formuliert *Bielschowsky* im Jahre 1920 seine Hypothese: „Im physiopathologischen Sinne ist also der Prozeß der amaurotischen Idiotie als Ausdruck der vegetativen Insuffizienz der Ganglienzellen bzw. aller vom Ektoderm abstammenden Zellen des Zentralnervensystems zu definieren.“ Weiterhin spielt in der ganzen Pathogenesetheorie *Bielschowskys* neben einer Trennung der nervösen und vegetativen Funktion der Nervenzellen, die trophische Insuffizienz dieser „metaplastischen“ Glia die Hauptrolle.

Im Verlaufe unserer eigenen Untersuchungen konnten wir uns von dem Vorhandensein einer primär degenerativen Veränderung der neuroglösen Elemente *nicht* überzeugen. Diese Auffassung erscheint uns durch folgendes gerechtfertigt: 1. Es kann sich unseres Erachtens um einen Degenerationsprozeß, der in seiner Genese mit dem Nervenzellprozeß identisch ist, schon deshalb nicht handeln, weil im Zelleib der

Makroglia prälipocide Körnchen weder in den Anfangsstadien noch in den fortgeschrittenen Phasen zu erscheinen pflegen. Wir können jedoch nicht dem Einwand begegnen, daß das Plasma der Makroglia trotz ähnlicher Affektion durch seine verschiedene chemische Beschaffenheit möglicherweise in einer anderen Richtung, als das der Nervenzellen, degeneriere. 2. Seitens der Makroglia sehen wir eigentlich nicht einmal echte Degenerationserscheinungen, sondern ein deutlich progressives Verhalten und auch die Monstregliabildung kann nicht als einfache Schwellung angesehen werden, vielmehr, wie das schon aus den Veränderungen des Kernes hervorgeht, als eine echte Hypertrophie mit Neigung zur Hyperplasie. *Tschugunoff* hebt ebenfalls hervor, daß er an den neurogliösen Elementen echten Degenerationsprozeß nicht beobachten konnte und „die Vergrößerung trug nicht den Charakter eines Schwellens oder Aufblähens, machte aber den Eindruck einer wahrhaften Hypertrophie der Zelle“. 3. Von einer generellen Ektodermaffektion kann schon aus dem Grunde nicht gesprochen werden, weil von beiden anderen Arten der Neuroglia, nämlich der Hgl und der Ogl, mit Sicherheit festzustellen ist, daß ihre Veränderungen ausschließlich mit dem Abbau und Transport in Zusammenhang stehen, d. h. rein sekundären Charakter tragen. 4. Die Form, in welcher die pathologischen Veränderungen der Makroglia in Erscheinung treten, ist auch keine einheitliche, denn wir sehen einmal Schwellung und Monstregliabildung, ein andermal eher Verfaserung, in einzelnen Fällen sogar Klastodendrose. 5. Als wichtigstes Moment erscheint uns die bei unseren Fällen ausnahmslos beobachtete Tatsache, daß es sich zwischen Monstregliabildung und Nervenzelluntergang ein Parallelismus zeigt. Bei unserem ersten Falle, der die floride lecithinoide Phase darstellt, sind noch keine Zeichen des Ganglienzellzerfalls zu sehen und es fehlen auch die Erscheinungen der Monstregliabildung; wir können hier seitens der Makroglia keine anderen Veränderungen als eine mäßige Schwellung der Elemente der zonalen Schicht feststellen. Bei den fortgeschrittenen Fällen kann man beobachten, daß das Verhalten der Makrogliaelemente sowohl in qualitativer wie auch in quantitativer Hinsicht teils durch das Alter des Prozesses, teils durch die Schwere der Läsion der betreffenden Regionen bzw. Schichten bestimmt wird. Im Hirnstamm und im Rückenmark, wo man beim *Tay-Sachs* von Nervenzelluntergang praktisch nicht sprechen kann, ist Monstregliabildung niemals zu beobachten. *Wir kommen daher auf Grund der Untersuchung unserer Fälle zu dem Schluß, daß mit Sicherheit als primär unserer Ansicht nach nur der ganglionäre Prozeß anzusehen ist. Die Veränderungen der Makroglia sind dagegen als eine Begleiterscheinung des sich an den Ganglienzellen abspielenden Grundprozesses aufzufassen, und die Monstregliabildung ist als Reaktion auf den durch den hochgradigen Ganglienzelluntergang bedingten pathologischen Reiz zurückzuführen.*

### V. Die Makro- und Mikrodegenerationsstigmen.

In der ersten Periode der *Tay-Sachs*-Forschungen entsprach der allgemeinen Auffassung, daß durch den Prozeß ein in seiner Entwicklung normales Nervensystem befallen wird. *Schaffer*, der in seiner im Jahre 1909 erschienenen zusammenfassenden Darstellung selbst noch dieser Ansicht war, wies in 1919 als erster auf die Entwicklungsanomalien der *Tay-Sachs*-Gehirne hin. In seiner Monographie schreibt er: „Im Gegensatz zu unserer ursprünglichen Meinung . . . vertreten wir heute . . . den Standpunkt, daß die Krankheit sich an einem veranlagten Zentralnervensystem entwickelte.“ Die Zeichen der Veranlagung seien, summarisch aufgezählt, folgende: Das Klaffen der *Sylvischen* Spalte, das Vorwalten von sekundären Furchen (*Pachygyrie*), Semioperkulation des Occipitallappens, die pithekoide Ausbreitung der Area striata und der granulären Cp-Formation, Hypoplasie des Balkens, Hypoplasie des Kleinhirns, gelegentliches Vorkommen des *Henle-Pickschen* Bündels, Sulcus lateralis seu cylindricus *His*, Vorkommen von Zwillingszellen in Spinalganglien. Verfasser betont, daß diese Zeichen selbstverständlich nicht in jedem Falle von amaurotischer Idiotie aufzufinden seien.

Die von *Schaffer* als Degenerationsmerkmale beschriebenen morphologischen Abweichungen werden von *O. Vogt*, *Bielschowsky* und *Schob* nicht als solche anerkannt. *O. Vogt* und *Bielschowsky* stellen die von *Schaffer* beschriebenen pithekoiden Charakterzüge der Gehirnoberfläche und der Rindentektonik in Abrede. Da diese Frage im Jahre 1922 von *Schaffer* eingehend erörtert wurde, wollen wir uns mit diesem Thema nicht weiter beschäftigen. Um so mehr jedoch mit den Einwänden *Schobs*, die sich mit den beim *Tay-Sachs* vorkommenden „echten Mißbildungen“ befassen. *Schob* schreibt nämlich im *Bumkeschen* Handbuch (Bd. 11) folgendes: „*Schaffer* hat bisher nicht den Beweis erbracht, daß es sich bei den von ihm angeführten morphologischen Abweichungen um idiotypisch bedingte Entwicklungshemmungen bzw. Mißbildungen und nicht um sekundär durch den Krankheitsprozeß bedingte Entwicklungshemmungen . . . handelt.“ Er bezieht sich auf *Ostertag*, der in seinem Falle die schwersten „echten Mißbildungen“ beobachten konnte und doch die *Schaffersche* Auffassung ablehne und alles auf den Prozeß zurückführend als eine sekundäre Veränderung bewerte.

Da diese Betrachtungen unseres Erachtens in der Frage der Pathogenese eine außerordentlich wichtige Rolle spielen und sie auch allgemeine histopathologische Prinzipien angehen, möchten wir uns mit dem *Ostertagschen* Fall und mit den von *Ostertag-Schob* darüber geäußerten Ansichten etwas näher befassen.

Es handelt sich um einen Fall von infantiler amaurotischer Idiotie, bei dem die ersten Erscheinungen verhältnismäßig frühzeitig (3—5 Monat) aufgetreten sind, der Prozeß jedoch nur nach dem 3. Lebensjahr zum Exitus geführt hat. Pathologisch-anatomisch zeigte sich an der Gehirn-

oberfläche das Vorkommen der größten Makro- und Mikrogyrie nebeneinander, so daß die Gyriifikation an vielen Stellen mit der normalen überhaupt nicht zu identifizieren war. Die Zentral- und Frontalgegend waren pachygyr, letztere jedoch an einzelnen Stellen auch mikrogyr. Der Occipitallappen war ganz unregelmäßig mikrogyr. „Der ganze Occipitallappen besteht nur aus einem Gewirr äußerst schmaler, wurmähnlich geschlängelter, an der Oberfläche unregelmäßig höckeriger Windungen.“ Man sieht ein starkes Übergreifen der Calcarinafurche auf die laterale Fläche. Als Erklärung und Bewertung dieser Veränderungen ist weiterhin folgendes zu lesen: „Auch an dieser Störung ist der der amaurotischen Idiotie zugrunde liegende Prozeß schuld, einmal, weil wohl in dem geschädigten syncytialen Protoplasma auch die Telokinese gestört ist, zum anderen, da kaum anzunehmen ist, daß die mehr oder minder während der Reife geschädigten Ganglienzellen einer weiteren Migration noch fähig sind.“ *Es lagen also schwerste Störungen der Peri- und Tektogenese vor, deren Ursprung und Genese Ostertag in dem Tay-Sachsschen Prozeß erblickt.* Wir möchten nun zunächst einmal die Frage erörtern, was diese Mißbildungen eigentlich zu bedeuten haben, was für Folgerungen aus ihnen in bezug auf den terminalen Punkt der Teratogenese zu ziehen sind und wie sie sich zu den sonstigen bekannten, über dem *Tay-Sachs* gesammelten, klinischen und anatomischen Erfahrungen verhalten.

Daß wir es hier zunächst mit den reinsten echten Mißbildungen zu tun haben, unterliegt keinem Zweifel. *Ostertag* selbst spricht auch von „*echten Mißbildungen*“ und unterscheidet sie streng von den durch Atrophie und Sklerose hervorgerufenen Veränderungen. In ihrer Entstehung kommen rein theoretisch zwei Möglichkeiten in Betracht, entweder handelt es sich um idiotypisch bedingte fehlerhafte Entwicklung oder — wie das von *Ostertag* und *Schob* angenommen wird — um durch den *Tay-Sachsschen* Degenerationsprozeß noch im fetalen Leben verursachte einfache Folgezustände. *Ostertag* setzt den Zeitpunkt der Ausbildung dieser Entwicklungsstörungen nach dem 7. fetalen Monat. Da nach *Brodmann* der Calcarinatypus schon im 8. Monat entwickelt ist und die Entwicklung der sekundären Furchen ebenfalls in diesem Zeitpunkt ihren Anfang nimmt, erscheint uns der von *Ostertag* supponierte terminale Punkt als wahrscheinlich. Vielleicht wäre aber dieser Zeitpunkt auf eine noch frühere zu verschieben, wenn wir an die vom Verfasser in der Marksubstanz beschriebenen, zurückgebliebenen Nervenzellen denken und berücksichtigen, daß die Abgrenzung des Marks gegenüber der Rinde in dem 6. Monat vollendet ist. *Sollte die Ostertag-Schobsche Annahme ihre Richtigkeit haben, so wäre zu erwarten, daß die Tay-Sachssche Zelldegeneration im Beginn der zweiten Hälfte des fetalen Lebens ihren Anfang nehme und im 7. Monat schon soweit fortgeschritten sei, daß sie die erwähnten schweren Oberflächenentwicklungsstörungen*

verursachen könnte. Dafür haben wir aber nicht den geringsten Beweis. Ja, unsere sämtlichen bisherigen Erfahrungen sprechen eindeutig dafür, daß die degenerativen Veränderungen des Zentralnervensystems erst im 5.—6. Monat des extrauterinen Lebens beginnen. Die klinischen Symptome treten erst beim  $\frac{1}{2}$ jährigen Säugling auf, die Ausbildung der typischen Augenhintergrundveränderung fällt auf einen noch späteren Zeitpunkt. Der jüngste anatomisch bestätigte *Tay-Sachs*-Fall starb im 8. Lebensmonat (Fall 1 von *Lewin*) und es konnten schon charakteristische anatomische Veränderungen nachgewiesen werden; leider ist die Mitteilung etwas summarisch. Im allgemeinen kann man feststellen, daß die Degeneration ihre vollentwickelte blühende Phase im 1. bis  $1\frac{1}{2}$ . Lebensjahr zu erreichen pflegt. Und wenn nun beim Falle *Ostertags* die ersten Erscheinungen auch verhältnismäßig frühzeitig aufgetreten sind (der Zeitpunkt der ersten sicher beobachteten Krämpfe fällt auf den 5. Monat), so gerechtfertigt dies unseres Erachtens auf keinen Fall den Beginn des Zellprozesses auf die Mitte des fetalen Lebens zu verlegen. *Ostertag* und *Schob* verfahren also völlig willkürlich, indem sie diese Annahme, ohne dafür jeglichen Beweis zu erbringen, machen; abgesehen davon, daß die Ansicht, nach welcher „wohl in dem geschädigten syncytialen Protoplasma auch die Telokinese gestört ist“ und „kaum anzunehmen ist, daß die mehr oder minder während der Reife geschädigten Ganglienzellen einer weiteren Migration noch fähig sind“ (*Ostertag*), unseres Erachtens auf keinerlei Erfahrungstatsachen beruhende, rein hypothetische Betrachtungen darstellen.

*Auf Grund obiger Erörterungen können wir also sagen, daß wir die Annahme einer sekundären Verursachung derartiger Mißbildungen durch den Tay-Sachsschen Prozeß als nicht begründet ablehnen müssen. Solange wir daher einen bestimmten, im intrauterinen Leben einwirkenden, exogenen Faktor nicht nachweisen können, haben wir keinen Anhaltspunkt, eine andere als die idiotypische Entstehungsweise für das Zustandekommen der beim Tay-Sachs vorkommenden Mißbildungen anzunehmen.*

Bei unseren eigenen Fällen begegnen wir keinen gröberen Störungen der Oberflächenentwicklung. Auffallend ist nur die reichliche Gyriifikation und die fissurenartige Tiefe der Sulci, welche in allen 3 Fällen vorhanden waren: Polygyrie ohne Mikrogyrie. Beim ersten Falle sind die Gyri temp. I., supramarg. und angul. stark gegliedert, so daß die Grenzen der beiden letzteren Windungen nicht sicher festzustellen sind. Beim zweiten Falle ist die linksseitige Front. basal. fast polygyr; auf beiden Seiten ist der Sulc. occip. transv. auffallend lang und klaffend; er kommuniziert zwar nicht mit der Fiss. parietooccipit., doch, von der Fiss. pallii ausgehend und sich auf den größten Teil der lateralen Fläche ausbreitend, operkulisiert er den hinteren Pol. Die Fissura calcarina übergreift beiderseits stark auf die laterale Fläche, rechts  $2\frac{1}{2}$  cm weit. Beim selben Falle unterhalb des unteren Pols der Oliven, aus wenig

Fasern bestehender Fasciculus arcuatus. Beim dritten Falle erwähnen wir die stark entwickelte *Broca*-Windung und ein im linksseitigen Sulc. occipitotemporalis sitzendes, warzenförmiges, mikrogryes Gebilde. Von den Mikrodegenerationsstigmata waren die von *Schaffer* beschriebenen Zwillingszellen in den Spinalganglien bei unseren Fällen nicht zu beobachten. Doppelkernige Nervenzellen sahen wir beim ersten Fall in der III. Schicht der Calcarina, in der V. Schicht der Calcarina und in dem Oculomotoriuskern, beim dritten Fall in der unteren Olive. Wir möchten an dieser Stelle hervorheben, daß wir unter den *Purkinje*-Zellen doppelkernige Exemplare in keinem unserer Fälle beobachten konnten; dieselbe Feststellung konnte jüngst *Lewin* machen.

Etwas eingehender möchten wir uns mit den Mikrodegenerationsstigmata des Kleinhirns befassen, da das Kleinhirn eine Prädispositionsstelle für Entwicklungsstörungen überhaupt darstellt. Es sei vorausgeschickt, daß unserer Ansicht nach die geringere Breite der Molekularschicht und eine Lichtung des Granulosum nicht ohne weiteres auf eine Hypoplasie bzw. Agenesie zurückgeführt werden können, denn, wie die Untersuchung wenigstens in unseren Fällen ergab, handelt es sich dabei um eine progressive Atrophie und sekundäre Sklerose der Kleinhirnrinde. In allen drei Fällen konnten wir die *Cajal-Smirnovschen* Fasern auffinden, von denen ich jüngst zeigen konnte, daß sie als normale Elemente des menschlichen Paläocerebellum anzusehen seien. In pathologisch vermehrten Mengen sahen wir sie in keinem einzigen Falle und es könnte höchstens soviel von ihnen gesagt werden, daß sie hier und da auch in den Kleinhirnhemisphären vorkamen, wo man sie sonst fast gar nicht zu beobachten pflegt. Auf jeden Fall erscheint uns merkwürdig, daß diese Fasern weder beim *Tay-Sachs*, der einen zentripetalen Degenerationstyp (*Bielschowsky*) aufweist, noch bei den Kleinhirntaxien, die einen zentrifugalen Typ (*Bielschowsky*) darstellen, lädiert sind.

Seitens der *Purkinje*-Neurone sahen wir heterotope Lage, Orientierungsstörungen der Dendriten und anomalen Achsenzylinderverlauf. Wir hatten Gelegenheit in einer nicht weit zurückliegenden Arbeit<sup>1</sup> die erwähnten Erscheinungen zu besprechen und glauben nachgewiesen zu haben, daß die beschriebenen Anomalien *nur* als primäre Dysgenesien und nicht als sekundäre Folgen eines pathologischen Prozesses aufgefaßt werden können. Die auf der Abb. 27 sichtbare *Purkinje*-Zelle stellt mit ihrer überreichlichen Dendritenverästelung das vollkommene Ebenbild der in der erwähnten Arbeit abgebildeten (Abb. 6) *Purkinje*-Zelle dar. Das Vorkommen derartiger *Purkinje*-Zellen sahen wir (l. c.) als eine celluläre Dysgenese an und nahmen bezüglich ihrer Entstehung an, daß „hier die sog. Dendritorientierung gestört wurde und zwar in dem

<sup>1</sup> *Sántha*: Über die Entwicklungsstörungen der *Purkinje*-Neurone. Arch. f. Psychiatr. 91.

Sinne, daß einerseits die Resorption der perisomatischen Dendriten wegblieb, andererseits in der apikalen Dendritenverästelung gegenüber den übrigbleibenden perisomatischen Fortsätzen zu keiner Überentwicklung gekommen ist<sup>4</sup>. Auf der Abb. 28 zeigen wir einen abnormen



Abb. 27. *Purkinje*-Zelle von bizarrer Form des Falles 3. Völliges Fehlen der Dendritenorientierung. *Cajalsches* Hydrochinon-Silberpräparat.

Achsenzylinderursprung und -verlauf bei dem ersten Falle. Man sieht eine heterotope, atypische *Purkinje*-Zelle, aus deren geschwellenem Zelleib ein horizontaler, etwas nach unten gerichteter dünner Fortsatz ausgeht. Der Fortsatz ist dunkel, homogen imprägniert, gibt nach oben zu eine dendritartige Verästelung ab und zeigt in seinem weiteren



Verlauf eine mächtige, dreieckige Anschwellung. Von dieser Anschwellung geht nach oben zu ein dem erwähnten ähnlicher dendritartiger Ast aus; nach unten zu sehen wir den Achsenzylinder ausgehen. Wir haben es also mit einem fehlerhaft entwickelten, heterotop entspringenden Achsenzylinder zu tun, der nicht vom Zellkörper, sondern von einem Fortsatz, der weder Axon- noch Dendritencharakter aufweist, seinen Ursprung nimmt — eine Erscheinung, die keineswegs als sekundäre Veränderung aufgefaßt werden kann und unseres Erachtens, ebenso wie die Dendritorientationsstörungen, als Mikrodegenerationsstigma zu betrachten ist.



Abb. 28. *Purkinje-Axon mit anomalem Ursprung vom Fall 1. Cajalsches Hydrochinon-Silberpräparat.*

Wir haben uns noch kurz mit den von *Bielschowsky* mitgeteilten, atypischen Achsenzylinderverläufen zu beschäftigen. *Bielschowsky* beschreibt auf S. 136 seiner Arbeit (1920) anomale *Purkinje-Axone*, zu deren Erklärung er dann unseres Erachtens richtig annimmt, daß „schon die embryonale Axonbildung auf falsche Wege gedrängt worden ist und daß man es mit einer Art von histologischer Mißbildung zu tun hat“. Auf S. 154 seiner Arbeit führt er jedoch diese „histologischen Mißbildungen“ auf eine mit dem Prozeß in Zusammenhang stehende Veränderung zurück. Nach *Bielschowsky* werde nämlich die fehlerhafte Axonentwicklung durch die Degeneration des Granulosum und die darauffolgende Sklerose verursacht, was schon im Fetalleben eingesetzt haben müsse, denn anomale Axonbildungen könnten nur unter den

erwähnten Umständen auftreten. Wir können nicht umhin, ohne auf die mangelhafte Beweiskraft dieser Ansicht hinzuweisen. Die Degeneration des Granulosum beginnt, wie das die jüngeren *Tay-Sachs* Fälle beweisen, zweifelsohne im extrauterinen Leben. Hier sind nicht nur die Körner zahlenmäßig erhalten, sondern auch die Moosfasern und deren Endigungen noch gut zu imprägnieren (s. unseren ersten Fall). Für die Annahme einer fetalen Sklerose, wie sie von *Bielschowsky* zur Erklärung dieser Mißbildungen angenommen wird, haben wir daher nicht den geringsten Anhalt. Ebenso wie die Entstehung der Kleinhirnatrophien überhaupt, so gehört auch die Destruktion und die Sklerose des Granulosum in eine fortgeschrittenere Phase des *Tay-Sachs*schen Degenerationsprozesses.

## VI. Das Verhalten des peripherischen Sympathicus.

Die Untersuchung des vegetativen Nervensystems ist ein lückenhaftes Kapitel der Histopathologie der infantil-amaurotischen Idiotie. Den *Schafferschen* Prinzipien entsprechend ist die Beteiligung sämtlicher Nervenzellen sowohl des Grenzstranges als auch der peripherischen sympathischen Ganglien im allörtlichen Zelldegenerationsprozeß a priori zu erwarten. Die erste kurze Aufzeichnung darüber finden wir bei *Bielschowsky* (1920); seither haben sich nur *Tschugunoff* (1923) und in letzter Zeit *Marinesco* (1930) mit dem Verhalten der sympathischen Ganglienzellen befaßt.

Nach *Bielschowsky* zeigten „die Spinalganglien und die sympathischen Ganglien den *Schafferschen* Degenerationsprozeß in mäßiger Stärke“. Etwas ausführlicher ist *Tschugunoff*; seiner Feststellung nach erleiden die sympathischen Zellen dieselben Veränderungen, wie die Ganglienzellen des Zentralnervensystems: Blähung, Abrundung, wabige Veränderung des Protoplasmas und die periphere Lage des Kernes. Dabei sei die Wucherung der Kapselelemente und ihre neuronophagische Tendenz häufig zu beobachten. *Marinesco* beschreibt bei seinem Falle von spätinfantiler Idiotie im Nebennierenmark, im Pankreas und in der Darmwand unregelmäßig geblähte sympathische Zellen mit exzentrischem Kerne, deren Plasma im Scharlachpräparat mit „jauneorange“ gefärbten Körnchen dicht gefüllt gewesen sei.

In unseren Fällen stand uns der Grenzstrang nicht zur Verfügung, dagegen konnten wir in unseren Fällen 2 und 3 die sympathischen Mikroganglien der inneren Organe untersuchen. Daraus ergaben sich vor allem zwei Tatsachen: Die erste, daß *die sympathischen Ganglienzellen, wie wir in der anatomischen Beschreibung gesehen haben, an sämtlichen Stellen des Organismus genau denselben Degenerationsvorgang erleiden, wie die Zellen des Zentralnervensystems*. Die zweite, daß die Anzahl und Verteilung der durch die Degenerationskörnchen elektiv dargestellten sympathischen Ganglienzellen in den einzelnen Organen sich gut verfolgen läßt.

Die *qualitativen* Veränderungen der sympathischen Zellen konnten wir am besten im Pankreas beobachten, wo die Anzahl der Mikroganglien auffallend groß ist. Die Zellen sind stets blasenförmig gebläht und von stark hämatoxylinaffinen Körnchen erfüllt. Tigroidschollen lassen sich nur selten um den Kern herum beobachten, wo allerdings noch eine dichtere Struktur im Plasma zu erkennen ist. An allen übrigen Stellen zeigt das Plasma sowohl im *Nissl*-, wie auch im Fibrillenbild eine feinkörnige oder wabige Struktur. Der Kern ist ganz peripherisch gelagert. schwere Veränderungen zeigt er gewöhnlich nicht. Es ist hervorzuheben, daß die peripherischen sympathischen Zellen sogar im Falle 3 das Bild der blühenden lecithinoiden Phase darbieten und keine Spur eines destruktiven Prozesses, wie z. B. in der Großhirnrinde, zeigen. Die Satelliten der Kapsel haben sich selten bedeutend vermehrt; häufiger kommt es vor, daß der eine oder andere Satellit mit sudanaffinen, d. h. neutralen Fettkörnchen beladen ist. Voll ausgebildete Residualknötchen, wie sie in den Spinalganglien zu sehen sind, finden sich hier nicht.

Die intraorganen Ganglienzellen haben wir, von den Geflechten der Darmwand abgesehen, am häufigsten im Pankreas gefunden. Das *Pankreas* erhält wie bekannt seine Nerven aus dem Ganglion coeliacum. Diese sind überwiegend marklose postganglionäre sympathische Fasern, neben verhältnismäßig wenigen markhaltigen Vagusfasern. Das Vorhandensein von Nervenzellen im Organparenchym war lange bestritten. Heute können wir schon, vor allem auf Grund von *Castros* und *Grevings* neueren Untersuchungen die echte Nervenzellnatur der von *Cajal* beschriebenen „visceralen Zellen“ im Pankreas für unbestreitbar ansehen und in unserem *Tay-Sachs*-Material sehen wir diese Auffassung von einer anderen Seite erhärtet, indem hier der ubiquitäre Degenerationsprozeß nur die Elemente von echter Nervenzellnatur elektiv darstellt. Bei unseren Fällen sahen wir im Pankreas solitäre Ganglienzellen in großer Anzahl zwischen den Drüsenzellen, wie auch aus mehreren Zellen bestehende, in das interstitielle Gewebe eingebettete mikroskopische Ganglien. Letztere bestanden zuweilen aus 15—30 Zellen und erschienen mit stärkeren Faserbündeln in Verbindung zu stehen. Zwischen den Nervenfasern waren markhaltige Fasern nur vereinzelt zu finden (Abb. 29).

Das *Schilddrüsen-* und *Nierenparenchym* erwies sich in bezug auf das Vorkommen von Nervenzellen vollkommen negativ und das deckt sich mit den Feststellungen von *Renner* und *Stöhr*, wonach diese zwei Organe, besonders die Niere, eine reiche extraorgane Innervation besitzen, aber eigene Ganglien nicht enthalten.

Was die Innervation der *Leber* anbelangt, so steht das in keinem Verhältnis mit der Größe dieser Drüse. Die Menge der aus dem Ganglion coeliacum eindringenden Nervenfasern ist gering; das Vorkommen der Ganglienzellen ist noch unsicher. *Schminke* (1907) beschreibt im intra-

lobulären Gewebe vereinzelt liegende Nervenzellen, welche aber von *Greving* (1924) nicht gefunden wurden. Nach letzterem finden sich Nervenzellen weder im Parenchym, noch in der Porta. Wie wir bei der anatomischen Beschreibung gesehen haben, kamen mit Lecithinoid beladene Ganglienzellen bei unserem zweiten Fall im Leberstroma sehr vereinzelt und alleinstehend vor, bei unserem dritten Fall ließen sie sich aber nicht auffinden. Ebenso zeigten sich die sympathischen Zellen auch in den *Milztrabekeln* in sehr geringer Zahl.

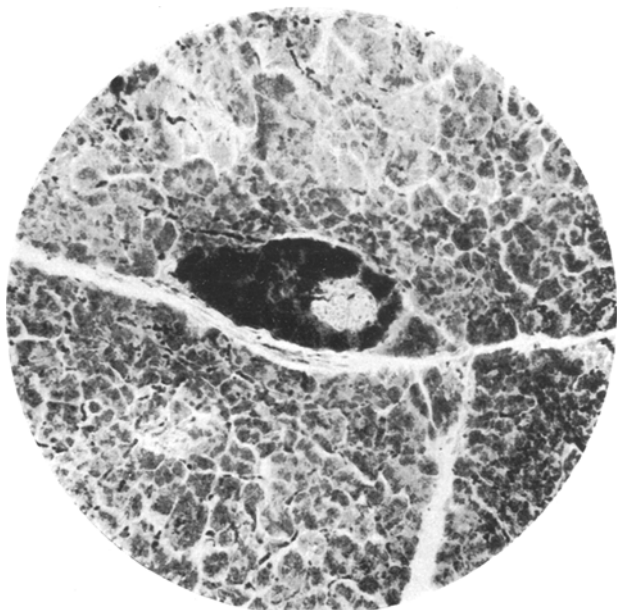


Abb. 29. Pankreas des Falles 3 nach *Weigert-Schaffer* gefärbt. Sympathisches Mikro-  
ganglion, dessen Zellen durch die intensiv gefärbten Degenerationskörnchen gut zur  
Darstellung gebracht werden.

In der *Nebenniere* ließen sich Ganglienzellen verschiedener Größe nur in der Marksubstanz antreffen, in der Rinde haben wir im Gegensatz zu *Dogiel* keine solche beobachtet. Im Mark waren die Zellen immer isoliert ohne eigene Kapsel, eng zwischen die chromaffinen Elemente eingebettet.

Unter den sympathischen Geflechten des *Darmkanals* konnten wir am Plexus myentericus in bezug auf die Dichtigkeit der Zellen weder im Dünn-, noch im Dickdarm einen wesentlichen Unterschied feststellen. Die Ganglienzellen haben in beiden Abschnitten des Darmkanals, besonders im Dickdarm eine nahezu zusammenhängende, dichte Schicht gebildet mit vielen marklosen und wenig markhaltigen Nervenfasern. Ein bedeutender Unterschied ergab sich in der Ganglienzelldichtigkeit

des Plexus submucosus, da im Dickdarm auch hier eine große Zahl von mit Degenerationskörnern beladenen Zellen sichtbar wurden, dagegen im Dünndarm ziemlich wenige. Es ist bemerkenswert, daß wir im Dickdarm zuweilen Ganglienzellen zwischen die tieferen Epithelzellen eingekeilt aufgefunden haben (Abb. 30 und 31).

Die Bedeutung unserer Beobachtungen bezüglich der peripherischen Sympathicus erblicken wir vor allem darin, daß sie die Ubiquität des Degenerationsprozesses, welche hinsichtlich des Zentralnervensystems

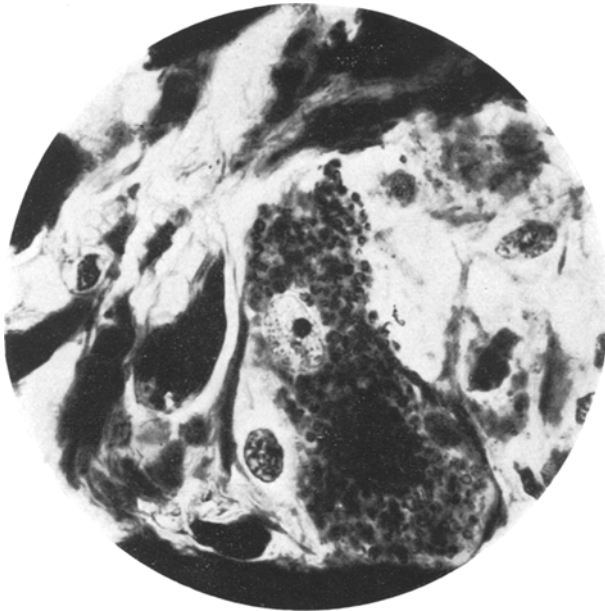


Abb. 30. Sympathische Ganglienzelle mit lecithinoiden Körnchen beladen. Plexus myentericus des Dünndarms vom Fall 3. Weigert-Schaffer-Bild.

bereits festgestellt und allgemein anerkannt ist, um einen Schritt weitergebracht haben und einen neuen Beweis liefern, daß es sich bei dem *Tay-Sachsschen* Degenerationsprozeß tatsächlich um *eine sich auf das ganze Neuroektoderm erstreckende Keimblätterkrankung* handelt. Zur Elektivität dieses von allen übrigen Gewebsveränderungen freien ektodermalen Leidens möchten wir noch zwei Daten hinzufügen; das Verhalten der *Geschmacksnospen* einerseits und das des *Chromaffinapparats* andererseits, *namentlich ihr Intaktbleiben vom pathologischen Prozeß*. Die Intaktheit der Sinneszellen des Geschmacksorgans können wir darauf zurückführen, daß sie sekundäre Sinneszellen sind, d. h. Elemente, die wie primäre Sinneszellen funktionieren, aber entwicklungsgeschichtlich *epitheliale und nicht neuroektodermale* Abkömmlinge sind. Interessanter ist das Verhalten des Nebennierenmarks, also des chromaffinen Systems.

Es ist bekannt, daß die Elemente dieses Systems, also die chromaffinen Zellen sich aus einer mit den sympathischen Ganglien gemeinsamen Anlage, den *Sympathogonien* entwickeln, derart, daß diese teils zu verästelnden Sympathoblasten, teils zu fortsatzlosen Phäochromoblasten werden und aus ersteren sich die sympathischen Ganglienzellen, aus letzteren die phäochromen oder chromaffinen Zellen differenzieren. In unserem *Tay-Sachs*-Material haben wir nun beobachtet, daß trotz der gemeinsamen Entwicklung die chromaffinen Zellen und die zwischen

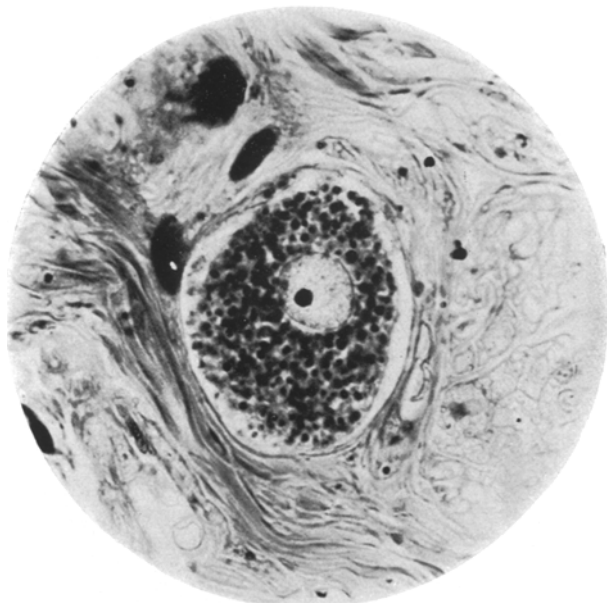


Abb. 31. Sympathische Ganglienzelle aus dem Plexus submucosus. Dickdarm vom Fall 3 im *Weigert-Schaffer*-Bilde.

gelagerten sympathischen Zellen sich ganz verschieden verhalten. Letztere degenerieren genau so, wie die an verschiedenen Stellen des Körpers verstreuten sympathischen Zellen, demgegenüber bleiben die chromaffinen Zellen der Marksubstanz unverändert, ebenso wie jedes andere Parenchym. Das verschiedene Verhalten der beiden Systeme, welche zwar gemeinsamen Ursprungs sind, aber sich frühzeitig verschiedenartig differenzieren, wird uns verständlich, wenn wir bedenken, daß unter den am engsten zusammenhängenden ektodermalen Elementen des Zentralnervensystems allein die ganglionären Elemente die prälipoiden Körnelung aufweisen, während die Gliazellen sich in der prälipoiden Degeneration primär überhaupt nicht beteiligen, sondern nur als Abbau-elemente eine Rolle spielen. Also erstreckt sich der *Schaffersche Zelldegenerationsprozeß*, obgleich er die Nervelemente absolut ubiquitär

betrifft, nicht auf sämtliche Abkömmlinge der Markplatte, sondern nur auf diejenige ganglionäre Natur. Woraus sich ferner ergibt, daß wir hier einer an Ganglienzellen engst gebundenen Heredodegeneration gegenüberstehen.

In diesem Zusammenhang möchten wir auf einen weiteren Umstand hinweisen. Die intraorganen sympathischen Ganglienzellen entbehren bekanntlich in ihrer Umgebung jeglicher Makrogliaelemente bzw. Makrogliaäquivalente; selbst die Oligodendroglia repräsentierenden Kapselzellen sind nicht überall anzutreffen. Daß sie sich trotzdem in der prälipoiden Degeneration ebenso beteiligen wie die Ganglienzellen des Zentralnervensystems, weist wieder darauf hin, daß man den pathogenetischen Faktor in der Ganglienzelle selbst zu suchen hat und daß für die Nervenzelldegeneration die „trophische Insuffizienz der metaplastischen Glia“ (*Bielschowsky*) nicht verantwortlich gemacht werden kann.

## VII. Die Frage der Pathogenese. — Das Verhältnis der Tay-Sachsschen und der Niemann-Pickschen Erkrankung zueinander.

In der Erforschung der Pathogenese der *Tay-Sachsschen* Form bzw. der familiären Idiotie bedeutet die Frage der Identität mit der *Niemann-Pickschen* Splenohepatomegalie einen Wendepunkt.

*L. Pick* trennte 1922 vom *Gaucher* und von den verwandten Krankheitsbildern die wohlcharakterisierte lipoiden Splenohepatomegalie des Säuglingsalters als selbständige, rassengebundene, heredofamiliäre Erkrankung. 1926 behandelte *Pick* zusammenfassend auf Grund von 9 Fällen dieses Krankheitsbild und 3 Jahre später berichtete *Dienst* bereits über 13 Fälle (*Niemann* 1, *Knox-Wahl-Schmeisser* 2, *Siegmund* 1, *Folke-Henschen* 1, *Bloom* 3, *Schiff* 1, *Hamburger* 1, *Corcan-Oberling* 1, *Shigeo-Tsukahara* 1, *Dienst* 1). Hierzu sind noch aus letzter Zeit zu zählen die 2 Geschwister des *Dienstschen* Falles (*Stransky*), 1 Fall von *Hassin*, endlich der *Meyenburgsche* Fall (*Schaffer*), zusammen 17 Fälle.

Die Krankheit ist nach *Pick* „eine primäre konstitutionell bedingte angeborene und familiäre Abweichung des Lipoidstoffwechsels“, welche sich von der *Gaucherschen* Krankheit klinisch hauptsächlich durch ihren äußerst rapiden Verlauf unterscheidet. Schon im zweiten Monat beginnt die Schwellung der Milz, der Leber und der Lymphknoten, welcher sich die Vergrößerung der Nebennieren und des Thymus gesellt. Die Affektion führt in jedem Fall innerhalb des zweiten Lebensjahres zum Tod. Das bisher beobachtete geringste Gewicht der Milz (bei einem 7monatigen Säugling) war 62 g, das höchste 310 g. Das im Blut kreisende Lipoid erschöpft vor allem das gesamte Makrophag- (reticulo-endotheliale) System und überschwemmt nachher die spezifischen Parenchyme. Die Organvergrößerung ist „durch die Einlagerung großer blasser, teilweise

auffallend heller Zellen“ bedingt, welche ihr eigenartiges Aussehen dem Gehalt vom Lipoid bzw. von neutralen Fetten verdanken. Das konstitutionelle Moment ist in der Familiarität, hauptsächlich in der Rassen-disposition gegeben, wohl aber ist der finale Faktor auch heute noch unbekannt. Nach *E. J. Kraus* sind die zur *Gaucher*-Gruppe gehörigen Krankheitsformen zu betrachten „als eine *Systemerkrankung* auf konstitutioneller Grundlage, die elektiv das zellige Reticulum des lymphatisch-hämopoetischen Apparates befällt“. Auch nach *Dienst* „handelt es sich um eine angeborene familiäre konstitutionelle *Systemerkrankung*“ „... eine konstitutionelle Dysfunktion der Zellen des reticuloendothelialen Apparates“. Im Gegensatz hierzu vermag *Pick* in der Erkrankung des reticuloendothelialen Apparates keine Systemerkrankung zu erblicken, wie dies aus seinen folgenden Worten hervorgeht: „Ich stelle also auch hier in den Mittelpunkt der Pathogenese eine *primäre Störung des Stoffwechsels*, die zu einer Überladung des Blutes und der Gewebe mit Lipoidsubstanz, insbesondere Phosphatiden, führt“ ... „die Annahme einer primären Störung, der Tätigkeit des reticuloendothelialen Apparates ... entbehrlich“. Auch *Hamburger* erblickt das Wesen der krankhaften Veränderung in einer primären Störung des Stoffwechsels, welche, weil sie intensiver ist als beim *Gaucher*, zur lipoiden Überschwemmung sämtlicher inneren Organe führt.

Der Unterschied zwischen der Auffassung von *Kraus-Dienst* und *Pick-Hamburger* ist grundlegend: In ersterer handelt es sich um die Affektion eines bestimmten Keimblattsystems, bei letzterer um eine nicht lokalisierbare Stoffwechselstörung, durch welche das fragile System nur sekundär und passiv leidet. „Das Produkt des krankhaften Stoffwechsels wird in Reticulumzellen gespeichert.“

Das gleichzeitige Auftreten der Splenohepatomegalie mit der amaurotischen Idiotie erwähnt bereits *Pick* in einem Fall von *Knox-Wahl-Schmeisser*; er spricht aber nur von einer *Kombination*, ebenso wie sich eine Kombination mit mongoloidem Typus, Perodaktylie ereignen kann. *Hamburger* erblickt aber in dem Zusammentreffen von *Niemann-Pick* und *Tay-Sachs* schon mehr als eine „Kuriositätsinteresse“ beanspruchende Kombination und ist geneigt, einen tieferen Zusammenhang für die beiden heredofamiliären Krankheitsbilder anzunehmen. Das Problem der gemeinsamen Pathogenese haben vom erbbiologischen Standpunkt *Kufs*, vom anatomischen *Bielschowsky* vertieft, wobei letzterer die anatomische Bearbeitung des Nervensystems im *Hamburgerschen* Fall gab. Dabei kam *Bielschowsky* zu dem Schluß, „daß diese Erkrankung des Nervensystems (*Tay-Sachs*) gelegentlich als *Teilerscheinung* einer Gesamterkrankung des Organismus auftreten kann, die für sich nur als Störung des Lipoidstoffwechsels gedeutet werden kann“. Klinisch war der Fall ein legitimer *Tay-Sachs* und *Niemann-Pick* zugleich. Die anatomischen Veränderungen des Nervensystems entsprachen vollkommen



jenen bei der typischen *Tay-Sachs*-Form; „nur in einem Punkte weichen sie von denjenigen bei dieser Krankheit ab und zwar besteht das Ungewöhnliche darin, daß hier der *gesamte Gefäßbindegewebsapparat des Gehirns mitbetroffen ist*“ ... „Hier sehen wir, daß die Bindegewebszellen an der primären Speicherung teilnehmen“. Der zweite Fall von *Knox-Wahl-Schmeisser* ist dem *Hamburgerschen* Fall ähnlich, in welchem *Niemann-Pick* und *Tay-Sachs* vereint vorkamen. Als dritten Fall betrachtet *Bielschowsky* den *Corcan-Oberlingschen*, doch möchten wir hier betonen, daß es sich um einen näher nicht beschriebenen Fall handelt, welcher als solcher kaum verwertbar ist. Es erscheint daher unseres Erachtens auch nicht gerechtfertigt, wenn *Bielschowsky* trotz des Mangels einer detaillierten Schilderung sich folgend äußert: „...wird man nicht bezweifeln dürfen, daß *Corcan-Oberling* neben den typischen Veränderungen an den inneren Organen das für infantile amaurotische Idiotie charakteristische Bild im Zentralnervensystem gefunden haben.“ Auf Grund der *Pickschen* Lehre folgert *Bielschowsky*: „Ist man genötigt, auch für die amaurotische Idiotie eine gleichartige Grundlage anzunehmen, denn in den *drei* genannten Fällen ist die amaurotische Idiotie sicher nur eine Teilerscheinung einer über den Gesamtorganismus ausgedehnten Erkrankung.“ Neuerdings bekennen sich zu dieser Lehre *Schob*, *Marinesco*, *Kufs*, die auf Grund ihrer Fälle *Bielschowskys* Feststellungen auch für die übrigen Formen der familiären Idiotie ausdehnen.

Der mit *Böhmig* gemeinsame Fall von *Schob* bezieht sich auf einen 12jährigen christlichen Knaben, der neben der juvenilen Form der familiären Idiotie noch eine Erkrankung des lymphatisch-hämopoetischen Systems zeigte, welche dem *Niemann-Pick* nahe stand. In diesem Fall wurden Milz und Lymphdrüsen untersucht; vom *Niemann-Pick* wichte das mikroskopische Bild insofern ab, daß die lecithinoide Reaktion negativ war und die fettigen Substanzen sich mehr mit neutralen Fettfarben färbten. Dabei wäre hervorzuheben, daß im Zentralnervensystem eine fettige Anschoppung der mesodermalen Elemente *nicht* nachweisbar war.

*Marinesco* beobachtete in einem Fall von spätinfantiler Idiotie Zeichen der Verfettung in den inneren Organen. So im Vorderlappen der Hypophyse, in der Nebennierenrinde, in der Pulpa der Milz, in den Follikeln, im exo- und endokrinen Teil des Pankreas, in den Parenchym- und *Kupferschen* Zellen der Leber. Lymphknoten wurden nicht untersucht.

*Kufs* bearbeitete das Nervensystem und die inneren Organe des Bruders seines ersten weiblichen Idiotiefalles. Er sah in den Nerven- wie in den Gliazellen Sudanaffinität und Osmiophilie. Von den inneren Organen enthielten Fett das Capillarendothel der Nieren, das Interstitium und die Follikelzellen der Schilddrüse, der Vorderlappen der Hypophyse, die mesenterialen Lymphknoten; die Leber bot das Bild der Fettleber dar.

„Die Milz zeigt auffälligerweise nur eine geringe Lipoidspeicherung, die hier nur auf die Gefäßwandzellen und die Trabekel beschränkt ist.“ Kufs hebt als Unterschied hervor, daß die für *Niemann-Pick* charakteristischen maulbeerartigen lipoiden Zellenanhäufungen in seinem Fall *allein in den Lymphknoten* und auch hier nur in beschränktem Maße zu sehen waren.

Auf Grund der angeführten Fälle bekennen sich *Bielschowsky*, *Schob*, *Marinesco*, *Kufs*, ebenso wie *Spielmeyer* und *B. Sachs* als Anhänger der gemeinsamen Pathogenese und betrachten die im *Hamburgerschen* Fall wie in den analogen Fällen vorfindlichen zentralen Veränderungen *nicht als eine unabhängige kombinatorische Erkrankung, sondern als eine Teilerscheinung der Stoffwechselstörung, welche den Gesamtorganismus angreift*. Hier müssen wir aber darauf verweisen, daß zwischen den Definitionen der genannten Autoren sich Abweichungen befinden, welche scheinbar geringfügig sind, im Grund jedoch prinzipielle Unterschiede bedeuten. So sei nach *Schob* und *Marinesco* die amaurotische Idiotie eine Teilerscheinung der Erkrankung des Gesamtorganismus („die amaurotische Idiotie ...eine Teilerscheinung einer auf den gesamten Organismus sich erstreckenden erblichen Störung des Lipoidstoffwechsels ist“) <sup>1</sup>. Im Gegensatz hierzu verkünden *Bielschowsky*, *Spielmeyer* und *Kufs*, daß die amaurotische Idiotie gelegentlich auch als Teilerscheinung der allgemeinen lipoiden Stoffwechselstörung auftreten kann. Schließlich bedeutet etwas anderes die Auffassung von *B. Sachs*, der die *Tay-Sachssche* Form als eine auf das Zentralnervensystem beschränkte Lipoidstörung ansieht.

Gemäß diesen Auffassungen hätten wir mit folgenden Möglichkeiten des Zusammenhanges zu rechnen: 1. *Tay-Sachs* ist eine Teilerscheinung; 2. kann eine Teilerscheinung sein; 3. ist keine Teilerscheinung, ist auch keine mögliche Teilerscheinung, sondern ein *analoger* Prozeß, mit anderen Worten ist die *Tay-Sachssche* Krankheit das im Zentralnervensystem, was die *Niemann-Picksche* Krankheit im Reticulo-Endothelialsystem (im Sinne von *Kraus-Dienst*).

Die Unhaltbarkeit der *ersten* Möglichkeit geht meines Erachtens aus folgenden Betrachtungen ohne weiteres hervor. Ist die *Tay-Sachssche* Krankheit eine Teilerscheinung von *Niemann-Pick*, so müssen zwei Bedingungen erfüllt sein, wie dies *Schaffer* mit Nachdruck hervorhebt: 1. Nachdem der Teil ohne das Ganze undenkbar ist, so müßte in *jedem* Fall von *Tay-Sachs* die Affektion des Reticuloendothelapparates vorhanden sein, da doch im Sinne dieser Supposition die *Niemann-Picksche* Krankheit grundlegend für *Tay-Sachs* wäre; 2. einen selbständigen, typischen *Tay-Sachs* würde es nicht geben. Zur Widerlegung

<sup>1</sup> *Schob*: Bumkes Handbuch, Bd. 11, S. 977. — L'idiotie amaurotique ... est un phénomène partiel de l'atteinte de tout l'organisme ayant un caractère familial et intéressant le métabolisme des lipoides. *Marinesco*: J. Psychol. u. Neur. 41, 27.

dieser Möglichkeit genügt also *ein einziger* Fall von reinem *Tay-Sachs* und tatsächlich sehen wir in der überwiegenden Zahl die *Tay-Sachssche* Krankheit ohne jedwelche Anzeichen von der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu bestehen. Diese Tatsache anerkannt auch *Bielschowsky*: „Die Tatsache, daß die Mehrzahl der Fälle bei dieser Erkrankung ohne *Splenohepatomegalie* einhergeht, ist bedeutungsvoll...“, nur bemerkt er, daß die Neurologen bisher den Veränderungen der inneren Organe nicht genügend Aufmerksamkeit schenkten. Im Gegensatz hierzu wäre aber zu bemerken, daß *Tschugunoff*, *Westphal-Sioli* und *Ostertag* in ihren Fällen die inneren Organe untersuchten und keine nennenswerten Veränderungen fanden. *S. Lewin* fand in seinem *Tay-Sachsschen* Material von 14 klinisch und 3 anatomisch untersuchten Fällen den 4., 5., 9., 10. und 12. Fall in bezug der inneren Organe klinisch negativ; für die übrigen Fälle macht er keine Angaben. Im 4. Fall war das Bild auch autoptisch negativ. Ebenso müssen wir auf *J. Strauß* verweisen, der in der Diskussion zum Vortrag von *B. Sachs* „*Amaurotic Family Idiocy and General Lipoid Degeneration*“ erklärte, daß er die Milz in mehreren Fällen von *Tay-Sachs* untersuchte, ohne jedwelche Spur von *Gaucherschen* Veränderungen und hob hervor, daß weder er, noch *B. Sachs* die Milz und Leber krankhaft vergrößert gefunden hätte.

Dieser Reihe schließen sich unsere vorliegenden drei Fälle an, von welchen der dritte jener Fall ist, auf welchen sich *Schaffer* in seiner letzten Arbeit: „Sind die familiär-amaurotische Idiotie (*Tay-Sachs*) und die *Splenohepatomegalie* (*Niemann-Pick*) in ihrer Pathogenese identisch?“ bezog. Es ist dies ein völlig reiner Fall von *Tay-Sachs*, in welchem die genaue, eingehende Untersuchung nicht die geringste Komplikation seitens der inneren Organe nachweisen konnte. Im ersten Fall wurde wohl keine allgemeine Sektion vorgenommen, hingegen fand sich klinisch kein einziges Symptom, welches auf *Niemann-Pick* hingedeutet hätte. Im zweiten Fall, wo eine eingehende, klinische Beobachtung und restlose Sektion geschah, war das Verhalten der inneren Organe sehr lehrreich. Die Milz und die Lymphdrüsen — so in der Bauchhöhle wie im Brustkorb —, daher die im Fall einer Stoffwechselstörung in allererster Linie in Betracht kommenden Organe, verhielten sich makro-mikroskopisch absolut negativ, denn fettkörnige Elemente ließen sich weder mit Hämatoxylin, noch mit Sudan nachweisen. Die Leber befand sich wohl im Zustand der schweren Steatose, jedoch ohne hämatoxylinaffine prälipoiden Substanzen. Fettkörnchen waren in den Tubuli contorti der Nieren und im Epithel der *Henleschen* Schleifen spärlich sichtbar und zwar überwiegend in Form von neutralen Fettkörnchen, in kleiner Anzahl auch solche mit Hämatoxylin färbbare. Das Endothel der Glomeruli war überall fettfrei. Als Ursache der Leberverfettung sind wohl verschiedene Kombinationen zulässig, doch ist es zweifellos, daß in diesem Fall Veränderungen eines *Niemann-Pick* in den inneren Organen *nicht*

anzutreffen waren. Namentlich fand sich im Zentralnervensystem weder die lipoidkörnige Infiltration der mesodermalen Elemente (Häute, Gefäße) vor, noch waren die maulbeerartigen, mit derben lecithinoiden Körnern besetzten mobilen Elemente, die sog. *Pickschen Zellen* anzutreffen; mit anderen Worten es war die reinste ektodermale Elektivität verwirklicht. Den histologisch-diagnostischen Wert dieser Erscheinungen möchten wir ganz besonders betonen, denn *wenn die letzterwähnten zwei*

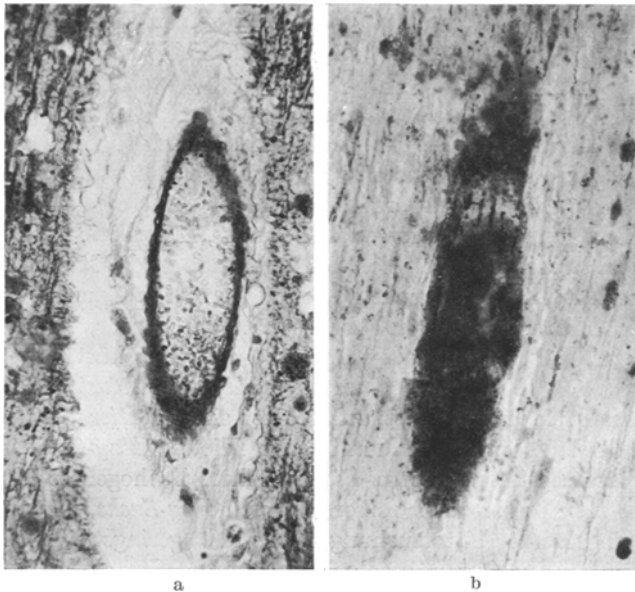


Abb. 32. a schräggeschnittenes Gefäß aus dem subcorticalen Mark von einem *Tay-Sachs*-Falle. b ähnliches Gefäß derselben Stelle entnommen von einem *Niemann-Pick*-Falle. Die Gefäßwandelemente sind in b mit hämatoxylinaffinen Körnchen bestäubt, in a sind sie dagegen von diesen Körnchen völlig frei.

*Momente, Freibleiben der Gefäße und Häute von der lipoidkörnigen Infiltration und völliges Fehlen der Pickschen Zellen an einem Zentralnervensystem nachzuweisen sind, so ist damit der reine Tay-Sachs ohne Niemann-Pick bereits festgestellt, auch wenn wir über die Untersuchungen der inneren Organe nicht verfügen.* Es ist dies eine Feststellung, welche zuerst Schaffer als ein Negativum im histopathologischen Bild des Zentralnervensystems bei *Tay-Sachs* folgend ausdrückte: „Das Freibleiben der kugeligen Elemente und der Blutgefäßzellen wie Arachnoidea seitens der prälipoiden Besetzung“. Diese Tatsache als auffallende Abweichung anzuerkennen sieht sich auch *Bielschowsky* genötigt, indem er sich über die prälipoiden Anschoppung der mesodermalen Elemente folgend äußert: „Das ist ein Befund, dem man bisher bei der reinen *Tay-Sachsschen* Idiotie nicht begegnet ist“. Nach alldem bekennen wir mit *Schaffer*

„daß das prälipode Bild bei beiden Krankheiten ein *prinzipiell* verschiedenes ist“ (Abb. 32).

Als die zweite Möglichkeit des pathologischen Geschehens erwähnten wir die Formulierung von *Bielschowsky*, *Spielmeyer* und *Kufs*, gemäß welcher die *Tay-Sachssche* Form auch als eine Teilerscheinung von der *Niemann-Pickschen* Krankheit erscheinen kann. Dies würde soviel bedeuten, daß die als Kombination erscheinenden Fälle eigentlich keine Kombination wären, sondern nur *Niemann-Picksche* Krankheitsbilder darstellen würden, wo dann der *Niemann-Pick* im Gehirn mit einem *Tay-Sachs* gleichbedeutend wäre. Gemäß dieser Hypothese gäbe es wohl reine *Tay-Sachs*-Fälle, doch gäbe es keine reine *Niemann-Picksche* Fälle ohne das klinisch-anatomische Bild von *Tay-Sachs*, denn die Veränderungen des Zentralnervensystems von *Niemann-Pick* würden gleichzeitig einen *Tay-Sachs* geben. Diese Auffassung ist aus zwei Gründen nicht annehmbar: 1. läßt sie uns ohne Aufklärung in der Frage, wie eigentlich die Fälle von reinem *Tay-Sachs* vorzustellen wären; 2. ist es aber überhaupt nicht erwiesen, daß die Veränderungen des Zentralnervensystems bei echtem *Niemann-Pick* mit jenen vom echten *Tay-Sachs* gleichwertig, daher identisch sind. Hierauf hat übrigens bereits *Schaffer* hingewiesen, indem er den Nachweis erbrachte, daß es sich in beiden Krankheiten weder klinisch, noch anatomisch um äquivalente Krankheitsbilder handle. In klinischer Beziehung beruft sich *Schaffer* auf den Fall von *Smetana*, in welchem der im 20. Lebensmonat verstorbene Säugling 17 Monate hindurch das auch anatomisch verifizierte klinische Bild vom Typ des *Niemann-Pick* darbot, also auch ohne Augenhintergrundveränderung, d. h. ohne das kardinale Symptom des *Tay-Sachs*; mit anderen Worten *Schaffers*: „Außer *Niemann-Pick* kein *Tay-Sachs*!“. Wohl bestreitet *Kufs* die Beweiskraft der Maculaveränderung, denn seiner Meinung nach würde der Mangel des typischen Bildes nichts anderes bedeuten, „als daß die Ganglienzellen in der Maculagegend der Netzhaut entweder noch nicht oder nur wenig affiziert waren“; ferner führt er als Erklärungsmöglichkeit noch jene regionären Differenzen an, welche bei der amaurotischen Idiotie anzutreffen sind. Gegenüber diesen Bemerkungen wollen wir betonen, daß die sich bei den juvenilen oder spätinfantilen Fällen in bezug auf die Ausbreitung des Zelldegenerationsprozesses zeigenden regionären Abweichungen in den mit *Smetanas* Fall gleichalterigen infantilen überhaupt nicht oder kaum zu sehen sind; ferner was noch wichtiger ist: Wir kennen keinen anatomisch verifizierten Fall vom *Tay-Sachsschen* Typ mit negativem Augenhintergrund, und schließlich gehört die Maculaveränderung eben zu den frühzeitigen Erscheinungen! *Kufs*' Bemerkungen sind keineswegs stichhaltig. In bezug auf das anatomische Bild fand *Schaffer* im Kleinhirn sinnfällige Unterschiede; so vor allem, daß bei *Tay-Sachs* sämtliche Neurone des Kleinhirns mit hämatoxylinaffinen Körnern besetzt sind,

während bei *Niemann-Pick* die Nervenzellen der Molekularis und Granularis vollkommen frei bleiben.

Als die dritte Möglichkeit erwähnten wir oben die Vorstellung von *B. Sachs*, wonach die *Tay-Sachs*sche Form eine auf das Zentralnervensystem beschränkte lipoider Stoffwechselstörung wäre. Im Sinne dieser Annahme gäbe es wohl einen reinen *Niemann-Pick* und einen reinen *Tay-Sachs*, wobei letzterer keine Teilerscheinung, sondern ein analoger Prozeß wäre. *Diese Auffassung muß aber letzten Endes in der Schafferschen Konzeption aufgehen.* Denn handelte es sich um scheinbar noch so verwandte Vorgänge, wie identische biochemische Störung, vielleicht auch Mangel eines identischen Fermentes, so ist doch die Quintessenz in dem einen Fall die Störung im gesamten lipoiden Haushalt des Organismus bzw. die Dysfunktion des reticuloendothelialen Systems (*Niemann-Pick*); im anderen Fall (reiner *Tay-Sachs*) die isolierte Erkrankung des Zentralnervensystems „eine an die Ganglienzelle als Ektodermalindividuum innigst gebundene lokale Stoffwechselstörung“. Dabei ist es im Grund nebensächlich, daß der Mechanismus der Stoffwechselstörung der Ganglienzelle bei *Tay-Sachs* in einer lipoiden Anschoppung (*Bielschowsky, Spielmeyer*) oder in einer hereditär-abiotrophisch bedingten Degeneration des Hyaloplasma (*Schaffer*) bestehe; *hingegen ist es für die Frage der Pathogenese unseres Erachtens als essentielles und allein wesentliches Moment zu betrachten, daß bei reinem Tay-Sachs die Ganglienzelle krank ist, und zwar allein, elektiv, bei Intaktheit aller übrigen Teile des Organismus.* Man vergesse nicht, daß zwischen Hirnrinde und intramuralem Sympathicus jede Ganglienzelle identisch erkrankt ist! Mit anderen Worten: *Es handelt sich um eine gemäß eines gewissen Keimblattes elektiv wirkende, in specie ektodermale Degeneration!* Angesichts dieser Lage der Dinge wirkt *Bielschowskys* Ausspruch, welchem sich *Schob* anschloß: „daß der Theorie der ektodermalen Keimblattwahl, an der *Schaffer* noch festhält, der Boden entzogen worden ist. Von einer Keimblattwahl kann keine Rede sein...“, sehr befremdend, denn *dieser ignoriert Tatsächliches, wodurch eben die Debatte entschieden wird.*

Freilich bleibt dabei die Frage, ob die *Niemann-Picksche* Krankheit als eine primäre Systemkrankheit des Mesoderms oder als eine vorläufige noch nicht lokalisierbare allgemeine Stoffwechselstörung aufzufassen sei, ungelöst. Doch ergibt sich aus dem Gesagten mit Sicherheit, daß *Tay-Sachs* wie *Niemann-Pick* als zwei gemäß des Keimblattes verschiedene Erkrankungen zu betrachten sind, woraus zwangsweise auf *zwei differente Genotypen* zu folgern ist. Und so müssen wir die Behauptung *Kufs*, daß es sich um genotypisch und pathologisch identische Prozesse handelt, mit aller Entschiedenheit zurückweisen, denn das Erscheinen desselben Genotyps in verschiedenen Phänotypen, also im Sinne einer sog. „*Heterophänie*“ ist wissenschaftlich absolut unerwiesen. „Die heterophäne Vererbung ist für viele komplizierte und rätselhafte Dinge

eine höchst wohlfeile Erklärungsart. Aus diesem Grunde ist mit ihr schon viel Mißbrauch getrieben worden“, sagt sehr richtig *Siemens*.

Es wäre sehr wichtig, zu entscheiden, wie wir die seitens der verschiedenen Organe auftretenden Verfettungserscheinungen bei den nicht infantilen Idiotiefällen zu beurteilen haben. Von der *Niemann-Pickschen* Krankheit können wir absehen, da diese eine gut definierte Affektion des Säuglingsalters ist, hingegen ist es fraglich, auf welche Weise äquivalente Krankheitsbilder anzusehen seien. Es hat den Anschein, als würde eine solche Annahme für den *Böhmig-Schobschen* und vielleicht auch für den *Marinescoschen* Fall zutreffen, obschon in diesem letzteren die Milz uncharakteristisch war und die Lymphknoten nicht untersucht wurden. Am wenigsten klar erscheint in dieser Beziehung der Fall von *Kufs*, denn die charakteristischen Lipoidkörnerzellen „fanden sich nur in mäßiger Zahl nur in den Lymphdrüsen“ und weil das am meisten beachtenswerte Organ „die Milz nicht vergrößert ist und die Fettspeicherung nur sehr gering ist“. Diese Tatsachen bezeichnet selbst *Kufs* als „wesentliche Abweichung“ gegen die lipoide Splenohepatomegalie. Eine Erklärung sucht er darin, daß nach *Lubarsch* im Säuglingsalter das Makrophagssystem von größerer Ausdehnung ist, daher auch die Speicherungstendenz eine lebhaftere ist. Auf diese nicht vollkommen geklärten Verhältnisse müssen wir um so mehr verweisen, denn die letztgenannten Fälle werden in der deutschen Literatur mit dem zweifellos reinen, daher sehr wertvollen *Hamburgerschen* Fall als gleichwertige behandelt, wodurch diesen in ungebürender Weise die Beweiskraft des letzteren gegeben wird; dann aber zeigt eben unser zweiter Fall, in welchem die Milz und die Lymphknoten absolut intakt waren, daß die in den inneren Organen auftretenden Verfettungen keineswegs eine *Niemann-Picksche* Krankheit bedeuten.

Zum Schluß möchten wir unseren Standpunkt in dem Meinungsstreit über die Pathogenese des *Niemann-Pick* und *Tay-Sachs* folgend formulieren.

1. Die reinen *Tay-Sachs*schen Fälle beweisen es, daß wir die amaurotische Idiotie als eine isolierte heredodegenerative Affektion des Nervensystems betrachten müssen, in welcher es sich um die Erkrankung der Ganglienzellen als Ektodermalindividuen handelt. Und wir erklären in Übereinstimmung mit *Schaffer*, daß „eine Splenohepatomegalie als solche niemals eine familiär-amaurotische Idiotie bewirken wird. . . Eine familiär-amaurotische Idiotie entsteht immer nur dann, wenn eine endogen familiäre, also abiotrophische Schwäche des Ektoderms gegeben ist“.

2. Die Koexistenz von *Niemann-Pick* und *Tay-Sachs* bedeutet die Aufeinanderschichtung von zwei genotypisch differenten heredofamiliären Affektionen, in deren etwa häufigeren Kombination möglicherweise eine genotypische Affinität eine Rolle spielen könnte.

Diese Auffassung, welche im Grund genommen mit derjenigen *Schaffers* identisch ist, scheint *I. Strauß*, ein gründlicher Kenner der Pathologie

der *Tay-Sachsschen* Krankheit, ebenfalls zu teilen, denn er akzeptiert nicht die Meinung, daß es sich bei beiden genannten Krankheitsformen um dieselbe Erkrankung handle. Er fordert noch weitere Untersuchungen zur Klärung eines etwaigen Zusammenhanges. Jüngst (1930) betonte *Arvid Lindau*, daß die amaurotische Idiotie und die *Niemann-Picksche* Krankheit als selbständige Biotypen auseinanderzuhalten seien und man beide Krankheitsformen nicht als Krankheitseinheit nur verschiedener Organlokalisation zusammenfassen könne, wodurch der *Bielschowskyschen* Auffassung scharf widersprochen wird.

Abschließend möchten wir uns die Aufmerksamkeit der Gegner der Elektivitätslehre auf einen wichtigen Gesichtspunkt zu lenken erlauben. Dieser besteht darin, daß in der Analyse eines kombinierten Leidens uns auf den richtigen Weg allein das Studium der isoliert auftretenden Komponenten lenkt; es ist dies ein Modus, welcher auf unser vorliegendes Problem angewendet folgend auszudrücken wäre: *Nicht das ist von Wichtigkeit, daß es auch kombinierte Tay-Sachs-Fälle gibt, sondern daß die Tay-Sachs-Fälle in der überwiegenden Mehrheit als reine Tay-Sachs-Formen erscheinen!*

Den Herren Priv.-Dozenten Dr. Richter, Dr. Duzár und Dr. Petényi spreche ich für die freundliche Überlassung des Materials hierdurch meinen besten Dank aus.

### Literaturverzeichnis.

- Bielschowsky*: J. Psychol. u. Neur. **26** (1920); **36** (1928). — *Bolsi*: Zbl. Neur. **57** (1930). — *Dienst*: Jb. Kinderheilk. **123** (1929). — *Globus*: Z. Neur. **85** (1923). *Hamburger*: Jb. Kinderheilk. **115/116** (1927). — *Hassin*: Amer. J. Psychiatry **8** (1929). — *Jakob*: Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns, 1927. — *Környey*: Arch. f. Psychiatr. **88** (1929). — *Kufs*: Z. Neur. **117** (1928); **122** (1929); Arch. f. Psychiatr. **91** (1930). — *Lehoczky*: Virchows Arch. **261** (1926); Arch. f. Psychiatr. **93** (1930). — *Lewin*: Arch. Argentinos de Neur. **5** (1930). — *Liebers*: Z. Neur. **111** (1927). — *Lindau*: Acta psychiatr. (Kobenh.) **5** (1930). — *Marinesco*: Encéphale **1927**, Nr 8; J. Psychol. u. Neur. **41** (1930). — *Meduna*: Arch. f. Psychiatr. **82** (1927). — *Metz-Spatz*: Z. Neur. **100** (1926). — *Müller*: Lebensnerven. Berlin: Julius Springer. — *Ostertag*: Arch. f. Psychiatr. **75** (1925). — *Pick*: Erg. inn. Med. **29** (1926). — *Sachs*: Trans. amer. neur. Assoc. **1928**. — *Sántha*: Arch. f. Psychiatr. **86** (1929); **91** (1930); **93** (1931). — *Savini-Savini-Castano*: Z. Kinderheilk. **7** (1913). — *Schaffer*: Z. jugendl. Schwachsinn **3** (1929); Z. Neur. **46** (1919); Arch. f. Psychiatr. **64** (1922); Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926; Arch. f. Psychiatr. **84** (1928); Arch. f. Psychiatr. **89** (1930); Arch. of Neur. **24** (1930). — *Schob*: Bumkes Handbuch, 1930. — *Schwartz*: Z. Neur. **100** (1926). — *Smetana*: Virchows Arch. **274** (1930). — *Somoza*: Cajals Travaux **25** (1927). — *Spielmeyer*: Histopathologie, 1922; J. Psychol. u. Neur. **38** (1929). *Stöhr*: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. — *Stransky*: Jb. Kinderheilk. **126** (1930). — *Struwe*: Z. Neur. **100** (1926). — *Tschugunoff*: Arch. f. Psychiatr. **69** (1923). — *Wohllwill*: Z. Neur. **68** (1921).