

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Kaiser Wilhelm-Institut München. (Direktor: Prof. Dr. SCHOLZ).

Über die familiäre juvenile Form der Alzheimerschen Krankheit mit neurologischen Herderscheinungen.

Von

THEA LÜERS, Mettmann/Rhld.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Oktober 1945.)

Im Rahmen der sog. präsenilen Erkrankungen des Gehirns ist seit Jahren das klinische und morphologische Interesse an der PICKSchen Krankheit weitaus größer als an der ALZHEIMERSchen. Gewiß nicht zu unrecht, denn die PICKSche Krankheit enthält in bezug auf den langsamen Untergang umschriebener Funktionen (Sprache, Blasen-Mastdarmfunktionen, extrapyramidale Leistungen und nicht zuletzt höhere geistige und seelische Verhaltensweisen) noch eine Fülle von Rätseln. Aber auch bei der ALZHEIMERSchen Erkrankung bieten sich von Fall zu Fall immer noch neue klinische und feingewebliche Fragen. Wir haben im Folgenden Stellung zu nehmen zu einigen histologischen und klinischen Besonderheiten, z. B. dem Zustandekommen von Herdsymptomen, sowie zur Bedeutung familiären und frühzeitigen Vorkommens bei der ALZHEIMERSchen Krankheit.

1. Fall. J. R. 58/38, geb. 12. 3. 1897, gest. 24. 1. 1938. In der Familienanamnese ist die Erkrankung der Schwester des Pat., die unter der Diagnose multiple Sklerose in einer Heilanstalt verstarb, und deren Gehirn von uns untersucht werden konnte, von besonderer Bedeutung. Von dem Vater wird berichtet, daß er „dieselben Beschwerden beim Laufen“ hatte wie unser Fall. Er starb mit 63 Jahren, angeblich an Verkalkung. Der Junge unseres Kranken ist bisher körperlich gesund, aber unterdurchschnittlich begabt (bereits zweimal in der Schule sitzengeblieben).

Die Vorgeschichte reicht bis in die Jahre 1916—1918 zurück. Um diese Zeit — der Kranke war damals im Kriege — soll er viel an Kopfschmerzen gelitten haben. Nach dem Kriege war er als Arbeiter in der I.G. Farbenindustrie tätig; 1923, mit 26 Jahren, war er bereits deutlich auffällig, die Sprache und der Gang waren sehr langsam. Beim Radfahren fiel er öfters vom Rad. Er suchte ein Krankenhaus auf und wurde mit Malariakur behandelt. (Über die dort erhobenen Befunde ist uns nichts bekannt.) Nach Hause zurückgekehrt, konnte er nicht mehr gehen und hielt sich im Bett oder im Rollstuhl auf. Die Waden waren eiskalt und zitterten. Um diese Zeit hat auch Unreinlichkeit mit Stuhl und Urin begonnen. Die Sprache wurde unverständlich. Er selbst bemerkte, daß er schlecht pfeifen konnte. Geistig ging er immer mehr zurück. Nachts störte er häufig durch Weinen und Schreien.

Bei der *klinischen Untersuchung* 1935¹ erscheint er verwirrt und örtlich desorientiert. Er liegt interesselos im Bett. Gehen und Stehen ohne Unterstützung nicht möglich. Die Sprache ist hochgradig verwaschen, kaum noch verständlich. Der 38jährige ist vorzeitig gealtert, die Mimik ist spärlich, der Gesichtsausdruck hat etwas Steifes, Unbewegliches. An neurologischen Symptomen finden sich ein leichter Zungentremor, grobschlägiger Tremor der Hände, ataktisches Ausfahren, Herabsetzung der groben Kraft und Erhöhung des Tonus im Bereich der oberen Extremitäten. Im Bereich der unteren Extremitäten besteht eine spastische Lähmung mit Reflexsteigerung und Pyramidenzeichen. Die Bauchdeckenreflexe sowie der Cremasterreflex fehlen. Die Berührungsempfindung für spitz, stumpf,



Abb. 1. Fall J. R. 58/38. Schnitt durch das Ammonshorn. Graue Anteile der Ammonshornformation von zahlreichen runden „Lücken“ durchsetzt. NISSL-Färbung. Vergr. 1:12.

kalt und warm ist erhalten, die Lokalisation der Reize aber fehlerhaft. Die Schmerzempfindung ist herabgesetzt. Über den ganzen Körper gehen fast ununterbrochen wellenförmige Muskelzuckungen, ohne daß ein Bewegungseffekt erzielt wird. Der Blutdruck beträgt 140:80 RR. Die Untersuchungen auf Lues sind negativ. Im Verlauf zunehmender geistiger Abbau, völlige Gleichgültigkeit und Interesselosigkeit. Ab Anfang 1938 rascher körperlicher Verfall mit starker Unruhe. Exitus an Kreislaufschwäche im Alter von 41 Jahren.

Die klinische Diagnose lautete: *multiple Sklerose*.

Die *pathologisch-anatomische Untersuchung des Gehirns und Rückenmarks* bietet eine Überraschung: weder im Gehirn noch im Rückenmark finden sich bei der Sektion Herde nach Art der multiplen Sklerose. Aber auch andersartige, makroskopisch sichtbare herdförmige Veränderungen

¹ Kranken-Pflegeanstalt Frankenthal (Pfalz).

im Gehirn, die die neurologische Symptomatik hätten erklären können, kommen nicht vor. Das Gehirngewicht beträgt 1440 g.

Die Gefäße sind ohne Besonderheiten mit Ausnahme einer gewissen Stärke der Gefäßwand im Bereich der Rinde und des Striatums. Im Gebiet der Medulla oblongata erscheint das Pyramidenareal schwachgrau verfärbt. Eine ähnliche schwachgraue Verfärbung deutet sich auf Rückenmarksquerschnitten im Bereich der Pyramidenseitenstränge an.

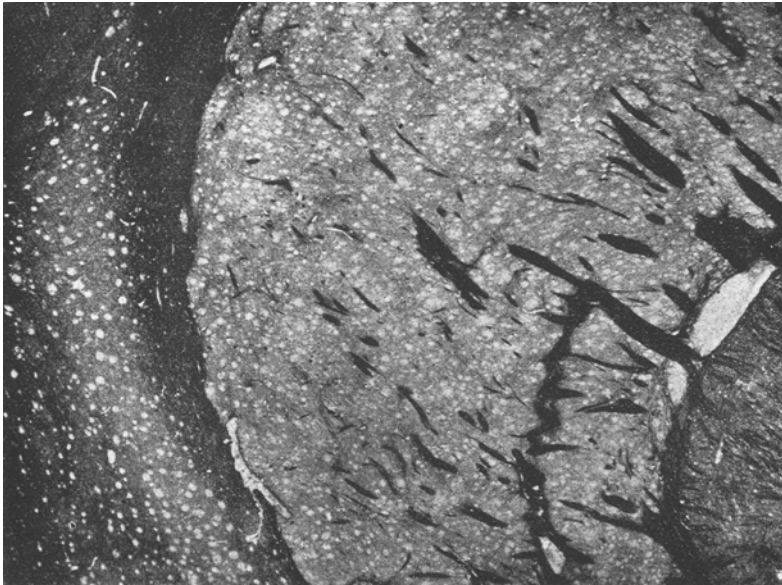


Abb. 2. Fall J. R. 58/38. Schnitt durch Putamen und Claustrum. In beiden Gebilden reichlich rundliche „Lücken“ wie auf Abb. 1. Markscheidenfärbung. Vergr. 1:12.

Erst bei der *histologischen Untersuchung* lassen sich eindeutige Befunde erheben. Die Veränderungen erscheinen auf Nissl- und Markscheidenbildern zunächst sehr eigenartig. Auf Nissl-Schnitten durch die Großhirnrinde und durch das Ammonshorn fällt bereits bei schwacher Vergrößerung auf, daß Rinde und Ammonshorn ganz durchsetzt sind von blaß angefärbten, homogen und strukturlos erscheinenden rundlichen Gebilden, in deren Gebiet die Nervenzellen fehlen (Abb. 1). Bei Markscheidenfärbung stellen sich rundliche Lücken dar, eine Art disseminierter, ziemlich regelmäßig verteilter, fleckförmiger, scharf begrenzter Ausfälle. Auf Schnitten durch die Stammganglien wiederholt sich das Bild. Besonders das Putamen und das Claustrum sind ganz durchsetzt von den beschriebenen rundlichen Gebilden. Auf Markscheidenschnitten geben die kleinen regelmäßigen Ausfälle den betreffenden Gebieten ein siebartiges Aussehen (Abb. 2). Im Kleinhirn ist vorwiegend jene Zone

der Lappchen betroffen, welche die PURKINJE-Zellen enthält. Die Verteilung ist hier derart, daß nur hin und wieder eine PURKINJE-Zelle selbst (im Silberbild „leere Körbe“) dem Prozeß zum Opfer gefallen ist (Abb. 3).

Bei Verwendung von Silberimprägnation enthüllt sich erst der Charakter der beschriebenen Gebilde. Es handelt sich nicht um Ausfälle, sondern um besonders dicht gruppierte, auf weite Gebiete der grauen



Abb. 3. Fall J. R. 58/38. Schnitt durch zwei Kleinhirnlappchen. An der Grenze der PURKINJE-Zellzone rundliche, reihenartig angeordnete „Lücken“. Markscheidenfärbung. Lupenvergrößerung. (Die weißen Flecke im Kleinhirnmak sind Gefäßquerschnitte.)

Substanz ausgedehnte senile Plaques. Diese Plaques sind durchwegs vom Typus der flockig fädigen, wenig argentophilen Verdichtungsdrusen (H. JACOB), während strukturierte Kerndrusen nur vereinzelt im Ammonshorn vorkommen, wo auch die Argentophilie etwas stärker ist als in den anderen grauen Teilen (Abb. 4 u. 5). In der Nachbarschaft der Drusen weichen die markhaltigen Radiärfasern bogenförmig aus, während die im Bereich der Plaques liegenden Achsenzyylinderanteile gequollen erscheinen. Im Ammonshornbereich sieht man deutlich, wie durch die drusigen Einlagerungen die benachbarten Ganglienzellen zusammengedrängt werden. Im Kleinhirn werden die Körner und Markfasern verdrängt. Betrachtet man die Drusen im NISSEL- und ALZHEIMER-MANN-Bild bei stärkerer Vergrößerung, so erkennt man, daß sie hauptsächlich aus einer feinkörnigen Substanz bestehen.

Die Nervenzellen der Großhirnrinde und der Ammonshornformation zeigen bei Versilberungsmethoden streifen-, zopf- und knäueiförmige argentophile Strukturen im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderung. Auf Rückenmarksschnitten sieht man eine offenbar sekundäre Gliose beider Pyramidenseitenstrangbahnen und der einen Vorderstrangbahn. Plaques kommen im Rückenmark nicht vor.

An vielen kleinen Rindenarterien fallen bereits bei oberflächlicher Betrachtung Veränderungen auf (Abb. 6). Diese erweisen sich bei näherer

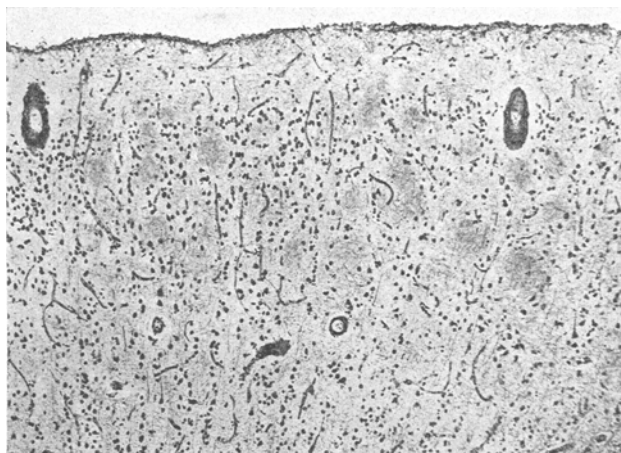


Abb. 4. Fall J. R. 58/38. Verdichtungsdrusen und drusige Gefäßveränderungen. In den tieferen Rindenschichten zeichnen sich die dort ebenfalls vorhandenen, dicht stehenden Plaques infolge zu geringer Argentophilie nicht ab. Sie sind aber in der Rinde in etwa gleicher Dichte vorhanden wie im Striatum (Abb. 2). Silberimprägnation. Vergr. 1:84.

Untersuchung von folgender Beschaffenheit: auf VAN GIESON-Präparaten sieht man in der Gefäßwand eine homogene, gelb gefärbte Substanz. Im Bereich der Capillaren ist das Lumen vielfach vollkommen verschlossen. Bei größeren Gefäßen ist dagegen das Lumen erweitert. Die Intima ist größtenteils unverändert. Die Elastica erscheint dünn, wie gedehnt und hat meist ihre Fältelung verloren. An manchen Gefäßen ist sie nur noch schattenhaft vorhanden. In der Muscularis findet sich die erwähnte, gelb gefärbte Substanz. Die ganze Mittelschicht erscheint verdickt, die noch vorhandenen Muskelfasern sind verquollen, die Muskelkerne sind entweder überhaupt nicht mehr nachweisbar oder schwer regressiv verändert. Diese Veränderungen an der Gefäßwand entsprechen der von SCHOLZ beschriebenen drusigen Entartung der Hirnarterien und -capillaren. Entsprechend den drusig veränderten Gefäßen finden sich hier und dort strichförmige Sklerosen im Gewebe. Außerdem ist eine

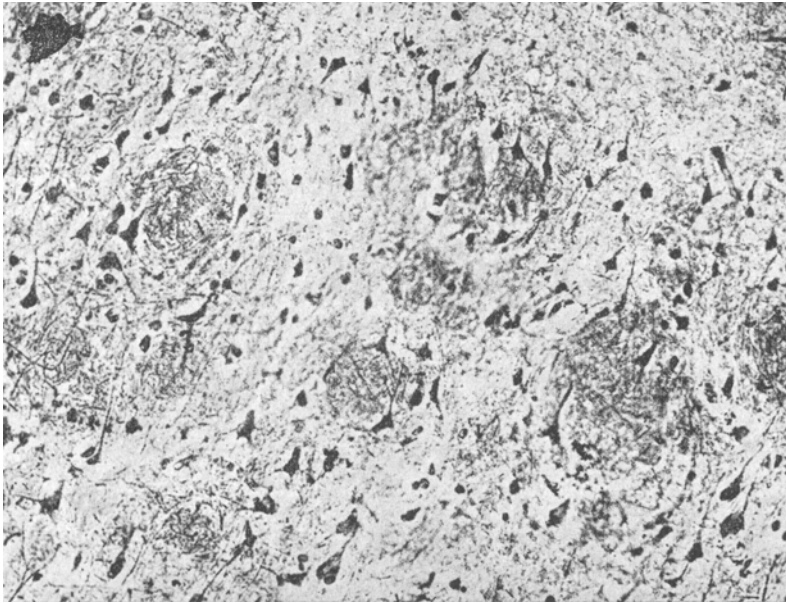


Abb. 5. Fall J. R. 58/38. Flockig-fädige Verdichtungsdrusen. Silberimprägnation. Vergr. 1:290.

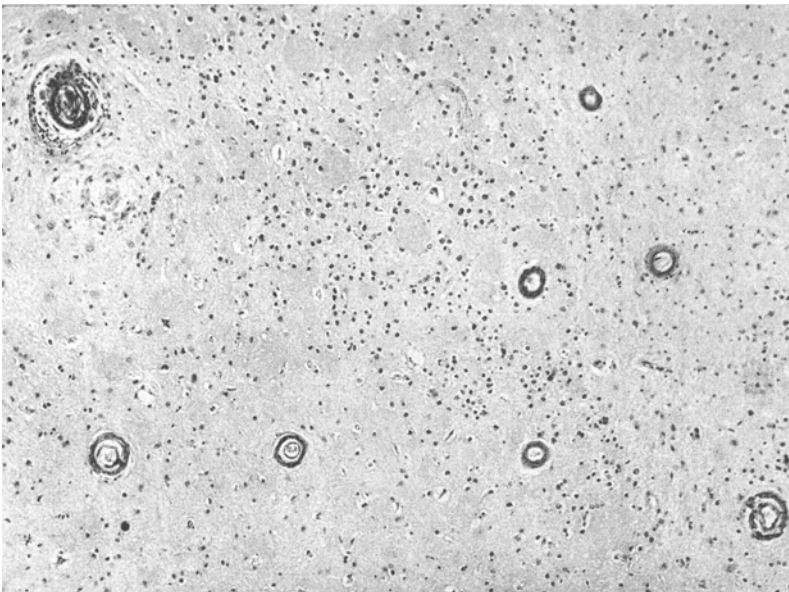


Abb. 6. Fall J. R. 58/38. Hirnrinde. Drusige Entartung der Hirngefäße. Dazwischen vom Grundgewebe sich schwach abhebende rundliche, homogen und strukturlos erscheinende Gebilde. (Verdichtungsdrusen.) Vergr. 1:100.

ziemlich erhebliche Rand- und Marksklerose nachweisbar. Fallweise sieht man große faserbildende Astrocyten um die drusig veränderten Gefäße.

Außer den beschriebenen Veränderungen an den Gefäßen finden sich hier und dort Hyalinosen, an den größeren pialen und Rindengefäßen auch elastisch-hyperplastische Gefäßwandveränderungen. Umfangreichere Hirngewebsuntergänge sind dadurch nicht veranlaßt worden.

Das Wesen der histologischen Befunde entspricht der zunächst von ALZHEIMER beschriebenen, später von SCHOLZ um die Gefäßbefunde

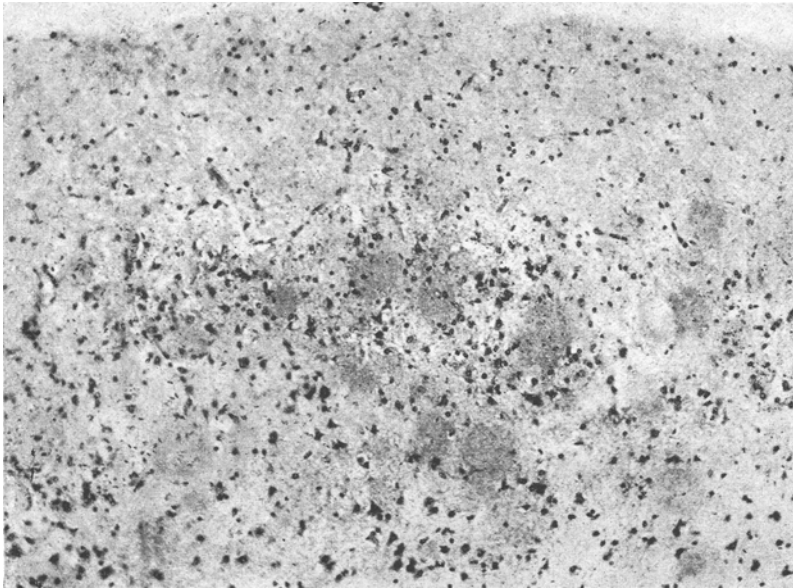


Abb. 7. Fall M. B., geb. R., Schwester von J. R. Verdichtungsdrusen. Hirnrinde. Silberimprägnation. Vergr. 1:130.

erweiterten präsenilen Erkrankung des Gehirns (ALZHEIMERSche Krankheit).

2. Fall. M. B., geb. R., gest. 1934. Es handelt sich hier um die bereits erwähnte Schwester unseres ersten Falles. Die Kranke ist ebenfalls unter der klinischen Diagnose *multiple Sklerose* verstorben.

Aus den uns zur Verfügung stehenden beiden Krankengeschichten¹ entnehmen wir, daß die Erkrankung mit stechenden Schmerzen in den Waden begann, später gefolgt von einem Gefühl des Steifwerdens des rechten Beines und Einschränkung der Beweglichkeit. Der erste neurologische Befund berichtet über eine Parese beider unterer Extremitäten mit spastisch-ataktischem Gang. Babinski und Oppenheim bds. +, Fußklonus bds., Nystagmus beim Blick nach beiden Seiten. Psychisch machte die Kranke einen leicht dementen Eindruck. Die Stimmungslage war euphorisch, dem Zustandsbild nicht adäquat. Ein Jahr später bestand

¹ Städt. Krankenhaus Ludwigshafen und Kranken-Pflegeanstalt Frankenthal (Pfalz).

bei Testworten deutliches Silbenstolpern. Der geistige Abbau war weiter fortgeschritten.

Die uns zur Verfügung stehenden Hirnschnitte decken nun auch bei dieser Kranken auf, daß es sich nicht um eine multiple Sklerose gehandelt hat, sondern um einen der Krankheit des Bruders wesensgleichen Prozeß. Auch hier finden wir die dichtstehenden, schwach argentophilen, flockigen Verdichtungsdrusen als hauptsächliches Merkmal (Abb. 7).

I. Über das histologische Bild und seine Besonderheiten.

Die Präparate unserer Fälle wurden einigen erfahrenen Neuropathologen vorgelegt, die von merkwürdigen Verdichtungen in der Rindengrundsubstanz sprachen, aber die Identität dieser Gebilde mit senilen Drusen zunächst nicht erkannten. Das hatte seinen Grund in der geringen Argentophilie der Plaques, welche sie besonders in den tieferen Rindenschichten gar nicht hervortreten läßt, so daß das Silberbild zunächst keine Erklärung für die ungeheure Menge der Einlagerungen zu geben schien (Vgl. Abb. 5). ALZHEIMER selbst war es bereits vor mehr als 30 Jahren ähnlich ergangen: REDLICH hatte die Herdchen (Plaques) schon mit anderen Methoden dargestellt und ALZHEIMER selbst sie an NISSL- und WEIGERT-Präparaten bei der senilen Demenz schon beobachtet und beschrieben, aber ihre Übereinstimmung mit den Bildern im BIELSCHOWSKY-Präparat später nicht wiedererkannt. Unsere Fälle waren aber nicht nur im NISSL-Bild zunächst schwer einzuordnen, sondern wichen auch bei Silberimprägnation von den geläufigsten Typen der Drusen (Kern- und Fädchenplaques) ab. Am meisten entsprachen sie den allerersten Beschreibungen von ALZHEIMER selbst: „Über die ganze Rinde zerstreut, besonders in den oberen Schichten, findet man miliare Herdchen, welche durch Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde bedingt sind.“ Hier ist von keiner Struktur der Drusen die Rede und strukturlos sind auch unsere Herdchen. In der späteren Literatur (PERUSINI 1909, FREY 1915, BOUMAN 1923, KUFs 1938, um nur einige Namen zu nennen) werden diese einfachen Verdichtungen im Grundgewebe für die Anfangsstadien der drusigen Bildungen gehalten, aus denen später die sog. vollentwickelten Plaques hervorgehen sollen. Unser erster Fall mit dem 20jährigen klinischen Verlauf spricht aber gegen eine solche Deutung. Bei ihm müßte man neben derartigen Anfangsstadien, die der jüngsten Zeit entstammen könnten, auch solche Formen erwarten, die den vollentwickelten Plaques entsprechen würden. Dies trifft aber nicht zu. Naheliegender scheint uns die Deutung von H. JACOB, der an Hand eines größeren Materials zu dem Ergebnis kam, daß von vornherein jeder Einzelfall eine ihm eigene Note dadurch erhält, daß jeweils nur einige bestimmte Drusenformen vorhanden sind, während andere gänzlich fehlen. Seine Befunde weisen darauf hin, daß es

zustands- und vermutlich auch verlaufsmäßig fallweise verschiedene Typen der drusigen Entartung des Hirngewebes gibt. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß sowohl bei unserem ersten Fall *ein* Typus von Plaques vorhanden ist, und zwar in der Großhirnrinde wie im Striatum, Claustrum und im Kleinhirn, als auch bei seiner Schwester (Fall 2) nur ein Drusentypus festzustellen ist, und zwar der nämliche wie beim Bruder. — Während ALZHEIMER noch von Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde spricht, sind wir inzwischen dem Wesen dieses Stoffes bedeutend näher gekommen. 1929 hatte HECHST nachgewiesen, daß die Drusen alle die Amyloidreaktion ergeben, daher wohl als ein lokales Amyloid aufgefaßt werden müßten. 1936 hielt DIVRY den Beweis für erbracht, daß es sich bei der Drusensubstanz um echtes Amyloid handele. Nach ihm entstehen auch die Fibrillenveränderungen durch amyloide Infiltration der Ganglienzellen. 1938 beschäftigte sich SCHOLZ näher mit dem chemischen Verhalten der in und an den Gefäßwänden abgelagerten Drusensubstanz. Auch er kam zu dem Ergebnis, daß es sich dabei um einen hochmolekularen, nach Struktur, Ablagerungsart und Reaktionen dem Amyloid nahestehenden Eiweißkörper handeln müsse, der mit der Kernsubstanz von Kernplaques identisch ist. Hatte ALZHEIMER zunächst noch geglaubt, daß es sich um eine Erkrankung lediglich der Hirnrinde handele, wurden später (BOUMAN, HECHST, VISSER und FRETS, BARRETT, SCHUSTER, DIVRY u. a.) auch Drusen im Claustrum, im Putamen, im Hypothalamus und im Kleinhirn beschrieben, so weisen die Befunde von SCHOLZ an den kleinen Hirngefäßen darauf hin, daß die Störung insofern viel allgemeiner sein muß, als nicht nur die ektodermale Hirnsubstanz selbst betroffen ist, sondern auch das örtliche mesodermale Gewebe daran beteiligt ist. Man hat bei der ALZHEIMERSchen Krankheit ursächlich von einem Altern der Kolloide gesprochen (v. BRAUNMÜHL), eine Auffassung, die in vielen Fällen wie unserem ersten bei einem Erkrankungsalter von 26 Jahren die Annahme eines vorzeitigen Alterns notwendig machen würde. SPATZ hat schon 1925 dazu geneigt, den Drusen- und Fibrillenveränderungen bei der senilen Demenz sowohl wie bei der ALZHEIMERSchen Krankheit eine gesonderte Stellung zuzuweisen und am Gehirn als unmittelbare Erscheinung der senilen Involution nur solche Veränderungen anzuerkennen, die in analoger Weise auch bei der senilen Involution anderer Organe zu finden sind. Die Frage, ob es sich bei der drusigen Entartung der Hirnsubstanz (SCHOLZ) an Stelle einer Involution nicht eher um die Begleiterscheinung einer allgemeinen Amyloidose handele, scheint aber auch verneint werden zu müssen. Diesbezügliche Untersuchungen haben ergeben, daß eine Amyloidose anderer Organe nur ganz ausnahmsweise gefunden wurde; es liegen auch die in der Pathologie als Ursache angenommenen Voraussetzungen für eine Amyloidose nicht vor. Nur bei

einem Fall von MARINESCU, der eine auffallende klinische und morphologische Ähnlichkeit mit unseren Fällen zeigte, wurde eine allgemeine Amyloidose nachgewiesen. Bezeichnenderweise findet sich die Amyloidablagerung im Gehirn hier aber in der Form seniler Plaques und drusiger Gefäßentartung. Es gibt nun aber auch gerade bei Greisen *lokale* Amyloidosen anderer Organe, z. B. die elektive, vasculäre (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldrüse (GELLERSTEDT). Diese wird als eine Antigen-Antikörperreaktion im alternden Organismus gedeutet und die pankreatische Lokalisation als eine der Formen der senilen Amyloidablagerung aufgefaßt. Möglicherweise gehören unsere Fälle in eine derartige Gruppe hinein.

II. Zur Erblichkeitsfrage.

Hat sich demnach bisher in der Ursachenforschung noch kein eindeutiger Mechanismus für diese eigenartige Entartung des Hirngewebes finden lassen, so müssen auch die erblichen Einwirkungen noch als weitgehend ungeklärt bezeichnet werden. GRÜNTAL, SCHOTTKY, VAN BOGAERT u. a. halten die Erblichkeit für erwiesen, während andere Untersucher keinen Anhaltspunkt für eine gleichartige Erkrankung in der Sippe gefunden haben. Wir fügen den bisher vorliegenden Mitteilungen über familiäres Vorkommen ein Geschwisterpaar mit histologisch sicher gestelltem wesensgleichem Prozeß hinzu. Bemerkenswert ist, daß Bruder und Schwester ein von der klinischen Symptomatik abweichendes klinisches Bild geboten haben, das bei beiden ähnlich verlief und bei beiden die klinische Fehldiagnose multiple Sklerose veranlaßte. Auch in morphologischer Hinsicht fanden sich bei beiden die nämlichen Veränderungen, und zwar ein einheitlicher Drusentypus von der Art der weniger bekannten Plaquesformen. Vom Vater wissen wir nur, daß auch er an klinisch ähnlichen Symptomen gelitten hat, eine histologische Hirnuntersuchung aber nicht durchgeführt wurde.

III. Über das klinische Bild und seine Besonderheiten.

Seit ALZHEIMERS und KRAEPELINS Darstellungen wird das typische klinische Bild durch ungemein schwere, im Präsenium einsetzende Verblödung mit tiefgreifender Sprachstörung, asymbolischen Erscheinungen, spastischen Zeichen und epileptiformen Anfällen gekennzeichnet. Übereinstimmend wird bis in die jüngste Zeit „der Mangel an echten Herdsymptomen“, an „sauberen Ausfallserscheinungen“ betont und von einer Mischung von Reiz- und Ausfallsymptomen im mnestic-assoziativen Apparat gesprochen. Die Ursache für den Mangel an Herdsymptomen wird in der diffusen Ausbreitung des Prozesses gesehen. Die Fälle, bei denen lokalisierbare neurologische Ausfälle mitgeteilt werden, stehen bis heute eher vereinzelt da. Bereits ALZHEIMER selbst sah einmal eine

Facialisparese, allerdings im Anschluß an einen Krampfanfall. Andere (BARRETT, SALA, BIELSCHOWSKY, GRÜNTAL, HERZ und FÜNTGELD, HILPERT, KLEIST, PÖTZL, VAN BOGAERT u. a.) beobachteten Ataxie, Spasmen, Paresen, Muskelatrophien, optisch-agnostische Störungen, iterative Beschäftigungsunruhe.

Bei unserem Fall I äußerte sich der Beginn der Erkrankung in einer Verlangsamung des Ganges und der Sprache, Unsicherheit beim Gehen (fiel vom Rad), Kälte und Tremor der Wadenmuskulatur. Der Gesichtsausdruck wurde steif und unbeweglich. Hinzu traten später Zungentremor, grobschlägiger Tremor der Hände mit ataktischem Ausfahren, Tonuserhöhung im Bereich der oberen Extremitäten, spastische Parese mit Pyramidenzeichen im Bereich der unteren, fehlende Bauchdeckenreflexe, wellenförmige Muskelzuckungen über den ganzen Körper, fehlerhafte Lokalisation taktiler Reize. Im Verlauf kam es zu progredienten geistigem Abbau. Bei der Schwester traten als erste Krankheitszeichen stechende Schmerzen in den Waden auf, später Reflexsteigerungen an den unteren Extremitäten, Pyramidenzeichen, Fußkloni, spastisch-ataktischer Gang, Parese des linken Beines, Nystagmus, Silbenstolpern. Psychisch fiel zunächst nur eine etwas läppische Euphorie auf, später fortschreitender geistiger Abbau.

Das Bemerkenswerte bei unseren Kranken ist demnach, daß psychische Veränderungen lange Zeit mehr im Hintergrund standen, daß neurologische Lokalzeichen zuerst auftraten und führend waren und daß die Erkrankung in einem Alter begann, da von Präsenium noch keine Rede sein konnte (26. und 43. Lebensjahr). Von den in der Literatur immer wieder zitierten Fällen von SCHNITZLER, LAFORA und BARRETT, die in den dreißiger Jahren begannen und ein vom typischen klinischen Bild abweichendes Verhalten zeigten, gehören unseres Erachtens diejenigen von SCHNITZLER und LAFORA überhaupt nicht in diese Gruppe, da sie histologisch zwar Fibrillenveränderungen, aber keine Drusen aufwiesen — sofern diese nicht vielleicht dem Nachweis entgegen sind, wie beispielsweise auch in unseren Fällen infolge der äußerst geringen Argentophilie zunächst nicht an senile Plaques gedacht wurde. Der Fall von BARRETT hat dagegen große Ähnlichkeit mit den unsrigen, wovon noch die Rede sein wird. Auch MARINESCU hat einen Fall mitgeteilt, bei dem er von einer Affektion spricht, die „klinisch multiple Sklerose vortäuscht, pathologisch-anatomisch aber senile Plaques bietet“. VON BRAUNMÜHL hat 1939 über einen 33jährigen Mann berichtet, bei dem sich nach jahrelangem Vorstadium spastisch-paretischer Zeichen, die vom Kliniker als echte spastische Spinalparalyse gedeutet wurden, das Bild fortschreitender schwerster Demenz entwickelte. Die anatomische Untersuchung ergab massenhaft senile Drusen in der vorderen Zentralregion und im Stirn- und Schläfenlappen, dazu die erwartete Degeneration des ersten

motorischen Neurons. Von großer Wichtigkeit ist ferner eine Arbeit von VAN BOGAERT und Mitarbeitern über die „familiären Frühformen der ALZHEIMERSchen Krankheit“. Es handelt sich um zwei Sippen mit frühzeitigem Beginn und neurologischen Ausfällen. GRÜNTAL hält es für verfehlt, die Fälle mit vorzeitigem Beginn und abweichendem klinischem Verhalten in die ALZHEIMERSche Krankheit hineinzuzwängen. Es handelt sich um zunächst nicht einzuordnende Prozesse, wenn auch gewisse Beziehungen zur ALZHEIMERSchen Krankheit vorhanden sein möchten. Im Bezug auf die Fälle von SCHNITZLER und LAFORA stimmen wir, wie gesagt, darin mit ihm überein. Bei unseren Fällen und denjenigen von BARRETT, MARINESCU, VAN BOGAERT, v. BRAUNMÜHL mit allen Kriterien der von ALZHEIMER beschriebenen Gewebsveränderungen liegen die Verhältnisse aber doch anders. Hier trifft eher etwas zu, was v. BRAUNMÜHL auch aufgefallen war, nämlich daß die ALZHEIMERSche Krankheit um so atypischer ist bezüglich des klinischen Bildes, des Verlaufs und des Gewebsprozesses, je früher die Erkrankung einsetzt, und daß gerade diese Fälle den Rahmen im Sinne der ursprünglichen Gruppierung sprengen. Die Fälle mit Herdsymptomen werden in der Literatur auf eine örtliche Akzentuierung des histologischen Prozesses bezogen (Rindenblindheit bei besonderer Bevorzugung des Hinterhauptslappens [GRÜNTAL u. a.]. Aphasieähnliche Sprachstörung bei Akzentuierung des Prozesses im Schläfenlappen. [CREUTZFELDT u. a.] Starrezustände bei Betroffensein des Striatums [FRETS und DENKERSLOOT, STIEF]. Iterative Unruhe bei Ausfall der großen Nervenzellen im Nucleus caudatus [KLEIST]). Bei unseren Fällen weisen die Herderscheinungen nun vorwiegend auf das Pyramidenbahn- und Kleinhirnsystem hin, ebenso wie dies auch bei den Fällen von BARRETT, MARINESCU und VAN BOGAERT zutrifft. Als morphologische Grundlage hierfür könnten wohl die Veränderungen im Bereich der vorderen Zentralwindung angesehen werden, wodurch sekundär die beschriebenen Ausfälle im Pyramidenareal der Medulla oblongata und des Rückenmarks bedingt sein dürften. Eine Beeinträchtigung der Kleinhirnleistungen wäre durch den Ausfall von PURKINJE-Zellen im Bereich der Drusen des Kleinhirns zu erklären. Die extrapyramidalen Symptome lassen sich auf die Befunde im Striatum beziehen. Die schwerwiegende Frage ist aber die: warum kommt es im Durchschnitt der Fälle bei einer derart diffusen Rindenerkrankung, wovon auch die vordere Zentralwindung nicht verschont bleibt, nicht durchwegs zu Symptomen von seiten des Pyramidensystems? Warum imitieren unsere Fälle dagegen geradezu eine multiple Sklerose? Man könnte an ein ungewöhnlich hochgradiges Betroffensein der vorderen Zentralwindung denken. Genaue quantitative Untersuchungen (Auszählung der Plaques usw.) konnten aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden. Dagegen gaben die sekundären Veränderungen im

Pyramidenareal der Medulla oblongata und des Rückenmarks einen gewissen Hinweis darauf. Ähnliche Veränderungen wurden bei den sog. typischen Fällen nicht beschrieben, nur bei dem klinisch und verlaufs-mäßig so ähnlichen Fall von BARRETT (frühzeitiger Beginn, unsicherer Gang, Ataxie, spastische Stellung der Arme, Atrophie der Beinmuskulatur, Bulbärstörungen) und den Fällen von v. BRAUNMÜHL und VAN BOGAERT wurden neben Drusen im Groß- und Kleinhirn Degenerationen der vorderen und seitlichen Pyramidenstränge gefunden. Das Bild des Rückenmarks bot bei dem Fall von BARRETT Ähnlichkeit mit der amyotrophischen Lateralsklerose.

Schluß.

Hatte SPATZ betont, daß die neurologischen Symptome bei der ALZHEIMERSchen Krankheit durch die diffuse Ausbreitung der Veränderungen nicht genügend erklärt würden, hatten STERTZ sowie GRÜNTAL u. a. der Ansicht Ausdruck verliehen, daß der Lokalisation des Prozesses keine Bedeutung für die klinische Symptomatologie zukomme, so sprechen unsere Fälle zusammen mit einigen aus der Literatur doch dafür, daß es umschriebene Akzentuierungen des Prozesses geben muß mit entsprechenden aus dem Rahmen fallenden Herderscheinungen. (Dieselbe Ansicht äußert GRÜNTAL übrigens selbst auch an anderer Stelle. Mit v. BRAUNMÜHL und VAN BOGAERT neigen wir zu der Deutung, daß dies besonders bei den vor dem Präsenium einsetzenden Erkrankungen der Fall ist. Andererseits könnte man aber auch annehmen, daß es sich um eine Kombination mit den sog. systematischen Atrophien handelt. So haben GERSTMANN, STRAUSSLER und SCHEINKER über familiäres Vorkommen von einer Kombination der typischen ALZHEIMERSchen Veränderungen¹ mit FRIEDREICHscher und PIERRE-MARIEScher Erkrankung sowie Affektion des Dentatumsystems und der Bindearme² berichtet. Bei unseren Fällen, sowie denen von BARRETT und v. BRAUNMÜHL könnte es sich möglicherweise um eine Kombination von ALZHEIMERScher Krankheit mit spastischer Spinalparalyse handeln. Wir neigen aber eher zu der Auffassung, daß es gewisse Frühformen von ALZHEIMERScher Krankheit gibt, bei denen die Läsion umschriebener Regionen durch drusige Entartung der Hirnsubstanz derart schwer ist, daß es zu einer Degeneration des abhängigen Systems kommt. (Die Frage der quantitativen und topographischen Übereinstimmung zwischen Ganglienzell- und Faserausfall, womit erst der schlüssige Beweis zu führen wäre, ist äußerst schwierig und z. B. auch für die amyotrophische Lateralsklerose noch nicht gelöst.) In solchen Fällen treten dann „echte

¹ Auch die drusige Entartung der Hirngefäße lag vor.

² Die Verwandtschaft der genannten Erkrankungen untereinander im Rahmen der sog. systematischen Atrophien ist hinlänglich bekannt.

Lokalzeichen“ auf, während bei einer disseminierten, leichteren Einstreuung von Drusenbildungen nur die bekannte verwaschene Symptomatik mit der schweren Beeinträchtigung des Geisteszustandes zustande kommt.

Literatur.

- ALZHEIMER: 37. Verslg. Südwestdtsch. Irrenärzte in Tübingen. 3. u. 4. Nov. 1906. — Z. Neur. **4**, 356 (1911). — BARRETT: J. nerv. Dis. (Am.) **40**, 362 (1913). — BIELSCHOWSKY: J. Psychol. u. Neur. **18**, 273 (1911). — VAN BOGAERT, L., MARCEL MAERE et EDMOND DE SMEDT: Mschr. Psychiatr. **102**, 249301 (1940). — BOUMAN: Z. Neur. **94**, 267 (1924). — BOUMAN u. BOK: Z. Neur. **85**, 164 (1923). — BRAUNMÜHL, v.: Z. Neur. **148** (1933); **167**, 78 (1939). — CREUTZFELDT: Zbl. Neur. **29**, 249 (1922). — DIVRY, J. belge Neur. **36** (1936). — FISCHER: Z. Neur. **3**, 371 (1910). — FRETS u. DONKERSLOOT: Ndl. Tsch. Geneesk. **77**, 21 (1923). — FREY: Z. Neur. **27** (1915). — GELLERSTEDT: Diss. Upsala 1933. Beitr. path. Anat. **101**, 1 (1938). — GERSTMANN, STRÄUSSLER u. SCHEINKER: Z. Neur. **154**, (1936). — GRÜNTAL: Psychiatr.-neur. Wschr. **1928**, Nr 36. — BUMKES Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. II. Berlin: Springer 1930. — Mschr. Psychiatr. **101** (1939). — HECHST: Arch. Psychiatr. **88** (1929). — HERZ u. FÜNFELD: Arch. Psychiatr. (D.) **84**, 633 (1928). — HILPERT: Arch. Psychiatr. **76**, 379 (1926). — JAKOB, H.: Z. Neur. **166**, 313—341 (1939). — KEHRER: Zbl. Neur. **25**, 1 (1921). — KLEIST: Klin. Wschr. **1927**, 1924. — KRAEPELIN: Lehrbuch der Psychiatrie. 1910. — KUFES: Arch. Psychiatr. **107**, 431—442 (1938). — LAFORA: Zbl. Neur. **13**, 469 (1913). — MARINESCU: Neur. Kongr. Bern 1931. — PERUSINI: Histologische und histopathologische Arbeiten, Bd. 3, H. 2. 1909. — PÖTZL: Das Altern und seine Beschwerden. Wien: Springer 1942. — SALA: Fol. neurobiol. (D.) **7**, 512 (1913). — SCHNITZLER: Z. Neur. **7**, 34 (1911). — SCHÖNFELD: Mschr. Psychiatr. **36** (1914). — SCHOLZ: Z. Neur. **162**, 694 (1938). — Krankheitsprozeß und anatomisches Substrat. Zur Einführung zu den Nervenbändern. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. (Im Druck.) — SCHOTTKY: Z. Neur. **140**, 333—397 (1932). — SPATZ: Zbl. Neur. **40**, 735 (1925). — BUMKES Lehrbuch der Geisteskrankheiten. München: J. F. Bergmann 1942. — STIEF: Z. Neur. **91**, 579 (1924). — VISSER u. FRETS: Psychiatr. Bl. (Nd.) **1926**, Nr 1. — WEIMANN: Z. Neur. Ref. **23**, 355 (1921).