

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

## **Alzheimersche Fibrillenveränderung im Hirnstamm einer 28jährigen Postencephalitikerin.**

Von  
**István Fényes.**

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Januar 1932.)

Es soll im folgenden über eine 28jährige Patientin berichtet werden, die an einem postencephalitischen Parkinsonismus, kompliziert mit schwerer Tuberkulose, Marasmus und Struma kolloides, litt, und bei der sich im Hirnstamm diffus zerstreut die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung vorfand, während die Rinde davon vollkommen frei blieb. Da in der Literatur Beobachtungen von *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen bei jüngeren Individuen und ohne senile oder präsenile Psychosen, bzw. ohne sonstige mit der Senilität in Zusammenhang stehende Erkrankungen (Paralysis agitans) nur ganz vereinzelt niedergelegt sind, scheint mir die Mitteilung dieser Beobachtung von einigem Interesse zu sein, insbesondere da bei postencephalitischem Parkinsonismus ein derartiger Befund — soweit ich die Literatur übersehen konnte, bisher überhaupt noch nicht erhoben worden ist.

### **Auszug aus der Krankengeschichte.**

Therese G., 28jährige Landarbeiterstochter. Anamnese: Familienanamnese o. B. Normale Geburt, normale Entwicklung in der Kindheit. Von Kinderkrankheiten nichts bekannt. 6 Volksschulklassen durchgemacht, mittelmäßig gelernt. Menses im 14. Lebensjahr aufgetreten. Seit 2 Monaten keine Menses. Vor 3 Jahren erkältet gewesen, Fieber gehabt, nachher sehr viel geschlafen. Sie sei angeblich auch im Stehen und während des Essens eingeschlafen. Seitdem sehr schwach geworden. Sie müsse zeitweise krampfhaft nach oben schauen, dieser Zustand dauere  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde. Sie hält sich jetzt nach vornüber gebeugt. Starker Speichelfluß. Arbeiten könne sie nicht. Appetit gut. Stuhlgang in Ordnung. Schlaf gut.

Befund: 150 cm lange, schwach entwickelte und schlecht ernährte Patientin. Körpergewicht 41 kg. Kopf nicht klopfempfindlich, Lidspalten gleich. Pupillen gleich, mittelweit, nicht verzogen, reagieren auf Licht und Akkomodation etwas träge, auf Konvergenz gut. Lidtremor. Facialisparesie, Stirnrunzeln gelingt ihr nicht, rechte Nasolabialfalte etwas tiefer. Beim Zähnezeigen gelingt ihr nicht, die Oberlippe von den Zähnen hochzuziehen. Ausgestreckte Zunge zittert stark,

weicht von der Mittellinie nicht ab. Gaumensegel wird mäßig gehoben. Über den Lungenspitzen etwas rauhes Einatmen; sonst Lungen auskultatorisch und perkutorisch o. B. Herz: Grenzen normal, Töne rein. Puls 76 pro Minute, rhythmisch, Temperatur 36,3° C. Bauch flach, keine Druckempfindlichkeit, keine pathologische Resistenz. Urin: Eiweiß 0, Eiter 0, Sacch. 0. Blutuntersuchung: *Wassermann*, *Sachs-Georgi*, *Meinicke* negativ.

Körperhaltung etwas nach vornüber gebeugt, den Kopf hält sie etwas zur rechten Seite zu gedreht. Gang nicht ausgesprochen bradybasisch, doch geht sie mit etwas kleinen Schritten. Während des Gehens fällt das Fehlen von Mitbewegungen des Kopfes, des Rumpfes, des Beckens und der oberen Extremitäten auf. Pro-, Retro- und Lateropulsion sind festzustellen. Beide Arme werden in den Ellenbogengelenken etwas gebeugt, die Finger leicht eingeschlagen und aneinander genähert gehalten. Tonus der Bein- und Halsmuskulatur erhöht im Sinne einer Rigidität. Die Ausführung sowohl der willkürlichen wie auch der unwillkürlichen Bewegungen ist sehr erschwert. Besonders erschwert ist der Beginn bei der Ausführung einer Bewegung, weiterhin aber — durch die eintretenden Muskelkontraktionen — auch ihr Ablauf. Infolge der Verlangsamung der Bewegungen ist bei ihr zum Hinsetzen, zum Aufstehen, zum Essen, zum Ankleiden, zum Sprechen sehr viel Zeit notwendig. Dementsprechend kaut sie und spricht sie sehr langsam. Beim Hinsetzen ist sie sehr ungeschickt, die Ausführung dieser Bewegung beginnt sehr langsam, dann sinkt sie plötzlich auf den Stuhl hin. Ihre Bewegungen werden im allgemeinen durch eine Hypertonie-Hypokinese charakterisiert. Reflexe überall gesteigert, keine pathologischen Reflexe, keine Kloni. Die Mitbewegungen fehlen bei ihr fast völlig, ebenso die Abwehrreflexe, wie z. B. der Lidschlag, dann weiterhin das normale Augenspiel, die feinere Mimik. Bei einer aktiven Innervation tritt lebhafter Lidtremor ein. Zeitweise treten bei ihr Blickkrämpfe auf. Der Bulbus dreht sich dabei nach links oben, und sie kann ihn aus dieser Lage manchmal auch eine Stunde lang nicht weiterbewegen. Patientin spricht unendlich langsam, meistens ganz tonlos, so daß man oft nur von ihren Mundbewegungen ablesen kann, was sie sagen will. Im Augenblick, wenn der Blickkrampf sich löst, antwortet sie laut und viel rascher als sonst auf die gestellten Fragen. Im übrigen gibt sie zuweilen nur nach 10—15 Minuten eine Antwort. Zur Durchführung der Bewegungen benötigt sie eine sehr anstrengende Konzentration des Willens und der Aufmerksamkeit, um die Innervationsstörung und die Fixationsrigidität zu überwinden. Im Falle diese angestrenzte Aufmerksamkeit nachläßt oder aufhört, wird auch der Ablauf der intendierten Bewegung gestört und ihre Glieder erstarren in der eben angenommenen Haltung, in der sie infolge der Muskelanspannung fixiert werden. Dadurch kommt häufig eine charakteristische Haltung zustande, die das Bild eines pseudokataleptischen Zustandes aufweist. Auch die Facialisparesie kann auf die Innervationsschwäche der Impulse zurückgeführt werden. Von vegetativen Störungen ist bei ihr die Salivation festzustellen.

Die Beurteilung der psychischen Veränderungen stößt auf große Schwierigkeiten, da man kaum verstehen kann, was sie sagt und zuweilen auch  $\frac{1}{4}$  Stunde vergeht, ehe sie eine Frage beantwortet. Sie sitzt stundenlang in sich zusammengesunken als hätte sie sich selbst vergessen.

Sensibel-sensorisch: Sehvermögen, Gehör, Geschmack und Geruch o. B. Oberflächliche und Tiefensensibilität o. B.

Krankheitsverlauf: Es wird bei der Patientin eine Rodriguezkur begonnen. Am 4. 12. wurde Patientin abends unruhig, erregt. Sie gab an, Hexen zu sehen, die eine setze sich neben ihr, deswegen versuche sie auch mit den Händen die Hexe abzufangen. Sie gab auch an, wenn sie die Hexen nicht sehe, fühle sie sie auch. 8. 12. Nachts ist sie unruhig, verwirrt, halluziniert, schreit nach Hilfe: „Herr Professor, Herr Professor“, am Tage ist sie ruhiger, benimmt sich geordnet, berichtet über ihre Halluzinationen. 12. 12. Bezüglich ihrer Halluzinationen gibt Patientin

folgendes an: „Früher war es so, daß der böse Geist sich nicht gezeigt hat, ich habe nur gefühlt, daß er hier auf meinem Magen sitzt als wäre ein Stein dort. Dies war jede Nacht so, dann saß er auf meinem Kopf und ich fühlte eine Art Lähmung darin als hätte man meinen Kopf mit Nadeln gepickt. Er hat sich dreimal nachts gezeigt, hat mir auch ein Stück Strudel mitgebracht, er war in ein Tuch eingehüllt, doch als ich das Tuch aufgebunden habe, war schon nichts drin. Sein Gesicht war rot, so, als wenn er zu Besuch gekommen wäre und sprach nichts weiter als: „Hier mein Mädle, diesen Strudel habe ich für dich gebracht.“

Sie erzählt dann, daß sie durch die Hexe verzaubert sei, ihr könne sie auch ihre Krankheit verdanken . . . Man habe gestern abend zu räuchern angefangen, und als ihre Augen geräuchert wurden, dann blieben sie hängen. Die Hexe setze sich dann auf ihren Kopf und sie habe das Gefühl, daß ihr Kopf davon ganz ver-



Abb. 1. Zelle aus dem Pallidum.

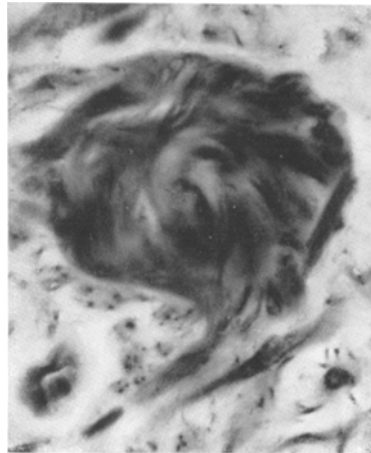


Abb. 2. Zelle aus dem Nucl. dors. vagi.

wirrt werde. Sie bekreuzige dann immer ihren Kopf. Sie zeigt ihre linke Hand, welche die Hexe nicht verzaubern konnte, in der rechten Hand hat sie grobschlägigen Tremor. Es sei so gewesen, daß die Hexe sich auf ihren Mund gesetzt hat, sie habe dann auch eine Woche lang nicht sprechen können. Sie wisse schon was man nach der Hexe werfen müsse, um sie fortzujagen, und zwar Asche, dann gehe sie weg. Sie bete aber doch für die Hexe, da sie zu Patientin guten Herzens war, insofern sie ihr Strudel gebracht hätte.

Sie gibt genau an, daß sie in Budapest sei, in der Klinik von der Balassastraße, daß sie am 4. Oktober hereingekommen sei, doch kann sie das Datum nicht genau angeben, es sei November 1928 (in Wirklichkeit Dezember), sie wisse aber nicht der wievielte.

2. 1. 29. Sie bekam bis jetzt 64 g Natr. kakodyl., außerdem 2mal täglich 0,10 g Pulv. rhiz. scopol. Ihre Bewegungen sind im Vergleich zu den früheren freier, lebhafter, ihr Gang ist schneller, ihre Sprache ist nicht mehr flüsternd, sie bleibt im Sprechen nicht stecken. 22. 2. Die Blickkrämpfe wiederholen sich häufiger, im somatischen Zustand Rückfall. 18. 4. Patientin hat dauernd geheimnisvolle Mitteilungen, die sie dem Arzt ins Ohr flüstert. Meistens handelt es sich um unwesentliche Beobachtungen von sich selbst oder von anderen Patientinnen im Saal. 1. 5. Patientin wird von ihrem Vater abgeholt.

2. Aufnahme 18.9.29. Der Zustand der Patientin habe sich in letzter Zeit verschlechtert, was Veranlassung zur erneuten Aufnahme gab. Patientin ist sehr stark abgemagert, der Brustkorb ist eingefallen. Über den Lungen keine wesentlichen auskultatorischen oder perkutorischen Veränderungen. Im allgemeinen keine wesentliche Verschlechterung gegenüber dem Entlassungsbefund zu vermerken. Die Blickkrämpfe zeigen sich auch jetzt, doch dauern sie nicht so lange wie früher. 23.9. Es wird bei ihr wieder eine Kakodylkur eingeleitet. 20.1. Pyrifurkur bei der Patientin eingeleitet. Erste Injektion 50 Einheiten, Fieber bis 40,3° C. 28.1. Großer Herpes labialis. Pyrifur wird vorläufig weggelassen. 5.2. Zweite Pyrifurinjektion. 6. bis 10.2. menstruiert. 3.5. Im ganzen 10 Fieberzacken gehabt. Objektiv keine Besserung danach. 5.6. Patientin berichtet über Halluzinationen. Man habe in der Nacht ihren Mund mit Eisen aufgespreizt, man habe sogar ihren Gaumen verletzt und man habe ein giftiges Pulver hineingeschüttet. In Wirklichkeit ist ihr Gaumen von einem eiternden Zahn entzündet. 16.6. Sie erzählt weinend des Morgens, daß Männer bei ihr waren, die auch gesagt hätten: Jetzt ist doch schon wohl die Therese befriedigt. 10.9. Patientin fühle sich durch einen Patienten der Männerstation hypnotisiert, sie habe das Gefühl als beleuchtete man sie von der Männerstation mit Scheinwerfern. 2.1.31. Patientin hat Temperaturerhöhung und klagt über Schmerzen in der rechten Seite unter dem Rippenbogen. Der zugezogene Internist findet keinen objektiven Befund: 15.1. Unregelmäßige Temperaturen bis über 38° C. 20.1. Röntgenbefund: Im linken oberen Lappen handtellergröße, unscharf begrenzte Infiltration, in deren Mitte sich eine wallnußgroße Kaverne befindet. Rechts im ersten Intercostalraum lateral eine kleine Infiltration. Zwerchfelle bewegen sich nur beschränkt. 4.2. Patientin ist sehr schwach, hat unangenehmen Hustenreiz, hustet aber schwer auf. Temperaturen bis 39° C. Kein Appetit. 1.4. Patientin liegt bewegungslos im Bett, nimmt wenig Flüssigkeit zu sich, ist sehr hinfällig. 5.4. Der Tonus der Muskulatur ist herabgesetzt, man kann ohne passiven Widerstand die Glieder bewegen. Keine Blickkrämpfe seitdem sie so schwach ist. 9.4. Noch häufig Sinnestäuschungen, bittet, man solle sie auf den Korridor hinaustragen, da sich Männer in ihr Bett legten. 5.5. Der Körperzustand verschlechtert sich dauernd, Patientin liegt bewegungslos und spricht nichts, man kann nur von den Mundbewegungen ab und zu etwas ablesen. 8.5. Kaum fühlbarer Puls, röchelndes Atmen. Exitus.

*Auszug aus dem Sektionsprotokoll.*

Äußerst abgemagerte weibliche Leiche von 26 kg Gewicht. Caseöse, ulceröse Tuberkulose beider oberen Lungenlappen mit linksseitiger Kaverne. Tuberkulöse Ulcera der Darmschleimhaut und der Trachea. Tuberkulose des rechten Nierenbeckens. Fettige Degeneration des Myocards und der Nieren. Degeneratio parenchymatosa der Leber. Anämie der inneren Organe. Decubitus in der Sacralgegend. Gehirngewicht 1230 g. Frontallappen mäßig atrophisch, Häute über ihm leicht verdickt.

*Histologischer Befund.*

*Kortex.* Fettfärbung. Die Gliazellen der Lamina molecularis des Gyrus frontalis basalis speichern mäßige Mengen scharlachpositiver Körnchen. Die Nervenzellen sämtlicher Schichten sind mit erheblichen Mengen Fettes bestreut. Ebenfalls große Mengen Fettes sind um die Gliakerne zu finden. In den perivaskulären Räumen längliche adventitielle Zellen mit hochgradigen Mengen Fettes. In der weißen Substanz sind, nahe der Rinde, perivaskuläre Körnchenzellen. Ähnliche diffuse Lipoidose zeigen auch die übrigen untersuchten Rindenareae, und zwar Ca, Cp, Frontalis conv., Tempor., Ammonshorn, Occipitalis.

*Spielmeyer-Bilder.* Im Gyrus frontalis basalis zeigt das supraradiäre Geflechtwerk mäßige Aufhellung. Area striata, Ammonshorn und Temporalrinde o. B.

*Nissl*-Bilder. Gyrus frontalis sec. Die Dicke der einzelnen Schichten und ihre Zelldichte o. B. In der Lam. mol. zeigen die Gliazellen mäßige progressive Veränderungen. Die Zellen der zweiten Schicht weisen vorwiegend Sklerose auf. Unter den Zellen der dritten Schicht finden sich kaum Zellen mit normaler Struktur; sie bieten im wesentlichen verschiedene Stadien des Schwundes dar. Ein anderer Teil der Zellen ist chronisch verändert, sklerosiert, vereinzelt Verflüssigungsprozess bzw. Wasserveränderungen. Von seiten der Glia stellenweise progressive Veränderungen, Umklammerungen. Die unteren Schichten lassen ähnliche Veränderungen erkennen. Um die Gefäße herum stellenweise leichte lymphocytäre Infiltrationen, in den adventitiellen Zellen grünliches Pigment. Occipitalrinde

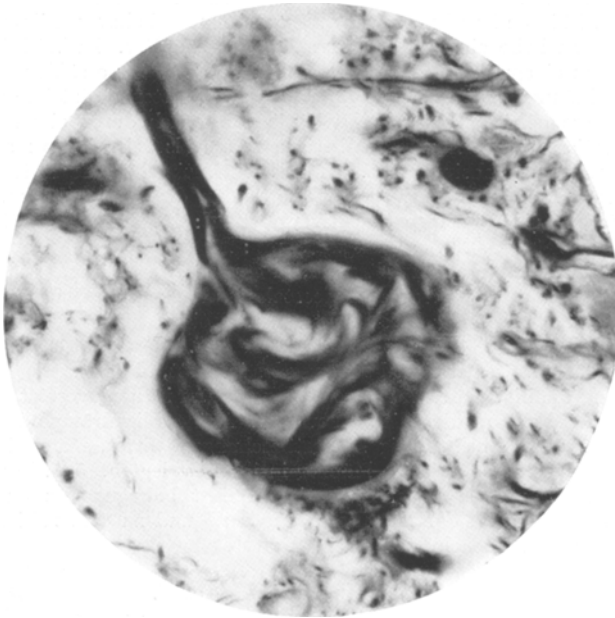


Abb. 3. Zelle aus dem Nucl. centr. sup.

zeigt mäßige lymphocytäre Infiltrationen in der Pia mater, außerdem in allen Schichten hauptsächlich Schwundformen, vereinzelt Sklerose und Verflüssigungsprozesse. Temporalrinde zeigt ähnliches Bild. In der Ca ebenfalls ähnliches Bild, außerdem circumscriphte Zellausfälle; dasselbe in Cp.

*Subcortex.* Fettbilder. Striatum: Sowohl die großen wie auch die kleinen Striatumzellen und auch die Gliazellen speichern große Mengen Fettes. Perivaskuläres Fett mäßig. Pallidum: Die Zahl der freien Fetttröpfchen ist größer als normal. Die Nervenzellen sind mit feinen Fetttröpfchen vollgepropt, die Menge des perivaskulären wie auch des von der Glia gespeicherten Fettes ist beträchtlich. Die Zellen der Subst. innom. sind mit Fetttröpfchen dicht bestäubt, in der Glia dagegen kein Fett. Claustrum: Sowohl die Glia wie auch die Nervenzellen zeigen große Mengen Fettes. Thalamus: In fast sämtlichen Zellgruppen sehr große Mengen Fettes, Glia ebenfalls stark verfettet, perivaskulär wenig Fett. Corpus Luysi enthält sehr viel Fett in den Nervenzellen, mäßig Fett in den Gliazellen, perivaskulär fast kein Fett. Die übriggebliebenen Zellen der Substantia nigra speichern nur wenig scharlachaffine Körnchen, das gleiche gilt für die Gliazellen. Dagegen finden

sich um einige Gefäße herum intracellulär größere Mengen Lipoides. Die Zellen des Griseum pontis speichern nur wenig Fett. Die Zellen des Oculomotorius zeigen mäßige Verfettung. Die Nervenzellen der Corpus quadr. ant. speichern wesentliche

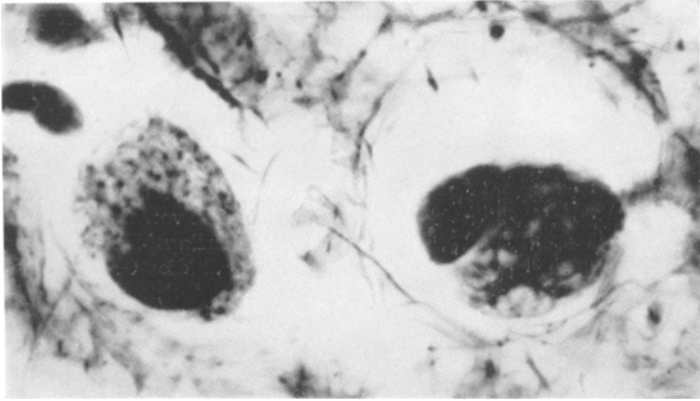


Abb. 4. Zellen aus dem lateralen Kern des Tub. cinereum.

Mengen Fettes. In den Zellen des Nucleus hypoglossus viel Fett, in den entsprechenden Gliazellen nur wenig. Vagus Kern läßt nur wenig Fett erkennen. Oliva inf. enthält sehr viel Fett. Ambiguus speichert wesentlichere Mengen Fettes als der dorsale Vagus Kern. Die Zellen der Substantia reticul. mäßig, die des Nucleus arcuatus kaum verfettet.

*Spielmeyer-Bilder.* In der Substantia innom. finden sich in einzelnen Nervenzellen lecithinoide Körnchen. Sonst o. B.

*Nissl-Bilder.* Striatum. Weder die großen noch die kleinen Zellen lassen einen zahlenmäßigen Ausfall mit Sicherheit erkennen.

Ein Teil der großen Zellen zeigt das Bild der Pigmentatrophie, ein anderer dasjenige der Pigmentsklerose; die meisten Zellen zeigen Übergangsformen. Der größte Teil der kleinen Zellen ist normal; die pathologisch veränderten weisen zum Teil Schwundformen, zum Teil Sklerose auf. Eine Gliareaktion ist sowohl um die großen wie auch um die kleinen Zellen herum zu erkennen, doch ist sie um die kleinen Zellen stärker ausgeprägt. In den adventitiellen Zellen um die Gefäße herum findet sich grünliches Pigment. Entzündliche Infiltrate sind nur ganz vereinzelt und nur ganz minimal zu sehen.

Pallidum. Eine zahlenmäßige Abnahme der Zellen ist mit Sicherheit nicht nachzuweisen. Sämtliche Zellen sind pathologisch verändert. Die Veränderungen sind zum Teil Sklerosen (diese Form überwiegt), zum Teil vacuoläre Degenerationen, zum Teil Verflüssigungsprozesse. Die Glia läßt eine Reaktion diesen Ganglienzellveränderungen gegenüber nicht erkennen. In den adventitiellen Spalten sind leichte entzündliche, infiltrative Erscheinungen zu finden.

Die Zellen der Subst. innom. färben sich zum Teil diffus an, vereinzelt findet sich ein Verflüssigungsprozeß.

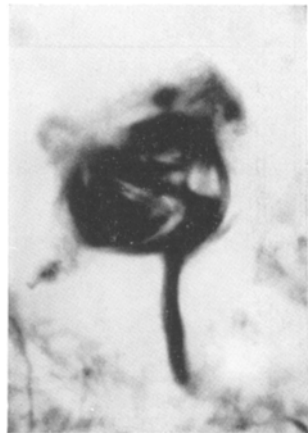


Abb. 5. Zelle aus dem Putamen.

**Thalamus.** In allen Zellgruppen sind an der überwiegenden Mehrzahl der Zellen die verschiedenen Formen der Sklerose anzutreffen; vereinzelt sind auch Schwund-

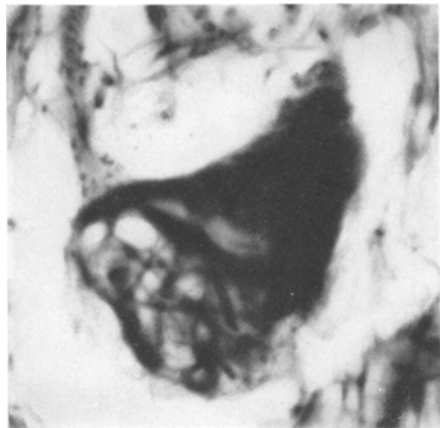


Abb. 6. Zelle aus dem lateralen Kern des Th. cinereum.

formen, noch seltener wabig degenierte Zellen zu sehen. Es sind hier auch nicht unwesentliche perivaskuläre Infiltrate zu finden.

Im Nucleus ruber ist keine normale Zelle zu sehen; überwiegend ist die sklerotische Zellerkrankungsform, vereinzelt auch Verflüssigungsprozesse und vacuoläre Degenerationsformen. Viel echte Neuronophagien, auch in dem vorderen Teil des Kerns.

**Corpus Luysi.** Zellen zeigen mäßige Sklerose, die Glia verhält sich negativ.

**Substantia nigra.** Sowohl die Zona compacta wie auch die Zona reticulata zeigt hochgradige Zellverarmung, besonders in den medialen Teilen des Kerns. Die vorhandenen Nervenzellen sind alle stark verändert, zum größten Teil zeigen

sie sklerotische Formen mit homogener Färbung. Vereinzelt finden sich auch Verflüssigungsprozesse. Die Glia ist im ganzen Gebiete der Substantia nigra stark vermehrt, die stärkste Vermehrung zeigen die Makrogliazellen, es sind jedoch auch die Mikro- und Oligodendrogliazellen vermehrt. Um die zerfallenden Nervenzellen herum speichern die Gliazellen wesentliche Mengen von Melaninkörnchen, ebenfalls viel Melanin findet sich in den adventitiellen Spalten einzelner kleinerer Gefäße. Lokale Gliaanhäufungen (Umklammerungen usw.) sind nur selten zu beobachten. Um die Gefäße herum leichte lymphocytäre Infiltrationen, vereinzelt auch 1—2 Plasmazellen und polynucleäre Leukocyten.



Abb. 7. Zelle aus dem Nucl. tecti cerebelli.

**Holzer-Bilder.** Starke Gliafaservermehrung in der Substantia nigra. Sonst o. B.

**Kleinhirn.** Fettbilder. Die Purkinjezellen, die Korbzellen der Molekulare wie auch die Körner des Granulosum sind mit Fetttropfchen vollgepfropft; viel Fett befindet sich auch in den *Bergmannschen* Gliazellen.

*Spilmeyer*-Bilder o. B.

**Nissl-Bilder.** Die Zahl und die Lage der Purkinjezellen ist normal. Die Zellen des Nucleus dentatus färben sich dunkler an, sonst o. B.

**Medulla oblongata** (Fettbilder s. oben). *Nissl*-Bilder. Die Zellen des Hypoglossus und des dorsalen Vagus färben sich dunkel an. Ambiguus o. B. Olivazellen sklerosiert.

**Rückenmark.** *Nissl*-Bilder. Keine infiltrativen Erscheinungen. Die Vorderhornzellen zeigen neben Pigment- (Lipofuscin-)speicherung zum größten Teil keine pathologischen Veränderungen. Einige Vorderhornzellen bieten eine verwaschene Struktur mit Deformierung des Kerns dar. Hinterhornzellen o. B. Im ventralen Teil des *Gollschen* Bündels ist eine heterotropische Nervenzelle motorischen Charakters

zu sehen, die jedoch bis auf eine seitliche Lage des Kerns nicht pathologisch verändert ist.

*Bielschowsky-Bilder* (Gesamtbeschreibung). Den wesentlichsten Befund unseres Falles — wie bereits erwähnt — bilden die *Bielschowsky-Bilder*, indem sie an den weiter unten anzuführenden Stellen des Zentralnervensystems *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen aufweisen. Es sei kurz hervorgehoben, daß es sich nicht etwa um einfache Fibrillenverdickungen oder -verklumpungen handelt, wie wir sie z. B. bei der *Lyssa* (*Achúcarro*), im Winterschlaf der Tiere (*Tello*) oder nach Thyreoidea- bzw. Parathyreoideaextirpationen (*F. H. Lewy*) vor uns haben, sondern, der feinere morphologische Charakter der gefundenen Fibrillenveränderungen entspricht völlig dem, was für die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung im allgemeinen für charakteristisch angesehen wird.

Die Lokalisation der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen ist im Hirnstamm eine ziemlich diffuse, doch sei schon hier bemerkt, daß ihr Vorkommen sich auf den Hirnstamm beschränkt und sowohl die Hemisphären wie auch das Rückenmark von ihnen völlig verschont geblieben war. Wir führen im folgenden die grauen Kerne in der Reihenfolge an, in welcher in ihnen die *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen der Häufigkeit nach anzutreffen waren:

*Nucleus dorsalis tegmenti*, *Nucleus lateralis aquaeductus*, *Nucleus dorsalis raphes*, *Nucleus lateralis tuberculi cinerei*, *Nucleus centralis superior*, *Nucleus subst. innominatae*, *Pallidum*, *Nucleus accumbens septi*, *Nucleus dorsalis vagi*, *Nucleus pigmentosus vagi*, *Nucleus mamilloinfundibularis*, *Locus coeruleus*, *Nucleus tecti*, *Putamen*, *Corpus Luysii*, *Nucleus anterior thalami*, *Nucleus reuniens*.

Die an erster Stelle erwähnten tegmentalen Kerne waren mit den *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen vollgepfropft, auch die Subst. innom. und das Pallidum enthielten sie ziemlich zahlreich; dagegen konnten wir kaum 1—2 Exemplare im Putamen und im Corpus Luysii auffinden und ein einziges im Nucleus reuniens.

Die Gehirnrinde wurde einer eingehenden Untersuchung unterzogen, doch konnten in ihr weder typische *Alz-*

*heimersche* Fibrillenveränderungen, noch ihnen nahestehende Fibrillenverklumpungen oder -verdickungen gefunden werden. Die Rinde wurde an folgenden Stellen nach *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen durchgesucht: rechts: Gyrus temporalis III., Occipitalis convex., Angularis, Supramarginalis, Frontalis basal., Frontalis konvex., Parietalis basal., Frontalis pol., Insel, Ammonshorn und Ca; links: Frontalis basal., Frontalis pol., Frontalis konvex., Parietalis sup., Frontalis III., Angularis, Ammonshorn. Es wurde außer der *Bielschowskyschen* auch die *Hortegasche* Imprägnationsmethode angewandt. In den Kernen des Kleinhirns



Abb. 8. Zelle aus dem Pallidum.

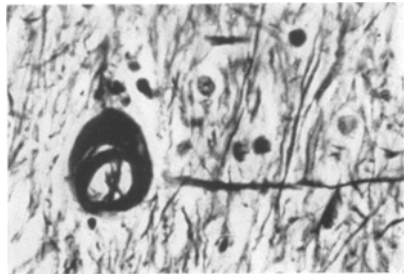


Abb. 9. Zelle aus der Subst. innominata.



konnte, abgesehen von dem schon erwähnten Nucleus tecti, weder im Nucleus dentatus, noch im Nucleus emboliformis die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung angetroffen werden. Auch das Rückenmark war frei von ihnen; nachdem im visceralen Vagus kern die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung einen ziemlich häufigen

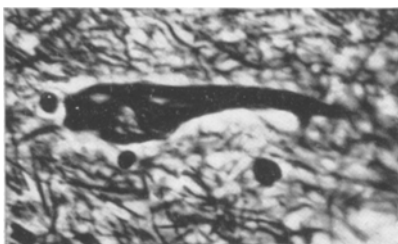


Abb. 10. Zelle aus dem Nucl. mamilloinfundibularis.

Befund darstellte, ist den Seitenhörnern des Rückenmarks als Ursprungsstätte des Sympathicus besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden. Das Ergebnis war ebenfalls ein negatives.

Die feinere Struktur der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen wies gewisse Variationen auf, was die Form, in der diese Fibrillenveränderungen in Erscheinung traten, angeht. So haben wir ein verschiedentliches Bild vor uns, wenn wir z. B. die Abb. 1 und 2 untereinander vergleichen. Erstere stammt vom Pallidum, letztere vom dorsalen Vagus kern.

Die Zelle des Pallidum zeigt die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung in ganz ähnlicher Form, wie wir sie z. B. in der Rinde zu sehen gewohnt sind. Es sind starre Fäden, die einen weiter nicht aufzulösenden Strang bilden. Demgegenüber finden wir ein eigenartiges Konglomerat in der Zelle des dorsalen Vagus kernes.

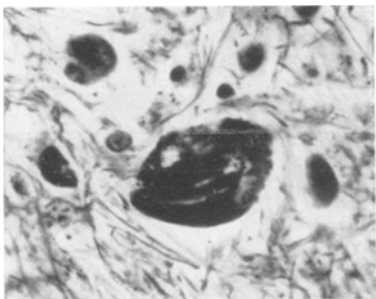


Abb. 11. Zelle aus dem Nucl. pigmentosus vagi.

Die Bänder, die dieses merkwürdige Knäuel zu bilden scheinen, bestehen selbst aus feinsten Fäden. Ein ähnliches Gebilde sehen wir an der Abb. 3, die einer Zelle des Nucleus centralis superior entnommen worden ist. Auffallend ist, daß wir in bestimmten Kerngruppen immer einander ziemlich nahe stehende Formen antreffen konnten, so sahen wir die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung, welche in dem dorsalen Vagus kern zu beobachten war, fast durchweg in der oben abgebildeten Form in Erscheinung treten. Es scheint uns die Annahme nicht von der Hand zu weisen zu sein, daß die feinere Struktur der betreffenden Zellen, in denen sich *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen

ausbilden, für deren morphologischen Charakter mitbestimmend sein könnte. Wir möchten dazu noch erwähnen, daß wir auch im Nucleus centralis superior durchweg der abgebildeten ähnliche Formen vorfanden. Auf der Abb. 4 sehen wir zwei Zellen des lateralen Kerns des Tuber cinereum. An der rechtsgelegenen sehen wir schöne Silberinkrustation des Spongionetzes. Ähnliche Abbildungen sind im Tonusbuche *F. H. Lewys* zu finden (S. 261 u. 265). Auf der linksgelegenen Zelle ist der eben erwähnte Vorgang vielleicht eben in seiner Ausbildung. Abb. 6 zeigt ebenfalls eine Zelle aus dem Tuber cinereum (lateraler Kern), an deren oberen Teil dicke Stränge spiralförmig gewunden zusammenlaufen, der untere Teil erinnert wieder an das oben erwähnte Inkrustationsbild. In einer großen Putamenzelle sehen wir auf der Abb. 5 ebenfalls ein Knäuel, das jedoch aus viel kompakteren Strängen gebildet wird. Ein eigenartig strähniges Aussehen hat die Zelle des Nucleus tecti cerebelli auf der Abb. 7. Von dem dicken Strang geht noch ein dünnerer zu diesem senkrecht aus. Die Zelle war im übrigen ziemlich gut erhalten, der Kern — auf der Abbildung leider nicht gut sichtbar — ließ kaum etwas Pathologisches erkennen. Ein schönes Bild bietet

die andere Pallidumzelle auf der Abb. 8 dar. Hier sehen wir zopfartig geflochtene Stränge, die im großen und ganzen die äußeren Konturen der Zelle nachahmen. Die Abb. 9 und 10 stellen je eine Zelle des Nucleus substantiae innominatae und des Nucleus mamilloinfundibularis dar; sie erinnern am meisten an jene *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen, die wir bei senilen Psychosen in der Rinde anzutreffen gewohnt sind. Endlich sei noch eine Zelle des Nucleus pigment. vagi auf der Abb. 11 gezeigt, in der wir schichtweise angeordnete starre Linien sehen, die jedoch nur bis etwa zur Mitte der Zelle reichen; rechts sind Pigmentkörnchen zu sehen.

### Zusammenfassung der Befunde.]

Klinisch: 28 jährige Patientin mit typischer encephalitischer Anamnese. Parkinsonistische Haltung, beim Gehen Fehlen von Mitbewegungen, Pro-, Retro- und Lateropulsion, hochgradige Verlangsamung des Bewegungsablaufs, Fehlen der mimischen Ausdruckbewegungen, Blickkrämpfe. Außerdem Zeichen von psychotischen Erscheinungen.

Histologisch: Diffuse Ganglienzellverfettung sowohl in der Großhirnrinde wie auch im Hirnstamm. Sehr spärliche lymphocytäre Infiltrate um die Gefäße des Hirnstammes herum. Diffuse Ganglienzellerkrankungen in der Rinde und im Hirnstamm von verschiedenen Typen, wie wabige Degeneration, Sklerose, Verflüssigungsprozesse, Schwund. *Spielmeyer*-Bilder ohne wesentlicheren Ausfall. In den Fibrillenpräparaten im Hirnstamm diffus verbreitet *Alzheimersche* Fibrillenveränderung. Von diesen Veränderungen war die Rinde und das Rückenmark frei. Außerdem ein schwerer Ausfall der Nervenzellen der Substantia nigra.

*Epikrise.* Die Frage der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung kann von verschiedenen Seiten betrachtet werden; sie erscheint jedoch von jedem Gesichtspunkte aus gesehen noch recht wenig geklärt. Wir wissen kaum etwas Sicheres über die Bedingungen ihres Entstehens, ja, es bleibt zunächst auch die Frage unbeantwortet, ob die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung in bestimmten Abschnitten des Zentralnervensystems prinzipiell nicht vorkommt. Was diese letzte Frage angeht, so können wir nur sagen, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung außer in der Rinde und im Hirnstamm (*F. H. Lewy*, *Herz* und *Fünfgeld*), auch in den motorischen Nervenzellen des Rückenmarks (*F. E. Flügel*) gefunden worden ist; allerdings ist es keine Frage, daß gewisse Hirnteile sich auffallend refraktär verhalten. *Grünthal* erwähnt, daß das sog. dichte Ammonshornband ein solches Feld darstelle, „in dem sich fast gesetzmäßig . . . *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen nicht finden“, so daß er geneigt ist, den Begriff *Pathophobie* des Gewebes als Gegenstück zur *Vogtschen Pathoklise* einzuführen. *Schaffer* erwähnt die bemerkenswerte Tatsache, daß in seinen beiden Fällen von spastischer Heredodegeneration, bei denen die *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen nur in der vorderen Zentralwindung bzw. dort in besonders großer Zahl vorkamen, diese Zellerkrankung niemals in den *Betzschen* Zellen anzutreffen war. Die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung ist auch sonst

niemals in den *Betz*-schen Zellen gesehen worden; auch in den *Purkinje*-Zellen fand ich ihr Vorkommen niemals erwähnt. Wir können heute auch noch nicht sagen, an was für besondere Normaleigenschaften der Ganglienzelle das Vorkommen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen gebunden ist, ja, nicht einmal ob eine solche Abhängigkeit überhaupt anzunehmen ist. Immerhin bleibt es eine auffallende Erscheinung, daß diejenigen Zellen, in denen die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung regelmäßig vermißt wird, sich in ihrem morphologischen Aufbau von anderen Zellarten *nicht* prinzipiell unterscheiden.

Mit der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der feineren Ganglienzellstruktur und dem Vorkommen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung ist weiterhin ihre Lokalisation im Zentralnervensystem eng verknüpft. Sie fanden sich wohl, wie bereits erwähnt, besonders nach neueren Autoren in einzelnen Fällen außerhalb der Rinde ziemlich verbreitet an verschiedenen Stellen des Hirnstammes vor, aber unbestritten steht die Rinde als Prädispositionsort im allgemeinen doch ganz im Vordergrund. Dies gilt zunächst für die senilen und präsenilen Psychosen; die Hirnrinde wurde hierbei zuerst als alleiniger Ort ihrer Lokalisation angesehen (*Perusini, Simchowicz*); an Hand eines umfangreicheren Materials von *Alzheimerscher* Krankheit bezeichnet *Grünthal* (1926) die Lokalisation in der Rinde als eine „fast ausschließliche“. Ähnlich ist es bei der *Paralysis agitans*, jener ganz vorwiegend striopallidären Erkrankung, wie wir dem Tonusbuche *F. H. Lewys* entnehmen können. Andererseits kann aber auch bei der *Alzheimerschen* Krankheit, also bei einer im großen und ganzen doch psychischen Erkrankung, das Vorkommen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung im Hirnstamm einen wesentlichen Bestandteil des histopathologischen Befundes ausmachen, wie das von *Herz*, und *Fünfgeld* gezeigt worden ist. Es ist sogar möglich, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung in den Basalganglien vorkommt, während sie in der Hirnrinde vermißt wird, wie wir dies bei dem ersten *Paralysis agitans*-Falle *Jakobs* sehen. Die Frage, ob die Hirnrinde von diesen Veränderungen bei unserem Falle auch tatsächlich frei ist, haben wir eingehend geprüft; es wurden von den Gewebsblöcken der Rinde immer eine ganze Reihe von Präparaten angefertigt und zur Feststellung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung außer der *Bielschowsky*-Methode auch die *Hortegasche* Fibrillenimprägnation angewandt. Das Ergebnis war — wie oben angeführt — ein völlig negatives. So müssen wir sagen, daß unser Fall, was das Fehlen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung in der Rinde angeht, in der Literatur zwar nicht völlig allein dasteht, im Vergleich zu der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aber, bei der die Beteiligung des Cortex überwiegt, doch eine Sonderstellung einnimmt. Die grauen Kerne des Hirnstammes, in denen die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung anzutreffen war, sind oben einzeln aufgezählt; sie sind ziemlich zahlreich und ver-

breiten sich in Regionen, die sowohl ihrem anatomischen Bau wie auch ihrer funktionellen Bestimmung nach sehr verschiedenartig sind. Es sei jedoch hier vorweggenommen, daß die Lokalisation deutlich an jene der *Lewyschen* Paralysis agitans-Fälle und noch mehr an die *Herzschens* und *Fünfgeldschen* Fälle von *Alzheimerscher* Krankheit mit iterativer Bewegungsunruhe erinnert. Wir kommen auf diesen Punkt bei der Besprechung der Pathogenese noch zurück.

Ist den Fällen mit diesem eigenartigen histologischen Befund ein gemeinsamer Zug etwa klinischer, und wenn dies nicht der Fall wäre, morphologischer Merkmale zu erkennen? Die Frage läßt sich nicht ohne weiteres beantworten. Wohl wird niemand daran zweifeln, daß wir die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung mit ganz wenigen Ausnahmefällen bei senilen bzw. präsenilen Prozessen antreffen, an welche auch der histologische Befund bei der Paralysis agitans „am meisten erinnert“ (*Hallervorden*), auch *Spatz* sieht keine Möglichkeit „vom morphologischen Standpunkt aus die Veränderungen der Paralysis agitans von den einfach senilen Veränderungen abzusondern und in eine eigene Gruppe zusammenzufassen“. Andererseits sind in der Literatur einige Beobachtungen über mehr oder weniger diffus ausgebreitete *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen niedergelegt, bei Fällen, die sich eben sehr schwer in den Begriff der senilen oder präsenilen Psychosen, ja, nicht einmal in denjenigen der Senilität überhaupt einzwängen lassen. Wir sprechen oft von einem verhältnismäßig frühzeitig eintretenden Altern und es ist auch nichts dagegen einzuwenden, wenn man Veränderungen, die bei der Altersinvolution ganz allgemein beobachtet werden — nach *Spatz* sind dies: „makroskopische Schrumpfung, Zunahme des Pigmentes in Nerven- und Gliazellen, ‚chronische‘ Nervenzellveränderung, Zunahme der faserigen Bestandteile des mesodermalen und ektodermalen Stützgewebes“ — als senile Veränderungen bezeichnet, auch dann, wenn der Kranke noch nicht die übliche Altersgrenze erreicht hat. Die sog. präsenilen Erkrankungen sollen ja anatomisch und — vielleicht nicht in diesem Umfange — auch klinisch den Prozessen des richtigen Seniums außerordentlich nahestehen. Die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung und die senilen Plaques konnten aber nur solange als für die Senilität charakteristisch angesehen werden, als sie nur bei den, wenn auch verhältnismäßig frühzeitig auftretenden Altersprozessen bzw. im normalen Senium beobachtet worden sind. Es ist daher auch nicht berechtigt — wie von *Spatz* betont wird — „die Veränderungen, welche uns das Silberbild aufzeigt, schlechthin als ‚senile‘ zu bezeichnen“.

Mit dem Verlassen dieser Annahme fällt es uns aber auch wirklich nicht leicht, bei jenen erwähnten eigenartigen, sowohl klinisch wie auch anatomisch voneinander nicht unerheblich abweichenden Fällen der Literatur ein gemeinsames pathogenetisches Moment aufzudecken. Es

handelt sich um die Fälle von *Schnitzler*, *Lafora*, *Schaffer*, *Bogaert* und *Bertrand*, *Barett*, *Malamud* und *Lowenberg*; sie sind in der Literatur so oft besprochen worden (s. u. a. *Grünthal* in *Bumkes Handbuch*), daß wir auf sie an dieser Stelle nicht näher eingehen brauchen. Diesen Fällen mit den verschiedensten endogenen wie exogenen ätiologischen Momenten reiht sich unser Fall in Hinsicht auf das Vorkommen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung an.

Was zunächst bei unserem Falle die Frage einer senilen oder präsenilen Psychose bzw. einer Senilität überhaupt angeht, so ist zu sagen, daß sich zwar bei der Patientin psychotische Erscheinungen bemerkbar machten, daß diese jedoch keineswegs den Charakter des senilen oder präsenilen an sich trugen. Es handelte sich vielmehr um ein psychisches Bild, das charakterisiert war durch das Auftreten von optischen und akustischen Sinnestäuschungen mit im wesentlichen erhaltener Orientierung und ohne einen (für die Schizophrenie charakteristischen) Zerfall der Persönlichkeit und ohne intellektuellen Defekt, kurz das Bild der von *Bonhoeffer* geschilderten Encephalitispsychose. Es wäre aber meines Erachtens auch sonst völlig verfehlt, wollte man bei einer 28jährigen Patientin von Senilität sprechen. Allerdings geschieht dies zuweilen in der Literatur; so spricht z. B. *v. Economo* von „Greisen von 20 bis 30 Jahren“. Auch der übrige histologische Befund des Zentralnervensystems läßt uns hierbei im Stiche, denn die bei der Patientin gefundenen diffusen Nervenzellschädigungen (Verfettung, Schrumpfung, wabige Degeneration, Verflüssigungsprozesse) können bis auf den schweren Ausfall der Nigrazellen restlos durch die bei ihr im Leben bestandene schwere Phthase erklärt werden. Der Nigraausfall ist wiederum als das anatomische Substrat für die durchgemachte *Encephalitis epidemica* anzusehen.

Wir kommen also hier mit dem Begriff der Senilität nicht aus. Wir müssen mit *F. H. Lewy* die Frage aufwerfen, ob nicht die „sekundär involutiven“ Erscheinungen, wie die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung und vielleicht auch die Drusen, auf dem Boden einer Störung innersekretorischer Apparate entstanden sein könnten, auch ohne daß die „primären“ morphologischen Kriterien des Seniums vorhanden sind. *Herz* und *Fünfgeld* unterziehen dieses Problem einer eingehenden Kritik und kommen, besonders in Anlehnung an die Fälle von *Barett*, *Lafora* und *Schaffer* — wir können wohl auch den inzwischen publizierten Fall von *Malamud* und *Lowenberg* hinzurechnen —, bei denen eben nichts von innersekretorischen Störungen erwähnt wird, zu dem Schluß, daß „die Ansicht *F. H. Lewys* von der Verursachung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen durch Atrophien des Thyreoidal-Parathyreoidalapparats so lange nur als eine Vermutung bezeichnet werden kann, als nicht weitere klinische und anatomische Unterlagen nach dieser Richtung hin aufgezeigt sind“. Anhaltspunkte, daß bei unserer Patientin

endokrine Störungen vorlagen, sind nur recht spärlich vorhanden, es sind jedoch genauere darauf gerichtete Untersuchungen nicht ausgeführt worden. Patientin hatte ein Struma kolloides und Menstruationsstörungen; wieweit ihr relativ niedriges Körpergewicht mit einer veränderten Thyreoideafunktion in Zusammenhang steht, läßt sich nicht entscheiden. Patientin wog p. m. 26 kg bei einer Körperlänge von 150 cm. Diese extreme Abmagerung erklärt sich wohl durch die etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr anhaltende schwere Phthise. Vorher war ihr Körpergewicht im Durchschnitt 40 kg, also auch schon unterhalb der Norm. Die Neigung zur Abmagerung finden wir gewöhnlich bei Zuständen von Hyperthyreoidismus, bei einer Struma kolloides handelt es sich dagegen — wie es im allgemeinen angenommen wird (*Kaufmann*) — um eine Hypofunktion der Thyreoidea. Eine andere Unterlage für das bei der Patientin vorhandene niedrige Körpergewicht noch vor dem Auftreten der Tuberkulose können wir vielleicht in der Erkrankung der vegetativen Zentren erblicken, in denen sich die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung vorfand. *v. Economo* erwähnt Fälle mit frühzeitig eintretendem „primären“ Marasmus aus inneren Ursachen, wie dies beim Marasmus senilis der Fall sei, und glaubt, daß „vielleicht auch hier die gestörte Regulationsfähigkeit der vegetativen Zentren an der Hirnbasis eine wichtige Rolle spielt“. Eine Stütze für diese Annahme bilden auch die Befunde *Hechts* aus dem hiesigen Institute bei stark abgemagerten Paralytikern, bei denen die hypothalamischen vegetativen Zentren zum Teil schwere Veränderungen aufwiesen. Wie wenig Wahrscheinlichkeit indessen die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung und der Struma colloidosa hat — wir erwähnen sie nur wegen der oben gestreiften Gedankengänge —, geht aus zwei Beobachtungen *Grünthals* hervor: *Grünthal* (1926) gibt an, daß von 14 Patienten mit *Alzheimerscher* Krankheit nur 4 ein Struma colloidosa hatten und fügt hinzu: „Dies (die Kolloidentartung der Schilddrüse) ist aber bei dem Münchener Sektionsmaterial ein so überaus häufiger Befund, daß wir ihm irgendeine besondere Bedeutung nicht beimessen können.“ Von den 14 Fällen wiesen übrigens 13 die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung auf. Derselbe Autor fand (1927) unter 15 Fällen mit seniler Demenz und 2 nicht senil Dementen nur 1mal ein Struma, die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung fehlte dagegen nur in zwei der senil dementen Fälle. Damit soll jedoch keineswegs ein Zusammenhang zwischen *Alzheimerscher* Fibrillenveränderung und gestörter innerer Sekretion überhaupt in Abrede gestellt werden. Die Identität der experimentell erzeugten Fibrillenveränderungen (Schilddrüsen-, Beischilddrüsenexstirpation) mit den *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen wird ebenfalls bezweifelt (*Herz und Fünfgeld, F. H. Lewy, Perusini*).

Bei der Patientin bestand weiterhin — wie schon erwähnt — eine schwere Phthise und ein körperlicher Marasmus. Beide Möglichkeiten

als verursachende Faktoren der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung wurden schon 1913 von *Lafora* in Erwägung gezogen und auf Grund von Untersuchungen entsprechender Fälle abgelehnt. Er untersuchte sowohl Phthisiker, die noch dazu ältere Individuen waren, wie auch durch andere Ursachen (maligne Tumoren) hervorgerufene Kachexiefälle. Die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung konnte er bei keinem dieser Fälle antreffen. Im hiesigen Institute hat *Hechst* unveröffentlichte Untersuchungen an schwer kachektischen Phthisikern ausgeführt. Es wurden 6 derartige Fälle mit besonders auf die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung gerichteter Aufmerksamkeit untersucht, und zwar nicht nur die Rinde, sondern — angeregt durch eine damals noch neuartige Beobachtung von *Alzheimerscher* Fibrillenveränderung in der Subst. innom. bei einer senil Dementen — auch die Basalganglien, ohne daß ein einziges Mal solche Veränderungen nachgewiesen werden konnten. *Ich selbst hatte Gelegenheit das Gehirn eines mit der Patientin etwa gleichaltrigen Phthisikers zu untersuchen. Verschiedenste Stellen der Rinde und des Hirnstammes ergaben auch hier in bezug auf die Alzheimersche Fibrillenveränderung ein völlig negatives Resultat. Dieser Fall dient gleichzeitig auch als Unterlage für unsere oben gemachte Annahme, daß bei unserer Patientin die Gehirnveränderungen mit Ausnahme der Alzheimerschen Fibrillenveränderung und des Befundes in der Substantia nigra ohne weiteres durch die schwere Phthise erklärt werden können.* Aus dem im Anhang kurz mitzuteilenden histologischen Befund geht hervor, daß wir es bei beiden Fällen mit recht ähnlichen, an sich jedoch völlig unspezifischen histologischen Veränderungen zu tun haben.

Das Grundleiden der Patientin war eine epidemische Encephalitis und es ergibt sich nun zwanglos der Gedanke, daß wir hierbei auch einen gewissen Zusammenhang mit der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung vermuten dürfen. Diese Vermutung läßt sich jedoch in keiner Weise beweisen, da in der sehr umfangreichen Encephalitisliteratur über einen derartigen Befund bei der *Economoschen* Krankheit nichts berichtet wird. Es ist immerhin auffallend, daß die Lokalisation ausschließlich den Hirnstamm betrifft, wo man auch bei der *Paralysis agitans* (*F. H. Lewy, Jakob*), diesem der Encephalitis epid. lokalisatorisch ähnlichen Leiden, gelegentlich aber auch bei der *Alzheimerschen* Krankheit (*Herz und Fünfgeld*), die fraglichen Fibrillenveränderungen vorfinden kann. Da nun die Veränderungen der Encephalitis epid. — wie erwähnt — sich im wesentlichen in den geschilderten Gegenden des Hirnstammes zu lokalisieren pflegen, so kann man sich zunächst des Eindrucks nicht erwehren, daß der Boden für die Entstehung dieser Fibrillenveränderung doch durch eine Auswirkung der Encephalitisnoxe geschaffen werden könnte, wobei vielleicht durch die hinzutretenden komplizierenden Momente (Tuberkulose, Marasmus) dann die besondere Art der Veränderungen bestimmt worden wäre. Diese Annahme wird jedoch

wesentlich entkräftet durch die Arbeit *Hohmanns*, der bei seinen Encephalitisfällen häufig Marasmus, gelegentlich auch Tuberkulose und Marasmus als Sektionsbefund vorfand und dennoch von *Alzheimerscher* Fibrillenveränderung nichts erwähnt. Ich hatte auch Gelegenheit, die im hiesigen Institute vorhandenen Präparate der von *Környey* mitgeteilten Lethargikafälle mit eigenst darauf gerichteter Aufmerksamkeit durchzusehen, teils sie durch neue *Bielschowsky*-Färbungen der entsprechenden Regionen zu ergänzen, das Ergebnis war gleichfalls ein völlig negatives.

Es wäre noch zu erwägen, ob der Befund der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung nicht sozusagen als endogen bedingt angesehen werden könnte. Die *Alzheimersche* Krankheit und die senile Demenz sind ja wohl zu den endogenen Erkrankungen zu rechnen und auch die normale Senilität ist zum Teil als endogen bedingt aufzufassen. Die Fälle *Schaffers* von spastischer Heredodegeneration, bei denen die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung nur in der Ca. bzw. dort lokal akzentuiert vorkam, legen den Gedanken nahe, daß die fragliche Fibrillenveränderung in jenen Fällen als Zeichen einer angeborenen Invalidität, wie sich *Schaffer* ausdrückt, zu betrachten sei. Bei unserem Falle lagen nun exogene, infektiös-toxische Leiden vor und aus diesem Grunde können wir nicht mit Sicherheit ausschließen, daß diese Erkrankungen nicht doch bei der Verursachung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung eine gewisse Rolle gespielt haben. Wir müssen jedoch bedenken, daß es unter den bisher beschriebenen Fällen von *Alzheimerscher* Fibrillenveränderung keinen gibt, bei dem die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung nachweislich durch eine exogene Noxe verursacht worden wäre. Die Annahme einer Hervorrufung durch die vorhandenen exogenen Krankheiten scheint uns daher auch bei unserem Falle einer sicheren Stütze zu entbehren. Wir kommen also hier, solange diese Frage einer endgültigen Klärung nicht nähergebracht ist, ohne den Begriff einer angeborenen Disposition für diese eigenartige Zellerkrankung der entsprechenden Regionen nicht gut aus und könnten uns vorstellen, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung in unserem Falle auf dem Boden einer endogenen Veranlagung durch die exogene Noxe sozusagen ausgelöst wurde. Vielleicht werden wir aber dem Stand unserer heutigen Kenntnisse — eine exogene Entstehung der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung ist, wie gesagt, bisher niemals mit Sicherheit nachgewiesen worden — am ehesten gerecht, wenn wir annehmen, daß die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung bei dem vorliegenden Falle sich von den vorhandenen exogenen Erkrankungen ganz unabhängig entwickelt hat; es würde sich dann in den betreffenden Gegenden um ein zufälliges Zusammenreffen von endogenen und exogenen Veränderungen handeln.



### Zusammenfassung.

Somit können wir am Ende unserer Betrachtungen bei unserem Fall zu keinem endgültigen Ergebnis bezüglich der Frage der Pathogenese der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung kommen. Es bleibt die merkwürdige Tatsache, daß bei einer 28jährigen Patientin, bei der weder eine senile noch eine präsenile Psychose bestanden hat und die überhaupt nicht als „senil“ zu bezeichnen war, *Alzheimersche* Fibrillenveränderung vorhanden war. Unser Fall gehört dadurch mit denjenigen von *Malamud* und *Lowenberg* (23 J. a.) und von *Schaffer* (28 J. a.) zu den jüngsten Individuen der Literatur, bei denen über *Alzheimersche* Fibrillenveränderung berichtet wird. Weiterhin ist es beachtenswert, daß wir diese Fibrillenveränderung nur im Hirnstamm vorfanden und die Rinde von dieser Zellerkrankung völlig frei geblieben war, was ebenfalls einen äußerst seltenen Befund darstellt. Dieser eigenartige Befund konnte erhoben werden bei einem Falle von postencephalitischem Parkinsonismus, kompliziert mit Tuberkulose, Marasmus und Struma colloidales. Soweit ich die Literatur übersehen konnte, handelt es sich bei unserer Patientin um den ersten Fall, bei dem die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung mit einem postencephalitischen Parkinsonismus vergesellschaftet war.

### Anhang.

Im folgenden sei ganz kurz der gehirnanatomische Befund eines 26jährigen Mannes mitgeteilt, der an schwerer Lungentuberkulose verstarb.

Es fanden sich an Scharlachbildern diffuse Verfettungsprozesse in der Rinde, besonders im Ammonshorn und in der Frontalrinde; außerdem pathologische Fettmengen sowohl im Striatum wie auch im Pallidum.

An *Spielmeyer*-Bildern kein wesentlicher Befund, bis auf eine mäßige Lichtung der supraradiären Faserung in der Frontalrinde.

Im *Nissl*-Bilde sind kleine circumscripte Verödungsherde in der Frontalrinde, außerdem wabig, chronisch und schwundartig degenerierte Nervenzellen. In der Ca, Cp, Parietalis superior weniger intensive Veränderungen, hauptsächlich sklerotische Formen. Keine Infiltrationen, bis auf ganz spärliche lymphocytäre Anhäufungen in der weißen Substanz der Frontalrinde. Chronisch und wabig erkrankte Zellen sind noch im Striatum und im Thalamus, hier auch lebhaft Gliareaktion. Nigra, Ruber, Pallidum, Corpus Luysi ohne wesentlichen Befund.

Die *Bielschowsky*-Bilder lassen keine Imprägnation der intracellulären Fibrillen erkennen, an ihrer Stelle sind feine Körnchen zu sehen. Nirgends *Alzheimersche* Fibrillenveränderung.

## Literaturverzeichnis.

Ausführliche Literaturangaben siehe in den zusammenfassenden Darstellungen von: *Grünthal*: Die pathologische Anatomie der senilen Demenz und der *Alzheimerschen* Krankheit, *Bumke* Handbuch; *Spatz*: Encephalitis, *Bumke* Handbuch; *Stern*: Die epidemische Encephalitis, Berlin: Julius Springer 1928; *v. Economo*: Encephalitis lethargica, Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1929; *Klarfeld*: Die Anatomie der Psychosen, 1924; *Hallervorden*: Die extrapyramidalen Erkrankungen, *Bumke* Handbuch; *Schaffer*: Über das morphologische Wesen usw. Berlin: Julius Springer 1926; *F. H. Lewy*: Tonus und Bewegung. Berlin: Julius Springer 1923; *Jakob*: Die extrapyramidalen Erkrankungen, Berlin: Julius Springer 1923.

*Barett*: A case of Alzheimers disease with unusual neurological disturbances. J. nerv. Dis. **40**, 362 (1913). — *Bertrand* u. *van Bogaert*: Pathologic changes of senile type in Charcots disease. Arch. of Neur. **16**, 263 (1926). — *Bielschowsky*: Zur Kenntnis der *Alzheimerschen* Krankheit. J. Psychol. u. Neur. **18**, Erg.-H. 1, 273 (1911). — *Bonhoeffer*: Die Encephalitis epidemica. Dtsch. med. Wschr. **1921**, Nr 9. — *Creutzfeldt*: Beitrag zur *Alzheimerschen* Krankheit. Zbl. Neur. **29**, 249 (1922). — *Flügel*, *F. E.*: Zur Diagnostik der *Alzheimerschen* Krankheit. Ref. Zbl. Neur. **55**, 827 (1930); Quelques recherches anatomiques sur la dégénérescence sénile de la moelle épinière. Ref. Zbl. Neur. **48**, 105 (1928). — *Fünfgeld*: Über die Beteiligung der Stammganglien am anatomischen Prozeß der *Alzheimerschen* Krankheit. Vortrag Baden-Baden 1927. — *Grünthal*: Über die *Alzheimerschen* Krankheit. Z. Neur. **101**, 128 (1926); Klinisch-anatomisch vergleichende Untersuchungen über den Greisenblödsinn. Z. Neur. **111**, 763 (1927). — *Hechst*: Über das Verhalten der hypothalamischen vegetativen Zentren bei der progressiven Paralyse. Arch. f. Psychiatr. **91** (1930). — *Herz* u. *Fünfgeld*: Zur Klinik und Pathologie der *Alzheimerschen* Krankheit. Arch. f. Psychiatr. **84**, 633 (1928). — *Hilpert*: Zur Klinik und Histopathologie der *Alzheimerschen* Krankheit. Arch. f. Psychiatr. **76**, 379 (1926). — *Hohmann*: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über den encephalitischen Parkinsonismus. Oberst. Arb. Bd. 27, S. 1. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. — *Klarfeld*: Einige allgemeine Betrachtungen usw. Z. Neur. **77**, 80 (1922). — *Lafora*: Zur Frage des normalen und pathologischen Senium und der Sensilität. Z. Neur. **13**, 469 (1912). — *Malamud* u. *Lowenberg*: Alzheimers disease. Arch. of Neur. **21**, 805 (1929). — *Perusini*: Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. Nissls Beitr. **3**, 297 (1909). — *Runge*: Psychosen bei Gehirnerkrankungen, *Bumke* Handbuch Bd. VII. — *Sarteschi*: Contributo all'istologia della presbifrenia. Ref. Zbl. Neur. **1909**. — *Schaffer*: Zur Pathologie und pathologischen Histologie der spastischen Heredodegeneration. Dtsch. Z. Nervenheilk. **73**, 101 (1922); Zur Histologie der idiotypischen Lateralsklerose oder spastischen Heredodegeneration. Arch. f. Psychiatr. **77**, 675 (1926). — *Schnitzler*: Zur Abgrenzung der sog. *Alzheimerschen* Krankheit. Z. Neur. **7**, 34 (1911). — *Simchowicz*: Histologische Studien über die senile Demenz. Nissl Beitr. **4**, 267 (1911). — *Spatz*: Jahresbericht der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik in München. Arch. f. Psychiatr. **80**, 272 (1927). — *Spilmeyer*: Über die Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Vortrag Baden-Baden 1911. — *Stief*: Beiträge zur Histopathologie der senilen Demenz usw. Z. Neur. **91** (1924). — *Ziveri*: Su di un caso annoverabile nella così detta malattia di Alzheimer, Ref. Zbl. Neur. **1912**.