

Über die nosologische Einheit der drei Formen der familiär-amaurotischen Idiotie auf Grund des anatomischen Prozesses.

Von
Karl Schaffer †, Budapest.

(Eingegangen am 19. Juni 1939.)

Die Vertiefung unserer klinisch-anatomischen Kenntnisse bezüglich jener familiären Idiotie, welche den charakteristischen Beinamen „amaurotisch“ führt, gab der Mehrzahl der Autoren Gelegenheit zur Aufstellung eines großen und einheitlichen Bildes. Für dieses wurde der anatomische Befund immer mehr maßgebend, wie aus *Josephys*¹ folgendem Ausspruch hervorgeht: „Die Zusammenfassung so heterogener klinischer Fälle, wie die *Tay-Sachsschen* Erkrankungen auf der einen Seite, die Spätfälle auf der anderen Seite sind, ist nur möglich gewesen auf Grund der Tatsache, daß sich überall histopathologische Veränderungen finden, die grundsätzlich gleichartig sind und dabei so typisch und einzigartig, daß sie die gemeinsame Betrachtung aller Fälle nicht nur ermöglichen, sondern vielmehr durchaus fordern.“ Er beschließt seine Stellungnahme folgendermaßen: „Aber keine dieser mit bloßem Auge feststellbaren Veränderungen ist wesentlich für die familiäre amaurotische Idiotie. Das typische und charakteristische ist nur der *Schaffer-Spielmeyersche* Zellprozeß.“ — Heute kennen wir drei Formen der familiären amaurotischen Idiotie, die infantile, die juvenile und die adulte.

1. Gemäß dem historischen Nacheinander wollen wir zuerst die *infantile oder Tay-Sachssche Form* einer genauen Überprüfung unterwerfen, da diese Form als klinisch-anatomisch wohlumschriebene die allererste war. Nachdem wir uns in unserer Analyse durch den histopathologischen Prozeß leiten lassen, müssen wir vor allem die Definition desselben geben. Wie ich dies schon so oft tat, erlaube ich mir, auch hier das *morphologische Wesen* zu betonen. Es handelt sich um einen bis in seine feinsten Einzelheiten dargelegten Schwellungsprozeß, dessen Ausgangspunkt in der *Aufquellung* des interfibrillären Cytoplasma oder Hyaloplasma gegeben ist, ohne initiale Einlagerung von corpuskulären Elementen, daher kann die oft grotesk-exorbitante Aufschwellung nur von dem zähflüssigen Bestandteil des Protoplasma hergeleitet werden. Erst auf die Aufquellung des Hyaloplasma folgt die *Fällung* der lecithinoiden oder prälipoiden Degenerationsprodukte, welche sich anfänglich mit *Weigerts Hämatoxylin*, später mit *Sudan* bzw. *Osmium* färben, daher eine zunehmende Verfettungstendenz bekunden. *Für diesen Prozeß ist seine ausschließliche Gebundenheit an die Ganglienzellen des*

gesamten Nervensystems charakteristisch; es handelt sich um eine ubiquitäre rein neuroektodermale Erkrankung, daher *mit absoluter Verschonung der mesodermalen Elemente des Zentralorgans (Häute und Gefäße)* und so kommen wir zur Erkenntnis der hochwichtigen *Tatsache*, daß der Prozeß bei der infantilen Form der familiären Idiotie einen *absoluten Prozeß im Sinne einer Keimblattelektivität* darstellt und weil der Ursprung ausschließlich auf die neuroektodermalen Elemente zurückzuführen ist, sprechen wir von einem echt *neurogenen Prozeß*. Die *absolute Ubiquität* (im animalen sowie im vegetativen Nervensystem) dieses neurogenen Prozesses macht es begreiflich, daß *auch die Ganglienzellen der Retina im gleichen Sinne und Maße erkranken* — ist doch die Retina ein vorgeschoenes Anhängsel des Diencephalon. Es ist eine Erkenntnis aus der gründlichen Bearbeitung der *Tay-Sachs-Fälle*, daß von den vielen Milliarden der Nervenzellen fast keine einzige vom Prozeß freibleibt, daher ist die charakteristische Maculaveränderung ein stets zu erwartendes, unabweisbares Attribut dieser Fälle: *kein Tay-Sachs-Fall ohne Maculaaffektion!* Auf Grund dieses gesetzmäßigen Verhaltens des Auges kommen wir zur *richtigen* Bewertung der optischen Komponente; dieser kommt keine selbständige Bedeutung zu, sie stellt daher *kein Plus im Prozeß* dar: die optische Komponente ist eine *direkte Teilerscheinung* des Gesamtprozesses. Und ebenso wie die maculäre Degeneration eine direkte Folge der pancerebralen Degeneration ist, ebenso sind es, außer der Idiotie, auch die anfänglichen Krämpfe und die Hypertonie sowie gegen Ende zu die totale Atonie und Lähmung, da doch der ubiquitäre Prozeß auch die motorische Zone betreffen muß. — Auf Grund dieser kurzen Übersicht können wir heute mit vollster Sicherheit sagen: *anatomisch* handelt es sich um eine ubiquitäre Ganglienzelldegeneration; *klinisch* stellen Idiotie, Maculaveränderung und Krämpfe ein gemeinsames Produkt des ubiquitären Schwellungsprozesses dar.

2. Gehen wir nun zu der *juvenilen Vogt-Spielmeyerschen Form* über, so wäre hinsichtlich des feinsten histopathologischen Prozesses auf die wichtige Arbeit von *Dide* und *van Bogaert*² zu verweisen, in welcher ebenfalls *die reinste gangliocelluläre Elektivität gefunden wurde wie beim Tay-Sachs nebst absoluter Verschonung der mesodermalen Elemente*. Auch diese Autoren sahen infolge der Schwellung das intracelluläre Netz deutlich dargestellt und sie sahen das Vorhandensein der safranophilen präpigmentären Granulationen, welche aber als viel ausgereiftere Produkte erscheinen als jene der *Tay-Sachsschen Form*. *Sjögren*³ betont den akinetisch-extrapyramidalen Charakter der juvenilen amaurotischen Idiotie, in deren *klinischem Verhalten ein Bevorzugtsein des extrapyramidalen Systems zum Ausdruck kommt*; die optische Komponente dieser Form ist in der terminalen Erblindung gegeben, welche durch die *Retinitis pigmentosa* bedingt wird. In dem großen und vorzüglich beobachteten Material *Sjögrens* wird die Erblindung als Symptom ersten

Ranges geschildert, doch müssen wir auf die 3 Fälle von *F. K. Walter*⁴ verweisen, welche fachärztlich vollkommen frei von einer Augenhintergrunderkrankung befunden wurden. Dieses Verhalten veranlaßte *Walter* zu folgendem Ausspruch: „Die Amaurose und überhaupt Sehstörungen sind kein notwendiges klinisches Symptom der Erkrankung, weshalb richtiger von ‚familiärer Idiotie‘ gesprochen wird.“ Wir müssen daher bei der juvenilen Form von einer Augenhintergrundveränderung sprechen, welche ihrem pathologischen Wesen nach etwas ganz anderes bedeutet als die Maculaveränderung des *Tay-Sachs*. Hier findet ein Zusammentreffen von zwei verschiedenen hereditären Organerkrankungen, seitens des Nervensystems und seitens des Auges, statt, welche biotypisch gekoppelt sind; daher die große Häufigkeit der *Retinitis pigmentosa* bei der juvenilen Form, welche hier ein Plus im Prozeß der Grunderkrankung, der familiären Idiotie, darstellt. So bedeutet die Retinaerkrankung eine *biotypische Koppelung* zweier endogener, familiärer Erkrankungen. — Nach dem Dargelegten ist es klar, daß es nur eine *echte amaurotische* familiäre Idiotie gibt und dieses ist ihrem *pathologischen Wesen* nach (s. o.) allein die *infantile Form*. Dagegen ist die *juvenile Form* eine *additiv-amaurotische*. Die *Retinitis pigmentosa* zeigt wohl eine enge Angliederung, sie kann aber, wenn auch selten, fehlen; an der klinischen Selbständigkeit der juvenilen amaurotischen Idiotie wird dadurch nichts geändert, denn es handelt sich um ein *eigenes hereditär idiotypisches Übel* im *Neuroepithel* des Auges, d. h. um eine primäre Schädigung der Stäbchen-Zapfenschicht der Netzhaut und nicht um eine Schädigung der neuroektodermalen ganglionären Schicht, wie bei *Tay-Sachs*. Auf Grund dieses Verhaltens der entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Retinaelemente ist auch *A. Passow*⁵ folgender Ausspruch verständlich: „Aus den vorliegenden Beobachtungen ergibt sich aber, daß sich vom *ophthalmologischen Standpunkt aus die kindliche und jugendliche Form grundsätzlich voneinander abgrenzen lassen, während hirnanatomisch wohl nur graduelle Unterschiede bestehen.*“ In dieser Ansicht treffen sich restlos die Ophthalmologie und die sichtende Neurologie; die Erklärung dieses Verhaltens geben wir sofort.

Anatomisch müssen wir zu den obenerwähnten Tatsachen hinzufügen, daß der neuronale Prozeß bei der juvenilen Form nicht so generell ist wie bei der *Tay-Sachs*-Form und *zeichnet sich vor allem durch das prinzipielle Freilassen der retinalen Ganglienzellen aus, daher keine Maculadegeneration*. *Walter* hob hervor, daß die Veränderungen der Ganglienzellen in seinen 3 Fällen im Kleinhirn ganz fehlten, in der Oblongata und im Stammhirn relativ gering waren und daß die Großhirnrinde zwar in allen Fällen ergriffen war, doch mit lokalen quantitativen Differenzen. *Dide* und *v. Bogaert* fassen die lokalen Läsionen ihres Falles wie folgt zusammen; gemäß der Schwere des Prozesses sind folgende Formationen ergriffen: 1. die magnocellulären Elemente des Neostriatum;

der Thalamus und der rote Kern, die hyperchromatischen Formationen im thalamo-hypothalamo-rubralen Trakt, die Zona reticularis und der Locus niger, der Nucl. interstitialis, der Loc. coeruleus, die Purkinje-Zellen, der Nucl. dentatus und die Vorderhornzellen des Rückenmarks; 2. Zona compacta des Loc. niger, der Olive und der Olivenkerne; 3. das Pallidum, die kleinen Elemente des Neostriatum, des Thalamus und des roten Kerns, die Tuberkerne und der Nucl. ruber. Mit der geschilderten thalamo-neostriatal-nigral-cerebellaren Lokalisation sind die akinetischen und die leichten cerebellaren Symptome der Kranken ohne weiteres verständlich. Allein der Vergleich der Walterschen Fälle mit dem Fall von *Dide* und *v. Bogaert* läßt die individuellen Variationen in bezug auf die Schwere und die Lokalisation bei den einzelnen Fällen sehr deutlich erkennen.

3. Wir gehen nun zur *adulten oder Kufs'schen Form der amaurotisch familiären Idiotie* über und wollen die diesbezüglichen histopathologischen Verhältnisse mit den Befunden von *Kufs* bzw. *Bogaert* und *Borremans* beleuchten. *Kufs*⁶ sah wohl in seinem Geschwisterfall ubiquitäre Veränderungen, hingegen in seinem Fall von spätester Form (Tod im 59. Lebensjahr) fand er die typischen Zellveränderungen in einer merkwürdig ungleichmäßigen Verteilung in den verschiedenen Bezirken des Gehirns. Neben stark geblähten, ja hochgradig ballonartig aufgetriebenen Rindenervenzellen fanden sich fast normale Zellgruppen; während das Kleinhirn völlig frei von krankhaften Veränderungen blieb, waren Nervenzellen des Striatums, Pallidums, Thalamus, Corpus Luys und N. ruber nur in mäßigem Grade erkrankt. — Anschließend wäre der interessante Fall von *A. Meyer*⁷ zu erwähnen (Beginn der Krankheit im 18., Tod im 26. Lebensjahr — juvenile Spätform), welcher durch den extrapyramidalen Symptomenkomplex ausgezeichnet war. Hier fand sich die typische Ganglienzellerkrankung des *Tay-Sachs* vor, jedoch in der Rinde in entschieden schwererer Ausbildung als in den Zentren des Hirnstamms. Die Rindenveränderungen waren im Frontalpol, auch noch in der motorischen Gegend stark, hingegen im Occipitallappen in Ballonformen kaum mehr zu sehen; Temporal- und Parietallappen nur mäßig ergriffen; Subiculum und Ammonshorn entschieden schwächer befallen.

Bei dem Fall von *L. v. Bogaert* und *P. Borremans*⁸ (Beginn im 15., Ende im 62. Lebensjahr, daher ein langdauernder Verlauf) fanden sich nebst schwerem psychischem Verfall noch Erregungszustände, hochgradige Gehstörung, hyperkinetische extrapyramidale Erscheinungen und Zwangsbewegungen der Arme. Die anatomischen Veränderungen werden folgend geschildert. „Histologisch finden sich charakteristische Zellblähungen mit Lipoiddeinlagerung nicht selten besonders in den unteren Rindenschichten und in gewissen Abschnitten der Stammganglien, vor allem im Corpus Luys. Es bestehen starke diffuse Zell-

ausfälle in IV—VI. Trotz der relativ schwachen Ausprägung der histologischen Veränderungen — deren Differentialdiagnose gegenüber banalen präsenilen Veränderungen eingehend erörtert wird —, muß der Fall als amaurotische Idiotie betrachtet werden — um so mehr, als die genealogische Untersuchung nachträglich den familiären Charakter des Leidens aufdeckte. Auch klinisch zeigt der Fall zahlreiche Be- rührungspunkte mit den Spätfällen *Kufs'* und *Meyers*. Insbesondere fehlen in sämtlichen bisher beschriebenen Spätfällen Veränderungen des Augenhintergrundes.“

Mit letzterem Ausspruch von *Bogaert* und *Borremans* über das Ver- halten des Auges kommen wir zu einem klinisch hochwichtigen Ver- halten der adulten Form der familiär-amaurotischen Idiotie: Da von Retinaveränderungen nicht die leiseste Spur zu finden ist, muß die Intaktheit des Augenhintergrundes als *Wesenszug* der Krankheit an- gesehen werden. Bei dieser Form kommt auch sicher keine Retinitis pigmentosa vor, doch fand *Kufs* letztere in der Aszendenz (beim Vater) und benannte dieses Verhalten „alternierend“. Die Kranken selbst zeigen schwere koordinatorische Störung der Motilität, namentlich hoch- gradige Sprach-, Schrift-, Gangstörungen, Beben der Gesichtsmuskulatur beim Sprechen, Tremor der Hände, progressive Demenz höchsten Grades. Krämpfe fehlen. — Angesichts des absoluten Mangels der Augenhinter- grundveränderung widerspricht für die adulte Form die Bezeichnung „amaurotisch“ dem Tatbestand; die Bezeichnung von *Josephy* (l. c.): *familiär amaurotische Idiotie „ohne Amaurose“* ist entschieden fallen zu lassen.

Überblicken wir obige Tatsachen, so ist zu betonen, daß die Histo- pathologie der familiären Idiotie hinsichtlich ihrer drei Formen uns vor allem das eine lehrt, daß es eine Idiotieform gibt, welche generell durch die absolute neuronale Elektivität und speziell durch die Schwellung der Ganglienzellen charakterisiert wird. Auf diese Weise ist die nosologische Gruppe der familiären Idiotie mit der infantilen, der juve- nilen und der adulten Form festgelegt. Die histopathologische Charakte- ristik gibt ferner einen guten Einblick in die Bedeutung der optischen Komponente. Die optische Komponente bedeutet einen Wesenszug nur bei der infantilen Form vermöge der prinzipiell gleichartigen und hierbei niemals fehlenden Degeneration der *retinalen Ganglienzellen*, während sie bei der juvenilen Form ein wichtiger Begleitzug in dem Sinne ist, daß eine Verkoppelung zweier verschiedener endogener, daher idiotypischer Krankheiten, nämlich der familiären Idiotie und der Retinitis pigmentosa vorliegt; für die adulte Form ist der völlige Mangel der optischen Komponente charakteristisch.

Zum Schluß wäre ganz kurz auf das Verhältnis der Topographie der anatomischen Veränderungen zur Symptomatologie zu verweisen. Die Symptomatologie der 3 Formen ergibt sich aus der jeweiligen lokalen

Ausdehnung des Prozesses. Bei der *Tay-Sachsschen* Form erklärt die ubiquitäre Verteilung der schweren Ganglienzellerkrankung *restlos* die Krankheitssymptome, so die schwere und rapid progressive Idiotie, die Krämpfe und die Maculadegeneration. Bei der *Vogt-Spielmeyerschen* Form sind die im Vordergrund stehenden extrapyramidalen Symptome wegen der schweren Affektion der extrapyramidalen Kerne samt rotem Kern sozusagen „fällig“, und dasselbe können wir von der adulten Form sagen, wo Rinde und subcorticale Kerne gleich stark erkrankt sind.

Am Ende dieses kurzen Aufsatzes können wir nicht umhin, mit größtem Nachdruck auf die rein neuroektodermale bzw. neuronale Natur des Prozesses zu verweisen, wie ich dies neuerdings in meiner Arbeit im J. Belge de Neur. tat und dadurch die Speichernatur des krankhaften Vorgangs ausschloß. Ich will mich nicht in Wiederholungen einlassen, nur möchte ich hier noch ein anatomisches Moment hervorheben, welches gegen die Speichernatur spricht, nämlich die Tatsache, daß gewisse Systeme stärker betroffen werden: bei der *Vogt-Spielmeyerschen* Form das extrapyramidale, bei der *Tay-Sachs-Form* das Kleinhirn (*Biel-schowsky*). Dieses segmentär-systematische Verhalten kann *ausschließlich* als *Anlagezeichen* gelten, läßt sich daher mit der Stoffwechselgenese in keinen Einklang bringen. Anlagezeichen sind eine Folge einer Entwicklungsstörung des Nervensystems, welche als solche die rein neuronale Elektivität des Prozesses kräftig unterstützt.

Angeführte Arbeiten.

- ¹ *Josephy, H.:* Familiäre amaurotische Idiotie. Handbuch der Neurologie, 1936. — ² *Dide, M. et L. Bogaert, v.:* Revue neur. 1938, No 1. — ³ *Sjögren, T.:* Hereditas (Lund) 14 (1931). — ⁴ *Walter, F. K.:* Z. Neur. 40 (1918). — ⁵ *Passow, A.:* Hereditäre Augenerkrankungen. Handbuch der Neurologie, 1936. — ⁶ *Kujs, H.:* Z. Neur. 95 (1925). — ⁷ *Meyer, A.:* Arch. f. Psychiatr. 94 (1931). — ⁸ *Bogaert, L. v. u. P. Borremans:* Z. Neur. 159 (1937).
-