

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

Über die endogen-systematische Natur der amyotrophischen Lateralsklerose (Charcotsche Krankheit).

Von

Kálmán v. Sántha,
Assistent der Abteilung.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. April 1932.)

Wie weit wir noch von einer endgültigen Lösung der verschiedenen Probleme der amyotrophischen Lateralsklerose entfernt sind, zeigt ein Hinweis auf das Pariser *Charcot*-Centennar von 1925, wo die Frage der Pathogenese — trotz der ausführlichen Referatè über die klinischen (*Neri*) und pathologisch-anatomischen (*Bertrand* und *van Bogaert*) Beziehungen dieses Krankheitsbildes — um keinen Schritt einer Klärung nähergebracht werden konnte. Andererseits sei nur auf die grundverschiedene Auffassung dreier aus demselben Institute in den letzten Jahren erschienenen Arbeiten verwiesen (die Arbeiten *Matzdorffs*, *Kreyenbergs* und *Reuters* aus dem *Jakobschen* Laboratorium). Unsere Vorstellungen von der Pathogenese sind in Anbetracht der sonst kaum noch zu übersehenden Literatur als besonders lückenhaft zu bezeichnen. Die vorliegende Arbeit versucht — in weiterer Entwicklung der von *Schaffer*, *Fünfgeld*, *Lehoczky-Schaffer* und *Hechst* vertretenen Ansichten — die Frage der amyotrophischen Lateralsklerose gerade in dieser Richtung wenigstens in gewissen Hinsichten einem Ruhepunkt zuzusteuern.

Unsere Fragestellung möchten wir folgendermaßen aufstellen: Wenn wir die seit *Charcot* diskutierten Theorien von der Pathogenese ins Auge fassen, so ist festzustellen, daß zur Erklärung der Entstehung der Krankheit die Annahme rein exogener Faktoren keineswegs ausreicht; können wir nun demnach die amyotrophische Lateralsklerose in die große Gruppe der endogen-systematischen Erkrankungen (*Schaffer*) einreihen und im Falle ja, welche *positive* Feststellungen sprechen auf Grund unserer klinisch-anatomischen Kenntnisse für diese Auffassung?

Betrachten wir zunächst die Frage von ihrer klinisch-heredobiologischen Seite aus. Ein gegen die Endogenität immer wieder mit Nachdruck angeführtes Argument ist das äußerst seltene heredofamiliäre

Auftreten der amyotrophischen Lateralsklerose. Zweifellos ist dies der kritischste Punkt des Problems, doch glauben wir, daß einige Angaben der Literatur als sehr wesentliche Momente nicht vernachlässigt werden dürfen.

Die Angaben über das familiäre Auftreten der amyotrophischen Lateralsklerose sind überwiegend älter und beziehen sich auf die in jüngerem Lebensalter auftretenden Fälle. In den Fällen *Seeligmüllers* (1876) fanden sich von 7 Geschwistern bei 4 neben spastischen Symptomen auch atrophische Erscheinungen; das Leiden begann im 1. Lebensjahr. In der Aszendenz ließ sich Blutsverwandschaft nachweisen.

Gee (1889) beobachtete an 3 Mitgliedern einer Familie, bei Vater, Tochter und Sohn, spastische Symptome, zu welchen beim Vater Atrophien der unteren Extremitäten, bei der Tochter die der kleinen Handmuskeln hinzutraten.

I. Hoffmann (1895) fand bei 4 Geschwistern progressive Muskelatrophien, zu welchen sich nach dem 2. Dezennium Pyramidensyndrom hinzugesellte. Komplizierende Momente waren athetoide Bewegungsstörung und Schwachsinn.

Bei *Strümpell* (1895) trat das Bild der amyotrophischen Lateralsklerose bei zwei Geschwistern auf.

Die von *Häger* (1896) mitgeteilte Familie weist keine reine Formen auf; es fanden sich bei den 4 Geschwistern außer den spastisch-atrophischen Erscheinungen auch Ataxie und Opticusatrophie vor.

Von *Hochhaus* (1896) 3 Geschwistern wiesen 2 das Bild der reinen Spinalparalyse auf, bei dem 3. war auch Unterarmatrophie vorhanden.

Holmes (1905) beschrieb 2 Geschwister, bei denen zuerst spastische Erscheinungen, dann Atrophie besonders der kleinen Handmuskeln in Erscheinung traten. Bei dem älteren war auch die Sprache erschwert.

Maas (1906) teilt ein Geschwisterpaar mit, der Bruder 29, die Schwester 26 Jahre alt, bei denen im 13. bzw. im 12. Lebensjahr eine spastische Parese mit erschwelter Sprache begann. Beim Bruder traten dazu ausgedehnte Muskelatrophien.

Von den durch *Bruns* bekanntgewordenen zwei Schwestern (23 und 26 Jahre alt) bestanden bei der älteren spastische Parese und bulbäre Symptome, während bei der jüngeren schon früh das klinische Bild der amyotrophischen Lateralsklerose anzutreffen war. Bei beiden bestand auch Schwachsinn.

Rhein erwähnt die Fälle von *Testi* (1916), in denen bei Geschwistern neben Muskelatrophie ein spastischer Zustand der unteren Extremitäten festzustellen war; außerdem bestanden intentioneller Tremor und Nystagmus.

Bremer (1922) fand in der Familie Montag in 2 Generationen insgesamt 11 kranke Mitglieder. Von diesen wiesen 9 das Bild der reinen spastischen Heredodegeneration auf, während bei zwei auch Muskelatrophien bestanden. „Während bei Patient 11 das spastische Syndrom im Vordergrund steht und nur leichte, nichtdegenerative Atrophien der kleinen Handmuskeln gefunden werden, springen bei seinem Bruder (Patient 10) in erster Linie die ausgedehnten, mit EaR verbundenen Atrophien ins Auge. Hinter diesen treten die spastischen Erscheinungen fast zurück.“ Die ersten Symptome des letzteren Patienten traten nach dem 22. Lebensjahr auf.

Von den 2 auch anatomisch genau untersuchten Brüdern *Schaffers* (1926) bestand beim jüngeren das Bild der reinen spastischen Spinalparalyse, während sich beim älteren das Bild der amyotrophischen Lateralsklerose auszubilden begann. Das Leiden setzte bei beiden Fällen im 3. Lebensjahre mit spastischer Parese der unteren Extremitäten ein.

Bei *Nogales* (1929) ist der Vater des 29 Jahre alten Patienten ein debiler Psychopath, dessen Bruder an ähnlicher Krankheit wie Proband leidet. Die Erkrankung begann früh. Unter den Verwandten waren mehrere schwachsinnige und nervöse Individuen.

Kreyenberg (1930) beschreibt bei 3 Geschwistern amyotrophische Lateralsklerose, von denen 2 auch anatomisch untersucht wurden. Aufsteigende familiäre Belastung war nicht nachzuweisen.

In allerletzter Zeit ist von *Montaro* und *López* (1931) eine wichtige Publikation erschienen. Bei einem 31jährigen Manne entwickelten sich außer Pyramiden-symptome hochgradige Muskelschwäche und -atrophie, wie auch bulbäre Erscheinungen. Diagnose: amyotrophische Lateralsklerose. Der Vater kam mit 33 Jahren, der Bruder des Probanden mit 22 Jahren infolge ähnlichen Leidens durch Bulbärparalyse ad exitum. 2 Jahre vorher starb ein anderer Bruder an einem Erstickungsanfall; auch dieser zeigte im Leben Muskelschwäche und bulbäre Störungen.

Die angeführten familiären Angaben sind von mehreren Gesichtspunkten von Wichtigkeit. *Vor allen Dingen beweisen sie, daß es zweifelloso amyotrophische Lateralsklerose-Fälle mit familiärem Vorkommen gibt.* Wie *Fünfgeld* sagt, gibt es „eine sicher hereditäre Kerngruppe der amyotrophischen Lateralsklerose“. Wir vergessen dabei freilich nicht, daß einige der angeführten Fälle nicht einwandfrei zu beurteilen sind (*J. Hoffmann, Higier, Testi*). Doch ist beim größeren Teil die Zugehörigkeit des Krankheitsbildes kaum zu bezweifeln, so vor allem bei den Fällen von *Bremer, Schaffer* und *Kreyenberg*. Ein anderes wichtiges Moment, das wir aus diesen Fällen herauslesen können, ist die enge Verwandtschaft der amyotrophischen Lateralsklerose einerseits mit der spastischen Spinalparalyse, andererseits mit der reinen progressiven spinalen Muskelatrophie. So zeigt bei *Maas* die Schwester reine spastische Parese, der Bruder außerdem noch Muskelatrophien. Bei *Bruns* leidet die ältere Schwester an spastischer Parese, die jüngere an amyotrophischer Lateralsklerose. Der jüngere Bruder der *Schafferschen* Fälle wies reine spastische Heredodegeneration, der ältere inzipiente amyotrophische Lateralsklerose auf. Klassisch ist der Übergang zwischen spastischer Heredodegeneration und amyotrophischer Lateralsklerose in der Familie Montag bei *Bremer* ausgeprägt. Die *Hoffmannschen* vier Geschwister stellen einen Übergang in der Richtung der nucleären Amyotrophie dar, bei denen zum Bilde der progressiven Muskelatrophie nur spät das Pyramidensyndrom sich hinzugesellt. Auch unter den in reiferem Alter auftretenden, nicht heredofamiliären Fälle von amyotrophischer Lateralsklerose finden wir Formen, die sich der nucleären Amyotrophie nähern; zu diesen ist auch unser Fall I hinzurechnen. *Otonello* (1929) wie auch *Montaro* und *López* (1931) trennen die amyotrophische Lateralsklerose von der reinen spastischen Spinalparalyse und der Amyotrophie nicht ab, sondern fassen alle 3 als eine nosologische Einheit auf. Diese nahe Verwandtschaft zwischen den erwähnten Krankheitsbildern ist ein wichtiger Umstand, welcher nach *Fünfgeld* die heredodegenerative Genese auch für die nichtfamiliären, scheinbar infektiös-toxischen Fälle wahrscheinlich macht.

Gegen die heredodegenerative Genese führt *Büscher* die Beobachtung an, daß für die hereditären bzw. familiären Nervenerkrankungen im allgemeinen das Auftreten in jüngeren Jahren charakteristisch ist, dagegen sind „juvenile Formen von amyotrophischer Lateralsklerose nur ganz vereinzelt beschrieben worden“. Dazu möchten wir bemerken, daß wir den angeblichen frühen Beginn keineswegs als regelmäßig ansehen dürfen: es sei nur an die *Huntingtonsche* Chorea, an die *Mariesche* Ataxie, an die *Paralysis agitans* und die *Kufssche* Idiotiefälle erinnert. Andererseits ist aber die Zahl der jugendlichen bzw. kindlichen amyotrophischen Lateralsklerose-Fälle auch nicht so gering, daß sie einfach vernachlässigt werden dürfen. *Büscher* erwähnt selbst die Fälle von *Lent* (4 Jahre), *Boldt* (8 Jahre), *Brown* (12 Jahre), *Luce, Kuhn* (12 und 6 Jahre); die juvenilen Fälle von *Fletscher-*

Batten und *Babonneix* führt er ohne nähere Angaben an. Zu diesen sind noch, abgesehen von den oben erwähnten *familiären* Fällen, folgende hinzufügen: *Berger* (1876): 12 jähriges Kind mit amyotrophischer Lateralsklerose + Bulbärparalyse; *Bouchaud* (1907–1908): 16 jähriger Junge mit hemiplegischem Beginn, später Bulbärparalyse und dem erwachsenen Typ völlig entsprechendem Verlauf, weiterhin ein 10 jähriges Kind; *van Bogaert* (1925): Beginn mit 14 Jahren, nach 2 Jahren Exitus infolge Bulbärparalyse; *Marques* (1926): von den 2 Patienten einer 18, der andere 22 Jahre alt; *Gordon* (1928): 11 jähriger jüdischer Junge.

Infolge der nahen Verwandtschaft zwischen amyotrophischer Lateralsklerose und nucleärer Amyotrophie möchten wir an dieser Stelle darauf hinweisen, daß von *Matzdorff* (1925) die *Werdnig-Hoffmannsche* Amyotrophie unbegründeterweise von der Amyotrophie der Erwachsenen abgetrennt wird, indem nach ihm erstere zu den „familiär-toxischen“, letztere zu den „toxisch-infektiösen“ Leiden zu rechnen sind. Heredofamiliäres Auftreten sehen wir nämlich auch unter den späten spinalen Muskelatrophien. Beim Falle von *Strümpell* (1893) trat die Muskelatrophie vom Typ *Aran-Duchenne* im 28. Lebensjahr auf; die Mutter der Patientin litt an ähnlicher Erkrankung. Bei *Bernhardt* (1893) waren die Mutter, 2 Töchter und 1 Tochter des Sohnes krank; die Muskelatrophie begann bei allen nach dem 20. Lebensjahr. *Browning* (1907) beobachtete bei 2 Schwestern und bei ihrer Kusine spät auftretende Amyotrophie, doch litten angeblich der Vater des letzteren und ein weitläufiger Verwandter an ähnlicher Krankheit. Bei spätem Beginn war der Verlauf ein rapider. Nach aller Wahrscheinlichkeit gehören auch die Fälle von *Bruining* (1904) und *Fuchs* (1910) hierher (bei beiden Vater und Sohn), obwohl Verff. sie als familiäre Poliomyelitis behandeln.

Die heredodegenerativen Erkrankungen lassen oft die Tendenz erkennen, kombiniert aufzutreten, und zwar entweder bei demselben Individuum oder bei verschiedenen Mitgliedern derselben Familie. Bei einem Leiden, bei dem eine Heredofamiliarität in engerem Sinne nicht nachzuweisen ist, kann gerade diese Tendenz zu kombiniertem Auftreten mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit auf eine endogene Genese hinweisen. So ist unseres Erachtens auch bei der ätiologischen Forschung der amyotrophischen Lateralsklerose die Aufdeckung solcher Kombinationen sehr belangvoll.

In dieser Richtung fahndend fanden wir in der Literatur die amyotrophische Lateralsklerose in 3 Fällen mit *Syringomyelie* kombiniert; zu diesen gesellt sich als 4. *unser Fall 2* hinzu. Von diesen war der Fall von *F. Sano* (1913) nur klinisch beobachtet; die auch anatomisch bestätigten Kombinationen sind die Fälle von *Jumentié-Quercy* (1912), *Mysliviček* (1914) und der *eigene Fall*. *Mysliviček* fand außer amyotrophische Lateralsklerose, die das ganze Rückenmark betraf, eine cervicodorsale Syringomyelie. Bei *Jumentié* und *Quercy* sind die Verhältnisse den unserigen sehr ähnlich: das Maximum des amyotrophischen Prozesses befindet sich von C 7 bis Th 1; im Hirnstamm sind die XII, XI, X-Paare lädiert; die Ausbreitung der Syringomyelie ist von Th 2 bis Th 9; die Höhlenbildung ist bald ein-, bald zweiseitig, stellenweise ist sie zentral, die Gliose reicht längs des Septum bis zum dorsalen Rande des Rückenmarks. Klinisch bestand jedoch keine Sensibilitätsstörung. Fälle, bei denen auf Grund der klinischen Symptome eine Differentialdiagnose zwischen amyotrophischer Lateralsklerose und Syringomyelie unmöglich ist, sind nicht selten (*Bouchaud*, *Elzholz*, *Marie-Chatelin* usw.), diese sind aber von unserem Gesichtspunkte aus nicht verwertbar. Die Endogenität der Syringomyelie kann heute schon kaum bezweifelt werden. Nach *Bielschowsky* und *Unger* (1922) „gäbe es eine im postfetalen Leben erworbene Syringomyelie

oder Gliose nicht“. *Wexberg* (1823) und *Kino* (1927) konnten eine ganze Reihe heredofamiliärer Fälle sammeln: *Nalbandoff-Preobrajensky* (1899), *Clarke-Groves* (1909), *Goldblatt* (1910), *Price* (1913), *Krukovski* (1913), *Karplus* (1915), *Redlich* (1916), *Wexberg* (1922), *Barre-Reys* (1924), *Kino* (1927). In letzter Zeit haben *Tenner* (1929) und *Mankowsky-Cerny* (1930) ähnliche Fälle mitgeteilt. In unserer Klinik wird zur Zeit eine derartige Patientin behandelt, deren Schwester ebenfalls an Syringomyelie leidet. Sehr interessante Tatsachen wurden durch die an Kaninchen ausgeführten Untersuchungen *Ostertags* (1930) zur Frage der erblichen Syringomyelie und Status dysraphicus zutage gefördert.

Eine wichtige Kombination läßt der Fall *v. Braunnühls* (1931) erkennen. Bei einem bis zum 40. Lebensjahr gesunden Manne hat sich zunächst das Bild einer *Pickschen* Atrophie, einige Monate vor dem Tode das einer amyotrophischen Lateralsklerose entwickelt; beide Diagnosen wurden durch die Sektion bestätigt. *v. Braunnühl* denkt in seinem Falle gerade durch die amyotrophische Lateralsklerose der Pathogenese der *Pickschen* Atrophie nähertreten zu können, da „eine in ihrer Kerngruppe zweifelsohne heredodegenerative Erkrankung wie die amyotrophische Lateralsklerose . . . propft sich auf eine Erkrankung, deren heredodegenerative Natur man mutmaßt.“ In Zusammenhang dieser Bemerkung *v. Braunnühls* möchten wir an die neuesten Untersuchungen *Grünthals* (1930, 1931) bezüglich der Heredofamiliarität der *Pickschen* Krankheit erinnern.

Für eine zwischen mehreren Mitgliedern derselben Familie verteilte Kombination sind der bereits erwähnte Fall von *Boldt* und die von *Kalinowsky* (1929) beschriebene Familie ein gutes Beispiel. Bei *Boldt* litten der Vater, dessen Bruder und der väterliche Großvater des 8½ jährigen infolge amyotrophischer Lateralsklerose ad exitum gekommenen Kindes an Paralysis agitans. Diese Kombination hat vielleicht eine besondere Bedeutung. Es wurde nämlich bei der amyotrophischen Lateralsklerose schon früher gelegentlich ein der Paralysis agitans ähnlicher Tremor beobachtet (*Schlesinger* 1900), und neuerdings ist von mehreren Autoren auf die Miterkrankung des Extrapyramidium aufmerksam gemacht worden. So war das Pallidum deutlich mitaffiziert in den Fällen von *Patrikios* (1925) und *Matzdorff* (1925). Dasselbe fand *Kreyenberg* (1930) in seinen familiären Fällen von amyotrophischer Lateralsklerose. *Soderbergh* und *Sjövall* (1929) beschrieben der anatomischen Affektion des Extrapyramidium entsprechend „myodystonische“ Erscheinungen. In jüngster Zeit erwähnt *Launay* (1931) begleitende extrapyramidale Symptome („roue dentée“). Daß die Beteiligung der extrapyramidalen efferenten Systeme bei der amyotrophischen Lateralsklerose keine Seltenheit ist, werden wir bei Besprechung der anatomischen Veränderungen auseinandersetzen.

Bedeutungsvoll erscheint uns die von *Kalinowsky* mitgeteilte Familie. Die beiden Mädchen erkrankten in ihrem 17. bzw. 23. Lebensjahr an myotonischer Dystrophie. Bei der Mutter entwickelt sich in ihrem 52. Lebensjahr das typische Bild der amyotrophischen Lateralsklerose. *Kalinowsky* betrachtet die Fälle als „eine Stütze für die endogene Genese der amyotrophischen Lateralsklerose“. *Schaffer* (1930) drückt sich in einer Bemerkung über die *Kalinowskysche* Familie sehr plastisch aus, indem er sagt: „das endogen-familiäre Leiden der Töchter das endogen-afamiliäre Leiden der Mutter wie ein Scheinwerfer beleuchtet“.

Als eine Stütze für die endogen-abiotrophische Genese betrachten *Rabinovič* und *Pastuchov* (1929) ihren Fall, bei dem eine amyotrophische Lateralsklerose mit kongenitalen Wirbelsäulenanomalien (Entwicklungsstörung der unteren Lendenwirbel) vergesellschaftet war. Der Fall I von *Büscher* (1922) zeigt mit diesem gewisse Ähnlichkeit, indem der Kusine des Probanden an einer Rachischisis litt. In den zwei letzten Fällen handelt es sich nicht um die Kombination von zwei endogenen Erkrankungen, sondern um diejenige eines pathologischen Prozesses mit einer kongenitalen Anomalie; dieser letztere ist daher eher nur als ein Stigma degenera-

tionis zu bewerten. In diesem Sinne können wir die überzählige Brustwarze bei dem Bruder der Probanda in unserem Falle 1 auffassen.

Wenn wir nun das bisher Gesagte mit der klinischen Manifestation der Erkrankung vergleichen, so ergibt sich folgendes:

1. Es gibt zweifelsohne eine *heredofamiliäre Form der amyotrophischen Lateralsklerose*, welche klinisch die Erkrankung des Säuglings- bzw. des jugendlichen Alters (vom 1.—22. Lebensjahr) mit gewöhnlich allmählich sich entwickelnden Symptomen und langsamem Verlauf.

2. Klinisch ist von dieser Gruppe die *amyotrophische Lateralsklerose der Erwachsenen* ziemlich scharf abzutrennen, und zwar außer dem Lebensalter hauptsächlich durch das Tempo des Verlaufes. Die unterste und die oberste Altersgrenze sind 22 bzw. 75 Jahre, in der Mehrzahl der Fälle beginnt jedoch das Leiden zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Der Verlauf ist ein rapider, die Krankheitsdauer beträgt gewöhnlich 2 bis 3 Jahre, eine Dauer über 4—5 Jahre gehört schon zu den Seltenheiten. Derartige Fälle sind: *Dercum-Spiller* (6 Jahre), *Florand* (10 Jahre), *Gombault* (14 Jahre), *Souques* (10 Jahre), *Stanojevič* (13 Jahre) und in letzter Zeit die beiden Fälle *Launays* (7 bzw. 9 Jahre). Es sei jedoch bemerkt, daß rapide verlaufende Fälle auch unter den Jugendlichen vorkommen.

3. Diese Fälle der amyotrophischen Lateralsklerose der Erwachsenen erweisen sich trotz der relativ großen Zahl der mitgeteilten Fälle gewöhnlich als *afamiliär*. Sie bilden daher, verglichen mit den jugendlichen Fällen, sowohl klinisch wie auch heredobiologisch eine selbständige Gruppe. Daß dieser Unterschied jedoch kein prinzipieller ist, beweisen die heredofamiliären Fälle der Erwachsenen (*Montaro-López*).

4. Trotz der im allgemeinen fehlenden Heredofamiliarität spricht vieles für die endogene Ätiologie der erwachsenen Form: a) Das Fehlen einer konsequent nachweisbaren äußeren Noxe. b) Die prinzipielle Übereinstimmung mit den familiären Fällen, besonders in der „klinischen Elekтивität“ und dem „fatalen Verlauf“, die — wie von *Kino* gesagt wird — „in keiner Weise den pseudosystematischen Erkrankungen entsprechen“, sondern „die klinischen Merkmale einer echten Heredodegeneration zeigen“. c) Die unscharfe Begrenztheit gegenüber der zweifellos endogenen spastischen Heredodegeneration und nucleären Amyotrophie. d) Die Kombination mit endogenen Affektionen. Dazu kommen, wie unten ausgeführt wird, die serologischen Untersuchungsergebnisse und, was wir besonders hervorheben möchten, das pathologisch-anatomische Bild.

Bei Erörterung des *anatomischen Bildes* ergeben sich folgende Fragestellungen: 1. Was ist eigentlich erkrankt? 2. Welcher Natur sind die Veränderungen? 3. Wo beginnt der Prozeß und in welcher Weise entwickelt er sich?

Ad 1. Entsprechend der klinischen Symptomatologie steht im anatomischen Bilde die *Läsion des corticomuskulären Apparates* im Vorder-

grund. Beide Teile dieses Apparates, sowohl das corticonucleäre (zentrale) wie auch das nucleomotorische (periphere) Neuron erkrankten *als Ganzes*. Für die Pyramidenbahnläsion bedeutet dies soviel, daß die Pyramidenbahn von den *Betz*-schen Zellen an bis zu den pontobulbären bzw. spinalen Artikulationen degeneriert. Wir möchten dies aus dem Grunde hervorheben, weil die Pyramidenläsion nach einigen Autoren entweder immer eine partielle ist, oder zum mindesten auch partiell erfolgen kann. So kann nach *Bertrand* und *van Bogaert* (1925) die Degeneration im Bulbus haltmachen und die corticalen Veränderungen sind variabel. *Neri* (1925) führt gegen die abiotrophische Genese an, daß man bei derartigen Erkrankungen keine partielle Pyramidendegeneration zu finden pflegt, wie man es bei der amyotrophischen Lateralsklerose anzutreffen gewohnt ist. *Noto* (1929) bezeichnet in einer seiner letzten Arbeiten bei degenerierter Pyramidenbahn den Cortex als normal («Non ho trovato nessuna alterazione sia delle cellule che delle fibre»). Von älteren Autoren sind Rindenveränderungen nicht gefunden worden bei *Oppenheim*, *Piltz*, *Strümpell*. Dagegen haben *Rossi* und *Roussy* (1906—1907) seit *Kojevnikoff* (1883) 18 Fälle zusammenstellen können, in denen die Pyramidendegeneration mit der *Marchi*-Methode bis zur Rinde zu verfolgen war; *Rossi* und *Roussy* selbst haben sie in 4 Fällen beobachten können. Seitdem wären die Arbeiten von *P. Schröder* (1910), *Wenderowić* und *Nikitin* (1911) zu erwähnen; die letztgenannten russischen Autoren haben sich mit der Verbreitung der Faserdegeneration besonders eingehend beschäftigt. In unserem Institute studierte *Hechst* (1931) an Scharlachbildern die Pyramidendegeneration durch die innere Kapsel bis zur Zentralrinde. Von den eigenen zwei Fällen war die Lichtung der Pyramidenbahn im Falle 2 bis zum subcorticalen Mark zu verfolgen. Beim Falle 1 wies das *Weigert*-Bild auch im Rückenmark nur angedeutete Faserlichtung auf, die Hirnschenkel waren schon völlig intakt; scharlachaffine Körnchenzellen und Körnchen waren zuweilen auch hier anzutreffen. Bei diesem Falle trat das Pyramidensyndrom auch klinisch recht wenig hervor. Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse können wir sagen, daß die Pyramidenbahn, bei amyotrophischer Lateralsklerose mit geeigneter Methodik geprüft — wie das von *Probst* betont wird — sich in ihrer Ganzheit, ihre Ursprungszellen miteinbegriffen, als erkrankt erweist. Gelegentlich ist die Lichtung auch an Markscheidenbildern deutlich bis zur Cortex zu verfolgen (*Probst*, *Otonello*). Somit ist der von *Neri* erhobene Einwand als entkräftet anzusehen.

Außer dem mit der Pyramidenbahn in Zusammenhang stehenden gigantocellulären System scheinen auch andere Rindenelemente regelmäßig lädiert zu sein, insbesondere die III. Rindenschicht. Gleichzeitig zeigen sowohl cytoarchitektonische wie auch mit der *Marchi*-Methode ausgeführte Untersuchungen, daß die corticale Affektion nicht immer streng auf die vordere Zentralwindung bzw. auf die gigantocelluläre

Zone lokalisiert bleibt, sondern sich auch auf die agranuläre Frontalrinde ausbreiten kann. Dies bedeutet aber keineswegs, daß die corticale Ausbreitung — wie *Bertrand* und *van Bogaert* behaupten — diffusvariabel und nicht von streng systematischem Charakter ist. Nach *Probst* (1903) „ist nur die vordere Zentralwindung bei amyotrophischer Lateralsklerose erkrankt“. Dasselbe fand *Jansen* (1910), *Lehoczky* (1930), *Hechst* (1931). Nach anderen Autoren war auch der hintere Teil der I. und II. Frontalwindung befallen. In den beiden eigenen Fällen sahen wir ebenfalls mäßige Veränderungen an den erwähnten Stellen. Hier möchten wir erinnern, daß der operculäre Teil der vorderen Zentralwindung betreffs seines cytoarchitektonischen Aufbaues zur agranulären frontalen Rindenarea gehört; wenn also *Probst* den opercularen Teil als „etwas geringer“ mitaffiziert bezeichnet, so stellt er damit die Ausbreitung des corticalen Prozesses über die gigantocelluläre Zone hinaus fest. *Die corticale Ausbreitung der amyotrophischen Lateralsklerose können wir demnach als auf die gigantocelluläre plus frontale agranuläre Rindengebiete, d. h. auf das motorische Feld in weiterem Sinne, lokalisiert bezeichnen, bei der die Schichten III und V der Läsion anheimfallen. Alle übrigen Stellen der Großhirnrinde sind intakt.*

Die Affektion des gigantocellulären Feldes kann sich anscheinend von Fall zu Fall ändern. In der Mehrzahl der Fälle leidet am stärksten das obere Drittel der vorderen Zentralwindung (*Marburg*, *Campbell*, *Nakamura*, *Lehoczky*, *Hechst* und eigener Fall 2), in anderen Fällen ist das Hand- und Fingerzentrum am deutlichsten betroffen; endlich fällt das Maximum des Prozesses beim Falle *Schröders* auf das facio-linguale Gebiet. Wichtig erscheint uns, daß wenn auch die Intensität des Prozesses im ganzen eine gewisse Asymmetrie zwischen beiden Seiten aufweist, die Verteilung des Prozesses an beiden Seiten symmetrisch ist (s. unseren Fall 1).

Die Läsion des peripherischen Motorismus geht gewöhnlich über die Rückenmarksegmente hinaus, so daß sich auch der Bulbus mehr oder minder stark am Prozeß beteiligt. Von Gehirnnervenkernen ist eine Affektion des Hypoglossus fast regelmäßig zu finden, welche gleichzeitig auch immer die stärkste ist; sie kann isoliert bestehen (unser Fall 2), doch kann der ganze ponto-bulbäre motorische Apparat mit-erkrankt sein (unser Fall 1). Das Betroffensein der Augenmuskelkerne kommt nur ausnahmsweise vor. Nach *Bertrand* und *van Bogaert* degeneriert auch der *Rollersche* Kern und die Affektion des dorsalen (visceralen) Vaguskernelnes ist stärker als die des Nucleus ambiguus. Beide Behauptungen müssen wir bezüglich der reinen amyotrophischen Lateralsklerose entschieden zurückweisen. *Dornblüth* (1889), *Muratoff* (1891), *D'Antona* und *Tonietti* (1925), *Kino* (1929), *Hechst* (1931) und auch andere Autoren betonen die Intaktheit des *Rollerschen* Kernes und des dorsalen Vaguskernelnes gegenüber den schwer lädierten Hypoglossus-

zellen; dasselbe fanden wir in unseren beiden Fällen. In ganz alten Mitteilungen wird gelegentlich über Pigmentdegeneration der Vaguszellen berichtet; unseres Erachtens sind hierbei wahrscheinlich die auch normalerweise vorhandenen melaninhaltigen Ganglienzellen des visceralen Vaguskernegebietes (*N. pigmentosus vagi Jakobsohn*) gemeint. Vom Rückenmarksprozeß wird allgemein angenommen, daß er die sympathischen Zellen des Seitenhornes verschont; die funikulären Zellen können nach *Marie-Brissaud*, *Marburg*, *Bertrand* und *van Bogaert* verschieden stark alteriert sein, so daß der Vorderhornprozeß nach ihnen kein distinkter ist. Auf Grund unserer eigenen, wie auch im hiesigen Institute von anderen ausgeführten Untersuchungen konnten wir uns indessen vom Gegenteil dieser Behauptung, d. h. von der isolierten elektiven Affektion der radikulären Vorderhornneurone, überzeugen.

Eine seit langem bekannte Tatsache ist die Mitbeteiligung der extrapyramidalen efferenten Bahnen am pathologischen Prozesse. An erster Stelle ist hier der *Fasc. longitudinalis medialis* zu erwähnen, dessen Degeneration von *Dornblüth* (1889), *Muratoff* (1891), *Mott* (1895), *Hoche* (1897), *Spiller* (1897), *v. Sarbó* (1902), *Haenel* (1903), *Probst* (1903), *Miura* (1903), *Rossi-Roussy* (1906) und neuerdings von *Bertrand* und *van Bogaert* angegeben wird. Nach *Probst* „erkranken nur die langen absteigenden motorischen Fasern des hinteren Längsbündels, die bis ins Rückenmark zu verfolgen sind“, „während die anderen Fasersysteme des hinteren Längsbündels intakt bleiben“. Diese Unterscheidung erscheint uns sehr wichtig, denn — wie das schon von *Rossi* und *Roussy* betont wird — durch eine derartige elektiv-partielle Degeneration des *Fasc. longitudinalis medialis* wird der rein motorische Systemcharakter der amyotrophischen Lateralsklerose nicht im geringsten gestört.

Von *Probst* werden auch degenerierte Fasern beschrieben, die nach ihm „als absteigende, motorische Vierhügel-Vorderstrangbahn des Menschen anzusehen sind“, und die dem heutigen *Tractus tectospinalis* entsprechen dürften. Die erstere Systemdegeneration (hinteres Längsbündel) ist nach ihm durch die Affektion des Nucleus Darkschewitsch, die letztere (*Tr. tectospinalis*) durch die des „mittleren Graus“ der *Corp. quadrig. ant.* bedingt. Die Degeneration von zwei anderen wichtigen extrapyramidalen efferenten Bahnen, des *Tr. rubrospinalis* und des *Tr. vestibulospinalis*, ist meines Wissens noch nicht beschrieben worden, obwohl *Bertrand* und *van Bogaert* als die wahrscheinliche Ursache der bei amyotrophischen Lateralsklerose häufig zu findenden Kontrakturen die Läsion der efferenten extrapyramidalen Systeme betrachten. Es hat den Anschein, als ob wir die amyotrophische Lateralsklerose nicht mehr als eine isolierte Affektion der Pyramidenbahn und des peripheren Motorium ansehen können, sondern — wie *Probst* sagt — als „eine Erkrankung der Ganglienzellen samt ihren Nervenfasern des ganzen motorischen Systems“.

Die Läsion der großen Substantia reticularis-Zellen motorischen Charakters treffen wir nur hie und da erwähnt, so von *Bertrand* und *van Bogaert* und *Kino*. In unseren eigenen Fällen fanden sich in ihnen keine pathologischen Veränderungen vor. Eine Angabe, die für das Befallensein des etwas hypothetischen Tr. reticulospinalis (*Ziehen*) spräche, ist uns nicht bekannt.

Als einen wesentlichen Befund der amyotrophischen Lateralsklerose stellte *Probst* (1897, 1903) die Degeneration der Balkenfasern fest. Seine Beobachtungen konnten seitdem von mehreren Autoren erhärtet werden, so von *Spiller* (1900), *Mott* (1902), *Rossi* und *Roussy* (1906), *Holmes* (1909), *Schröder* (1910), *Wenderowič* und *Nikitin* (1911). Nicht ganz einwandfrei erscheint uns die Beurteilung der Balkenverschmälerung bei der amyotrophischen Lateralsklerose-Familie *Kreyenbergs*; erstens ist es unter anderem nicht völlig bewiesen, daß es sich tatsächlich um eine sekundäre Atrophie gehandelt hat, dann finden wir auch darüber nichts erwähnt, ob die Verschmälerung das ganze Callosum oder nur einen Teil betroffen hat. Über die Balkendegeneration gibt *Probst* folgendes an: „Die Degeneration im Balkenstamme entspricht auf Horizontalschnitten gerade der Lage der vorderen Zentralwindung. . . . Diese degenerierten Balkenfasern sind nun alle zur vorderen Zentralwindung zu verfolgen. . . . und zwar in ihrem parazentralen Anteil, sowie in ihrem übrigen Anteil von der Mantelkante bis ins Operculum“. Dasselbe sagen *Wenderowič* und *Nikitin*, „daß sämtliche in der Konvexität gelegenen callösen Degenerationen ausschließlich mit der Zona motoria in Zusammenhang stehen“. . . . weiterhin, „daß wir alle degenerierten Balkenfasern des von uns untersuchten Gehirns als direkt und ausschließlich der Pyramidenbahn zugehörend betrachten“. Die Degeneration der Callosumfasern betrachten wir — entsprechend der *Probsts*chen Auffassung — aus dem Grunde als einen sehr wichtigen Befund, weil dies auf eine gemeinsame Grundlage der Pyramidenbahn und der Balkendegeneration hinweist, welche eben in der Affektion der vorderen Zentralwindung zu suchen ist. Hier möchten wir erwähnen, daß uns der Nachweis der Callosumdegeneration weder in unseren eigenen, noch in den zwei bereits erwähnten Fällen (*Lehoczky*, *Hechst*) des hiesigen Instituts gelang. Im eigenen Falle 1 haben wir in Anbetracht der sehr geringfügigen Pyramidenläsion eine nachweisbare Callosumdegeneration auch nicht vorausgesetzt. Um so überraschender erscheint uns aber, daß wir auch bei dem von *Hechst* publizierten Falle, bei dem ja die Pyramidendegeneration an Scharlachbildern durch die innere Kapsel bis zur Rinde zu verfolgen war (s. Abb. 8 der zitierten Arbeit), die Callosumfaserung, mit derselben Methode untersucht, völlig intakt vorfanden. *Wenderowič* und *Nikitin* stützen sich zum Teil auf die Untersuchungen *Ramon y Cajals*, zum Teil auf andere Beobachtungen indem sie die Callosumfaserung als Kollaterale der Projektionsbahnen betrachten und bei Pyramidenbahnläsion die Degeneration von

bestimmten Balkenfasern (Pyramidenkollateralen) als etwas selbstverständliches voraussetzen. Mit einer derartigen Auffassung der Callosumfaserung ist unser erwähnter negativer Befund nicht gut in Einklang zu bringen; es wäre zu erwägen, ob die Degeneration der Callosumfasern in der C. a. nicht eventuell durch die Läsion einer anderen Schicht als die der III. und V. bedingt ist, deren Läsion in unseren Fällen eben nicht bestanden hat. Da wir jedoch die Frage mit der *Marchi*-Methode systematisch nicht geprüft haben, möchten wir uns darin auch kein endgültiges Urteil erlauben. Wie aber die Frage auch sonst entschieden wird, eines steht fest, und zwar daß die circumscripte Callosumdegeneration den systematischen Charakter des histopathologischen Prozesses stark hervortreten läßt.

Kurz ist noch das Verhalten der Rückenmarkssysteme zu besprechen. Ein häufiger Befund neben der Pyramidendegeneration ist die Lichtung des *Goll*schen Stranges. Mit ihrer Genese hat sich jüngst *v. Lehoczky* beschäftigt; nach ihm können „bei der Entartung der Hinterstränge verschiedene Momente figurieren“. Zu diesen Momenten gehören die Lues, die vasculäre Sklerose (*Marburg-Czyhlarz, Matzdorff*), eine akzidentelle Wurzelaffektion (*Rossi-Roussy*) oder ein meningealer Prozeß (*Lehoczky*). Allem Anschein nach gibt es jedoch auch Fälle, bei denen die Degeneration der Hinterstränge als eine primäre zu betrachten ist (Fall *Kreyenbergs*); in solchen Fällen ist sie dann so zu bewerten wie bei der spastischen Heredodegeneration, wo sie einen gewöhnlichen Befund darstellt. Von einer eigenartigen Degeneration der Hinterstränge berichtet *Catola* (1925) bei seinem Falle, in welchem beiderseits das Feld des *Schultzeschen* Comma mit Fettkörnchenzellen bestreut war (*«dégénérescence systématisée de la virgule de Schultze»*). Der selbständige Systemcharakter des von *Catola* erhobenen Befundes ist jedoch vorläufig noch zweifelhaft; um so mehr, als bei einem Falle von *Rossi* und *Roussy* — bei dem nachweislich die Th₂-Wurzel lädiert war — eine ganz ähnliche absteigende Degeneration bis zur Höhe von Th 12 auftrat.

Die in einigen Fällen der Literatur erwähnte Affektion der *Clarkeschen* Säule (*Oppenheim, Spiller, v. Sarbó, Nakamura*) gehört höchstwahrscheinlich nicht zu den primären Veränderungen der amyotrophischen Lateral-sklerose; ja, es wird immer wieder auf die Intaktheit der cerebellaren Seitenstrangbahnen verwiesen.

Eine viel umstrittene Frage und ein gleichzeitig gegen den systematischen Charakter häufig angeführtes Argument betrifft die Lichtung der Vorderseitenstrangzone. Diese kann wohl von Fall zu Fall einen sehr verschiedenen Umfang annehmen, doch ist sie im allgemeinen eine selten fehlende Komponente des histopathologischen Bildes. Nach *Probst* handelt es sich um die Degeneration der die verschiedenen Rückenmarkshöhen verbindenden kurzen fascikulären und commissuralen Fasersysteme, die auf den Ausfall der Vorderhornzellen zurückzuführen ist.

In *Brissauds* (1895) Auffassung spielt dieses Assoziationssystem die wichtigste Rolle. Nach ihm ist bei der amyotrophischen Lateralsklerose die systematische Erkrankung jener Neuronenkomplexe als primär anzusehen, deren Zentren durch die funikulären Zellen dargestellt und deren Fortsätze durch die kurzen Fasern des Vorderseitenstranges gebildet werden. Unserer Ansicht nach kann die Lichtung des Vorderseitenstranges in ihrer heutigen problematischen Form als ein gewichtiges Argument gegen den systematischen Charakter nicht angeführt werden, wie das auch von *Fünfgeld* behauptet wird. Wir konnten nämlich neben gleichstarker amyotrophischer — also nucleärer — Komponente bei dem einen von unseren Fällen deutliche, bei dem anderen nur kaum angedeutete Degeneration des Vorderseitenstranges feststellen. Dieser Befund gestattet zweierlei Erklärungsmöglichkeiten: entweder kommt hierbei eine Degeneration von langen absteigenden Bahnen in Frage, in diesem Falle wird das erwähnte Mißverhältnis zwischen Vorderseitenstrangdegeneration und Vorderhornaffektion ohne weiteres verständlich oder es handelt sich um von commissural-funikulären Elementen stammende Assoziationsbahnen des Vorderhorns, doch kann auch dies nicht im Sinne einer diffusen Vorderhornläsion, also gegen den systematischen Charakter, angeführt werden, sondern es ist anzunehmen, daß die radikulären und funikulären Elemente voneinander unabhängig, selbständig, also systematisch erkranken. Außer diesem Systematikproblem ist auch noch die rein anatomische Frage zu klären: woher entstammen denn die degenerierenden Fasern des Vorderseitenstranges? Wir möchten da die *Probsts*che Auffassung nicht als einwandfrei erachten; teils, weil die funikulären Zellen in keinem unserer beiden Fälle als mit Sicherheit erkrankt anzusehen waren; teils, weil auch die Lokalisation der Faserdegeneration nicht völlig der von *Probst* gemachten Annahme entspricht. Die „Grenzschicht“, wo ja die kurzen funikulären Fasern hauptsächlich verlaufen, wird nämlich im allgemeinen von der Degeneration verschont, und es wird eher die „gemischte Zone“ von ihr betroffen, in der mit langen Assoziationsfasern zusammen sehr verschiedene absteigende Bahnen — in individuell schwankender Menge zerstreut auch Pyramidenfasern — verlaufen. Aus diesen Gründen sehen wir also die Frage der Lichtung des Vorderseitenstrangbündels einstweilen als ungeklärt an. Vielleicht könnten hier die reinen nucleären Amyotrophien eine Klärung herbeiführen, ob es sich hier nicht eventuell um absteigende (extrapyramidale?) Fasern handelt.

In jüngster Zeit scheinen verschiedene Angaben dafür zu sprechen, daß auch die extrapyramidalen Ganglien sich am Prozesse beteiligen können; über definitive anatomische Ergebnisse verfügen wir jedoch noch kaum (s. das im Zusammenhang mit dem *Boldts*chen Falle Gesagte). Dasselbe gilt für die im Verlauf der amyotrophischen Lateralsklerose beobachteten psychischen Störungen (*van Bogaert* 1925).

Ad 2. Was die Natur des Prozesses angeht, so stehen zwei Hauptrichtungen einander gegenüber: die toxisch-infektiöse und die rein degenerative Auffassung. Die Annahme der entzündlichen Genese stammt von *Marburg*, ihre neueren Vertreter sind *Alajouanine* (1925), *Matzdorff* (1925), *Poussepp* und *Rives* (1925), *Foix* und *Chavany* (1925), *Nakamura* (1927). *Matzdorff* und noch mehr *Nakamura* betrachten die amyotrophische Lateralsklerose, nachdem sie bei ihr eine infektiöse Ätiologie annehmen, als eine in die Gruppe der Poliomyelitiden gehörige Erkrankung. Mit dieser infektiösen Genese hat sich jüngst *v. Lehoczky* (1930) ausführlich beschäftigt und aus diesem Grunde erübrigt sich wohl unsererseits auf die Frage näher einzugehen. *v. Lehoczky* hat an seinem Fall, ein amyotrophischer Lateralsklerose entsprechender anatomischer Befund plus Meningitis tuberculosa mit diffusen Veränderungen des Zentralnervensystems, in bemerkenswerter Weise dargetan, wie bei einer amyotrophischen Lateralsklerose die das Wesen des Prozesses betreffenden Veränderungen von den nur akzidentellen getrennt werden können und sollen. In unseren eigenen Fällen fanden wir keinerlei entzündliche Erscheinungen vor. Deutlichere Infiltrate sahen wir besonders beim Falle 2, und zwar im Rückenmark und in der Medulla oblongata, von diesen Infiltraten hat es sich jedoch bei der Prüfung mit Immersionsobjektiv und besonders bei der Scharlachfärbung herausgestellt, daß es sich um perivaskuläre Fettkörnchenzellen handelt, die folglich keinen primären Entzündungsvorgang, sondern nur Abbau und Transport bedeuten (s. Abb. 1). Derartige Körnchenzellmassen, besonders wenn sie in den adventitiellen Spalten eng aneinandergepreßt liegen, können an Alkoholpräparaten leicht den Eindruck von entzündlichen Infiltraten erwecken. An derartige Elemente ist auch bei *Büscher* zu denken: „Die Gefäßinfiltrationen zeigen sich fast ausschließlich in den Kerngebieten, wo degenerative Veränderungen des Parenchyms sich nachweisen lassen und vornehmlich in den Pyramiden.“ *G. Noto* mißt den im Gebiete der Pyramidenbahn zu findenden „focoli di rarefazione“ wesentlichere Bedeutung bei, die nach ihm mit denjenigen bei der Anaemia perniciosa gefundenen völlig identisch sind. Aus diesen Gründen steht er wohl in der Frage der Pathogenese auf den Standpunkt der toxischen Genese. Hier sei erwähnt, daß *Miura* (1903), der ebenfalls ein Anhänger der toxischen Ätiologie ist, darin einen Beweis für die Verbreitung der Toxine auf dem Wege der Blutbahn erblickt, daß er die massenhaftesten Marchi-Schollenanhäufungen — in völlig verständlicher Weise — in den perivaskulären Räumen beobachten konnte.

Die entzündliche Genese wird heute von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt. Nach *Probst* (1903) „kann man die Gefäßveränderungen nicht als Ursache bezeichnen. *Reuter* (1931) bezeichnet jüngst den pathohistologischen Prozeß als rein degenerativ. Er sagt: „Die Reaktion der Glia und die Ganglienzelldegenerationen beherrschen das histo-patho-

logische Bild so weitgehend, daß, um mit *Schaffer* zu sprechen, von einem ektodermogenen oder ektodermotropen Prozeß gesprochen werden kann; d. h. die amyotrophische Lateralsklerose entweder als heredo-degenerative Systemerkrankung anzusehen ist oder auf einer Degeneration des motorischen Systems bei Einwirkung eines toxischen Agens beruht“. Gerade bei diesem Punkte müssen wir unseres Erachtens in die Analyse des histopathologischen Bildes tiefer eindringen. *Lehoczky* erörtert die Frage, ob das histopathologische Bild als exogen oder als endogen anzusehen ist; wir selbst betrachten den rein degenerativen

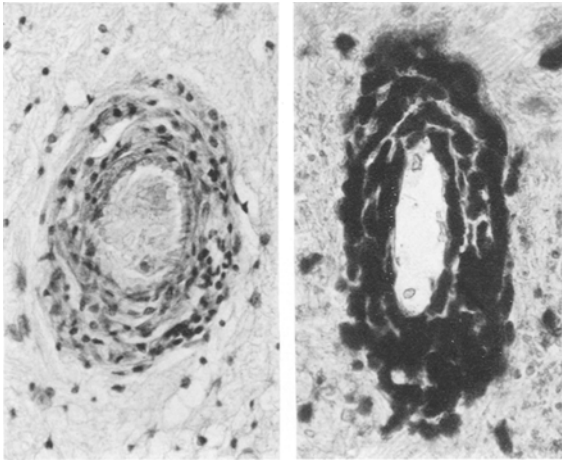


Abb. 1. Nisslbild (a) und Scharlachbild (b) aus dem Gebiete der degenerierten Seitenpyramidenbahn. Perivaskuläre gliogene Gitter- bzw. Körnchenzellen, die am Nisslbild den Eindruck eines kleinzelligen Infiltrates erwecken, während am Scharlachbild ihre wahre Natur deutlich zum Ausdruck kommt. Fall 2.

Charakter der Veränderungen als bewiesen und möchten nun — vielleicht etwas konkreter — die Frage aufwerfen: *welcher der beiden — ektodermotropen bzw. ektodermogenen — Charakterzüge ist aus dem anatomischen Bilde herauszulesen?*

Schaffer teilt in der letzten Fassung seiner Lehre ¹ die abiogenetischen also primär-endogenen Prozesse des Zentralnervensystems in zwei große Gruppen ein: 1. Die „diffuse Form“, bei der die Gesamtheit der neuronalen Elemente des Nervensystems erkrankt: „ubiquitäre Ganglienzellabiotrophie“; der Vertreter dieser Gruppe ist die familiäre Idiotie. 2. Die „systematische Form“ oder „Systemabiotrophien“, bei welchen ausschließlich gewisse Neuronensysteme erkranken. Für diese sind außer der Keimblattwahl (Ektodermogenie) noch die Segment- und Systemwahl charakteristisch, d. h. die „Faktorentrias“, von welcher bei der ersten

¹ Revision in der Pathohistologie und Pathogenese der infantil-amaurotischen Idiotie. Arch. f. Psychiatr. 96 (1931).

Gruppe in dieser Form selbstverständlich nicht gesprochen werden kann. Diese Trias ist auf Grund des strukturellen Aufbaues des Zentralnervensystems von vornherein zu erwarten, nachdem die Neuronensysteme als exklusive Ektodermalgebilde segmentär und systematisch aufgebaut sind. Aus diesem Grunde betont *Schaffer*, daß die systematischen ektodermogenen Erkrankungen gerade durch „gewisse Momente aus der Entwicklung des Zentralnervensystems“ zu solchen gestempelt werden; diese Erkrankungen sind rein ektodermal gezeichnet, mit Ausschluß jeglicher primär-aktiver Veränderung seitens der mesodermalen Elemente. Die amyotrophische Lateralsklerose gehorcht in ihrer pathohistologischen Zeichnung genauest der „Systemabiotrophie“ von *Schaffer*, denn wie wir an der Hand unserer zu schildernden zwei Fälle zeigen können, ist bei diesen die „Faktorentrias“ ebenfalls deutlich verwirklicht.

Reuter hält *Schaffer* entgegen, daß, nach den Ansichten von *Jakob* und *Spielmeyer*, man allein aus dem anatomischen Bilde keine Schlüsse betreffs der Ätiologie eines degenerativen Prozesses zu ziehen vermag. Vor der eingehenderen Analyse des anatomischen Bildes der amyotrophischen Lateralsklerose möchten wir uns mit diesen prinzipiellen pathologischen Problemen beschäftigen. Nach *Jakob* „gibt es zweifellos auf toxisch-infektiöse Ursachen basierende, exogene Prozesse, die unter Umständen eine reine *Schaffersche* Trias anatomisch bieten können.“ Er führt den Alkoholismus, die Diphtherieintoxikation, die postencephalitischen Nigra-Läsionen, die durch CO-Vergiftung verursachten Pallidumnekrosen als exogenbedingte systematische Erkrankungen an, wie auch die Paralysis agitans und die *Picksche* lobäre Atrophie, die ebenfalls in die Gruppe der heredodegenerativen Krankheitsprozesse im Sinne *Schaffers* einzureihen wären, obwohl dies durch klinisch-genealogische Daten nicht ausreichend genug gestützt wird. Die Einwände *Jakobs* können wir nicht als berechtigt ansehen. Die Veränderungen des Zentralnervensystems bei Alkoholismus zeigen tatsächlich oft auffallende Lokalisation: scheinbar systematischen *Purkinje*-Zellausfall, die intensive Läsion der Gegend um den Aquädukt herum, die auffallende Affinität zu den vegetativen Zentren usw. Wie wenig man indessen von einer der dreifachen Elektivität entsprechenden Systemerkrankung sprechen kann, geht aus der unlängst erschienenen eingehenden Darstellung *Neubürgers* (1931) hervor. Beim Chorea-Falle *Globus'* (1923), aufgetreten nach einer überstandenen Diphtherie, fand sich auf das Striatum lokalisierte schwere Parenchymdegeneration, gleichfalls trat aber lebhaft mesodermale Reaktion in Erscheinung (Meningitis, Blutungen) und der Prozeß beschränkte sich keineswegs auf die kleinen Striatumzellen. Der pseudosystematische Charakter der encephalitischen Nigradegeneration kann ebenfalls kaum bezweifelt werden. Wie auch *Környey* (1931) hervorhebt: „An der Nigra-veränderung sind sowohl die ekto- wie die mesodermalen Gebilde

beteiligt Die Nigraveränderung hat . . . einen Systemcharakter. Daß es sich hier nicht um eine systematische Erkrankung handelt, zeigen a) die Genese der S.n.-Erkrankung, welche eine Degeneration bei einem entzündlichen Prozeß darstellt, b) die herdartig verteilten sonstigen Läsionen.“ Bezüglich der durch CO-Vergiftung verursachten Pallidumnekrose können wir mit *Schaffer* hervorheben, daß dieselbe eine Totalnekrose ist, durch welche die Elemente des Nervengewebes ohne Wahl zugrunde gehen. Wir können vielleicht noch hinzufügen, daß die Nekrose nicht immer auf das Pallidum lokalisiert bleibt, sondern sie kann auch das Putamen in Mitleidenschaft ziehen. Wir erkennen dagegen das Bestehen der *Schafferschen* Trias bei der genuinen Paralysis agitans und besonders bei der *Pickschen* Atrophie an. Dies spricht jedoch unseres Erachtens eher für als gegen die *Schafferschen* Gedankengänge. In neuerer Zeit begegnen wir nämlich klinisch-genealogischen Angaben betreffs der heredodegenerativen Genese beider letzterwähnten Erkrankungen (*Grünthal* 1931, *Benedek-Csörsz* 1923, *Willige* 1911, *Kückens* 1925, *Lundborg* 1913, *Lewy* 1922).

Die Heredodegenerationslehre *Schaffers* ist in jüngster Zeit von *Ph. Schwartz* und *Cohn* (1930) sehr scharf und in einer nicht ganz verständlichen Weise angegriffen worden. Verff. kommen auf Grund ihrer Untersuchungen über die anatomische Lokalisation von traumatisch-toxisch infektiösen Erkrankungen zu dem Schluß, daß im Zentralnervensystem topistische Einheiten anzunehmen sind, deren elektive Erkrankung nicht an die chemischen Eigenschaften des Parenchyms, sondern an die Eigenschaften des Gefäßnetzes der betreffenden topistischen Einheit gebunden ist. Die spezifischen Capillaren mit der spezifischen, nervösen Struktur zusammen verleihen der betreffenden topistischen Einheit jene Eigenschaften, welche sich auf verschiedene Einwirkungen in der Elektrizität der Veränderungen kundgibt. Die Bedeutung der *Schwartz-Cohnschen* Untersuchungen wollen wir durchaus nicht unterschätzen; wir erblicken in ihnen betreffs der Struktur und der Reaktionsweisen des Zentralnervensystems sehr interessante und wertvolle Beobachtungen. Doch halten wir gerade die gegen die *Schafferschen* Lehren angeführten „Bemerkungen“ als unbegründet und wohl auch im Grunde verfehlt; daher ist es zu bedauern, daß diese von anderen Autoren als Argumente gegen *Schaffers* Auffassung angeführt werden. Nach ihnen sind die *Schafferschen* anatomischen Kriterien nicht geeignet, die Ätiologie eines Prozesses zu bestimmen, denn sie konnten eine Reihe Fälle beobachten, „die durch symmetrische Ausdehnung der anatomischen Veränderungen, weiterhin durch genaueste Elektivität der Ausdehnung auf bestimmte topistische Einheiten, ausgezeichnet waren und bei welchen als Ursachen der Erkrankung sehr verschiedenartige Schädlichkeiten gefunden wurden: traumatische Schädigungen, Infektionen, Vergiftungen“. Wenn wir von der Ungenauigkeit der *Schwartz-Cohnschen* Bezeichnungen, welche darin

zum Ausdruck kommt, daß Verff. wiederholt von „genauest elektiven“ und „isolierten“ Erkrankungen sprechen, ihre Abbildungen aber dies nicht demonstrieren, auch absehen wollen, bleibt noch immer der prinzipielle Unterschied in dem völlig andersartigen Gebrauch der Begriffe übrig. *Schaffer* spricht von Neuronensystemen und von ihrer elektiven Erkrankung. In den Fällen von *Schwartz* und *Cohn* handelt es sich dagegen *nicht* um Neuronensysteme, in den auf jeden Fall merkwürdig lokalisierten und zuweilen ziemlich circumscribten Läsionen spielen nach den Autoren bestimmte „topistische Einheiten“ eine Rolle, die jedoch mit den *Schafferschen* Systemen gar nichts Gemeinsames haben! Wenn auch *Schwartz* und *Cohn* die „genaueste Elektivität der Ausdehnung auf bestimmte topistische Einheiten“ hervorheben, so kann dies die *Schafferschen* Prinzipien weder pro noch contra berühren, aus dem einfachen Grunde, weil *die beiden Auffassungen sich auf zwei völlig verschiedene Kategorien von pathohistologischen Vorgängen*, bei *Schaffer* auf rein endogene, primär degenerativ bedingte, echt segmentär-systematische, bei *Schwartz-Cohn* auf rein exogene, sekundär-gefäßbedingte, topisch-lokale Prozesse beziehen.

Kehren wir nach dieser kleinen Exkursion zum Problem der amyotrophischen Lateralsklerose zurück. Die Exkursion war notwendig, um die Stabilität der *Schafferschen* Lehren zu zeigen und entgegen den verschiedenen Einwänden zu beweisen, daß man aus den *Schafferschen* anatomischen Merkmalen doch imstande ist ätiologische Folgerungen zu ziehen. Für die amyotrophische Lateralsklerose ist dies aus dem Grunde wichtig, weil der systematische Charakter von vielen angenommen wird — ja von *Kino* wird z. B. das Leiden als das Paradigma der dreifachen Elektivität dahingestellt — ohne daß gleichzeitig die heredodegenerative Ätiologie anerkannt wäre. Wir glauben daher, daß wir auf Grund obiger Erörterungen *mit der Feststellung des Systemcharakters der amyotrophischen Lateralsklerose im Schafferschen Sinne, gleichzeitig ihre heredodegenerative Ätiologie von anatomischer Seite her rechtfertigen konnten.*

Indem wir auf den die anatomischen Veränderungen besprechenden Punkt 1. verweisen, fassen wir den *Systemcharakter der amyotrophischen Lateralsklerose* in folgendem zusammen: Es erkrankten die motorische Rinde, insbesondere die III. und V. Schicht, mit der von hier ausgehenden Pyramidenbahn und den commissuralen Fasern zusammen, alle übrigen Stellen der Großhirnrinde sind intakt; weiterhin das periphere motorische Neuronsystem, und zwar in den spinalen und pontobulbaren Segmenten mit wechselnder Intensität. Zu dieser cortico-nucleär-nucleomuskulären Degeneration gesellt sich anscheinend die Entartung von gewissen extrapyramidalen efferenten Systemen, wie das hintere Längsbündel und die tectospinale Bahn. Zusammenfassend können wir also sagen, daß die amyotrophische Lateralsklerose „*eine primäre Erkrankung der motorischen Leitungsbahnen*“ (*Probst*) ist. Die

heute noch nicht genau definierbare Beteiligung des Vorderseitenstranges betrifft das Wesen der systematischen Degeneration nicht. Auch *Fünfgeld* meint, daß „das geringfügige Betroffensein anderer Strangsysteme kann dagegen nicht ins Feld geführt werden.“ Zur Demonstration dieser *strengen Systemelektivität* möchten wir nur einige Momente herausgreifen: *die scharfe Abgrenzbarkeit des Rindenprozesses zur Nachbarschaft, insbesondere zur hinteren Zentralwindung zu; die völlige Intaktheit des Rolleschen und des dorsalen Vaguskernes gegenüber des eng zusammenliegenden und stark lädierten Hypoglossuskernes; die Intaktheit der Sympathicuszellen im Seitenhorn, verglichen mit den unmittelbar benachbarten radikulären Neuronen; die elektive, nur den vom Darkschewitschischen Kerne absteigenden langen efferenten Fasern betreffende Degeneration des hinteren Längsbündels.* Unser Fall 1 beleuchtet diese strenge Systematik noch von einer interessanten Seite, die gleichzeitig als eine Antwort auf gewisse Einwände *Reuters* dienen soll. *Reuter* führt als ein Argument gegen die heredodegenerative Natur in einem seiner Fälle gefundene asymmetrische Pyramidendegeneration an. Tatsächlich wird die bilaterale Symmetrie von *Schaffer* als ein Charakteristikum der heredodegenerativen Erkrankungen bezeichnet. Daß jedoch durch eine gewisse Asymmetrie der systematische Charakter gelegentlich noch deutlicher hervortreten kann, ist an unserem Fall 1 schön zu demonstrieren. Klinisch bestand neben nur angedeuteten Pyramidensymptomen eine stark ausgeprägte Amyotrophie, und zwar auf den ganzen Körper verbreitet, rechts stärker als links; betreffs der Verteilung dieser Amyotrophie waren in den kleinen Handmuskeln schwerste Läsionen, in den unteren Extremitäten dagegen nur mäßige, zu finden. Anatomisch wies die Läsion des zentralen und des peripherischen Neurons merkwürdige Korrespondenz auf. Vom motorischen Trigeminuskern hinunter bis zum lumbosakralen Motorium war die rechte Seite überall etwas stärker befallen als die linke; dasselbe Verhalten wies auch die Pyramidenbahn auf. *Die Zentralrinde war dementsprechend links stärker lädiert, als rechts.* Die Korrespondenz ging noch weiter: im Rückenmark fanden sich die maximalen Degenerationen in den den kleinen Handmuskeln entsprechenden Segmenten C4—Th1, in der motorischen Rinde ebenfalls in der dem Hand- und Fingerzentrum entsprechenden Region V von *Economo*. *Die an sich asymmetrische, jedoch in diesem Umfange korrespondierende Seitenwahl der beiderseitigen zentralen und peripherischen Systeme besagt unseres Erachtens vielleicht noch mehr, als eine einfache bilaterale Symmetrie.* Dabei ist sie auch insofern interessant, als die Degeneration des zentralen und des peripherischen Neurons bei der amyotrophischen Lateralsklerose im allgemeinen voneinander unabhängig (koordiniert) zu verlaufen pflegt. Bei dieser streng segmentär-systematischen Degeneration der cortico-nucleären motorischen Systeme als *Positivum* ist sehr bezeichnend das Freibleiben des Bindegewebe-Gefäßapparates als *Negativum*.

Ad 3. In den vorhergehenden Ausführungen konnten wir den primär-systematischen Charakter der amyotrophischen Lateralsklerose feststellen und möchten nun kurz besprechen, wohin denn *der Beginn des Prozesses*

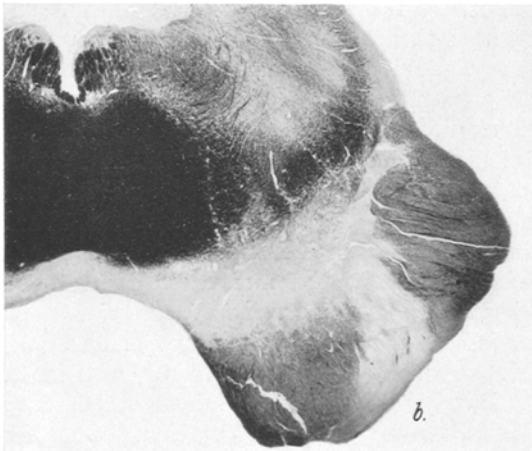
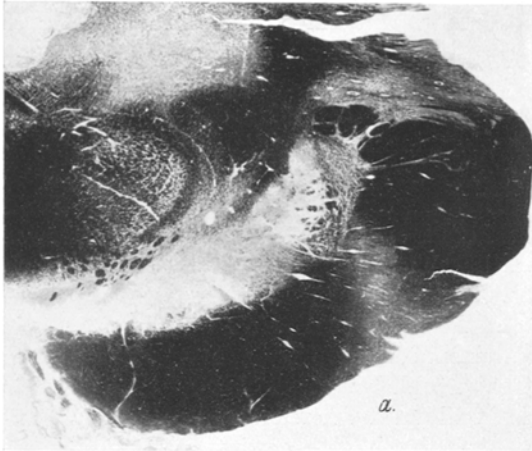


Abb. 2. a) Pyramidendegeneration der amyotrophischen Lateralsklerose. b) Pyramidendegeneration als Folge eines subcorticalen Blutungsherd. Die Form des Degenerationsfeldes in beiden Fällen identisch.

mit gewisser Wahrscheinlichkeit zu verlegen ist. Der hierhergehörenden Ansichten sind wieder vielerlei. *Leyden*, *Mingazzini*, *Pardo*, *Oppenheim* halten die Erkrankung der Vorderhornganglienzellen für das Primäre und die Degeneration des corticospinalen Neurons für das Sekundäre. Nach *Brissaud*, *Hoche*, *Bertrand* und *van Bogaert* handelt es sich nicht um die primäre Affektion des Pyramidensystems, sondern um diejenige der kurzen funikulären Neuronen. Diese Auffassung ist neuerdings von *Bertrand* und *van Bogaert* (1925) ausführlich erörtert worden. Verff. gehen davon aus, daß die Pyramidenbahn allem Anschein nach nicht direkt mit dem nucleomotorischen System verbunden ist, sondern durch zwischengeschaltete Elemente. Das Primäre ist nach dieser Auffassung die

Erkrankung dieser Elemente, so daß die amyotrophische Lateralsklerose «*affection dégénérative transsynaptique dépendant d'une atteinte primitive de la substance grise trunco-spinale et ultérieurement de toute la voie motrice*» ist. Das in den Pedunkeln durch die Pyramidendegeneration dargestellte dreieckige Feld entspricht nach *Bertrand* und *van Bogaert* nicht der Form einer absteigenden Pyramiden-

degeneration cerebralen Ursprungs. Diesen Einwand müssen wir zurückweisen; einerseits wissen wir aus den *Marchi*-Untersuchungen *Probsts* und anderer, daß die Form des degenerierten Feldes in den verschiedenen Niveaus variieren kann, genau so wie die Form der Pyramidendegeneration herdförmigen Ursprungs; andererseits ist an *Weigert*-Bildern gut zu sehen, daß in dem entsprechenden Niveau auch die absteigende Entartung (nach subcorticaler Blutung) völlig ähnliches dreieckiges Feld einnehmen kann, mit seiner Spitze seitlich ins Gebiet der Fasc. pontini lat. eindringend (Abb. 2). Wir können noch hinzufügen, daß sowohl im Verlaufe der Pyramidenbahn wie auch in der Ausbreitung der Veränderungen in der vorderen Zentralwindung bei amyotrophischer Lateralsklerose individuelle Varietäten möglich sind. *Schlesinger* verlegt den Ausgangspunkt des Prozesses in die Artikulation der beiden Neurone. Von der Mehrzahl der Autoren wird sowohl die Affektion des cortico-nucleären wie auch des nucleomotorischen Systems als primär und als voneinander unabhängig betrachtet, so von *Probst*, *Goldscheider*, *Marinesco*, *Montanaro*, *Schröder*, *Schaffer*, *Fünfgeld*, *Ottonello*, *Lehoczky-Schaffer*, *Hechst*, *Montanaro-López* u. a. Der Umstand, daß die amyotrophische Lateralsklerose teils zu der spastischen Heredodegeneration, teils zu der reinen Amyotrophie Übergänge zeigen kann, weist darauf hin, daß die Erkrankung beider Neurone voneinander unabhängig geschieht. Dasselbe beweist auch der häufige Befund, daß das Maximum der Läsion in den cervico-dorsalen Rückenmarkssegmenten zu finden ist, während im Cortex das Fußzentrum die schwersten Veränderungen erkennen läßt. Meinungsverschiedenheiten gibt es auch innerhalb dieser von uns geteilten Ansicht insofern, als *Marinesco*, *Schröder*, *Ottonello* die Affektionsstelle des zentralen Neurons nicht in die Ursprungszelle, sondern in die Pyramidenbahn verlegen. Nach den Beobachtungen *Schröders* (1914) können erstens nach einer vor längerer Zeit erfolgten Unterbrechung der Pyramidenbahn in der Zentralrinde zu denjenigen der amyotrophischen Lateralsklerose ganz ähnliche Veränderungen zustande kommen, andererseits entspricht die Pyramidendegeneration der amyotrophischen Lateralsklerose nicht einer einfachen sekundären Degeneration. Auf dieser Grundlage denkt er, „daß die Hirnrindenveränderungen bei amyotrophischer Lateralsklerose sekundärer Natur (durch die Pyramidenbahn-Degeneration bedingt), nicht primärer Natur sind“. *Schröder* hebt noch die merkwürdige Tatsache hervor, daß bei der amyotrophischen Lateralsklerose — obwohl die Degeneration mit der *Marchi*-Methode bis zur Rinde zu verfolgen ist — diese „an Markscheidenpräparaten betrachtet, nach oben zu in der Brücke oder im Hirnschenkelfuß halt macht“. Dieser Feststellung *Schröders* schließen wir uns im wesentlichen an, doch möchten wir bemerken, daß sie nur cum grano salis genommen werden kann. Bei *Probst* (Fall 2), *Ottonello* (caso 8) und *Hechst* war nämlich an Markscheidenbildern die Lichtung der Pyramiden-

bahn auch über die innere Kapsel hinaus zu verfolgen; bei unserem Fall 2 wies die Marksubstanz der C. a. in ihrer caudalen Hälfte ange deutete Lichtung auf. Immerhin ist die erhebliche Resistenz der proximalen Pyramidenbahnteilen an *Weigert*-Bildern eine auffallende Tatsache und eine weiter zu klärende Frage des histopathologischen Bildes der amyotrophischen Lateralsklerose. Nach *Marinesco* (1900, 1925) besteht die Degeneration des zentralen Neurons in einem krankhaften hydrolytischen Prozesse der Pyramidenfasern, welche aufsteigend zur Atrophie bzw. Ausfall der *Betz*schen Riesenzellen führt. *Probst* (1903) betrachtet *Marinesco* und *Schröder* gegenüber die Erkrankung der motorischen Rinde mit Bestimmtheit als die Ursache der Pyramiden degeneration. „Die Pyramidenbahndegeneration ist sowohl bei progressiver Paralyse, wie bei amyotrophischer Lateralsklerose von Erkrankung der motorischen Hirnrinde abhängig Die nachgewiesene Balken degeneration unterstützt diese Ansicht in erheblicher Weise.“ Selbst die Tatsache, daß die einzelnen Rindenzentren (Gesicht, Hand, Arm, Bein) sich verschiedenartig verhalten, macht die Lokalisation des Beginns in die Ursprungszellen der Pyramidenbahn wahrscheinlich. Die Differenz zwischen beiden Auffassungen (primäre Zelldegeneration — primäre Faserdegeneration) betrifft übrigens das Prinzip der Neuronendegeneration nicht. Das wesentliche Moment besteht nämlich unserer Ansicht nach in einer primären progressiven Degeneration des Pyramidenneurons, welche auf abiogenetischer Grundlage, also infolge einer im Neuron selbst enthaltenen Ursache, beginnt; deshalb können wir der Frage, die sich mit der Stelle des Neurons befaßt, an welcher der mit unseren morphologischen Mitteln faßbare Prozeß beginnt, nur eine untergeordnete Bedeutung beimessen.

Nach Besprechung der klinisch-heredobiologischen und anatomischen Fragestellungen möchten wir kurz die *serologische* Seite des Prozesses erörtern. Der Liquor der an amyotrophischer Lateralsklerose leidenden Patienten ist gewöhnlich völlig normal, insbesondere fehlen in ihm auf eine toxisch-infektiöse Erkrankung hinweisende Abweichungen. Die Impfversuche (*Alajouanine*, *Poussepp-Rives*, *Launay*) verlaufen ebenfalls völlig negativ. Nicht selten ist der Albumingehalt minimal erhöht, was wir jedoch auch bei jedem nicht entzündlichen degenerativen Prozeß des Zentralnervensystems anzutreffen pflegen. Außer diesen negativen Befunden halten wir auch die Permeabilitätsuntersuchungen *F. K. Walters* für wichtig. *Walter* (1925) hat mit der von ihm ausgearbeiteten Brommethode die Permeabilität der Meningen bzw. der Barriere bei verschiedenen Nervenkrankheiten untersucht. Sein Index wird durch den Quotient zwischen der Bromkonzentration des Blutes und der des Liquors dargestellt, welcher normaler Weise 2,90—3,30 ausmacht; über diesem Wert spricht er von herabgesetzter, unter diesem von erhöhter Permeabilität. Nach *F. K. Walter* sind von dem Permeabilitätsindex

bis zu einem gewissen Grade ätiologische Schlüsse zu ziehen. So ist die Permeabilität bei akuten und chronischen Entzündungen erhöht; in zwei Fällen von Heredoataxie (*Friedreich*) und in zwei Fällen von amyotrophischer Lateralsklerose fand er dagegen normale Werte. Bezüglich der amyotrophischen Lateralsklerose hält er es für „sehr unwahrscheinlich, daß hier ein im Körper vorhandenes Toxin die Barriere passierend auf das Zentralnervensystem einwirkt und so als kausaler Faktor in Frage kommt Wir werden also die *causa morbi* innerhalb der Barriere d. h. der Meningen, zu suchen haben.“ *Walter* bemerkt noch, daß die Permeabilitätsmethode die Frage der Ätiologie nicht entscheiden, sondern ihrer Lösung nur näherbringen will.

Wir glauben, daß die bisher ausführlich erörterten klinisch-heredobiologischen, wie auch pathologisch-anatomischen und endlich serologischen Feststellungen uns für die Annahme einer endogen-systematischen Natur der amyotrophischen Lateralsklerose eine genügend fundierte Grundlage gewährleisten. Andererseits stehen wir in der Frage der toxischen Genese auch heute noch auf dem von *Probst* vertretenen Standpunkt, der sagt: „Sichere Anhaltspunkte für eine toxische Erkrankung fehlen uns aber derzeit und auch die Zellveränderungen sehen durchaus nicht so aus wie bei toxischen Schädlichkeiten“. Zu dieser Annahme neigt auch *Marinesco*: „à notre avis donc, la sclérose latérale amyotrophique n'est pas un syndrome banal, mais une entité morbide d'un genre spécial qui se rapproche, dans une certaine mesure, des maladies familiales.“ Die Anhänger der endogen-systematischen Auffassung sind: *Schaffer* (1926), *Fünfgeld* (1927), *Ottonello* (1929), *Lehoczky-Schaffer* (1930), *Hechst* (1931), *Braunmühl* (1931), *Montanaro-López* (1931). Zur Erklärung der Tatsache, daß die amyotrophische Lateralsklerose der Erwachsenen, abgesehen von Ausnahmefällen, keine Heredofamiliarität aufzuweisen pflegt, möchten wir mit *Schaffer* annehmen, „daß wir den Kreis der echt endogenen, d. h. idiotypisch bedingten segmentär-systematischen Krankheiten weiter fassen müssen, in welchen dann außer den familiären noch die afamiliären Formen der anatomisch ektodermogenen Krankheiten gehören“. Freilich können wir nicht sagen, welche Mechanismen es ermöglichen, daß endogene Erkrankungen afamiliär auftreten können; somit bleibt die amyotrophische Lateralsklerose heredobiologisch auch weiterhin ein ungelöstes Problem.

Von den bisher besprochenen amyotrophischen Lateralsklerose-Formen, als *idiotypisch* bedingten Phänotypen, sind die verschiedenen *paratypisch* entstandenen amyotrophischen Lateralsklerose-Nachahmungen scharf abzutrennen. Solche sind die symptomatischen amyotrophischen Lateralsklerosen bei Sclerosis multiplex (*Richter*), Syringomyelie (*Elzholz*, *Bouchaud*, *Marie-Chatelin*), Encephalitis lethargica (*Wimmer*, *Fromant*, *De Nicoló*, *Környey*, *Ornsten*), Poliomyelitis chronica (*Jumentié-Senlis*, *Statoverov-Senderov*, *Aleksandrovsky*) und haupt-

sächlich die luische Form der amyotrophischen Lateralsklerose (*Dana, Lévi, H. Kaiser*).

Endlich noch einige Worte über die ätiologische Bedeutung des Traumas. In der Literatur finden wir das Trauma nicht selten erwähnt [*Goldberg* (1898), *Hauck* (1899), *Ottendorf* (1902), *Giese* (1904), *Pagenstecher* (1905), *Ricca* (1908), *Tetzner* (1907), *Ladame* (1910), *K. Mendel* (1913), *Divry* (1929), *Gerber* (1930), usw.]. Ein Teil der Autoren erblickt ein wesentliches ätiologisches Moment in dem Trauma (neuerdings *Gerber*), andere messen ihm eher nur eine auslösende Rolle bei. Wir selbst schließen uns der Auffassung *Divrys* an und glauben, daß das Trauma in der Entwicklung des klinischen Bildes tatsächlich irgendeine Rolle haben kann; diese kann aber nur in einer Auslösung bzw. Beschleunigung des durch den endogenen Faktor bedingten und aller Wahrscheinlichkeit auch sonst auftretenden, krankhaften Prozesses bestehen.

Eigene Fälle.

Fall 1. M. T., 64 Jahre alt, Plätterin, aufgenommen am 6. 5. 31. Großeltern an unbekannter Krankheit, Mutter an Gebärmutterkrebs verstorben. Zwei lebende Brüder, 67 und 63 Jahre alt, diese sind abgesehen von „rheumatischen“ Schmerzen in den Schultern beschwerdefrei, insbesondere sind bei ihnen keine Muskelatrophien vorhanden. Beim Bruder eine überzählige Brustwarze rechts. Ähnliche Erkrankung wie bei Patientin ist in der Familie nicht vorgekommen. Bei Patientin sind die ersten Erscheinungen vor 2 Jahren aufgetreten: im ganzen Körper, doch besonders in den Armen begann sie schwächer zu werden, allmählich wurde sie arbeitsunfähig. Seit einem Jahr hat sich die Sprache stark verschlechtert. Das Schlucken auch erschwert, sie verschluckt sich öfter. Wasserlassen und Stuhlabgang in Ordnung. 40 kg Abmagerung.

Befund. 167 cm hoch, 57 kg Körpergewicht, stark abgemagerte Patientin, Knochensystem o. B. Schädelumfang 56,5 cm, Schädel normal konfiguriert, am Kopf keine Klopfempfindlichkeit. Augenbewegungen frei, Pupillen mittelweit, gleichgroß, rund, reagieren auf Licht und Akkommodation prompt. In der Gesichtsmuskulatur besonders um die Lippen herum mäßige Parese, Backenaufblasen gelingt ihr nicht, Sulcus nasolabialis rechts mäßig verstrichen, Stirnrunzeln gelingt. Kau-muskeln minimal paretisch. Es gelingt ihr kaum die Zunge zu bewegen, diese weicht etwas nach rechts ab; die Zunge ist stark atrophisch, besonders rechts, wo sich tiefe Furchen bilden. Gaumensegel- und Pharynxmuskulatur wird nicht innerviert, Rachenreflex nicht auslösbar, Körperhaltung etwas nach vornübergebeugt, die Schulterblätter stehen vom Thorax ab, der Gang ist langsam, schwerfällig. Oberarm und Schultermuskulatur stark atrophisch, der Tonus in ihnen stark herabgesetzt. Der rechte Arm wird nur bis zur Horizontalen gehoben, der linke bedeutend höher. Die Atrophie ist am stärksten in der Thenar-, Hypothenar- und Interosseusmuskulatur, rechts mehr als links. Krallenstellung der Finger ebenfalls rechts mehr als links. Händedruck mit Dynamometer beiderseits kaum meßbar. An den unteren Extremitäten sind die Veränderungen weniger stark ausgeprägt, die Muskelkraft ist im wesentlichen erhalten, obwohl das rechte Bein etwas schwächer ist, auch ist das rechte Bein etwas atrophisch. Patellarreflexe beiderseits lebhaft, Patellarklonus und Achillesklonus nicht auslösbar. Achilles-, Triceps-, Biceps- und Radiusperiotreflexe beiderseits auslösbar. Bauchdeckenreflexe fehlen in allen Sextanten. Babinski links positiv, rechts angedeutet. In der Muskulatur des Rumpfes, Halses und der Extremitäten wie auch der Zunge und des

Kinns dauernde fascikuläre und fibrilläre Zuckungen. Die elektrische Untersuchung zeigt in der atrophischen Muskulatur Herabsetzung sowohl für den galvanischen wie auch faradischen Strom. Deutliche Entartungsreaktion nicht feststellbar. Sensibel-sensorisch keine Abweichungen. Keine vegetativen Störungen. Sprechen kann Patientin nicht, kann nur einige Laute von sich geben. Sie schluckt auch Flüssiges sehr schlecht. Innere Organe o. B. Augenhintergrund normal. Urin negativ. Wa.R., S.-G., M.T.R. im Blute negativ. Während des $\frac{1}{2}$ -jährigen klinischen Aufenthaltes progrediert der Zustand dauernd. Die Sprach- und Schluckunfähigkeit wird vollständig, Patientin muß durch die Sonde gefüttert werden. Die Differenz zwischen den Atrophien beider oberen Extremitäten verschwindet allmählich, auch werden in den Armmuskeln die fibrillären Zuckungen geringfügiger. An den unteren Extremitäten zeigte sich keine wesentliche Progredienz, die Differenz zwischen beiden Seiten blieb bestehen. Reflexe unverändert. Psychisch reagierte Patientin auf ihren Zustand ziemlich depressiv. Es zeigten sich bei ihr oft spatiches Weinen und Lachen. Infolge der Ernährungsschwierigkeiten trat allmählich Inanition ein. 29. 10. 31 Exitus infolge Bronchopneumonie (Abb. 3).

Diagnose: Sklerosis lateralis amyotrophica. Inanition. Paralysis cordis.

Sektion (Privatdozent Dr. Karoliny). Bronchopneumonia lobi inferioris pulmonis dextri. Bronchitis catarrhalis. Atrophia universalis. Atrophia linguae et musculorum manus. Pleuritis fibrinosa lobi inferioris lateris dextri. Degeneratio parenchymatosa myocardii. Hyperaemia organorum internorum. Emphysema vicarians pulmonum. Perimetritis et perihepatitis chronica fibrosa.

Nervensystem. Makroskopischer Befund. Gehirngewicht nach zweitägiger Formolfixierung 1515 g. Weiche Hirnhäute membranös, leicht abzuziehen, an den Windungen keine Atrophie. Beide Hemisphären sowohl an den medialen, wie auch an den lateralen Oberflächen reich gefurcht, die vordere Zentralwindung beiderseits stark geschlängelt. Keine erwähnenswerten Windungsanomalien. Von den Gehirnnerven sind die Hypoglossusfasern schon makroskopisch degeneriert. Rückenmarkshäute o. B. Das Rückenmark etwas reduziert, am Querschnitt keine Degeneration der Seitenstränge. Die unteren cervicalen Vorderwurzelfasern atrophisch.

Mikroskopischer Befund. Großhirnrinde. An van Gieson-Bildern fällt eine leichte fibröse Wandverdickung der kleinen Gefäße und stellenweise mäßige Erweiterung des perivaskulären Raumes auf. Keine infiltrativen Erscheinungen und keine wesentlicheren Gefäßwandveränderungen in den Meningen oder im Nervenparenchym.

Cytotektonische Untersuchung an Nissl-Bildern von folgenden *Economoschen* Rindenareae: 1, 2, 4, 5, 6—8, 9 beiderseits, 18, 21, 28, 31, 36 links, 60, 62, 64 beider-

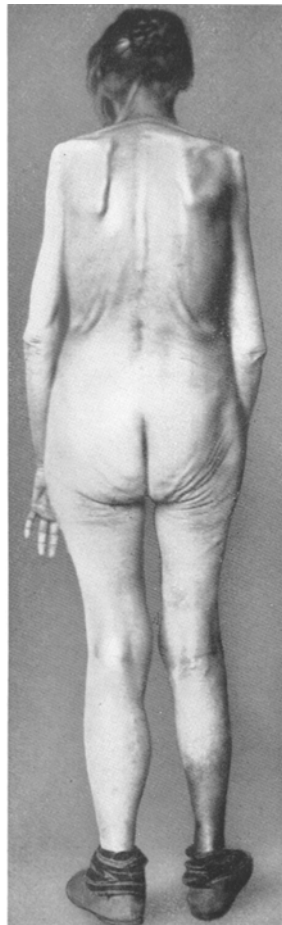


Abb. 3. Fall I. Bemerkenswert die schwere Atrophie der Schultermuskulatur und die Asymmetrie zwischen den unteren Extremitäten; die rechte leicht atrophisch, die linke fast normal.

seits, 69, 74, 76, 79, 86, 89, 107, 108 links. Schwere Veränderungen in der motorischen Rinde, die nach Seite und nach Zentren verschieden intensiv sind. Am schwersten

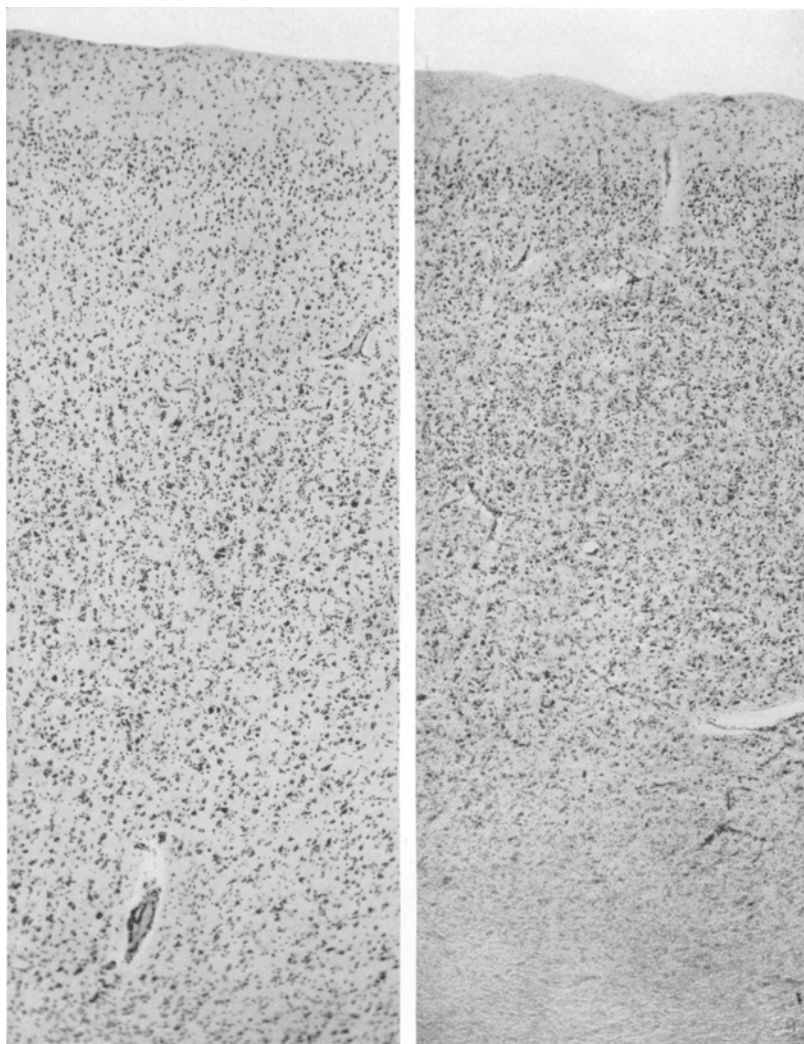


Abb. 4. Fall 1. Identische Stellen — hintere Windungswand nahe der Windungskante — der rechtsseitigen (a) und linksseitigen (b) Area 5 nach *Economo* (Hand-Fingerzentrum). Toluidin-Präparat, Schnittdicke $25\ \mu$, Vergr. 50mal. Beiderseits deutliche cytotektonische Störungen: Schwund der *Belz*schen Riesenzellen und starker Ausfall der Py-Zellen in der III. Schicht mit reaktiver Gliakernvermehrung. Die schwerere Affektion der linken Seite (b) kommt besonders in der stärkeren Verschmälerung der Rinde und der stärkeren Gliakernvermehrung zum Ausdruck (Intensitätsmaximum des Prozesses).

ist die Läsion in der Area 5 und wird zur Area 2 und 1 zu allmählich schwächer, die geringsten Veränderungen in Area 4. Die Area 9 (Gesichtszentrum ohne Riesen-

pyramiden) ebenfalls leicht befallen. Die Veränderungen im allgemeinen rechts schwächer ausgeprägt, so daß die Area 4 rechts schon praktisch normal ist.

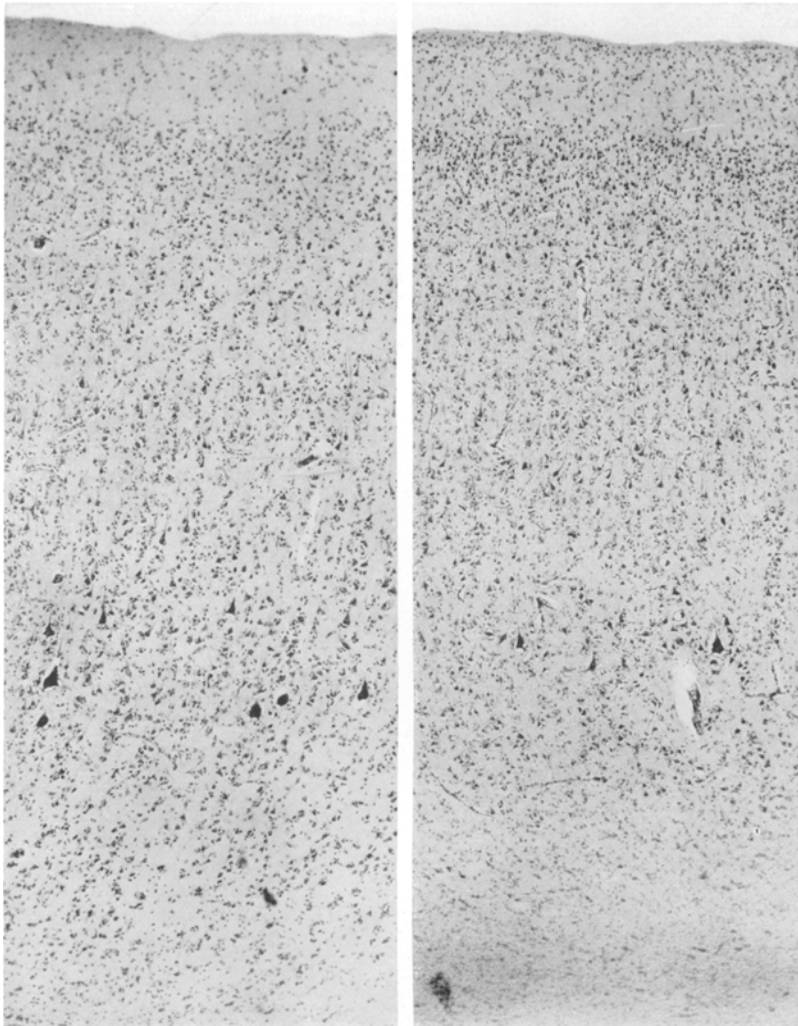


Abb. 5. Fall 1. Identische Rindenstellen — hintere Wand nahe der Windungskante — aus der rechtsseitigen (a) und linksseitigen (b) Area 4 nach *Economo* (Bein-Zentrum). Färbung und Vergrößerung wie bei Abb. 4. Im Gegensatz zu Area 5 sehen wir hier nur leichte Veränderungen mit erhaltener cytotecktonischer Struktur und mit relativer Verschontheit der *Betz*schen Zellen. Die Asymmetrie ist auch hier gut zu erkennen: die linksseitige Rinde (b) etwas verschmälert und zeigt einen mäßigen Ausfall in der Schicht III, die rechtsseitige (a) fast normal (Intensitätsminimum des Prozesses).

In der Area 5 links (Fingerzentrum nach *F. Krause* und *Foerster*) ist der Prozeß sehr schwer. Die Rinde in toto verschmälert. Die schweren Veränderungen beginnen

genau in der Tiefe der *Rolandoschen* Furche und enden an der Kuppe der Ca. Die hier beginnende *Frontalis agranularis* ist wohl auch nicht völlig normal, doch ist die Intensitätsänderung des Prozesses an der fronto-zentralen Grenze ziemlich scharf. Am auffallendsten ist der *fast völlige Schwund der Betzschen Zellen*, so daß an sechs Schnitten insgesamt nur 5 Zellen zu zählen waren. Die übriggebliebenen Riesenzellen zeigen Pigmentatrophie. Ziemlich stark sind auch die großen Pyramiden der III. Schicht ausgefallen; in dieser Schicht sind in großer Zahl geschrumpfte, deformierte, pyknotische Zellen, wie auch Zellschattenbildungen. Neuronophagische Erscheinungen nicht selten. Die II. und VI. Schichten sind verschont, obwohl in letzterer ziemlich viel blaß gefärbte Zellen zu sehen sind. Vom Stratum zonale bis zum subcorticalen Mark, also auf die ganze Rinde ausgebreitete, leichte Gliose, die sich in der III. Schicht zu einer nicht ganz scharfen Pseudokörnerschicht verdichtet. An der entsprechenden Stelle der rechten Seite ist der Prozeß leichter. Die *Betzschen Zellen* sind auch hier fast völlig ausgefallen, unter den noch vorhandenen einzelne geblähte Exemplare (Abb. 4).

Die Affektion der Area 1 und 2 (Übergang des Arm-Schulter-Zentrum in das Beinzentrum) ist deutlich geringer. An einem Präparat sind von der *Rolando-Furche* bis zur frontalen Windungskante, d. i. bis zur Grenze der gigantocellulären Zone, durchschnittlich 12—14 *Betzsche Zellen* zu zählen. Der Ausfall der III. Schicht ist ebenfalls viel leichter. Die Gliavermehrung ist nur in dieser Schicht und in der Zonale erheblicher, keine Pseudokörnerschicht zu finden. Rindenbreite normal, Architektonik besonders rechts gut erhalten.

An Stelle des Überganges in die Parazentralregion — Area 4 — ist der Rindenprozeß ganz mäßig. In der gigantocellulären Zone, die sich hier auch auf die frontale Windungswand ausbreitet, sind an einem Präparat links je 39—44, rechts 49—53 *Betzsche Zellen* zu zählen (normal etwa 60—90). Auffallend ist, daß die *Betzschen Zellen* auch qualitativ weniger lädiert sind, viel normale Exemplare darunter (Abb. 5). Abgesehen vom gigantocellulären System ist nur in der III c eine ganz mäßige Lichtung, ebenda mit starker Vergrößerung viele verschmälerte, pyknotische oder Schwundformen. Schicht II und VI völlig normal. Am Rande der Rinde und im unteren Teil der III. Schicht angedeutete Gliavermehrung.

Am opercularen Teil der vorderen Zentralwindung — Area 9 (Gesichtszentrum) —, welcher strukturell schon agranuläre frontale Rinde ist, verhältnismäßig leichte Läsion. Eine gewisse Unregelmäßigkeit der Cytotektonik ist hier an sich normal. Bei unserem Fall sind in den Schichten III und V ziemlich viel atrophische wie auch schattenhafte Zellen, außerdem auch Zellausfälle. In diesen Schichten geringe Gliavermehrung. II und VI o. B. Der Rindenprozeß ist rechts auch hier leichter.

Von den übrigen Regionen zeigen die agranulären frontalen Areae 6—8 ganz mäßige Zellausfälle und Gliavermehrung der III. Schicht entsprechend. *Sämtliche übrigen Rindenstellen, die Postzenralis miteinbegriffen, sind sogar von den der beginnenden Senilität entsprechenden Veränderungen verhältnismäßig frei*; das Zellbild ist für das Alter der Patientin auffallend normal.

An *Scharlach*bildern in der ganzen Rinde in Nervenzellen, um Gliakerne und längs der Gefäße das Bild des intensiven fixen Fettabbaues, am stärksten in der Frontalrinde. Die motorische Rinde weicht von den übrigen Gebieten merklich nicht ab, es fallen nur im Mark der vorderen Zentralwindung die ziemlich zahlreichen Körnchenzellen auf, die stellenweise kleine Häufchen bilden. Wir sehen hier auch perivascularäre Körnchenzellen, die im subcorticalen Mark anderswo nicht zu finden sind.

An *Fibrillen*bildern in den kleinen Ganglienzellen der Rinde körnige Zeichnung, nur die Dendriten zeichnen sich gestreift. Ein großer Teil der großen Pyramiden weist normale Fibrillenzeichnung auf. In Höhe des Armzentrum sind im subcorticalen Mark, die den *Betzschen Zellen* entsprechenden Riesanaxone zahlen-

mäßig stark vermindert. Stellenweise enorm geblähte Markscheiden, in denen der Axon lokale oder diffuse Auftreibungen zeigt, evtl. krümelig zerfallen ist, hie und da Markkugeln mit aufgerollten Axonfragmenten. An einzelnen Rindestellen, so am Frontalpol, Gyr. cinguli und Supramarginalis ganz zerstreut (pro Schnitt 0—3) senile Plaques. In den großzelligen Inseln der Area uncinata ziemlich häufig *Alzheimersche* Fibrillenveränderung; sonst war sie im ganzen Nervensystem trotz eingehender Prüfungen nicht nachweisbar.

An *Markscheidenbildern* mäßige Lichtung der tangentiellen Faserung nur in der Frontal- und Parietalarinde; insbesondere sei — als ein wichtiges Moment —

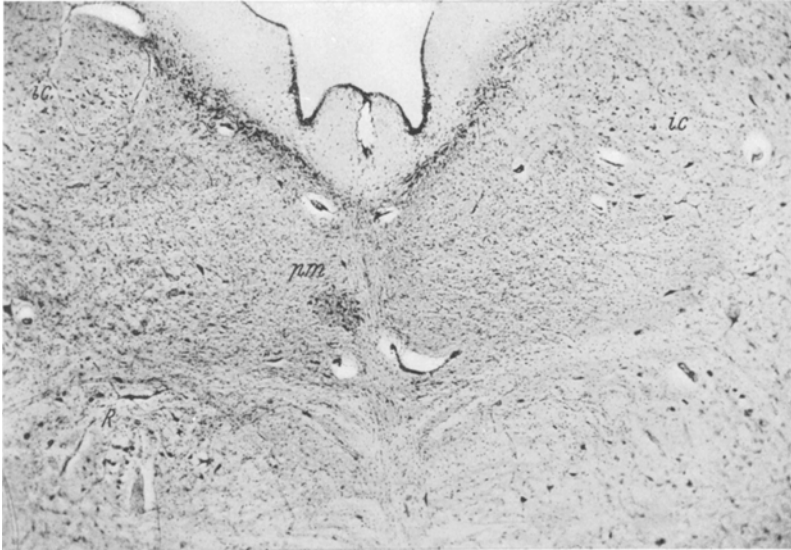


Abb. 6. Fall 1. Beiderseitiger fast totaler Schwund der Hypoglossuszellen mit Verschontheit des N. intercalatus (ic), N. paramedianus (pm) und *Rollerschen* Kernes (R). Nisslfärbung. Aufnahme: Zeiß A, 73 cm Auszug.

die fast völlige Intaktheit der supraradiären und Tangentialfaserung in der vorderen Zentralwindung hervorgehoben.

Extrapiramidale Ganglien. Die kleinen und großen Zellen des Striatums sind quantitativ erhalten. Die Zellen sind atrophisch, die großen enthalten beträchtliche Pigmenthaufen. Um Makrogliakerne deutliche Fetttropfchenansammlungen. Markscheidenbild normal. Die Nervenzellen des Pallidum auffallend blaß, stark atrophisch und enthalten ziemlich viel Pigment. Freie Fetttropfchen in erhöhter Menge. Faserverhältnisse normal. An den großen Zellen des lateralen Thalamuskernes mäßige Fettsklerose, wesentliche Veränderungen an keinem der Thalamuskkerne. Perivaskuläres Fett hier ebenso wie im Striopallidum nur minimal. *Nigra*-Zellen im allgemeinen gut erhalten; mit stärkerer Vergrößerung hie und da mit Melanin beladene Gliaknötchen an Stelle der Nervenzellen. *Ruber*-Zellen etwas atrophisch und fetthaltig ohne schwerere Veränderungen. Dasselbe gilt für die *Luyss*-Zellen.

In der *Kleinhirnrinde* die *Purkinje*-Zellen im allgemeinen gut erhalten. In einzelnen Lamellen schwere Degeneration der Granulosumzellen, ebenda zahlenmäßige Verminderung der *Purkinje*-Zellen. Leichte Pigmentdegeneration der

Dentatumzellen, dieselben zahlenmäßig kaum beeinträchtigt. Nucl. tecti auffallend gut erhalten. In der Kleinhirnrinde wie auch in den Basalganglien keine erwähnenswerten Gefäßveränderungen.

Der *Hirnstamm* wurde von der Pyramidenkreuzung bis zu den Oculomotoriuskernen an Nissl-Serienschnitten ($25\ \mu$) untersucht. Die dominierende Veränderung ist die *schwere Affektion der motorischen Hirnnervenkerne mit Ausnahme der Kerne*

der Augenmuskeln; sämtliche übrigen Kerngruppen sind verschont.

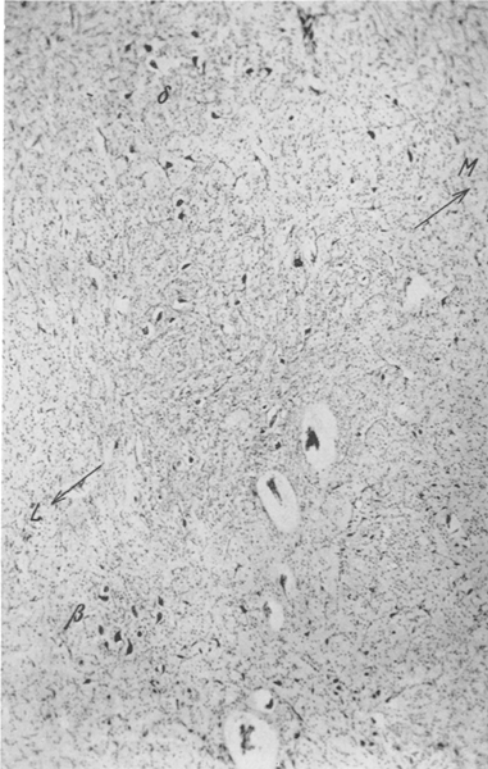


Abb. 7. Fall 1. Schwere Degeneration des Facialis-kernes. Hochgradiger Zellausfall im zentralen Teil, relative Verschontheit der Zellgruppe β und δ . L- und M-Richtungslinie lateral-medial. Vergrößerung wie bei Abb. 6.

Die Läsion erreicht ihr Maximum in XII., wo der Zellausfall vom caudalsten Teil des Kernes bis zum oralsten fast total ist. An einem Schnitt von $25\ \mu$ Dicke durchschnittlich 2–3 Zellen, auch diese geschrumpft, atrophisch. Das ganze Kerngebiet erscheint mit kleinen Gliakernen bestreut. Die genaue, serienweise erfolgte, vergleichende Zellzählung ergibt, daß der linksseitige Kern etwas weniger lädiert ist (Zellenzahlverhältnis 39–26). Auffallend ist die völlige Verschontheit des ventralliegenden *Rollerschen* Kernes und der in den Hypoglossuskern eingekeilten Paramedianuszellen, wie auch der benachbarten Intercalatus- und visceromotorischen Vaguszellen (s. Abb. 6). Das Vagus-Accessorius-System zeigt folgende Verhältnisse: die caudalste Kerngruppe, welche in Höhe des Vorderhornrestes auftritt, bis zum Erscheinen der Hauptolive sich ausbreitet und dem Accessorius entspricht, ist verhältnismäßig verschont. Wegen der Zerstreuung der Zellen ist ein Vergleich sehr schwer, doch ergibt die Zellzählung und auch das qualitative Verhalten der

Zellen, daß die rechte Seite stärker befallen ist (58:93). Die von XI ventrolateral liegende melaninhaltige Nervenzellen: N. pigmentosus vagi Jakobsohni (ventralis) sind völlig normal. Aufwärts vom Auftreten der Hauptolive, im Gebiete des eigentlichen Ambiguus nur vereinzelte geschrumpfte motorische Zellen zu finden, d. h. der Ausfall des Ambiguus ist annähernd dem des XII gleich. Im Gegensatz zum Ambiguus ist der dorsale Vagus Kern, sowohl in seiner großzelligen wie auch in seiner kleinzelligen Portion intakt; auch die melaninhaltigen Ganglienzellen dieses Kerngebietes sind gut erhalten.

Facialiskern beiderseits stark reduziert. Der Unterschied zwischen beiden Seiten nur angedeutet, links eine Spur weniger lädiert. Das Maximum des Zell-

untergangs betrifft — besonders caudal — das Zentrum des Kernes, die Gruppe γ von *Ziehen*, sonst im allgemeinen diffus verbreitet. An einzelnen Schnitten die Gruppe β auffallend verschont; dasselbe gilt — etwas weniger ausgesprochen — für die Gruppe δ . An keinem Präparat gelang die Zellen des akzessorischen Facialis-kernes (ζ) aufzufinden, an der entsprechenden Stelle auch keine untergehenden Zellen. Im ganzen Facialisgebiet diffuse Gliavermehrung, um einzelne Gliakerne herum Fettkörnchen. Der Charakter des Zelluntergangs, ebenso wie in XII und Ambiguus, entspricht einer Pigmentatrophie (s. Abb. 7).

Der motorische Trigemuskern im großen und ganzen weniger lädiert, als der Facialis, doch sind auch hier zahlreiche degenerierte Zellen und wesentlicher Zellausfall zu verzeichnen. Die einzelnen Partien des Kernes etwa gleichstark

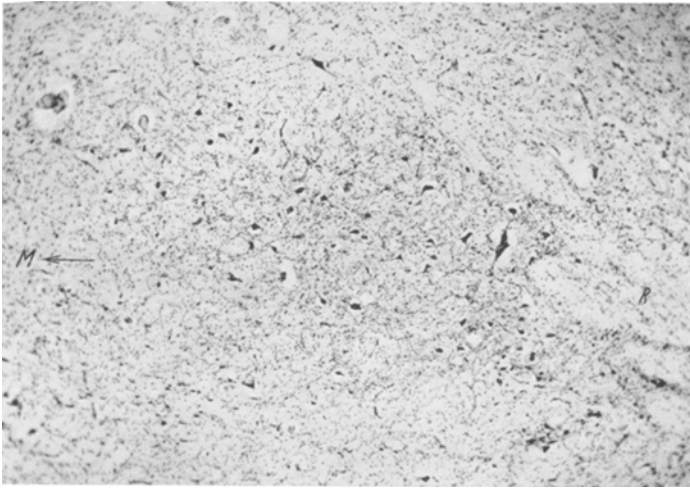


Abb. 8. Fall 1. Motorischer Trigemuskern. Die Zelldegeneration auch hier ausgeprägt, jedoch mäßiger als in XII und VII. R Radix n. trigemini, M Richtungslinie medialwärts. Vergrößerung wie oben.

befallen. Gliavermehrung auch hier nicht unbedeutend (Abb. 8). Erwähnenswert ist die Intaktheit des mesencephalischen (viscero-motorischen?) Trigemuskernes.

Augenmuskelkerne: Abducens, Trochlearis und Oculomotorius völlig normal (Abb. 9, 10).

Dasselbe gilt für die pontobulbären sensiblen Gehirnnervkerne: Glossopharyngeus-Vagus, Cochlearis, Vestibularis, Trigemini, weiterhin für die *Deitersche* und *Bechterewsche* Kerne. In der Subst. reticularis sowohl die kleineren wie auch die größeren Elemente im Grunde intakt, ebenso alle drei Portionen des Nucl. lateralis, der Nucl. arcuatus, das Corpus pontobulbare, der Nucl. intercalatus Staderini, die NN. raphes, der Nucl. paramedianus, das System der unteren Olive, die Oliva superior und Trapezkerngruppe, der Nucl. dorsalis raphes, Nucl. lateralis aquaeductus, Nucl. loci coerulei und Griseum pontis.

Markscheiden- und Scharlachbilder nur von der Höhe der Pedunkeln angefertigt. Erstere zeigen völlig normale Verhältnisse, im Gebiete der Pyramiden keine Lichtung; letztere weisen im mittleren Drittel des Hirnschenkels und entsprechend den Fasc. pont. lat. zerstreut wenige Fettkörnchenzellen bzw. Fettkörnchen auf.

Zu den beschriebenen Veränderungen sei als Negativum hinzugefügt, daß von seiten des Gefäßsystems *keine sicheren entzündlichen Erscheinungen* zu finden sind.

Die hie und da vorhandenen unbedeutenden Infiltrate erweisen sich bei stärkerer Vergrößerung als gliogene Gitterzellen. Im Gebiete des *Goll*schen und *Burdach*schen Kernes, wie auch in den Hintersträngen zahlreiche Corpora amylacea.

Rückenmark. Die an *Nissl*-Bildern untersuchten Segmente sind: C_{2-8} , $Th_1, 2, 6, 10, 12$, L_{1-5} , S_{1-4} . Cervicalmark: Die Läsion der Segmente 7 und 8 ist sehr vorgeschritten, der Untergang der großen motorischen Vorderhornganglienzellen fast vollständig. Motorische Zellen noch am ehesten in der dorsolateralen Gruppe zu finden. Die sympathischen und die hier nur vereinzelt *Clark*eschen Zellen intakt, ebenso die funikulären Elemente. Der Prozeß ist an beiden Seiten gleichstark. Der Prozeß ist in C_6 nur etwas geringer, in den höheren Segmenten wieder eine Spur leichter.

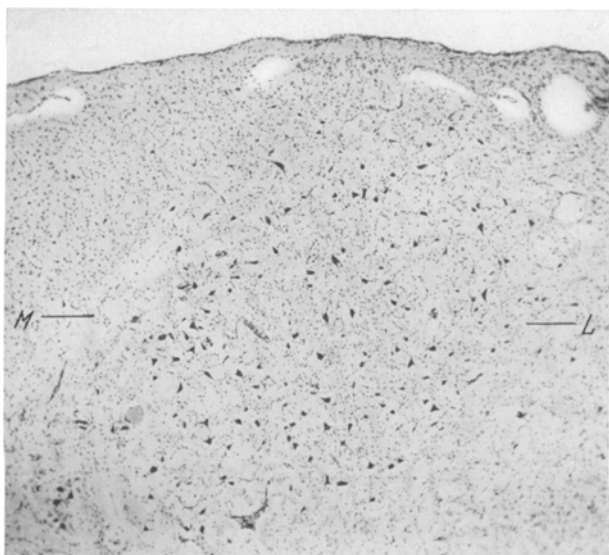


Abb. 9. Fall 1. Abducenskerne. Keine Zeichen eines Degenerationsprozesses, die Ganglienzellen gut erhalten. M und L medialwärts und lateralwärts. Vergrößerung wie oben.

Die Zellzählung ergibt, daß in Höhe von C_2 — ein auch sonst nicht zellreiches Segment — durchschnittlich 5—6 motorische Zellen an je einem Schnitt, in Höhe des Maximum der Cervicalanschwellung (C_{4-5}) 40, in beiden unteren Segmenten 14 bis 20 Zellen rechts und links zusammen vorhanden sind. Unter den kranken Zellen verhältnismäßig wenige geblähte Exemplare, meistens langsam progredierende Pigmentatrophie zu sehen. Im Gebiete des ganzen Vorderhorns diffuse Glia-vermehrung.

Thorakalmark: Die Läsion des 1. und 2. Segmentes ist etwa gleich stark mit der des C_7 und C_8 . Auffallend ist die völlige Verschontheit der in dieser Höhe gut entwickelten Sympathicuszellen. An einzelnen Schnitten sind von ihnen pro Seite 10—17 Zellen, während im selben Schnitt nur 1—3 geschrumpfte motorische Zellen zu finden sind. Der Prozeß wird von der Mitte des Thorakalmarkes abwärts etwas leichter, obwohl er noch immer ziemlich stark ausgeprägt ist. Die *Clark*esche Säule ist gut erhalten. Von den unteren Thorakalsegmenten abwärts entwickelt sich allmählich eine gewisse Asymmetrie in dem Sinne wie bei den bulbären Kernen, d. h. die Läsion ist links etwas geringer. Diese Differenz wird für Th_6 durch das Verhältnis 15:21, für Th_{10} durch 47:70 ausgedrückt.

Im Lumbosakralmark ist diese Differenz ebenfalls mehr oder weniger ausgeprägt. Die Verhältniszahlen sind für L_{1-5} : 65/65, 76/82, 196/205, 178/185/, 131/155, für S_{1-3} : 181/211, 160/201, 103/106. Der Prozeß ist hier viel leichter als im Thorakocervicalmark, unter den erhaltenen motorischen Ganglienzellen sehr viele fast oder völlig normale Zellen. Die *Clarkesche* Säule hört in Höhe von L_2 auf, ihre Zellen enthalten viel Lipoidpigment, doch sind sie zahlenmäßig gut erhalten. Auffallend verschont sind die mächtigen Marginalzellen wie auch die funikulären Elemente des Vorderhornes. Auch die unter S_2 beginnenden Zellen der unteren sympathischen Säule (N. sympath. later. inf. *Jacobsohn*) sind intakt.

Die Pia zeigt in der ganzen Höhe des Rückenmarks normale Verhältnisse, infiltrative Erscheinungen fehlen völlig. Im Rückenmark neben den Gefäßen des Vorderhornes nicht selten einzelne kleine rundliche Kerne, die Kernen von Körnchenzellen entsprechen. In der Eintrittszone der Hinterwurzeln, weniger auch zerstreut im Hinterstrang Corpora amylacea. Dem Pyramidengebiet entsprechend mäßige Ersatzglieose. Das Ependym der Canalis centralis ist am Cervical- und Thorakalabschnitt mäßig gewuchert, den L_{4-5} entsprechend völlig obliteriert, ebenda Wucherung der periependymalen Glia.

Markscheidenbilder zeigen beiderseits den Pyramiden entsprechende mäßige Lichtung. Mikroskopisch erscheint der größere Teil der Fasern als erhalten. Im Hinterstrang und im Vorderstrang ist die Färbung normal (Abb. 11).

An *Herxhemier*-Präparaten sind die seitlichen und vorderen Pyramiden mit Fettkörnchen bestäubt; Körnchenzellen, sowohl frei wie auch perivascular, finden sich nur in mäßiger Zahl. In der Läsion der beiderseitigen Pyramiden kommt eine leichte Asymmetrie zum Ausdruck; die rechtsseitige ist etwas stärker degeneriert. Einzelne zerstreute Fettkörnchenzellen im ganzen Vorderseitenstrang wie auch perivascular im Vorderhorn.

Spinalganglien (C_5 , C_8 , Th_2 , L_1 , L_4) und das Ganglion cervicale superius an *Nissl*-, *Bielschowsky*-, *Spielmeyer*- und *Herxheimer*-Präparaten — abgesehen von den gewöhnlichen Altersveränderungen (Pigmentation, Fenestration, Satellitenvermehrung) — ohne erwähnenswerte Veränderungen.

Periphere Nerven (Ischiadicus, Medianus, Hypoglossus) lassen Vermehrung des Endoneurium und Lichtung der Fasern erkennen. An Markscheidenbildern nicht selten Schwellungen und Fragmentationen, im großen und ganzen aber keine größeren degenerativen Erscheinungen; das gilt auch für die *Herxheimer*-Bilder.

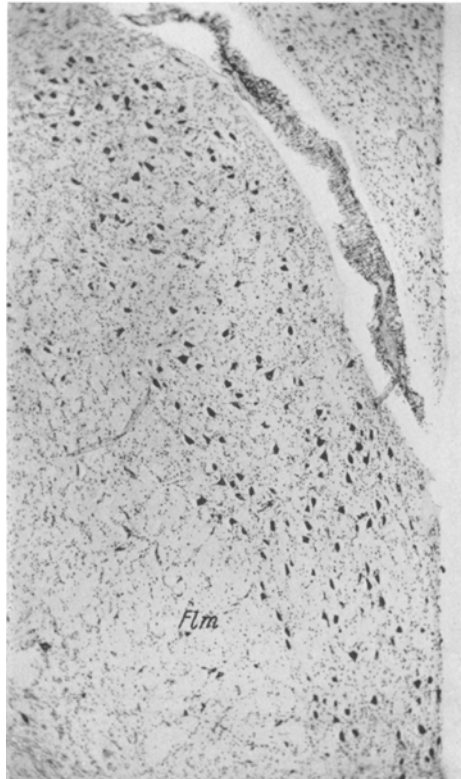


Abb. 10. Fall 1. Oculomotoriuskerne. Die Ganglienzellen quantitativ und qualitativ völlig intakt. Flm Fasc. longit. med. Vergrößerung wie oben.

Die atrophische *Muskulatur* (Zunge, Hypothenar, Gastrocnemius) zeigt die bekannten Veränderungen: neben normalen oder fast normalen Muskelfasern massenhafte dünne, stark atrophische Fasern mit vermehrten Sarkolemmakernen; diese letzteren bilden stellenweise ganze Haufen.

Die *Thyreoidea* zeigt das Bild der Kolloidentartung: erweiterte, strotzend gefüllte Acini. Im *Hypophysenhinterlappen* Verdichtung des Grundgewebes, in der *Adenohypophyse* Vermehrung der eosinophilen Zellen und mäßige Kolloidretention.

Fall 2. E. M., 44 Jahre alt, Beamter, aufgenommen am 28. 8. 28. Von den Großeltern nichts bekannt. Vater mit 40 Jahren an Sepsis, Mutter mit 38 Jahren an Gebärmutterblutung verstorben. Von seinen drei Geschwistern ist eines jung verstorben, zwei sind gesund. Von erblicher Belastung nichts bekannt. Normale Geburt und normale Entwicklung in der Kindheit. Als Kind Rachitis, Malaria und Scarlatina gehabt. Mit 18 Jahren Ulcus durum, danach Schmierkur; Blut-

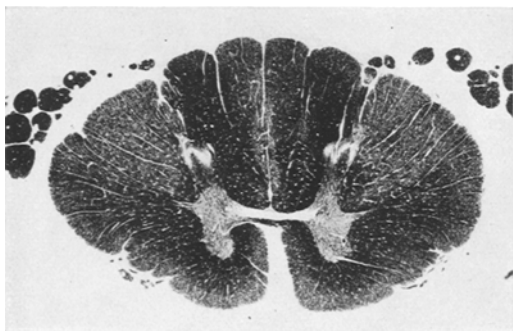


Abb. 11. Fall 1. *Weigert*-Bild aus dem Cervicalmark. Bemerkenswert die nur angedeutete Lichtung der vorderen und seitlichen Pyramidenbahnen. (Die im Text erwähnte Asymmetrie kommt an der Abbildung nicht zur Geltung.)

untersuchung immer negativ. 1918 einen Monat lang Influenza. Seit 2 Jahren Schwächerwerden des linken Daumens, Zeigefingers und Fußes. Vor 1 Jahr an der Debrecziner Nervenkl. mit Staphylopyatren behandelt worden, danach rapide Verschlimmerung. Das Nachlassen der Muskelkraft allmählich an allen vier Extremitäten bemerkbar geworden. Der Gang wurde unsicher, kann nur mit Stock laufen, fällt leicht um. Zeitweise Zittern in den Beinen. Seit $\frac{3}{4}$ Jahren Erschwerung der Sprache, seit 2 Monaten auch des Schluckens. Manchmal gehen ihm einige Tropfen das Wasser schlecht halten.

Urin unwillkürlich ab, er kann im allgemeinen Appetit und Schlaf gut, trinkt wenig Alkohol, ist starker Raucher. Wa.R. vor einem Jahre negativ.

Befund. Männlicher Patient, 166 cm hoch, Gewicht 61,5 kg. Am Knochen-system Zeichen einer überstandenen Rachitis. Am Schädel nichts Abnormes. Lidspalten gleich, mittelweit, Augenbewegungen frei. Pupillen gleich, mittelweit, etwas entrundet, reagieren auf Licht etwas träge; Akkommodations- und Schmerzreaktion gut. Facialis gut innerviert, Ermüdbarkeit auch um den Mundwinkel nicht zu sehen. In den Kaumuskeln die Kraft erhalten, im Masseter fibrilläre Zuckungen. Zunge gerade vorgestreckt, nicht atrophisch, zeigt jedoch grobes Muskelwogen. Weicher Gaumen steht etwas tiefer. Rachenreflex gut. Schluckbeschwerden treten nur selten auf. Körperhaltung gebückt, Stehen auf breiter Basis. Beiderseits Affenhand, l. > r. Schulterblätter stehen etwas vom Thorax ab. Starke Atrophien an den oberen Extremitäten. Delta und Pectoralis ebenfalls atrophiert. Am Unterarm die ulnare Seite mehr betroffen. Die stärksten Atrophien in den kleinen Handmuskeln. Die Muskulatur fühlt sich schlaff an. Die Muskeln der unteren Extremitäten nur mäßig atrophisch, der Tonus erhöht. Die Bewegungen des Schultergürtels und des Oberarmes sind trotz der Atrophien ziemlich erhalten. Die Supination ist stark beeinträchtigt, ebenso die Bewegungen des Handgelenks. Fingerbewegungen praktisch aufgehoben. Parese der unteren Extremitäten: Patient kann vom Bett schwer heraussteigen, das Gehen erfolgt

mit kleinen Schritten, die Beine werden am Boden geschleift. Patient fällt auch mit Stock oft hin. Fascikuläre und fibrilläre Zuckungen sind an den oberen Extremitäten sehr häufig, an den unteren seltener zu beobachten. Beim Bewegungsbeginn treten in den Extremitäten oft Spasmen auf, ebenso auch bei Ermüdung und bei der Ejakulation. Reflexe: Scapular-, Triceps-, Biceps-, Radiusperiost-, Ulnaris-lebhaft, Patella- und Achilles-spastisch, Bauchdeckenreflexe links nicht auslösbar, Cremaster-R. beiderseits träge. Babinski und Oppenheim sind nicht konstant, links häufiger auslösbar. Gekreuzter Adduktorenreflex positiv. Patella- und Fußklonus häufig auslösbar. Die mechanische Erregbarkeit der Muskeln ist erhöht. Sowohl die faradische wie auch die galvanische Erregbarkeit der atrophischen Muskulatur ist herabgesetzt. Keine qualitative Veränderung der galvanischen Reaktion, keine E.A.R. Sinnesorgane, Sensibilität intakt. Fundus normal. Keine Spontanschmerzen. Sprache langsam, etwas nasal. Keine Dysarthrie. Innere Organe o. B. Vegetative Funktionen i. O. Psychisch dem Zustand entsprechend etwas niedergeschlagen. Seit 1 Jahre häufig spastisches Weinen und Lachen. Keine Intelligenzstörung. Urin negativ. Blut: Wa.R. I und II, S.G., M.T.R. negativ. Liquor: Nonne-Apelt, Weichbrodt, Roß-Jones negativ; Pandy: Opaleszenz; Benzoe-R. normal; Wa.R. S.-G., M.T.R. negativ. Während des klinischen Aufenthaltes allmähliche Verschlechterung des Zustandes. Der am 25. 10. 1929 aufgenommene Status ergibt, daß Patient von alleine weder stehen, noch aufsitzen, noch ohne Unterstützung laufen kann. Atrophien auch in den unteren Extremitäten, gleichzeitig verspürt er spannende Schmerzen in denselben. Die Bewegungen der oberen Extremitäten sehr eingeschränkt, die Arme werden kaum bis zur Horizontalen gehoben. Scapular-, Biceps-, Radius-, Ulnaris-, Patella- und Achillesreflexe beiderseits gesteigert. Beiderseits Fußklonus. Bauchdeckenreflexe fehlen, Cremasterreflexe träge. Babinski, Oppenheim, Rossolimo, Mendel-Bechterew beiderseits positiv. Elektrisch: faradisch starke Herabsetzung; im Interosseus I. rechts und Daumenballen links totale E.A.R. Sprache verwaschen, schwer verständlich. Zungenatrophie kaum vorhanden. Sensibilität intakt. Psychisch reizbar, schlechtes Allgemeinempfinden. 6 kg Abmagerung. Weitere Progression bis zum am 12. XII. 1930 erfolgten Tod an Bronchopneumonie.

Diagnose. Sclerosis lateralis amyotrophica. Bronchopneumonie.

Sektion (Privatdozent Dr. Karoliny). Bronchopneumonia disseminata loborum inferiorum pulmonum. Bronchitis catarrhalis. Emphysema alveolare chronicum pulmonum. Synechiae pleurae lat. sin. Atrophia brunea hepatis. Perihepatitis chronica fibrosa. Nephropathia arteriosclerotica incipiens. Hyperaemia passiva renum. Atrophia organorum internorum. Atrophia cerebri praecipue gyrorum lobi frontalis et parietalis.

Nervensystem. Makroskopischer Befund. Gehirngewicht nach einwöchiger Formolfixierung 1450 g, davon Rhombencephalon 200 g. Meningen glatt, häutig, leicht abzuziehen. Großhirnhemisphären gleichmäßig leicht atrophisch, keine wesentlichere Furchungsanomalien. Hypoglossuswurzelfasern verdünnt. Rückenmarkshäute normal, bei Eröffnung der Dura fällt die starke Abplattung in dorsoventraler Richtung auf, welche vom unteren Teil der Cervicalintumescenz bis zu den mittleren Thorakalsegmenten deutlich ist. Rückenmark in toto atrophisch. Die austretenden Vorderwurzelfasern sind besonders in Höhe der unteren Cervical- und obersten Thorakalsegmente hochgradig verdünnt und gräulich verfärbt. Die lumbosacralen Vorderwurzeln viel weniger lädiert, Hinterwurzeln intakt.

Mikroskopischer Befund. Großhirnrinde. Sowohl in den Meningen wie auch in der Gehirnsubstanz erweiterte, mit Blut gefüllte Gefäße; Gefäßwände völlig normal, um die Gefäße keine infiltrativen Erscheinungen, wie auch keine beim Falle 1 erwähnten Parenchymschrumpfungen.

An *Nissl*-Bildern folgende Rindenstellen untersucht: 1, 3, 5, 7, 9, 21, 26, 27, 30, 64, 66, 69, 75, 79, 81, 86, 89, 108 (nach *Economo*). Die Veränderungen der

motorischen Rinde lassen sich dahin zusammenfassen, daß am schwersten die Area paracentralis (3) und oberes Drittel der vorderen Zentralwindung (1—2), d. h. das Beinzentrum, befallen waren. Die Läsion der Area 5 (Arm-, Handzentrum) war viel leichter, die der Area 9 (Gesichtszentrum) schon ganz gering.

Dem Beinzentrum entsprechend zeigt sich die motorische Rinde deutlich verschmälert, und zwar hauptsächlich auf Kosten der mittleren Schichten. Die normale Tektonik völlig verschwunden. Die Schichten II und VI verhältnismäßig verschont, jedoch auch hier Gliavermehrung. Die III. Schicht fehlt sozusagen, an ihrer Stelle starke Gliose, welche im unteren Teil dieser Schicht dichte Pseudokörnerschicht bildet. In der Lamina V *vollständiger Untergang der Betzschen Riesenspyramiden, auch keine geschrumpften Relikte von ihnen*. Gliavermehrung auch im subcorticalen Mark deutlich, ebenso in der Zonalis; dies letztere fällt besonders beim Vergleich der vorderen und hinteren Zentralwindung auf. Die Postzentralrinde völlig intakt, die innere Körnerschicht reicht etwas über die Tiefe der Rolandoschen Furche in die präzentrale Rinde hinauf und geht in deren Pseudokörnerschicht über. Im Arm-Handzentrum die Rinde kaum verschmälert; Cytotektonik schwer lädiert, immerhin noch zu erkennen. Die Schichten II und VI im wesentlichen normal, die III. stark affiziert, jedoch viel erhaltene Nervenzellen in ihr. Die Ersatzgliose ist hier nicht so dicht, die Pseudokörnerschicht nicht so ausgeprägt. Der Untergang der Betzschen Zellen auch hier vollständig. Postcentralis intakt, die innere Körnerschicht überschreitet auch hier die Rolandosche Furche.

Der operculare Teil der vorderen Zentralwindung (A 9) liegt schon außerhalb der gigantocellulären Formation. Rinde auch hier nicht intakt, der Prozeß jedoch bedeutend geringer. Deutliche Lichtung nur in den großen Zellen der Schicht III, ebenda Gliakernvermehrung. Ähnliches Verhalten auch im übrigen Teil der agranulären Frontalrinde, besonders an der frontalen Hälfte der vorderen Zentralwindung. Die sehr schwer lädierte gigantocelluläre Zone ist von der quantitativ nur wenig betroffenen frontalen Formation ziemlich scharf abzugrenzen.

Abgesehen von den eben erwähnten Veränderungen der Area gigantocellularis und frontalis agranularis alle übrigen untersuchten Rindenstellen intakt. Außer der gut erhaltenen Cytotektonik die Zellen auch qualitativ intakt; nur am Frontalpol finden sich teils zu Zellschattenbildung, teils zu Schrumpfung neigende Ganglienzellen in der Schicht III. An *Herxheimer*-Bildern fällt der für das Alter des Patienten ziemlich intensive fixe Fettabbau auf, der an der ganzen Rinde — die motorische Region miteinbegriffen — diffus verstreut ist. Auch um Gliakerne des subcorticalen Markes sehr oft Fettkörnchen.

Intracelluläres Fibrillennetz in den großen Pyramidenzellen im allgemeinen gut erhalten; in den stark pigmentbeladenen Zellen mehr oder weniger krümeliges „Réseau pigmentaire“, nur in den Dendriten erhaltene Fibrillen. Um Zellen der III. Schicht häufig schön imprägierte pericelluläre Nervenendigungen. In der motorischen Rinde kommt der Prozeß auch am Fibrillenbild zum Ausdruck. Extracelluläres Fibrillennetz gelichtet, besonders in der oberen Etage der Rinde, in den noch vorhandenen Pyramiden meistens diffuse oder körnige Imprägnation. Die geschlängelten Dendriten der atrophischen Zellen kommen am Fibrillenbild gut zur Geltung. An den Gefäßen keine deutlichere Fibrose. Im subcorticalen Mark der vorderen Zentralwindung häufig gut imprägnierte hypertrophische faserbildende Astrocyten, ebenda Faserlichtung und mächtig geblähte, oft geschlängelte, degenerierte Axone.

Am Markscheidenbild im allgemeinen normale Myeloarchitektonik. Auffallende Faserlichtung in der vorderen Zentralrinde, besonders dem Beinzentrum entsprechend. Die Rindenverschmälierung auf die Hälfte des Umfangs gut zu sehen und festzustellen, daß sie sowohl das Str. radiatum (Verschmälierung der Schicht V) wie auch das Str. supraradiatum (Verschmälierung der Schicht III) betrifft, Supra-

radiäres Geflechtwerk, — besonders bei Berücksichtigung der durch die Versmälerung erfolgten Zusammengedrängtheit — hochgradig gelichtet, die normalerweise sehr starke zonale Faserung sozusagen verschwunden. Postzentralrinde und frontale Hälfte der Ca myelotektonisch normal. Marksubstanz der Ca um die *Rolandose* Furche etwas gelichtet; die gelichtete Zone von der Rinde durch eine dunkle Schicht (assoziative Fasern) getrennt. Die frontale Hälfte der Markpyramide intakt.

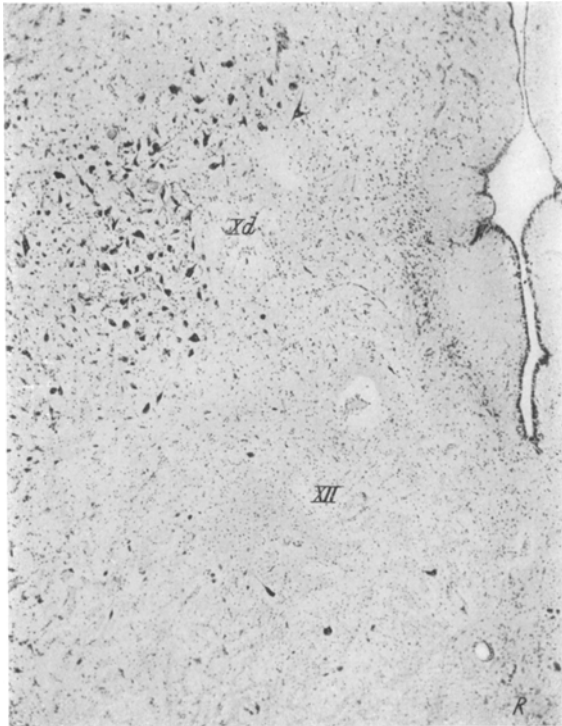


Abb. 12. Fall 2. Nisslbild aus dem untersten Abschnitt der geöffneten Oblongata. Fast totaler Ausfall der XII-Zellen neben völlig intaktem visceromotorischen Vaguskerne (Xd). R. Raphe. Vergrößerung wie bei Abb. 6—10.

Extrapiramidale Ganglien. Striatum, Pallidum, Claustrum, Thalamus, C. Luysi, N. Ruber, Subst. nigra ohne jegliche wesentlichere Abweichungen.

Kleinhirnrinde und Kleinhirnerne o. B.

Hirnstamm (Methodik gleich wie im Falle 1). *Hervorstechend ist die äußerst schwere Degeneration des Hypoglossuskernes; die übrigen Kernsysteme, das pontobulbäre Motorium miteinbegriffen, unversehrt.* Affektion des Hypoglossuskernes beiderseits gleich intensiv, in orocaudaler Richtung jedoch nicht ganz gleichmäßig, da der caudale Teil fast total (pro Schnitt 0—3 Zellen), der orale etwas weniger (pro Schnitt zuweilen 7—12 Zellen) lädiert ist. Die noch vorhandenen Zellen geschrumpft, atrophisch, gelegentlich auch völlig normal; keine geschwollenen Zellen. Die Degeneration des Hypoglossuskernes springt von der Umgebung stark hervor, denn die unmittelbar benachbarten Zellen des visceromotorischen Vagusernes, des

Rollerschen und an einigen Schnitten auch des Paramedianuskernes sind absolut intakt (Abb. 12).

Der caudalste Teil der Vagus-Accessoriusgruppe (*Ambiguus*) wurde an *Weigert*-Serie bearbeitet, weshalb die feineren cytologischen Verhältnisse des eigentlichen XI-Kernes nicht besprochen werden können. In den unteren Abschnitten des *Ambiguus* (in sensu strictiore) neben völlig normalen motorischen Ganglienzellen sowohl pigmentatrophische wie auch mäßig geblähte Exemplare. Von der mittleren Olivenhöhe aufwärts ist der *Ambiguus* qualitativ und quantitativ normal; die charakteristische stichochrome Tigroidstruktur der Zellen gut erhalten. Die dorsale Kerngruppe des Vagus (viscero-motorischer Teil), wie bereits erwähnt, intakt.

Facialis- und motorischer Trigeminskern im Gegensatz zum Fall 1 völlig normal. Nur ganz vereinzelt zu Pigmentatrophie neigende Zellen im Facialis-kerngebiet. Akzessorischer Facialis-kern (ζ), ventrolateral vom Abducenskern, an verschiedenen Schnitten aufzufinden, ihre Zellen (pro Schnitt 2–4) völlig intakt.

Augenmuskelnerven- und sensible Gehirnnervenkerne, wie auch die übrigen Kernsysteme des Hirnstammes, völlig gesund. Pars magnocellularis Substantiae reticularis ebenfalls unversehrt.

Eine eigenartige Zellgruppe der Medulla obl. sei noch kurz erwähnt. Sie tritt in der Höhe des Tuberc. acusticum auf und reicht — an Serienschnitten rekonstruiert — oralwärts etwa 1,8 mm weit; sie breitet sich am Querschnittsbild von der Gegend des Cochleariskernes und des N. tectorius (*Ziehen*) unterhalb des N. triangularis und des N. intercalatus allmählich medialwärts bis zum Fasc. longitud. med. aus. Soweit dies am *Nissl*-Bild festzustellen ist, verläuft zwischen den zwei erwähnten Stellen ein bogenförmiges dickes Markbündel, in dessen Achse sich die fragliche Zellgruppe befindet. Die Zellen liegen ziemlich dicht, sind etwas untermittelgroß, polygonal mit verhältnismäßig großem Kern, sie erinnern an die Zellen des N. tectorius und die kleinen Elemente des Raphekernes. Nachdem das Gebilde von hinten lateral nach vorn medial zieht, ist an einem Schnitt immer nur ein Teil von ihm zu sehen.

Weigert-Präparate liegen von der untersten Oblongatahöhe (oberhalb der Pyramidenkreuzung und von Höhe des Tröchleariskernes vor. Im ersten zeigen die Pyramiden beiderseits gleichmäßige und mit der im Rückenmark zu findenden fast gleichstarke Lichtung. Außer der Pyramidenbahn erscheinen alle übrigen Systeme unversehrt, weder der Fasc. longit. med. noch der Fasc. tectospinalis sind degeneriert. In den Pedunkeln ist die Degeneration schon viel weniger deutlich. Zwischen den frontopontinen und temporopontinen Bündeln erscheint sie als etwas blasser dreieckiges Feld. An Scharlachbildern entsprechend dem Pyramidenareal zahlreiche Fettkörnchenzellen, besonders perivascular.

Meningen am ganzen Hirnstamm normal. Um die Gefäße stellenweise (in der Umgebung des XII-Kernes und der Py) mäßige Infiltrate, die bei näherer Betrachtung sich als gliogene Gitterzellen erweisen. Gefäßwandungen normal.

Rückenmark (Zellpräparate aus C₃, 5, 7, Th₂, 4, 5, 6, 12, L₂, 5, S₁). Im Cervicalmark fällt die dorsoventrale Abplattung der Vorderhörner auf; Übergang der großen motorischen Zellen fast total, nur hier und da ein bis zwei geschrumpfte, pigmentatrophische Exemplare. Dagegen sowohl die funikulären Elemente des Vorderhorns wie auch die Mittelzellen und Hinterhornzellen intakt. Im unteren Cervicalmark die *Clarkesche* Säule nur durch einzelne Zellen vertreten, diese sind völlig normal. Im Gebiete des ganzen Vorderhorns starke Gliakernvermehrung, an *Holzer*-Bildern feines, sehr dichtes Faserfilz. Zentralkanal erweitert, die Ependymzellen mäßig proliferiert. Im Pyramidengebiet Gliose mit hypertrophischen faserbildenden Astrocyten. Die Seitenpyramiden an *Nissl*-Bildern fallen schon mit bloßem Auge als intensiv blau gefärbte Gebiete auf. Der Vorderseitenstrang zeigt viel schwächere Gliose. Am *Holzer*-Bild längs des hinteren Medianseptums, ent-

sprechend der Spitze des *Goll*schen Bündels, sehr kompakter Gliafaserfilz mit hellen Astrocytenkernen.

Obere Thorakalsegmente ebenfalls stark deformiert, besonders in dorsoventraler Richtung abgeplattet. Die Schwere der Vorderhornzellveränderungen bleibt hinter den im Cervicalmark gefundenen nicht zurück, nur in den unteren Thorakalsegmenten wird sie etwas milder. Die völlige Intaktheit der sympathischen Ganglienzellsäule ist auch hier zu beobachten: sie erscheinen durch den Untergang der Vorderhornzellen als sozusagen elektiv herauspräpariert. Zentralkanal in Höhe von Th₁ und Th₂ horizontal erweitert, von hier abwärts obliteriert, an seinen beiden Seiten zerstreut Ependymkeime. In Höhe von Th₁ hinter der Subst. grisea centralis eigenartiges kernarmes, jedoch faseriges, dichtes gliöses Gewebe, das die ventrale



Abb. 13. Fall 2. *Holzer*präparat aus dem 2. Thorakalsegment. Bemerkenswert die hinter dem Zentralkanal liegende syringomyelische Höhle und die starke, keilförmige Faserглиose, die sich längs des Septum dorsalwärts zieht.

Spitze der Hinterstränge einnimmt und keilförmig längs des Septum med. post. dorsalwärts verläuft. In diesem kompakten gliösen Gewebe tritt in Th₂ eine Höhlenbildung auf, welche seitwärts die *Clark*eschen Säulen und die Basis des Hinterhorns vernichtet und mit seiner dorsalen Spitze auch in den keilförmigen gliösen Bezirk hineinreicht. Am *Holzer*-Bild (Abb. 13) ist die Höhle von dichtem Gliafilz umsäumt, von welchem starke, grobe Faserzüge zur dorsalen Rückenmarksoberfläche verlaufen. Die Höhle kommuniziert mit dem Zentralkanal nicht, ihre Wand ist ziemlich glatt. Bei Th₃ ändert sich das Bild: die Gliose — mit bloßem Auge ein stecknadelkopfgroßer Herd — nimmt hier die ventrale Spitze des linksseitigen Hinterstranges ein, an der Basis des Septums geht sie jedoch auch auf die andere Seite hinüber. Sie destruiert die graue Substanz nicht, drückt nur die *Clark*esche Säule stark ventralwärts, deren Zellen jedoch gut erhalten geblieben sind. Im unteren Teil des Th₃ hört die Höhlenbildung auf, und es findet sich ein lockergewebtes Netz im Zentrum. Bemerkenswert sind die vielen hyalinentarteten, verdickten Gefäßquerschnitte im gliösen Grundgewebe, die stellenweise ganze Konvoluten bilden, außerdem die zerstreuten ganz normal aussehenden Mark-

fasern im Gewebe eingebettet. An der Grenze von Th₃ und Th₄ gehen vom Herd lateroventralwärts erst einseitig, dann doppelseitig Höhlenbildungen in die graue Substanz aus. Die Höhlenbildung erreicht in Th₄ ihr Maximum. Schon mit bloßem Auge fällt der Querspalt beiden Seitenhörnern miteinander verbindend. Der Spalt wird vom erwähnten gliösen Gewebe nicht völlig umsäumt, dieses bildet nur an seinem dorsalen Rande einen dünnen Saum; etwas dichter wird es an der

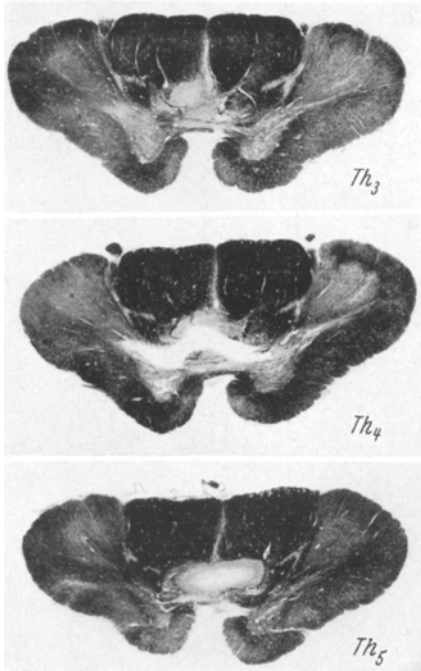


Abb. 14. Fall 2. Markscheidenbild aus Th₃, 4, 5 zur Darstellung der verschiedenen Ausbreitung des syringomyelischen Gebildes. Th₃ zeigt die kompakte Gliose an der Basis des hinteren Septum. Th₄ läßt die Höhlenbildung nahe ihrer maximalen Ausdehnung. In Th₅ umgibt die ringförmige Gliose eine Höhle die vom Zentralkanal unabhängig ist.

Umgebung ziemlich scharf abgrenzt. Die Höhle wird stellenweise von lockeren Bindegewebsfasern durchflochten, an ihrem Rande viele hyalinentartete Gefäßquerschnitte (abgeschnürte Septumreste). An einzelnen Stellen des Th₅ fehlt merkwürdigerweise das hintere Septum vollkommen und die beiden Hinterstränge gehen fließend ineinander über. Im unteren Th₅ verschwindet die zentrale Höhle des Herdes und bald hört auch plötzlich der Herd auf (Abb. 14). Von Th₆ abwärts sind syringomyelische bzw. dysraphische Veränderungen nicht mehr zu finden, auch die Form des Querschnittes normal. Der Untergang der Vorderhornzellen bleibt hinter dem des Cervicalmarks zurück, besonders in der ventromedialen Zellgruppe. Clarkesche Säule, Hinterhornzellen, sympathische Zellen intakt. Der Pyramidendegeneration entsprechend Gliose. Zentralkanal obliteriert.

Im Lumbosakralmark noch immer schwere Affektion des Vorderhorns, doch

Basis des Septum med. post. Vom Spalt dorsal liegt der kaum lädierte Hinterhornkopf; ventral sehen wir jedoch nur vom Vorderhorn der einen Seite einen minimalen Rest, im übrigen ist die ganze graue Substanz (Vorder-, Seitenhorn, mittlere Zone) verschwunden. Die Ependymzellen des obliterierten Zentralkanals sind unterhalb des Spaltes stark ventralwärts gedrückt gut zu erkennen, sie stehen mit dem Gewebe um die Höhle herum nicht in Zusammenhang. Zwischen Zentralkanal und Spalt zwei aus quergetroffenen Fasern bestehende scharf begrenzte Markbündel, die durch dichtes gliöses Gewebe voneinander getrennt sind. Das eigenartige Bild entsteht offenbar daher, daß der Spalt die ventralste Spitze der Hinterstränge abgetrennt hat und diese mit der Subst. grisea centralis in Zusammenhang geblieben ist. Im unteren Teil des Th₄ ändert sich das Bild der syringomyelischen Formation wieder wesentlich und bleibt dann bis zum unteren Rand des Th₅ bestehen. An Stelle des bisherigen Querspaltes tritt jetzt eine ringförmige Gliose, die sich etwas asymmetrisch hinter der Commissura posterior ausbreitet. Das ringförmige zentral ausgehöhlte Gebilde enthält radiär angeordnete spongioblastenartige ovale Gliakerne und dicht gewebten Gliafaserfilz, die sich von der

wesentlich leichter als in den cervicodorsalen Segmenten. Dementsprechend auch die Ersatzgliose geringfügiger. Im ganzen ein Bild von floriderem Eindruck, zahlreiche Neuronophagien. Zuweilen an Stelle einer großen motorischen Zelle amorphe Pigmentmasse, um diese wieder mit ähnlichem grünlichem Pigment beladene Oligodendro- und Hortega-Gliazellen. Die funikulären Zellen des Vorderhorns, die Mittelzellen, die großen Hinterhornzellen unversehrt. In der weißen Substanz nur im Pyramidenareal Gliose zu sehen, der Vorderseitenstrang normal. Zentralkanal nicht obliteriert, an seinen beiden Seiten zerstreut Ependymzellenhaufen.

Am Fibrillenbild die *Clarkeschen* Zellen wie auch die großen marginalen Hinterhornzellen in Hinsicht auf ihre Fibrillenstruktur normal. In den motorischen Vorderhornzellen manchmal ganz normales intracelluläres Fibrillennetz, ein andermal färben sich diese Zellen diffus braun ohne Spuren von Fibrillen.



Abb. 15. Fall 2. Markscheidenpräparat aus dem 2. Cervicalsegment. Schwere Degeneration der Seiten- und Vorderpyramiden. An Spitze des *Goll'schen* Bündels keilförmige Lichtung, der im Text erwähnten Gliose entsprechend.

Weigert-Präparate ($C_2, s, Th_3, 4, 5, 7, L_1$) weisen durch das ganze Rückenmark hindurch die an beiden Seiten gleich schwere Pyramidendegeneration auf. Der Untergang ist wohl sehr schwer, jedoch nicht vollständig, zerstreut finden sich ganz normale Fasern. Die degenerierten Pyramiden zeigen infolge der ungleichmäßigen Kreuzung mäßige Asymmetrie. Das degenerierte Feld grenzt sich im Cervicalmark ganz scharf von der völlig normalen Kleinhirnseitenstrangbahn ab. Auch die ventrale Kleinhirnseitenstrangbahn ist normal, dagegen ist das anterolaterale Grundbündel mäßig gelichtet, besonders an der Peripherie. Hinterstränge von Th_6 abwärts intakt; von hier aufwärts der erwähnten Gliose entsprechend Lichtung (Abb. 15). Markgeflecht des Vorderhorns in den lumbosacralen Segmenten normal, auch im oberen Cervicalmark praktisch intakt. Dagegen ist es in Höhe der syringomyelischen Höhlenbildung schwer affiziert.

Am Scharlachbild ist die Pyramidenbahn mit Fettkörnchenzellen reichlich bestreut, ebenda auch um Gefäße konzentrisch angeordnete Fettkörnchenzellmassen. Freie Fetttröpfchen von frischem Markzerfall sind kaum zu beobachten. Entzündliche Erscheinungen fehlen völlig sowohl in den Meningen wie auch im Parenchym.

Spinalganglien nicht untersucht. Periphere Nerven und atrophische Muskeln zeigen ähnliche Veränderungen wie im Fall 1.

Zusammenfassung der Befunde.

Fall 1. Klinisch und anatomisch reine amyotrophische Lateralsklerose, beginnend mit 62 Jahre an den oberen Extremitäten, nach einem Jahre Sprachstörung und weitere Ausbreitung der Muskelschwäche auf den ganzen Körper. Infolge Ernährungsschwierigkeiten starke Abmagerung. Außer angedeuteten Pyramidenbahnzeichen schwere Atrophien an den oberen Extremitäten und in der Zunge, mäßige an den unteren Extremitäten. Der Prozeß ist an der ganzen rechten Körperhälfte stärker ausgeprägt. Keine Augenmuskelerkrankungen, keine Sensibilitätsstörungen. Verlauf: $2\frac{1}{2}$ Jahre nach dem Beginn Exitus.

Anatomisch: makroskopisch nur eine mäßige Verschmälerung des Rückenmarks. Mikroskopisch: *beiderseitige Affektion der motorischen Hirnrinde, mäßige Degeneration der beiderseitigen Pyramidenbahnen, schwere Degeneration der motorischen Vorderhornzellen und der motorischen XII-, XI-, X-, VII- und V-Kerne. Die Natur des Prozesses ist rein degenerativ, ohne jeglichen entzündlichen Charakter. Ausbreitung streng elektiv-systematisch. Zentralnervensystem im übrigen intakt.*

Besonderheiten des Falles: 1. Verhältnismäßig geringe Beteiligung der Pyramidenbahn, wodurch der Fall sich klinisch der reinen nucleären Amyotrophie nähert. 2. Die leichte Asymmetrie des Prozesses an beiden Seiten: einerseits das stärkere Befallensein der rechten Körperhälfte, dementsprechend stärkere Läsion der rechtsseitigen pontobulbären und spinalen motorischen Kerne; andererseits die stärkere Läsion der von der linken Ca ausgehenden und in den erwähnten Kernen endigenden Pyramidenbahn. 3. Weitere enge Korrespondenz in der Affektion der zentralen und peripheren motorischen Neurone, entsprechend den affizierten Segmenten und Zentren. Es sei noch hervorgehoben, daß *wenn auch die Intensität des Prozesses im ganzen eine gewisse Asymmetrie zwischen beiden Seiten aufweist, die Verteilung des Prozesses an beiden Seiten doch symmetrisch ist.*

Fall 2. Klinisch reine, anatomisch mit Syringomyelie kombinierte amyotrophische Lateralsklerose. Beginn im 42. Lebensjahr mit Atrophien der kleinen Handmuskeln und Schwäche in den Beinen. Nach $1\frac{1}{2}$ Jahren Sprach- und Schluckstörung. Es bestanden außer deutlichen Pyramidenzeichen schwere Amyotrophien der Hände und leichtere der Beine symmetrisch verteilt. Augenmuskeln, Sensibilität, Sinnesorgane frei. Verlauf: $4\frac{1}{2}$ Jahre nach dem Beginn Exitus.

Anatomisch: makroskopisch starke Verschmälerung des Rückenmarkes mit Abplattung des zervicodorsalen Abschnittes. Mikroskopisch: beiderseitige gleichintensive, schwere Affektion der motorischen Rinde, beiderseits deutliche und gleichstarke Pyramidenbahndegeneration, Lichtung des Vorderseitenstranges, fortschreitende Degeneration der motorischen Vorderhornelemente und des XII-Kernes, *kurz eine streng elektiv-systematische, ausschließliche Erkrankung des zentralen und peripheren Motoriums*; endlich ein syringomyelischer Herd von Th₁—Th₆.

Die Besonderheit des Falles besteht in der Kombination der amy-

trophischen Lateralsklerose mit Syringomyelie. Die Tatsache, daß klinisch keine Sensibilitätsstörung bestand — obwohl der Herd sechs Segmente hindurch zu sehen ist — erklärt sich durch seine Ausbreitung auf den Rückenmarksquerschnitt und durch seine verschiedenen Formverhältnisse von Segment zu Segment. Ein derartiger Untergang der grauen Substanz, welcher lokalisatorisch eine Sensibilitätsstörung bedingt hätte, war nur in Th₄, doch ist auch hier nur etwa die Hälfte des Segmentes befallen, so daß eine klinische Manifestation nicht zustande kommen konnte.

Aus den anatomischen Verhältnissen geht unseres Erachtens hervor, daß die Entstehung der Gliose mit einer fehlerhaften Schließung des hinteren Septum, wie auch mit einer metaplastischen Umbildung der bei dem Schließungsvorgang beteiligten Spongioblasten (*Bielschowsky*) in irgendeinem Zusammenhang steht. Dafür sprechen die annähernd symmetrische Lage des Herdes; sein inniger Zusammenhang mit dem Septum und mit den längs des Septums eindringenden hyalinentarteten Gefäßen; zweifellose dysraphische Erscheinungen, wie der Status dysraphicus (*Bremer*) in den untersten Cervicalsegmenten und das völlige Fehlen des dorsalen Septumanteils in Höhe von Th₅. Es handelt sich also um eine Syringomyelie unabhängig von Ependym des Zentralkanals, die wir mit *Bielschowsky* auf Grund einer frühembryonalen Entwicklungsstörung entstanden ansehen möchten. Nachdem diese Störung somit als Ausdruck einer fehlerhaften Anlage aufgefaßt werden kann, d. h. sie von endogener Natur ist, erblicken wir in ihr einen wichtigen Hinweis für die Beurteilung der Ätiologie der amyotrophischen Lateralsklerose.

Es konnte auf Grund der anatomischen Analyse zweier Fälle von reiner, von jeglichen äußeren komplizierenden Momenten freier, amyotrophischer Lateralsklerose der elektiv-systematische, ohne entzündliche Veränderungen verlaufende rein degenerative Untergang des zentralen und peripheren motorischen Systems festgestellt werden. In beiden Fällen sehen wir *eine endogen-systematische Erkrankung im Sinne Schaffers* verwirklicht, und zwar auf folgende Weise: 1. Durch das beiderseitige isolierte Befallensein der motorischen Neurone kommt die *Systemwahl* zum Ausdruck. 2. Auf Grund des anatomischen Bildes müssen wir den Ausgangspunkt des fortschreitenden Prozesses in die Ursprungszentren der entsprechenden Systeme verlegen; da diese nun in bestimmten Segmenten lokalisiert sind, so folgt daraus zwanglos das Prinzip der *Segmentwahl* des Leidens. 3. Der Krankheitsprozeß schreitet ohne jede entzündlich-mesodermale Komponente als eine elektive Degeneration der *neuro-ektodermalen Elemente* fort; er ist also als eine ausschließlich ektodermale Degeneration anzusehen und nachdem er in seiner Ausbreitung nicht topisch-diffus, sondern streng segmentär-systematisch ist, so geht daraus hervor, daß — abgesehen vom Fehlen einer nachweisbaren äußeren Noxe — er nicht als Folgezustand einer toxisch-ektodermotropen Noxe, sondern nur als primär-ektodermogenes Leiden aufgefaßt werden muß. Es steht also vor unseren Augen die *Schaffersche*

anatomische Trias: die Keimblatt-, Segment- und Systemwahl, *welche nach unseren heutigen Kenntnissen in ihrer Vollständigkeit — wie wir das oben nachweisen konnten — nur für eine einzige Kategorie der Erkrankungen seine Gültigkeit hat und diese ist: die genotypisch bedingten abiotrophischen Prozesse des Zentralnervensystems.*

Literaturverzeichnis.

Babonneix: Soc. Pédiatr. 1904. — *Berger*: Berl. klin. Wschr. 1876. — *Bernhardt*: Virchows Arch. 133 (1893). — *Bertrand-van Bogaert*: Revue neur. 1925 I; Arch. of Neur. 16 (1926). — *Bielschowsky-Unger*: J. Psychol. u. Neur. 25 (1920). — *Bogaert, van*: Revue neur. 1925 I. — *Boldt*: Med. Klinik 1911. — *Bouchaud*: J. of Neur. 1907. — *Bremer*: Arch. f. Psychiatr. 66 (1922). — *v. Braunnühl*: Z. Neur. 61 (1931). — *Brown*: J. of Neur. 1894. — *Browning*: Neur. Zbl. 1907. — *Bruining*: Dtsch. Z. f. Nervenkr. 27 (1904). — *Bruns*: Zit. nach *Büscher*. — *Catola*: Revue neur. 1925 I. — *Foix-Chavany*: Revue neur. 1925 I. — *Fuchs*: Jb. Psychiatr. 31 (1910). — *Fünfgeld*: Zbl. Neur. 45 (1927). — *Gee*: St. Bartholomews Hosp. Reports 25 (1889). — *Globus*: Z. Neur. 85 (1923). — *Gordon*: Zbl. Neur. 1928. — *Grünthal*: Z. Neur. 1931. — *Hechst*: Arch. f. Psychiatr. 93 (1931). — *Higier*: Dtsch. Z. f. Nervenkr. 9 (1896). — *Hochhaus*: Dtsch. Z. f. Nervenkr. 9 (1896). — *Hoffmann*: Dtsch. Z. f. Nervenkr. 6 (1895). — *Holmes*: Revue of Neur. 1905. — *Jakob*: Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns. Leipzig-Wien: Franz Deuticke 1927. — *Jansen*: J. Psychol. u. Neur. 15. — *Jumentié-Quercy*: Revue neur. 1912 II. — *Kalinowsky*: Zbl. Neur. 53 (1929). — *Kino*: Z. 107 (1927); 119 (1929). — *Környey*: Arch. f. Psychiatr. 92 (1931). — *Kreyenberg*: Z. Neur. 123 (1930). — *Kuhn*: Inaug.-Diss. München 1909. — *v. Lehoczky-Schaffer*: Arch. f. Psychiatr. 89 (1930). — *Maas*: Berl. klin. Wschr. 1906. — *Marinesco*: Revue neur. 1922 II; Revue neur. 1925 I. — *Marques*: Zbl. Neur. 1926. — *Matzdorff*: Z. Neur. 94 (1925). — *Montanaro*: Neur. Zbl. 1909. — *Montanaro-López*: Zbl. Neur. 62 (1932). — *Mysliveček*: Čas. lék. česk. 53 (1913). — *Nakamura*: Obersteiners Arb. 29. — *Neri*: Revue neur. 1925 I. — *Neubürger*: Z. Neur. 138 (1932). — *Nogales*: Zbl. Neur. 51 (1929). — *Noto*: Riv. Pat. nerv. 34 (1929). — *Patrikios*: Revue neur. 1925 I. — *Poussepp-Rives*: Revue neur. 1925 I. — *Probst*: Arch. f. Psychiatr. 1898. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III, 112 (1903). — *Reuter*: Dtsch. Z. f. Nervenkr. 122 (1931). — *Rossi-Roussy*: Revue neur. 1906 I; 1909 I. — *Sano*: J. de Neur. 1913. — *v. Sarbó*: Dtsch. Z. f. Nervenkr. 1898; Neur. Zbl. 1902. — *Schaffer*: Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926. Dtsch. Z. f. Nervenkr. 83 (1922); Arch. f. Psychiatr. 77 (1926); 86 (1929); 89 (1930); Dtsch. Z. f. Nervenkr. 117–119 (1930); Arch. f. Psychiatr. 96 (1931). — *Schlesinger*: Obersteiners Arb. 7. — *Schröder*: J. Psychol. u. Neur. 16 (1910); Mschr. Psychiatr. 35 (1914). — *Schwartz-Cohn*: Z. Neur. 126 (1930). — *Soderbergh-Sjöwall*: Revue neur. 1929 I. — *Strümpell*: Arch. f. Psychiatr. 17. — *Testi*: Riforma med. 1905. — *Walter*: Münch. med. Wschr. 1925. — *Wenderowicz-Nikitin*: Arch. f. Psychiatr. 52. — *Wezberg*: Z. Neur. 79 (1922).

(Ausführliche Literaturverzeichnisse finden sich bei *Marburg*: *Lewandowskys* Handbuch der Neurologie, 1911; spez. T. Bd. 1; bei *Büscher*: Arch. f. Psychiatr. 66 (1922); bei *Ottonello*: Rass. Studi psichiatr. 1929, und bei *Launay*: Thèse, Paris 1931.)

Berichtigung.

Die Diskussionsbemerkungen zu den Vorträgen von *Bürger-Prinz*-Leipzig, *Hilpert*-Jena und *v. Stockert*-Halle auf Seite 751, 754 und 768 sind nicht von Herrn *Pfeifer*-Leipzig, sondern von Herrn *B. Pfeifer*, *Halle-Nietleben* gemacht worden.