

Über eine Frühform der Alzheimerschen Krankheit (28. bis 39. Lebensjahr) mit Olivensklerose und hochgradiger Atrophie der Stammganglien (terminaler Chorea).

Von
H. Kufs, Leipzig.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Oktober 1937.)

Es gibt nur wenige pathologische Veränderungen im Zentralnervensystem, die für eine bestimmte organische Erkrankung pathognomisch sind. In erster Linie trifft das für die Ganglienzellveränderungen der amaurotischen Idiotie zu, die so charakteristisch sind, daß aus ihnen das Leiden sicher erkannt werden kann. Nur bei den seltenen Spätfällen mit nichttubiquitärer Entwicklung der Ganglienzellveränderungen und regionär nur wenig ausgeprägtem Krankheitsprozeß kann die histologische Diagnose mehr oder weniger Schwierigkeiten bereiten. An zweiter Stelle galten bisher die Drusen und *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen als sichere anatomische Kennzeichen der Altersinvolution des Gehirns. Bei der *Alzheimerschen* Krankheit fällt der Beginn am häufigsten in die Zeit zwischen dem 50. und 60. Lebensjahre, bei einzelnen Fällen aber auch in ein späteres oder früheres Lebensalter. Nun sind aber wenige Fälle beschrieben worden, wo die Krankheit in einem so ungewöhnlich frühen Lebensalter einsetzte, daß die Bezeichnung präsenile Involution unzutreffend erscheint. Wenn die ersten Krankheitssymptome schon vor dem 30. Lebensjahre oder wenige Jahre später auftreten, und die Gehirne der im jugendlichen oder mittleren Lebensalter verstorbenen Patienten trotzdem den typischen Befund der *Alzheimerschen* Krankheit, reichlich Drusen und Fibrillenveränderungen aufweisen, wird man die Frage aufwerfen dürfen, ob diese Fälle von frühem Beginn der *Alzheimerschen* Krankheit eine Sonderstellung einnehmen, ob konstitutionelle, auch im Erbgang sich ausprägende Momente oder exogene Ursachen für die vorzeitige senile Involution verantwortlich zu machen sind. Nun haben *Fenyes*, *Hechst*, *Borremanns* und *van Bogaert* und regelmäßig *Hallervorden*, die *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen bei dem postencephalitischen Parkinsonismus im Ausbreitungsgebiet des frischen Prozesses im Hirnstamm gefunden. Auf Grund dieser Feststellung und der Untersuchung einiger Fälle von *Alzheimerscher* Krankheit im jugendlichen Alter, bei denen infektiöse Prozesse im Krankheitsverlauf eine Rolle spielten, zogen *Malamud* und *Löwenberg*² den Schluß, daß die *Alzheimersche* Krankheit in der Mehrzahl der Fälle den senilen Hirnprozessen zuzurechnen sei, daß sie aber nicht eine einheitliche Ursache

habe, sondern auch durch toxische, infektiöse und sonstige Schädlichkeiten hervorgerufen werden könne. *Grünthal* hat in seiner letzten Bearbeitung der senilen Veränderungen des Gehirns im Handbuch der Neurologie von *Bumke* und *Förster* eine derartige Folgerung als zu weitgehend abgelehnt und nur insoweit zugestimmt, als die bisher allein für den Altersprozeß des Gehirns als charakteristisch geltenden Gewebsreaktionen auch durch andere krankhafte Vorgänge im Organismus bewirkt werden können. In seiner früheren Arbeit über die senilen Hirnprozesse im Handbuch der Psychosen von *Bumke* Bd. 11 schrieb *Grünthal*: „Es gibt einige Einzelbeobachtungen im mittleren Alter auftretender organischer Hirnprozesse, deren Abgrenzung noch unsicher ist, und die im besonderen noch wenig bekannt sind. Sie stehen vielleicht in irgendeiner Beziehung zur *Alzheimerschen* Krankheit.“ Man erkennt hieraus, daß die Kenntnis der pathogenetischen Grundlagen der im jugendlichen Alter auftretenden Fälle von *Alzheimerscher* Krankheit noch recht unsicher und umstritten ist.

Aus diesem Grunde erscheint mir die Mitteilung und genaue Beschreibung folgenden Falles von atypischer *Alzheimerscher* Krankheit, die im 28. Lebensjahre begann und im 39. Lebensjahre zum Tode führte, wegen einiger interessanter, für die Deutung des pathologischen Vorganges wichtiger Nebenfunde im Gehirn berechtigt und wertvoll.

Patientin Anna G., geboren 23. 10. 1896, stammt aus einer Familie in der Nerven- und Geisteskrankheiten nicht vorgekommen sind. Die Mutter starb an Herzschlag, der Vater lebt noch und war bei der Aufnahme der Kranken in die Nervenklinik 78 Jahre alt. Ein Bruder und eine Schwester der Patientin sind gesund. Sie selbst war immer gutmütig, freundlich, heiratete mit 24 Jahren und erfüllte ihre häusliche Pflichten in jeder Weise, war ordnungsliebend und peinlich. Zwei Fehlgeburten in der Ehe. Die psychische Erkrankung entwickelte sich ganz allmählich und wurde wahrscheinlich in ihren ersten Anfängen gar nicht bemerkt, so daß über den Zeitpunkt des ersten deutlichen Nachlassens der psychischen Funktionen nicht Sicheres gesagt werden kann. Wichtiger erscheint aber eine Angabe des Bruders, daß die Kranke 1924 bei einer Zeugenaussage völlig versagt habe, daß sie einen ganz verwirrten Eindruck gemacht und nach wenigen Minuten alles vergessen habe. Man kann also den Beginn der psychischen Erkrankung mindestens auf das 28. Lebensjahr zurückdatieren. Viel offenkundiger wurde die Krankheit der Patientin seit dem Tode ihrer Mutter im Jahre 1927. Seit dieser Zeit war mit ihr nichts mehr anzufangen. Sie weinte oft, wurde ganz interesselos im Gegensatz zu ihrer früheren Freude und großen Empfänglichkeit für landschaftliche Schönheiten. Später stellte sich eine große Unruhe und ein auffallender Bewegungsdrang ein. Sie verlor die Fähigkeit völlig, ihren Haushalt zu besorgen, stierte vor sich hin, gab auf die Fragen meist gar keine Antwort. Sie konnte ihren Namen nicht mehr schreiben und schrieb wie ein Kind. Öfters äußerte sie Selbstmordgedanken und wollte den Gashahn aufdrehen oder aus dem fahrenden Auto herauspringen, ohne daß sie einen Grund dafür angab. In einem Hotel besudelte sie das Bett mit Kot und Urin. Später mußte man ihr jedes Wort abkaufen, sie wurde hilflos wie ein Kind. Sie wurde in ihrer Kleidung sehr nachlässig im Gegensatz zu früher, konnte keine Knöpfe mehr annähen, nähte die Knöpfe über die Knopflöcher und wollte die Knopflöcher zunähen. Am 3. 7. 33 lief sie in Ludwigsburg auf einer Geschäftsreise ihres Mannes, als dieser auf kurze Zeit einen Geschäftsbesuch machte, ratlos und ziellos durch die

Stadt, angeblich um ihren Mann zu suchen. Weil sie mitten in den verkehrsreichsten Straßen umherirrte, wurde sie von der Polizei aufgegriffen und zeigte sich örtlich und zeitlich ganz unorientiert. Wenige Tage vor ihrer Aufnahme in die Nerven-klinik, am 25. 8. 33, starb ihr Schwager. Diese Trauerbotschaft nahm sie ganz teilnahmslos hin.

In der Nervenklinik war sie zunächst recht ängstlich, trat trippelnd von einem Bein auf das andere, sprach auf jeden Vorübergehenden ein, sie sei nicht schwer geisteskrank, hoffe, in wenigen Wochen wieder gesund zu sein. Abends war sie kaum im Bett zu halten, lief unruhig durch den Saal, sprach angsterfüllt, führte keinen Satz zu Ende.

31. 8. 33: Völlig verwirrt, unsprechbar, schimpft: „Die Lumpen, das sind keine Schwestern, keine Ärzte“, setzt sich nicht auf das Klosett, sondern auf den Abfalleimer, wird ärgerlich, wenn man sie davon wegzieht, wirft das schmutzige Klosettpapier im Zimmer herum.

9. 9. In beständiger motorischer Unruhe, wühlt im Bett herum, ruft dauernd nach der Schwester, um ihr immer wieder zu versichern, daß sie kein Kind bekäme, klammert sich an den Arzt an, hält ihn für ihren Mann.

27. 9. Meist ängstlich, depressiv, selten euphorisch, erotisch.

28. 10. Völlig unverändert, spricht stockend, stotternd, führt nie einen Satz zu Ende, verkennt die Personen ihrer Umgebung.

15. 12. In den letzten Wochen lag Patientin meist stumpf und ruhig im Bett, lächelte monoton vor sich hin. Nur selten trat eine kurzdauernde ängstliche Erregung auf. Sie sprach stockend einzelne Worte, schüttelte den Kopf oder nickte bei Fragen. Dabei waren aber die Kopfbewegungen keineswegs sinngemäße Reaktionen auf die Fragen.

13. 1. 34. Patientin liegt teilnahmslos im Bett. Der Gesichtsausdruck ist leer. Sie ist außerstande, allein zum Klosett zu gehen, kann sich auch nicht allein die Schuhe und andere Kleidungsstücke anziehen. Sie kommt Befehlen wie: „Setzen Sie sich auf diesen Stuhl“ nur sehr zögernd und langsam nach, steht langsam vom Sofa auf, auf dem sie gesessen hat, lächelt ratlos mit hochgezogenen Augenbrauen, fixiert den Arzt, dann greift sie nach dem Stuhl, dabei erst mehrfach an ihm vorbeigreifend, macht eine Bewegung, als ob sie sich zwischen Stuhl und Sofa niedersetzen wolle, es kommt aber nicht zur Ausführung des Befehls, sondern Patientin setzt sich zunächst wieder auf das Sofa zurück, versucht dann wieder aufzustehen und bleibt in halb erhobener Haltung stehen, sich ratlos umblickend.

11. 2. Nach wie vor ratlos, ängstlich, spielt und zupft an ihrer Bettwäsche herum. Zuweilen wird sie plötzlich erregt und schlägt dann um sich, schimpft laut und unverständlich.

23. 2. Unruhig, weint: „Ich habe Angst“. Macht schaukelnde Bewegungen mit dem Oberkörper vor- und rückwärts, spielt in seltsamer Weise mit der Bettdecke, zupft und zerrt daran. Wenn man sie fragt, zeigt sie mit dem Finger auf den Fußboden oder blickt fragend im Saal herum oder deutet nach der Decke, gibt abgehackte, meist unverständliche Antworten, gestikuliert stark dabei.

3. 3. Muß zu allem aufgefordert werden, findet sich nicht allein ins Bett zurück.

22. 3. Sitzt meist im Bett, spricht leise vor sich hin: „Ja, ja, ja“. Fragt man sie, was sie denke, dann wird sie lebhafter, macht mit den Händen ratlose Bewegungen, gibt aber keine Antwort.

Am 14. 4. 34 wurde sie nach der Landesanstalt Leipzig-Dösen verlegt.

16. 4. Patientin lächelt monoton vor sich hin, gibt zögernd die Hand zum Gruß. Außerhalb des Bettes tänzelt sie auf den Zehenspitzen herum und behält dabei immer die gleiche vertrackte Haltung bei. Auf Befragen antwortet sie nicht, nur lispelt sie leise: „Ja, ja“ vor sich hin.

20. 9. Durchaus das gleiche Zustandsbild, tänzelt oft im Saal herum, spricht nur selten: „Ja, ja.“

14. 4. 35. Spricht nicht, nimmt merkwürdige Körperhaltungen ein, geht nach links, zeigt hin und wieder athetoide Verdrehungen der linken Hand.

20. 5. 35. Seit einigen Tagen schreit Patientin oft monoton vor sich hin. Außerdem besteht eine allgemeine choreatisch-athetotische Bewegungsunruhe, bisweilen auch von myoclonischem Charakter an allen Gliedern.

12. 6. Choreatisch-athetotische Bewegungen an den Armen und Beinen. Auch die Gesichtsmuskulatur wird ruckartig verzogen. Hin und wieder blitzartige Zuckungen in der Bauchmuskulatur, von Zeit zu Zeit auch im Zwerchfell. Ab und zu schreit Patientin gellend auf ohne eigentliche Schmerzáußerung. Der Gesichtsausdruck ist dabei monoton lächelnd. An den inneren Organen sind keine krankhaften Befunde zu erheben. Die neurologische Untersuchung ergab lebhaft Reflexe, keine pathologischen Reflexe, Tonus in allen Muskeln etwas herabgesetzt, keine Paresen, Blutdruck normal, Augenhintergrund o. B.

24. 6. Die choreatisch-athetotische Unruhe hält an. Bis auf Herabsetzung des Muskeltonus keine krankhaften neurologischen Befunde. Patientin ist sehr verfallen, die Atmung ist oberflächlich, der Puls zeitweilig unregelmäßig und klein. Trotz Excitantien wie Cardiazol usw. Verschlechterung des Zustandes und Exitus letalis.

Die Sektion ergab fortgeschrittenen Marasmus, Hydrocephalus externus e vacuo, hochgradige Atrophie des Gehirns, am stärksten an den Stirnpolen und nach hinten zu abnehmend, Occipitalpol normal, Hirngewicht 950 g, Hydrocephalus internus, keine arteriosklerotischen Veränderungen an den Hirnarterien, auffallend starke Verkleinerung der Stammganglien, besonders beider Striata, kleines braun atrophisches Herz, multiple bronchopneumonische Herde, zwei kleine (2—5 mm große) grauweiße Konkremente im Nierenbecken, Nieren selbst braunrot und ohne pathologischen Befund, 5 Steine in der Gallenblase.

Daß die richtige Deutung dieses unklaren Krankheitsfalles große Schwierigkeiten bereitete und erst der histologischen Untersuchung gelang, braucht nicht zu überraschen. In der Nervenlinik zog man wiederholt einen grob organischen, fortschreitenden atrophischen Hirnprozeß in Erwägung, konnte sich aber wegen des völlig negativen Ergebnisses der serologischen Untersuchung und wegen des Fehlens der für irgendein organisches Hirnleiden charakteristischen neurologischen Symptome zu keiner Diagnose entschließen. Einen präsenilen Abbauprozeß des Gehirns glaubte man schon wegen des noch jugendlichen Alters der Patientin ausschließen zu müssen. Da im klinischen Krankheitsbild von Anfang an die Erscheinungen der fortschreitenden intellektuellen und gemüthlichen Abschwächung und außerdem gewisse motorische Symptome wie Haltungs- und Bewegungsanomalien im Vordergrund standen, wurde schließlich die Diagnose auf kataton-schizophrenes Zustandsbild gestellt. Als aber zuletzt eine über einen Monat anhaltende typische choreatisch-athetotische Bewegungsunruhe sich entwickelte, wurde man in der Diagnose wieder wankend und hielt einen atrophisierenden Krankheitsprozeß des Gehirns mit starker Beteiligung der Stammganglien für wahrscheinlich.

Histologische Untersuchung: Zur histologischen Untersuchung wurden aus zahlreichen Gegenden des Gehirns Stücke entnommen und mit verschiedenen Methoden untersucht (*Nissl-Färbung*, Fibrillen- und Drusenfärbung nach *Bielschowsky* und *v. Braunmühl*, Gliafärbung nach *Holzer* und *Kanzler*, Fettfärbung). Wegen der terminalen Chorea wurde ganz besonders auf die Untersuchung der Stammganglien Gewicht gelegt. Schon im *Nissl*-Bild (Toluidinblau und Cresylviolett) fiel in Präparaten

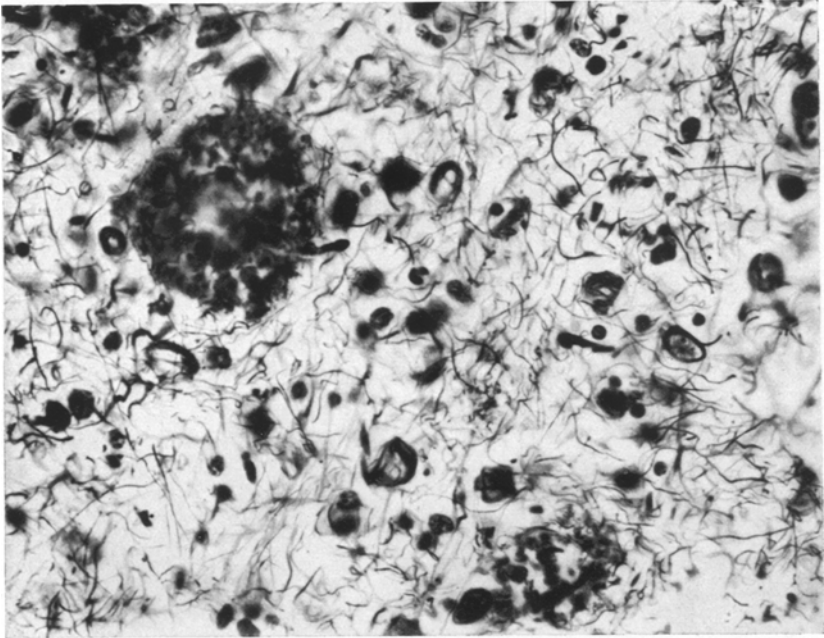


Abb. 1. Stirnwindung: Typische Drusen und *Alzheimersche* Fibrillenveränderungen.

aus dem Stirnhirn, der Insel usw. eine auffallend fleckförmige Anfärbung des Grundgewebes auf, die den Verdacht auf Drusen erweckte. Die nach *Bielschowsky* und *v. Braunmühl* angefertigten Silberpräparate bestätigen trotz des jugendlichen Alters der verstorbenen Patientin den Verdacht in vollem Umfange. Im Fibrillenbild ist der regressive Krankheitsprozeß ungewöhnlich stark ausgeprägt. Die Stirnhirnrinde ist mit Drusen übersät, die allerdings im feineren Aufbau stark differieren. Ein großer Teil der Drusen ist voll entwickelt und läßt einen Kern, Hof und Kranz erkennen. Die Argentophilie ist allen im Grundgewebe abgelagerten Stoffwechselprodukten eigentümlich. Doch zeigen sich in der Färbung erhebliche Abweichungen. Ein großer Teil der kleineren Plaques besteht aus hell- und dunkelbraun gefärbten scholligen Massen. Ein Teil der großen Drusen zeigt ein braunes Zentrum und einen schwarzen, körnigen und

fädigen Kranz. Das übrige Gewebe um die Drusen herum ist durchaus nicht normal, sondern überall finden sich reichlich mehr oder weniger scharf abgegrenzte argentophile schwarze Gebilde, maulbeerartige, filigranartige Herde und auch Primitivplaques, die teilweise im Grundgewebe als Aufhellungen imponieren und nur von einzelnen dicken, schwarzen Fasern durchzogen sind oder am Rande von einem stark geschwärzten, dicken Fasergewirr umschlossen sind. Ein Teil der Primitivplaques hebt

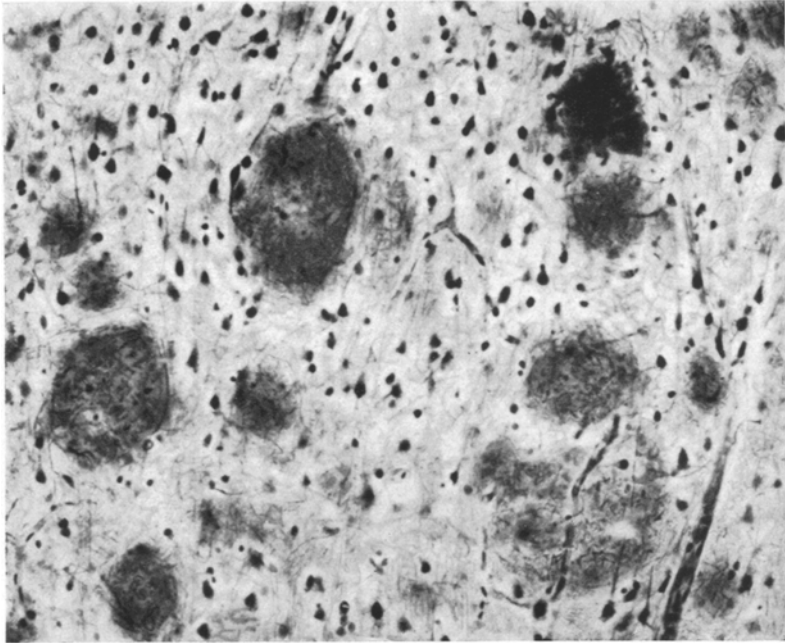


Abb. 2. Gyrus hippocampi: Reichlich Primitivplaques.

sich dadurch vom übrigen Gewebe gut ab, daß in seinem Bereiche die Fibrillen eigenartig klumpig (bis auf das Doppelte und Dreifache) verdickt und geschlängelt erscheinen. Der größte Teil der Ganglienzellen zeigt schwerste Störungen der endocellulären fibrillären Struktur im Sinne der *Alzheimerschen* Fibrillenveränderung mit Knäuelbildung, Verdickung und Schlängelung der Fibrillen (Abb. 1). In der Marksubstanz finden sich nur wenige und meist kleine Plaques. In den Zentral- und Parietalwindungen ist der regressive Prozeß durchschnittlich geringer als im Stirnhirn ausgeprägt. Die typischen Drusen finden sich in etwas geringerer Anzahl als im Stirnhirn, doch sehr reichlich Primitivplaques von dem oben geschilderten Aufbau. Die *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen sind spärlicher als im Stirnhirn. Im Schläfenlappen und besonders im Gyrus hippocampi und Ammonshorn ist die Rinde mit Primitivplaques

übersät (Abb. 2). Typische Drusen mit braunem Kern und einer Randzone aus dicken, plumpen, schwarzen Fasern finden sich nur in mäßiger Zahl. Zahlreiche Ganglienzellen zeigen die typische *Alzheimersche* Fibrillenveränderung. Nach dem Occipitalpol zu nehmen die regressiven Vorgänge in der Großhirnrinde immer mehr ab. In der Molekular- und Körnerschicht des Kleinhirns finden sich überall vereinzelt braune Drusen mit deutlichem Kern und strahliger, zackiger Randpartie. Die Untersuchung der Stammganglien mit Inselwindungen ergab folgende Einzelheiten:

Die Rinde der Inselwindungen ist mit Drusen überhäuft, die ebenso wie im Gyrus hippocampi und Ammonshorn meist den Typus der Primitivplaques, in geringer Zahl den der voll entwickelten Drusen zeigen. Auch die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung ist sehr ausgebreitet. Das Claustrum stimmt histopathologisch mit den Inselwindungen überein. Schwerste Parenchymstörungen bietet das *Nissl*-Bild des Striatums. Drusen finden sich hier nur in mäßiger Menge. Die Ganglienzellen sind in sehr großer Anzahl zugrunde gegangen, am meisten die kleinen. Die noch vor-

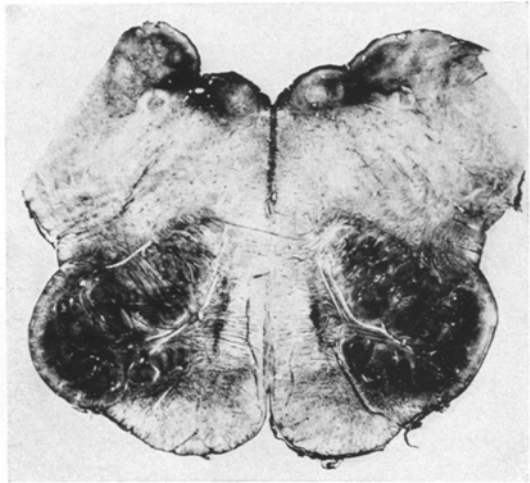


Abb. 3. Hochgradige Olivensklerose
(Gliafärbung nach *Kanzler*).

handenen Ganglienzellen sind hochgradig geschrumpft, sklerotisch. Der große Kernreichtum im Gesichtsfeld ist durch die beträchtlich gewucherten und vermehrten gliösen Elemente bedingt, die oft in Gruppen bis zu sechs und mehr zusammenlagern. Am Rande des Putamens nach dem Linsenkern zu und auch im Linsenkern selbst sind zahlreiche Gefäße stark verkalkt. Teilweise haben sich hier die kleinen runden Kalkkonkremente perlschnurartig dem Verlaufe der Gefäße folgend angeordnet. Die Glia ist an diesen Stellen fibrillär gewuchert. Im Thalamus sind die Ganglienzellen besser erhalten. Doch finden sich stellenweise reichlich Drusen.

Einen sehr auffälligen Befund zeigt ein Querschnitt durch die Medulla oblongata im Gliafaserpräparat. Die faserige Glia ist in der Medulla oblongata gegenüber der Norm beträchtlich vermehrt. Beide Oliven sind hochgradig sklerosiert und heben sich bei der Gliafaserfärbung nach *Holzer* und *Kanzler* als dunkelblaue Gebilde von der Umgebung ab (Abb. 3). Innerhalb der faserigen Gliose sind die Ganglienzellen der Oliven stark fettig pigmentös degeneriert. Das Dentatum ist frei von Gliose.

Es handelt sich somit um einen jener seltenen Fälle von *Alzheimerscher* Krankheit mit ungewöhnlich frühzeitigem Beginn. Auch die Lokalisation und Intensität der typischen krankhaften Veränderungen mit der stärksten Entwicklung der Plaques und Fibrillenveränderungen in den Stirnwindungen und insbesondere auch in den Ammonshörnern und Inselwindungen entsprechen durchaus den gewöhnlichen anatomischen Befunden der fortgeschrittenen senilen Demenz bzw. *Alzheimerschen* Krankheit. Bei der Ergänzung der erbbiologischen Familienanamnese hat sich nichts ergeben, was dafür spricht, daß eine konstitutionelle, vererbte Anlage zu vorzeitiger Altersinvolution des Gehirns bei der Patientin vorlag. Da in den letzten Jahren verschiedene Fälle bekannt geworden sind, die als Belege dafür gelten können, daß die Ursache der *Alzheimerschen* Krankheit nicht einheitlicher Natur ist, und daß nicht bloß bei der senilen und präsenilen Involution, sondern vorzeitig auch bei an deren Prozessen toxischer und infektiöser Natur sich Drusen und Fibrillenveränderungen im Gehirn entwickeln können, erscheint es mir zur prinzipiellen Klärung der Pathogenese unseres Frühfalles von *Alzheimerscher* Krankheit zweckmäßig, auf die wichtigsten Fälle dieser Krankheit mit dem Beginn der Krankheitserscheinungen im jugendlichen oder mittleren Lebensalter hier kurz einzugehen. Der wichtigste Fall ist der, über den *Malamud* und *Löwenberg*² 1929 berichtet haben. Alles spricht dafür, daß bei diesem Falle die ersten Symptome des regressiven Hirnprozesses schon in der Kindheit auftraten. Ein vorher gesunder Knabe erkrankte im Alter von 7 Jahren an Scharlach. Hinterher blieb er geistig zurück und wurde immer stumpfer. Mit 15 Jahren kam er in die Hilfsschule, wurde unruhig und litt an Schlafstörungen. Die in einem Krankenhaus im 16. Lebensjahre vorgenommene Untersuchung ergab normalen serologischen und neurologischen Befund und eine dem Alter entsprechende körperliche Entwicklung. Im 17. und 18. Lebensjahre verschlechterte sich der Zustand des Kranken noch mehr. Er wurde ängstlich und verwirrt und zeigte eine Störung der Sprache. Weiterhin wurde er sehr unsauber und zeigte negativistische Muskelspannungen. Eine auffallende Besserung im Zustand des Kranken machte sich vom 20.—24. Lebensjahre bemerkbar, die soweit ging, daß er zu Hause bei leichten Arbeiten helfen konnte. Von da ab wurde er wieder verwirrt, stumpf und negativistisch und starb im 24. Lebensjahre an Lungentuberkulose. Die histologische Untersuchung stellte überall in der Rinde typische Fibrillenveränderungen und Plaques fest, die im Hinterhauptslappen am geringsten ausgeprägt waren. Das Putamen zeigte deutliche arteriosklerotische Veränderungen, die Plexusgefäße waren stark verdickt und hyalinisiert. Gerade dieser Fall mit dem ungewöhnlich frühzeitigen Beginn der *Alzheimerschen* Krankheit in der Kindheit unmittelbar im Anschluß an eine Scharlachinfektion ist geeignet, die Auffassung derjenigen Autoren zu stützen, die verschiedene Grundursachen für die gleichen pathologischen Veränderungen annehmen, wie sie der *Alzheimerschen* Krankheit als präseniler Involution zukommen.

Grünthal erkennt diesen Fall als Frühform der *Alzheimerschen* Krankheit an, neigt aber dazu, die arteriosklerotischen Veränderungen an den Gefäßen des Plexus und Putamens im Sinne einer angeborenen Anlage zum vorzeitigen Auftreten des Alters- und Abnutzungsprozesses zu deuten und scheint der Infektionskrankheit keine Bedeutung für die vorzeitige Entwicklung der regressiven, mit den senilen identischen Veränderungen im Gehirn beizumessen.

Den ersten Frühfall von *Alzheimerscher* Krankheit hat *Schnitzler* ³ 1911 mitgeteilt. Die Krankheit begann bei ihm im Alter von 32 Jahren unter den Erscheinungen des Myxödems mit allgemeiner Verlangsamung, Demenz und nervösen Herderscheinungen und führte nach 5 Jahren zum Tode. Hier fanden sich außer einer allgemeinen Hirnschrumpfung Fibrillenveränderungen im Stirnhirn und Ammonshorn. *Alzheimer* selbst hat diesen Fall in seinem Referat über die *Alzheimersche* Krankheit (1911) als interessanten Beitrag zur Kasuistik anerkannt und dabei auf die noch nicht abgeschlossene Abgrenzung des Formenkreises und die ungeklärte Ätiologie dieser Krankheit hingewiesen. Daß es auch einen erblichen Typus der *Alzheimerschen* Krankheit gibt, wird durch die interessante Mitteilung *Löwenbergs* und *Waggoners* ⁴ bewiesen, die über eine Häufung von Fällen von *Alzheimerscher* Krankheit mit vorzeitigem Beginn in einer Familie berichten. Es handelt sich um die Erkrankungen vom Vater und von 4 unter 5 Kindern (3 Töchtern und 1 Sohn), die bei allen Anfang des vierten Lebensjahrzehnts einsetzte und in wenigen Jahren zum Tode führte. Die Krankheit begann bei allen mit nervösen Störungen und leichter Erregbarkeit, an die sich fortschreitender Gedächtnisschwund, epileptiforme Anfälle, Dysarthrie, Verwirrtheit und Demenz anschlossen. Bei der Untersuchung des Gehirns des im 36. Lebensjahre verstorbenen Sohnes wurden massenhaft senile Plaques und Fibrillenveränderungen gefunden. Diese Beobachtungen veranlaßten die Autoren, bei der *Alzheimerschen* Krankheit außer dem häufigsten präsenilen Typ noch einen intermediären Typ mit erblichen Zügen und juvenilen Typ mit nicht bekannter Erblichkeit aufzustellen.

Hier muß nun noch auf eine sehr wichtige Gruppe von Fällen eingegangen werden, bei denen eine Kombination von heredodegenerativen Erkrankungen des Gehirns mit senilen regressiven Gewebsprozessen wie Fibrillenveränderungen und Drusen festgestellt werden konnte. Dazu gehört der Fall *Barrets* ⁵ mit vorzeitigem Beginn des präsenilen Degenerationsprozesses im 35. Lebensjahre. Die Krankheit verlief unter Zeichen von Unruhe, Verwirrtheit, fortschreitender Demenz, Anfällen. Von neurologischer Seite bestanden Ataxie, spastische Stellung der Arme, bulbäre Störungen, zuletzt Atrophie der Beine. Die histologische Diagnose lautete: Starker Schwund des Gehirns, überall, auch im Kleinhirn Plaques und Fibrillenveränderungen, Degeneration der vorderen und seitlichen Pyramidenbahnen wie bei der amyotrophischen Lateralsklerose. Analoge Fälle

von amyotrophischer Lateralsklerose mit Plaques und Fibrillenveränderungen haben *van Bogaert* und *Bertrand*⁶ beschrieben.

*Schaffer*⁷ berichtete über zwei im 28. und 41. Lebensjahre verstorbene Brüder mit spastischer Heredodegeneration, bei denen hauptsächlich in der vorderen Zentralwindung, dem pathogenetischen Focus, die *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen gefunden wurden.

Einen weiteren einschlägigen Fall von wahrscheinlich familiärer spastischer Spinalparalyse mit massenhaften Plaques und *Alzheimerschen* Fibrillenveränderungen konnte *v. Braunnmühl*⁸ untersuchen.

Vor kurzem veröffentlichten *Gerstmann*, *Sträußler* und *Scheinker*⁹ eine wertvolle Arbeit über die eingehende Untersuchung eines der *Marieschen* *Hérédoataxie cérébelleuse* nahestehenden, im 31. Lebensjahre verstorbenen Falles mit sehr zahlreichen, den senilen Plaques ähnelnden silberaffinen Einlagerungen im gesamten Groß- und Kleinhirn, am zahlreichsten in der Molekularschicht des Kleinhirns. Die Deutung der Pathogenese dieser merkwürdigen und häufigen Vergesellschaftung von heredodegenerativen Erkrankungen mit senilen bzw. präsenilen Gewebsveränderungen (Drusen und Fibrillenveränderungen) auch bei noch jugendlichen Individuen stieß bisher auf unüberwindliche Schwierigkeiten. *V. Braunnmühl*⁸ hat das besondere Verdienst, durch Einführung der kolloidchemischen Betrachtungsweise in die anatomische Krankheitsforschung hier in hohem Maße aufklärend gewirkt zu haben. Er erblickt in dem normalen Altern den physikalisch-chemischen Prototyp eines primär synäretischen Prozesses, bei dem es sich um eine Dispersitätsverringerung des ganzen kolloidalen Systems, um eine primäre Wasserverarmung mit Gewebsverdichtung und sekundärer Einlagerung von abnormen Stoffwechselprodukten (Ausfällung argentophiler Substanzen) handelt. Nach *v. Braunnmühl* findet sich das synäretische Syndrom als besondere cerebrale Reaktionsform nicht bloß bei den senilen Hirnprozessen, sondern dasselbe Parenchymsyndrom ist auch für eine Anzahl heredodegenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems charakteristisch. Zu den Krankheiten, die nach einem synäretischen Prinzip ablaufen, gehören alle heredodegenerativen Leiden, bei denen ein chronischer atrophisierender Prozeß vorliegt, wie die *Huntingtonsche* Krankheit, die *Picksche* Krankheit, die *Pierre Mariesche* Krankheit, gewisse Erkrankungen mit der Degeneration corticomotorischer Systeme wie spastische Spinalparalyse, amyotrophische Lateralsklerose. Gerade die Fälle von Kombination dieser heredodegenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems mit den anatomischen Kennzeichen der senilen Involution (Drusen und Fibrillenveränderungen) sprechen sehr zugunsten der Auffassung *v. Braunnmühls*, daß die reine Altersinvolution auch der anatomische Prototyp der Parenchymveränderungen dieser heredodegenerativen Krankheiten ist. Ich bin der Meinung, daß *Grünthal* die Bedeutung der physikalisch-chemischen Alterstheorie *v. Braunnmühls*

erheblich unterschätzt, wenn er sie nur zur Beantwortung von Teilfragen des Altersproblems für geeignet hält, sie aber für die endgültige Klärung der Altersvorgänge im Gehirn als unzureichend ansieht und auf gleiche Stufe mit den früheren Alterstheorien stellt. Im Gegensatz zu *Grünthal* haben *Gerstmann*, *Sträußler* und *Scheinker*⁹ den Wert und Fortschritt der neuen Forschungsrichtung *v. Braunmühls* voll anerkannt, wenn sie feststellen, daß ihr interessanter Fall von *Pierre Mariescher* Krankheit mit multiplen Plaques im ganzen Gehirn, besonders im Kleinhirn sozusagen „den Schlußpunkt für die Beweisführung *v. Braunmühls* liefert.“

Wenn wir die Fälle mit vorzeitigem Beginn der *Alzheimerschen* Krankheit überblicken, so erscheint eine einheitliche Gruppierung vom ätiologischen Standpunkte aus undurchführbar. Bei unserem Frühfalle von *Alzheimerscher* Krankheit hat die genaue Erforschung der Vorgeschichte nichts ergeben, was für eine exogene Genese spricht. Die Krankheit hat sich anscheinend ganz spontan entwickelt, ohne daß besondere Schädlichkeiten toxischer oder infektiöser Natur vorher auf die Kranke einwirkten. Ebenso wenig hat die genealogische Untersuchung Beweise dafür liefern können, daß in der Familie noch weitere Fälle von vorzeitigem Altern vorgekommen sind.

Was unserem Frühfalle von *Alzheimerscher* Krankheit eine Ausnahmestellung verschafft, sind die beiden anderen pathologischen Befunde im Gehirn, die hochgradige Olivensklerose und die weit fortgeschrittene Atrophie der Stammganglien, insbesondere des Striatums, die beide geeignet sind, die für unseren Fall gültige Diagnose: Präsenile Involution des Gehirns in einem auffallend frühen Lebensalter noch mehr zu bekräftigen.

Wir verdanken *v. Braunmühl*¹⁰ in seiner Arbeit: „Zur Histopathologie der Oliven unter besonderer Berücksichtigung seniler Veränderungen“ den Nachweis, daß im Dentatum und hauptsächlich in den Oliven dem allgemeinen senil-regressiven Prozeß zuzuordnende Veränderungen auftreten können, die aus einer starken Pigmentatrophie der Ganglienzellen und einer hochgradigen gliösen Ersatzwucherung bestehen, daß die Beteiligung der Oliven am senilen Rückbildungsprozeß für dieses Kerngebiet sehr charakteristisch und lokal bedingt ist und keine Beziehungen zu regressiven Veränderungen im Kleinhirn und Dentatum besitzt.

Die weit fortgeschrittene Atrophie des Striatums bei unserem Frühfalle von *Alzheimerscher* Krankheit ist ein recht seltener und auffälliger Befund. Die histologischen Details stimmen weitgehend mit denen überein, die *Jakob* in seiner Monographie über die extrapyramidalen Erkrankungen bei einem Falle von seniler Chorea beschrieben hat. Bei einer 75jährigen Frau trat neben den Zeichen einer fortschreitenden senilen Demenz Tremor der oberen Extremitäten vom Typus der Paralysis agitans auf. Drei Jahre später entwickelte sich eine starke choreatische Bewegungsunruhe des Körpers. Nach weiteren 1½ Jahren ging Patient in hochgradigem Marasmus und tiefster Verblödung zugrunde. *Jakob* fand in der Großhirnrinde die anatomischen Zeichen einer sehr weit

fortgeschrittenen senilen Demenz mit auffallend großer Menge von senilen Plaques und vereinzelt Fibrillenveränderungen an den typischen Stellen (Stirnhirn, Temporalwindungen, Ammonshorn), im Striatum eine schwere diffuse Parenchymstörung mit Untergang zahlreicher Ganglienzellen, besonders der kleinen, die am schwersten geschädigt waren und protoplasmatisch gewuchertes Gliagewebe, im Pallidum und Thalamus die gleichen Veränderungen, nur von geringerem Grade.

Wenn wir unseren Frühfall von *Alzheimerscher Krankheit* mit dem Falle *Jakobs* von seniler Chorea vergleichen, so ergibt sich ein wesentlicher Unterschied in der Intensität des regressiven Prozesses, der nicht bei der fast 80jährigen Frau mit seniler Demenz und Chorea am stärksten entwickelt war, sondern bei unserem Frühfalle von *Alzheimerscher Krankheit*. Schon die Angaben über das Hirngewicht und den makroskopischen Befund der Seitenventrikel und Stammganglien bestätigen den auffallenden Gegensatz. Das Hirngewicht der 80 Jahre alten Greisin betrug 1070 g, das Hirngewicht bei unserem Frühfalle von *Alzheimerscher Krankheit* 950 g. Bei dem Falle *Jakobs* wurden die Seitenventrikel als ganz leicht erweitert, die Basalganglien als normal groß angegeben, bei unserem Falle waren die Seitenventrikel stark erweitert und die Stammganglien beträchtlich verkleinert. Die Atrophie der Ganglienzellen im Striatum und die reaktive plasmatische Gliawucherung hatten bei unserem Falle einen ungewöhnlich hohen Grad erreicht. Außerdem fand sich noch eine Verkalkung vieler kleiner Blutgefäße im Striatum und besonders im Linsenkern, stellenweise mit fibrillärer Gliawucherung um die verkalkten Gefäße herum.

Wenn wir das Ergebnis der Untersuchung unseres Frühfalles von *Alzheimerscher Krankheit* noch einmal kurz zusammenfassen, so haben sich weder exogene (infektiöse und toxische), noch endogene Ursachen (Heredität) für das vorzeitige Altern des Gehirns feststellen lassen. Die im Rahmen der senilen Rückbildungsprozesse im Gehirn gewöhnlich erst im hohen Lebensalter sich entwickelnde Olivensklerose und die hochgradige Atrophie des Striatums müssen bei unserem Falle als vorzeitiges Altern umschriebener Hirngebiete bewertet werden. Alle Befunde im Gehirn lassen sich im Einklange mit den Anschauungen *v. Braunmühls* auf eine Anlageschwäche des Gehirns zurückführen, die durch ein „kolloides System mit einer flachen Lebenskurve“ und eine in verschiedenen Gebieten des Gehirns vorzeitig und intensiv einsetzende Synärese definiert ist.

Literatur.

- ¹ *Hallervorden*: Z. Neur. **136**, 68—76 (1935). — ² *Malamud and Löwenberg*: Arch. of Neur. **21**, 805—827 (1929). — ³ *Schnitzler*: Z. Neur. **7**, 34 (1911). — ⁴ *Löwenberg and Waggoner*: Arch. of Neur. **31**, 737—754 (1934). — ⁵ *Barret*: J. nerv. Dis. **40**, 362 (1913). — ⁶ *Bogaert, van and Bertrand*: Arch. of Neur. **16**, 265 (1926). — ⁷ *Schaffer*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **73**, 101 (1922). — ⁸ *Braunmühl, v.*: Z. Neur. **142**, 44 (1932). — ⁹ *Gerstmann, Sträußler u. Scheinker*: Z. Neur. **154**, 736 (1936). — ¹⁰ *Braunmühl, v.*: Z. Neur. **112**, 213—232 (1928).