

Aus der Universitäts-Nervenklinik und der Niedersächsischen Heil- und Pflegeanstalt Göttingen (Direktor: Prof. Dr. G. EWALD).

Zur Pathogenese systematischer Bahndegenerationen bei amaurotischer Idiotie und zur Frage der Beziehungen dieses Leidens zur Myoklonusepilepsie*.

Von

S. HADDENBROCK.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Januar 1950.)

Das morphologische Syndrom der amaurotischen Idiotie (A.I.) gehört noch immer zu den am eindeutigsten charakterisierten neuropathologischen Bildern. Von einer absoluten Spezifität kann zwar nicht mehr gesprochen werden, seitdem die gleichen Befunde am nervösen Parenchym auch bei der GAUCHERSchen Krankheit erhoben werden konnten, bei welcher die Nervenzellen an Stelle der Lipoide Kerasin speichern (LINDAU u. a.). Aber auch nach anderen Richtungen hin hat sich die pathologische Anatomie der A.I. kompliziert, seit in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts SACHS und SCHAFFER vom infantilen, SPIELMEYER und O. VOGT vom juvenilen Typus die ersten klassischen anatomischen Beschreibungen gegeben haben. Vor allem waren es mehr oder weniger schwere diffuse und systematische Marksäden, sowie quantitativ besonders akzentuierte und auch qualitativ aus dem Rahmen der „ubiquitären“ Zellerkrankung herausfallende Befunde am Kleinhirn, welche, öfter in Verbindung mit Bahndegenerationen, den Untersuchern auffielen.

Die folgende Mitteilung will die noch spärliche Kasuistik von Systemdegenerationen bei A.I. bereichern und versuchen, einen Beitrag zur Pathomorphogenese dieser Befunde zu liefern. Diese erhält in dem beobachteten Fall ein besonderes Licht durch Beachtung der klinisch ganz im Vordergrund stehenden epileptischen und myoklonischen Erscheinungen und der anatomisch vor allem auffallenden Dentatumbefunde. Die Untersuchung geht ferner der u. W. erst durch eine einzelne Beobachtung von LIEBERS¹ hergestellten anatomischen Beziehung zwischen A.I. und Myoklonusepilepsie nach.

* Herrn Prof. Dr. W. SCHOLZ in dankbarer Verehrung zum 60. Geburtstag.

¹ Siehe „Nachtrag bei der Korrektur“ auf S. 145.

Klinik¹.

Rolf-Peter Mi., geb. 24. 5. 1942, gest. 28. 12. 1948.

Familie: Pat. ist aufberechlich gezeugt und von nicht nachweislich jüdischer Abstammung. Vater und dessen 5 Geschwister sollen sämtlich „kurzsichtig“ sein. Eine Schwester der Mutter des Vaters soll geistig minderbegabt und verschroben gewesen sein, und zwar keine großen epileptischen Anfälle, aber „Schauer“ gehabt haben. Der Vater der Mutter war in der Jugend Trinker, später fanatischer Abstinenzler. Der Vater selbst hat eine mittelgradige schlaffe Parese beider Beine, die er auf eine mit 10 Monaten durchgemachte spinale Kinderlähmung zurückführt; eine Untersuchung war nicht möglich. Zwei jüngere Halbgeschwister des Pat. sind gesund.

Eigene Vorgesichte: Normale Geburt und Entwicklung im 1. Lebensjahr. Einjährig Masern. Soll während dieser Krankheit 8 Tage geschlafen haben und zu den Mahlzeiten nur mühsam erweckbar gewesen sein. Verzögerte weitere Entwicklung; lernte erst mit 2 Jahren das Laufen. Schwer erziehbar, widerstrebend, Einzelgänger. Mit 3 Jahren Scharlach und Keuchhusten.

Mit knapp 4 Jahren, im Frühjahr 1945 auf der Flucht aus Bromberg, Gelbsucht. Einige Wochen nach Abklingen derselben wieder schlafstüttig, wechselnd mit motorischer Unruhe. Wurde unsauber. Im Laufe der folgenden Monate stellten sich generalisierte Krampfanfälle und auch isolierte Muskelzuckungen ein, erstere seit April 1946 zeitweise mehrmals täglich, zeitweise etwa 1 mal wöchentlich.

Erste klinische Beobachtung auf der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses Braunschweig im Jahre 1946. Aus dem Befund: Kann kaum allein gehen, ist nicht allein, beschäftigt sich nicht, ist völlig unsauber. Intern: Hilusdrüsentrbc. re. mit Infiltrat im re. Unterlappen. Luesreaktion im Blut neg. Krampfanfälle wurden innerhalb von 8 Wochen nicht beobachtet. Auch von Myoklonien ist noch nichts vermerkt. Ophthalmologisch: Augenhintergrund o. B.

Seit 1947/48 besteht nach Angaben der Mutter eine re.-seitige Muskelschwäche. Geistig sei das Kind erst seit der Gelbsucht zurückgegangen.

Wegen sich wieder häufender Anfälle (fast ständig) Sommer 1948 Wiederaufnahme im Braunschweiger Krankenhaus. Aus dem Befund: Spricht auch einfache Worte nicht mehr nach. Vermag nicht mehr zu stehen und zu sitzen. Liegt meist mit angezogenen, überkreuzten Beinen auf dem Rücken. Krampfanfälle generalisierter Art. Intern: Altersentsprechend entwickelt. Leicht hypertonische Muskulatur. Dick weißlich belegte Zunge. Neurologisch: Bauchdeckenreflexe nicht sicher zu erhalten. Sehnenreflexe normal stark, seitengleich. „Pat. ist immerzu mit Armen und Beinen in Bewegung“. — Encephalographie: Hydrocephalus internus.

Zur weiteren Pflege im Sommer 1948 Aufnahme in den Neuerkeröder Anstalten. Hier innerhalb weniger Wochen erhebliche allgemeine körperliche Erholung, auch Anfälle werden zunächst unter tgl. 0,1 Luminal seltener. Das Kind spricht nicht, reagiert aber auf Anruf. Aus dem neurologischen Befund: Träge Lichtreaktion der Pupillen. Schwäche des re. Armes und li. Beines. PSR und ASR lebhaft, li. stärker als re. Armeigenreflexe re. gleich li., sehr lebhaft. Babinski li. pos., re. neg. Dauernde motorische Unruhe. Bewußtseinslage meist benommen. „Oft läuft nur ein Zucken durch den Körper, der Kopf wird nickend mehrmals nach vorn gebeugt“. Gelegentlich isolierte Bewegungen der Arme, die an plötzlich abgestoppte athetotische Bewegungen erinnern. Im Sept. 1948 werden Anfälle trotz der Luminalgaben wieder häufiger (alle 30—60 min).

¹ Herrn Direktor Dr. HAENSEL, Neuerkeröder Anstalten, bin ich für persönliche Bemühungen um die anamnestische Aufklärung sowie für Überlassung der Krankengeschichte zu Dank verpflichtet.

Zur weiteren Klärung am 4. 11. 48 Aufnahme in der Nervenklinik Göttingen. Liegt in Embryonalstellung, wimmert vor sich hin. In fast allen *Muskelgebieten myoklonische Zuckungen* mit Bewegungseffekt. Tonus: *Spasmus mobilis*. Eigenreflexe schwer zu erhalten. Babinski neg. Reagiert kaum auf Schmerzreize. Schluckakt nicht gestört. — Verlauf: *Gehäufte Krampfanfälle* mit Verstärkung der Myoklonien. Nachts dauerndes Schreien und Stöhnen. EEG (4. 11. 48): Steile Schwankungen verschiedener Frequenz. Krampfpotentiale. Synchroner Ablauf bei Coordinatenbeschreibung.

Als Pflegefall am 16. 12. 48 zur Heilanstalt Göttingen verlegt. Schwer dystrophisches Kind. Myoklonismen im Gesicht und Extremitäten. Wimmert dauernd. Keine Nackensteifigkeit. Träge Lichtreaktion der Pupillen. Erhöhter Extremitäten-tonus. Neurologisch unverändert. Bei häufigen Anfällen rückwärts gebeugter Kopf, offener Mund, verstärkte Myoklonismen. 23. 12.: Schläft viel, schreit im Wachen laut vor sich hin. 27. 12.: Bronchopneumonie. 28. 12.: Exitus letalis.

Anatomie.

Körpersektion (Doz. Dr. H. ORTHNER): Hochgradige Abmagerung, Blutarmut, Decubitus. Das Kind sonst dem Alter entsprechend entwickelt. Bleibende Schneidezähne im Durchbruch. Thymus dem Alter entsprechend. Hinter der reizlosen rechten Gaumenmandel kirschgroßer verkäster Lymphknoten; 2 weitere liegen unter der rechten Brusthaut (Skrofulose). Ausgeprägte fortgeschrittene Pneumonie der ganzen rechten Lunge, die auch ausgedehnte Pleuraerwachslungen zeigt. Die Leber ist auf dem Schnitt fleckig mit undeutlicher Läppchenzeichnung. Die Nebennieren, besonders die rechte, sehr lipoidreich. Sonst an den endokrinen Organen nichts Auffälliges. — Die Dura haftet an den Schädelnähten noch fest.

Frischgewicht der Organe in g: Gehirn 720, Herz 90, Lunge re. 260, li. 100, Leber 560, Niere re. 50, li. 50, Milz 40.

Die *histologische Untersuchung der Körperorgane*¹ findet in Hämatoxylin-Eosinschnitten außer einer eitrigen Pneumonie der Lungen nichts Wesentliches. Milz und Leber zeigen eine mäßige Hyperämie. An den Eingeweideorganen sieht man *keine Veränderungen im Sinne der NIEMANN-PICKSchen Krankheit*. Auf Sudan-III-Schnitten stellt sich eine mittelgradige, noch als normal anzusprechende Fettleber dar. Milz und Herzmuskel sind ganz frei von Lipoiden. In der Niere sind fleckförmig betont orange gefärbte Granula in den Epithelien der Hauptstücke 1. Ordnung zu sehen. Ein auffallender Befund findet sich lediglich in der *Lunge*: Hier sind normal gefärbte lipoide Substanzen nicht nur in den abgeschliffenen Alveolarepithelien, sondern auch in den noch im Verband befindlichen und vor allem auch in unregelmäßiger Verteilung in den Zellen des interstitiellen und peripheriellen Bindegewebes gespeichert. Abnorm große Zellen oder Schaumzellen, wie sie für die NIEMANN-PICKSche Krankheit charakteristisch sind, wurden in keinem Organ gesehen.

Hirnsektion: Formolgewicht des Gehirns 740 g. Die pialen Venen über der Konvexität sind erheblich gestaut. Die weiche Hirnhaut ist, besonders im Bereich der Basalzisternen, sehr drahrt und verdickt. Es besteht ein symmetrischer Hydrocephalus externus. Die Basisgefäße sind zartwandig, normalkalibrig und ohne herdförmige Wandveränderungen.

Das Großhirn ist von derber Konsistenz und in sämtlichen Anteilen hochgradig atrophisch. Kleinhirn und Hirnstamm sind von der Atrophie deutlich stärker betroffen als das Großhirn. Oberhalb der erweiterten Cisterna cerebello-medullaris sind die angrenzenden Teile beider Kleinhirnhemisphären und des Unterwurms besonders stark atrophiert, so daß hier eine gut walnußgroße Aushöhlung ent-

¹ Herrn Prof. G. B. GRUBER schulde ich Dank für Durchsicht der Präparate und wertvolle Ratschläge.

standen ist. — Auf dem Mittelhirnquerschnitt ist das Areal der Substantia nigra völlig depigmentiert. Der Äquaduct ist erweitert, die Randkonturen des Mittelhirns springen infolge der Atrophie hervor. — Nach Trennung der Großhirnhemisphären durch Sagittalschnitt zeigt sich ein Hydrocephalus des 3. Ventrikels und der Seitenkammern. Es fällt ferner die besondere Kleinheit der Epiphyse auf. Die rechte Hemisphäre wird unseziert gelassen, die linke in Frontalschnitten zerlegt. Auf diesen finden sich keine herdförmigen Veränderungen. Abschnittsweise scheren sich beim Schneiden die oberen Rindenschichten von den unteren ab (leichter Status spongiosus). Auf Sagittalschnitten durch die linke und Horizontalschnitten durch die rechte Kleinhirnhemisphäre zeigt sich eine allgemeine, im unteren Wurm akzentuierte Rindenatrophie. Das Hilusmark des N. dentatus ist heller als das übrige Kleinhirnmark. — Auf Querschnitten durch Brücke und Medulla oblongata abgesehen von einer erheblichen Erweiterung des 4. Ventrikels keine Besonderheiten, ebenso nicht auf einem Halsmarkquerschnitt. Tiefere Abschnitte des Rückenmarks wurden nicht konserviert.

Gewicht der re. Großhirnhemisphäre 265 g, Länge 13,8 cm, Breite 5,4 cm; Kleinhirnbreite 8,5 cm.

Histologischer Befund.

Bei Betrachtung von *Nissl-Hemisphärenschnitten* fällt schon mit bloßem Auge eine Umkehrung des normalen Verhältnisses der Zelldichte zwischen Rinde und Mark auf: als helles Band umsäumt jene das infolge abnormalen Gliazellreichtums sehr viel dunkler tingierte Marklager. Schwache Vergrößerungen zeigen, daß im Bereich der U-Fasern ein heller zellarmer Streifen Rinde und Mark noch besonders scharf voneinander abgrenzt. Der Nervenzellbestand der Rinde ist diffus, aber örtlich unterschiedlich erheblich gelichtet, die erhaltenen Zellen sind sämtlich blaß und blasig deformiert. Der Schichtenaufbau ist dadurch stellenweise verwischt. Eine ausgesprochen pseudolaminäre Akzentuierung des Zelluntergangs findet sich streckenweise in der 4. bis 5. Schicht, und zwar bevorzugt in den Windungstälern (Abb. 1). Occipital ist dieser Befund ausgesprochener als frontal. — Stärkere Vergrößerungen zeigen an sämtlichen Ganglienzellen die typischen Befunde der amaurotischen Idiotie. Die Tigroidzeichnung ist durch eine blaßgelbliche, wabig strukturierte Substanz ersetzt, welche die Zellen förmlich aufgetrieben hat. In einzelnen Zellen erhaltene Reste von *Nissl*-Substanz sind in den Spitzenfortsatz gedrängt oder in einem bröckeligen Saum randständig angeordnet. Dendriten sind größtenteils nicht mehr erkennbar. Der Kern ist ebenfalls vergrößert und sehr hell, die Kernmembran ist sehr zart, vom Kernchromatin sieht man außer dem Nucleolus meist nur 1—2 dierbare Stränge, die von diesem zur Kernmembran hin ziehen. Die astrocytäre Glia ist — vor allem in den tieferen Rindenschichten — vermehrt, ihre plasmaarmen Kerne erscheinen relativ groß, hell und z. T. deformiert. Es finden sich zahlreiche, aus relativ großen Mikrogliazernen bestehende Neuronophagien. Auch Stäbchenzellen sieht man — occipital reichlicher als frontal — in den unteren Rindenschichten. Örtliche Unterschiede des Ganglienzellprozesses sind im Bereich der Rinde nicht in überzeugender Weise erkennbar. Der abnorme Gliazell- und -faserreichtum des Marklagers ist in sämtlichen Großhirnabschnitten gleichmäßig vorhanden. — Die *Silberimprägnation* nach *BIELSCHOWSKY* und nach *REUMONT* bringt an den Nervenzellen der Windungskuppen auffallend lange wellige Spitzendendriten zur Darstellung. Die intrazellulären Fibrillen erscheinen teils an den Rand gedrängt und zusammengebacken zu sein, teilweise aber auch zerstört. Eindeutige *ALZHEIMERSCHE* Fibrillenveränderungen finden sich in der Rinde nicht. Die *Fettfärbung* von Gefrierschnitten stellt den körnigen Inhalt der geschwollenen Ganglienzellen blaßgelb dar. Daneben trifft man in der Rinde auf dunkle, unregelmäßig gestaltete kleine Kerne mit einem lipoidhaltigen, relativ scharf, aber unregelmäßig

begrenzten Plasmahof; es lässt sich von diesen Elementen nicht sicher sagen, ob sie untergehende kleine Nervenzellen oder Makrogliazellen sind, welche ebenfalls das pathologische Lipoid speichern. Die Oligodendro- und die Mikrogliazellen sind frei von Lipoiden. Die *Markscheidenfärbung* lässt eine Rarifizierung der Radiär- und vor allem der Tangentialfaserung der Rinde erkennen. Im tiefen Mark des Occipitallappens findet sich eine leichte Marklager-Aufhellung, während Frontal- und Parietalmark nicht erkennbar verändert sind. In den N. optici erheblicher Markzerrfall. Die Zelleinschlüsse haben sich in der Großhirnrinde nirgends mit Eisenhämatin.

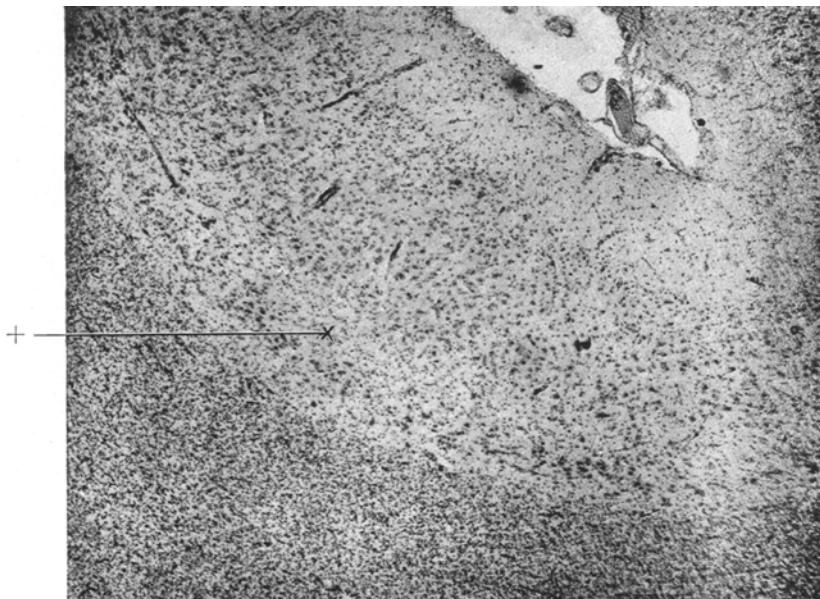


Abb. 1. Frontalrinde. Pseudolaminäre Akzentuierung eines allgemeinen Nervenzellenausfalls in der IV/V. Schicht (+). Schlechte Färbbarkeit der erhaltenen, „amaurotisch“ veränderten Nervenzellen. Gliazellwucherung im Mark.

toxylin gefärbt. Die *Gliafaserfärbung* nach HOLZER zeigt eine gleichmäßige, die unteren Rindenschichten einbeziehende isomorphe Fasergliose des gesamten Marklagers (Abb. 2). Die Gliafaserdeckschicht ist mittelgradig verbreitert.

In den subkortikalen Grisea finden sich geringe, aber deutliche Intensitätsunterschiede des Zellprozesses. So sind im *Striatum* die kleinen Zellen erheblich schwerer verändert als die großen. Während diese durchweg noch Reste von NISSL-Substanz enthalten, haben jene alles Chromatin bis auf einen winzigen Nucleolus und eine hauchzarte Kernmembran verloren und sind dadurch zu schattenhaften Gebilden geworden. In den Adventitialräumen der Gefäße sieht man im ganzen Stammganglienbereich recht erhebliche Fettkörnchenzellinfiltrate. Besonders schwere Zellveränderungen sieht man im *Pallidum*. Der Plasmaleib der Zellen ist hier ganz unförmig aufgetrieben, einzelne untergehende Zellen heben sich als große, blasse, kernlose Säcke eben noch vom Untergrund ab. In manchen Zellen sieht man innerhalb der körnigen Lipoidmassen einzelne und mehrere runde, homogen blau-grünlich gefärbte Bezirke. Hier ist offenbar eine weitere degenerative Umwandlung

der pathologischen Füllmassen im Gang. Auch die Makroglia ist im Pallidum stärker verändert, ihre Kerne sind blaß, vergrößert und deformiert, zarte Plasmastränge scheinen dasselbe Material zu enthalten wie die Nervenzellen. Besser erhalten erscheinen an Hand des NISSL-Bildes die Zellen des *Thalamus*, wobei allerdings zwischen den einzelnen Kernen deutliche Unterschiede bestehen. Man trifft auf mehrere doppelkernige Ganglienzellen. Im Fettschnitt sind die Einlagerungen der Thalamuszellen abschnittsweise sehr viel kräftiger orange gefärbt als die der Rinden- oder Striatumzellen; der Farbton grenzt mitunter an den des gewöhnlichen Lipofuscinpigments. In medialen Kerngebieten sieht man, ähnlich wie in den Nigra-zellen, neben kräftig orangenen Granula größere mehr schollige und gelblich gefärbte Einschlüsse. Die Silberfärbung stellt in diesem Gebiet multiple kuglige bis

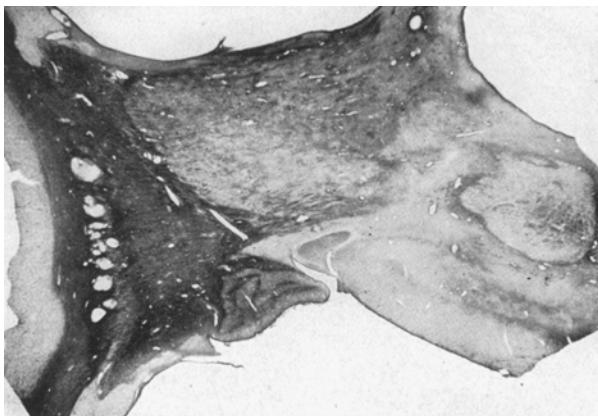


Abb. 2. Dichte Fasergliose des gesamten Marklagers und des Pallidum, ferner im Bereich der dorso-medialen Thalamuskerne und des Mündungsgebietes der Bindearme im N. ruber. Keine Gliose des Striatum-HOLZER-Färbung.

wabige intrazelluläre Strukturen dar, welche den in Abb. 11 aus der *S. nigra* dargestellten entsprechen. Während sich in den dorso-medialen Thalamusabschnitten und besonders dicht im Pallidum ein Gliafaserfilz gebildet hat, ist bemerkenswerterweise das Striatum freibleiben (Abb. 2). Im ganzen Stammganglien-gebiet trifft man auf zahlreiche Neuronophagien.—Im *Hippocampus* sind die Nervenzellen des Endblattes weitgehend, die des resistenten Bandteiles des Ammonshornes nahezu völlig ausgefallen, während der SOMMERSche Sektor, Präsubiculum und Subiculum gut erhalten sind. Das Holzerbild zeigt in den gelichteten Bezirken eine wesentlich dichtere Fasergliose als im subgyralen Mark (Abb. 3a u. b). Im *Mittelhirngebiet* sind relativ schwer betroffen die absolut pigmentfreien Nigrazellen. Die Einschlüsse sind hier in den meisten Zellen vakuolig gekammert, ein Befund, welcher weniger im Fettschnitt als bei der Zell- und Fibrillenfärbung zum Ausdruck kommt (Abb. 8); die Fibrillen umschließen diese Vakuolen, so daß den ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen ähnliche Bilder entstehen (weiteres über Veränderungen der Nigrazellen siehe unten). Zahlenmäßig reduziert erscheinen auch die *Ruber*-Elemente, während die Augenmuskelkerne noch einen dichten Zellbesatz aufweisen. Schwerer als die Zellen der *Brückenhaube* sind die Schaltzellen der cortico-cerebellaren Bahnen im Brückenfuß verändert, und zwar auch hier die kleineren Elemente stärker als die größeren. In der *Medulla oblongata* erreicht der Zellprozeß wieder eine besondere Intensität. Vor-

allem die Olivenzellen sind zahlenmäßig stark reduziert, die erhaltenen zu tropfenförmigen Beutelchen deformiert mit pyknotischem, in die Spitze gedrängten Kern. Zahlreiche Gliaknötchen im Olivenband, offenbar alles Neuronophagien, von denen im Gesichtsfeld bis zu 8 gezählt werden. Kaum geringer sind die Veränderungen in den Hinterstrangs- und Hypoglossuskernen. Ein Intensitätsunterschied des Prozesses zwischen sensiblen und motorischen Hirnstammkernen lässt sich nicht feststellen.

Weniger deutlich im Markscheidenbild, markant dagegen in der Fett- und Gliafaserfärbung stellt sich im Mittel- und Brückenhirn eine *symmetrische Degeneration beider Bindearme* in ihrem ganzen Verlauf vom Dentatum bis zur Kreuzung und

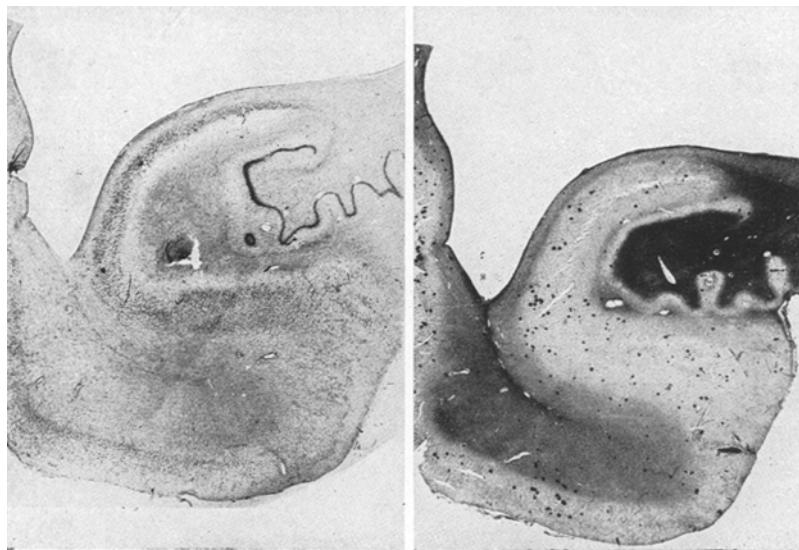


Abb. 3 a.

Abb. 3 b.

Abb. 3 a und b Ammonshorn. a: Fast völliger Ausfall der Nervenzellen im Endblatt und Endblattstiel. b: Im Bereich der Zellausfälle wesentlich dichtere Gliose als im Mark des Gyrus hippocampi.

Einstrahlung in den Nucleus ruber dar. Die Areale der Bindearme und des N. ruber sind dicht übersät mit Fettkörnchenzellen und Massen noch nicht phagocytiert lipoider Körper. Das Myelin der zerfallenen Markscheiden liegt großenteils auch noch unabgebaut im Gewebe. Die Gliafaserfärbung zeigt in den degenerierten Systemen bereits einen dichten Faserfilz. Außerdem findet sich im Mittelhirn in den Arealen der Pyramiden- und frontocerebellaren Bahnen eine symmetrische Fasergliose, sowie in der Medulla oblongata im Bereich der Fasersysteme der unteren Olivien (Abb. 4a u. b). Ein Fettabbau ist außerhalb des Bindearmsystems nirgends im Gang. Die Markscheiden sind mittelhirnabwärts in den Pyramidenbahnen symmetrisch nur wenig gelichtet, ebenso im Hilus der unteren Olivien; deren Zellband ist im Markscheidenbild deutlich verschmäler. Im Halsmark außer der leichten Pyramidenlichtung keine Strangdegenerationen.

Die erheblichsten und interessantesten Veränderungen sieht man im *Kleinhirn*. Im Übersichtsbild eines *Nissl-Schnittes* aus der Hemisphärenmitte (Abb. 5a) springt als erstes der völlige Ausfall der Körnerzellen in die Augen, deren gliös substituierte

Schicht sich kaum von den ebenfalls gliazellreichen Markstrahlen abgrenzen läßt. Die Molekularschicht ist erheblich verschmälert, Stern- und Korbzellen sind in ihr nicht mehr zu finden. Die Purkinjezellen sind zahlenmäßig stark reduziert, die erhaltenen mehr oder weniger schwer verändert. Stellenweise sieht man üppige

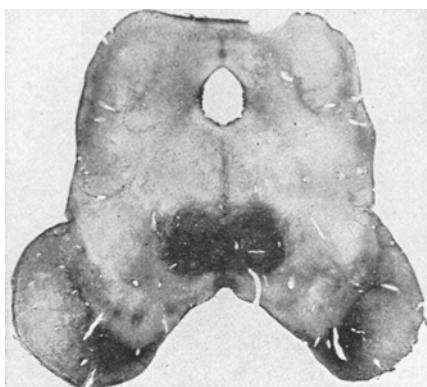


Abb. 4 a.

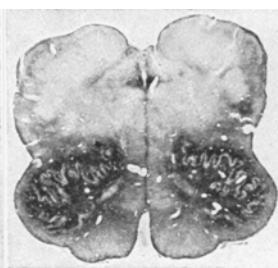


Abb. 4 b.

Abb. 4 a und b. Fasergliose im Gebiet des N. ruber, der Pyramiden- und occipitocerebellaren Bahnen und der unteren Olivien.

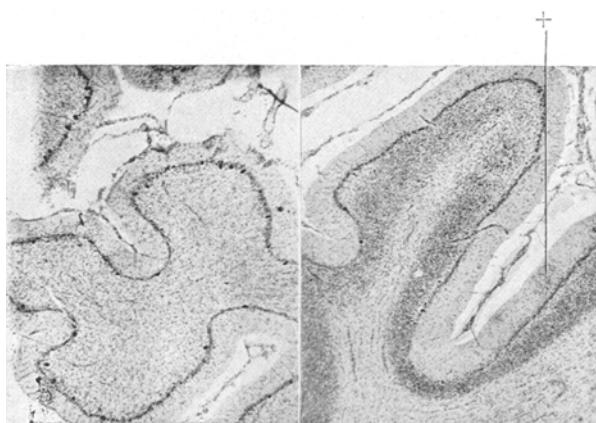


Abb. 5 a.

Abb. 5 b.

Abb. 5 a und b Kleinhirnrinde. a: Hemisphärenrinde. Ausfall der Körnerschicht bei relativem Erhaltensein der Purkinjezellen. Verschmälerung der zahlreiche lockere und dichte Gliastrauchwerke (+) enthaltenden Molekularschicht. b: Rinde des Kleinhirnwurm. Relatives Erhaltensein der Körner- schicht. Stärkere Ausfälle der Purkinjezellen. Strauchwerke in der Molekularschicht (+).

Gliastrauchwerkbildung. Die Durchsicht verschiedener Kleinhirnabschnitte zeigt weiter, daß die Rindenveränderungen örtlich verschieden sind. So ist im Bereich des makroskopisch stark atrophischen Wurmes die Körnerschicht noch relativ gut erhalten, während gerade in diesen Bezirken die Ausfälle der Purkinjezellen streckenweise die der übrigen Kleinhirnrinde noch übertreffen (Abb. 5 b). Herdförmige Läppchenerbleichungen finden sich neben der allgemeinen Rindenatrophie nicht.

Bedeutend sind die Zellausfälle im Nucleus dentatus. Sie sind herdförmig betont, stellenweise ist fast eine ganze Schlinge des Mäanderbandes nervenzelfrei. Die Veränderungen der erhaltenen Dentatumzellen sind insofern bemerkenswert, als man einmal Exemplare mit hellem Kern und prall lipoidgefülltem Plasmaleib antrifft, außerdem aber solche mit dunklem, pyknotischem Kern und pyramidenförmigem Leib, der homogen und noch relativ chromatinreich ist, also Befunde, welche der ischämischen Zellveränderung im Sinne SPIELMEYERS zumindest recht nahe kommen (Abb. 6). Weiter trifft man auch in diesem Kerngebiet auf doppelkernige Ganglienzellen. (Über die Befunde von Einschlußkörperchen in den Dentatum-Zellen. Näheres unten im Zusammenhang.)

Qualitativ halten sich die Veränderungen der PURKINJEZellen, welche besonders schön das *Fibrillenbild* zeigt, im Rahmen des Bekannten. Die Dendriten sind teilweise monströs geschwollen und tragen häufig an ihren Verzweigungen Lipoidsäcke mit strahligem Fibrillenkranz. Manche dieser Anhangsgebilde sind stark argentophil, von einem hellen Hof umgeben und wirken wie selbständige Plaquesbildungen (Abb. 9). Der Inhalt spindeliger Neuritenanschwellungen ist etwas dunkler tingiert und zeigt nicht die grobwabige Zeichnung der Lipoidsäcke, ist jedoch ebenfalls nicht ganz homogen, so daß man auch hier den Eindruck ortsfremder Einlagerungen hat. Die Faserkörbe der Purkinjezellen sind völlig verschwunden, ebenso die Tangential-, Kletter- und Moosfasern. — Im Dentatum-Hilus sind die Achsenzylinder erheblich reduziert, die erhaltenen fragmentiert und teilweise verdickt. Um die Dentatumzellen sieht man keine periganglionären Axonkörbe mehr, dagegen dunkle Fibrillenkäule, welche mal in, mal auf der Zelle zu liegen scheinen. Den Verlust der Tangentialfaserung der Rinde zeigt auch das *Markscheidenbild*, außerdem eine Rarifizierung der Markscheiden in den Markstrahlen. Das Vließ des N. dentatus ist gelichtet. Von einem noch erheblich stärkeren Markscheidenzerfall sind die abführenden Fasern im Hilusgebiet dieses Kernes betroffen (Abb. 7). Die *Fettfärbung* zeigt einen frischeren Abbau nur im Hilusgebiet. Hier liegen neben noch nicht abgebauten Markscheidenfragmenten zahlreiche kräftig orange gefärbte Fettkörnchenzellen sowie noch ungespeicherte Fettröpfchen. Im übrigen Mark und in der Rinde ist kein Fettabbau im Gange. Nur im tiefen Kleinhirnmark trifft man auf relativ zahlreiche Körnchenzellinfiltrate der Gefäße. Die Lipoide der Purkinjezellen und ihrer Dendritenplaques haben gegenüber dem degenerativen Fettabbau im Dentatusgebiet eine mattgelbe Färbung, der Inhalt der Axonschwellingen hat sich mit Sudan III nicht gefärbt. Im *HOLZERSCHNITT* zeigt sich eine diffuse Fasergliose des ganzen Kleinhirns, welche im Gebiet des Markscheidenunterganges im Vließ und Hilus besonders dicht ist. Weniger dicht und mehr an die Gefäße angelehnt ist die Gliose im übrigen tiefen

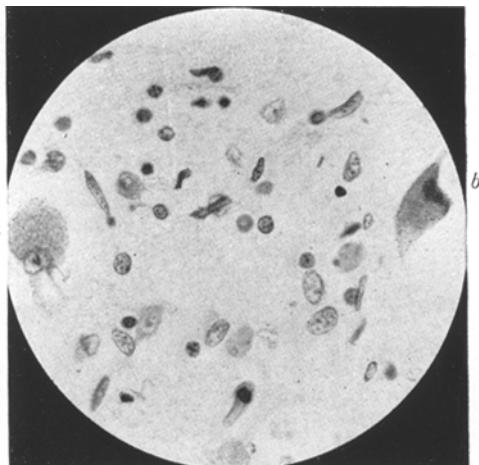


Abb. 6 a und b Nervenzellen aus dem N. dentatus.
a: Typisch „amaurotisch“ veränderte Zelle.
b: „Ischämisch“ veränderte Zelle.

und subcorticalen Marklager sowie im Bereich der zellentblößten Körnerschicht. Letztere grenzt sich übrigens auch im Gliafaserbild kaum gegenüber dem Mark ab. In der Molekularschicht streben in dichter Lage Gliafasern senkrecht zur Rinden-

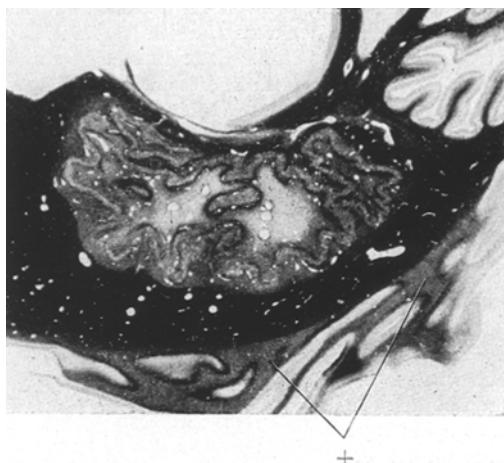


Abb. 7. Sagittalschnitt durch den N. dentatus. Schwerer Markzerfall im Hilus, geringerer im Vließ.
Bei + keine Marksäden, sondern Tangentialanschnitt der Rinde. SPIELMEYER-Färbung.

oberfläche auf und kreuzen sich unter der Oberfläche mit einer breiten Tangentialfaserung.

Die *Pia* weist außer der schon makroskopisch beschriebenen Fibrose keine Besonderheiten auf, insbesondere keine pathologische Lipoidspeicherung. Eine solche findet sich ebenfalls nicht in den *Plexus chorioidei*. Auch die *Blutgefäße* zeigen keine pathologischen Veränderungen.

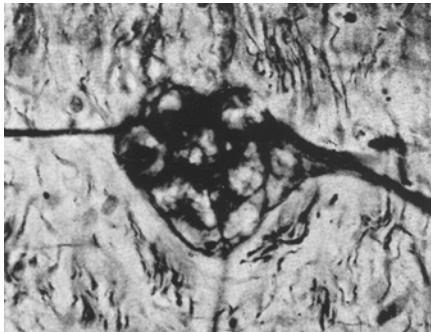


Abb. 8. Stark vergrößerte Zelle aus der S. nigra. Multiple „Vacuolen“, die von — z. T. zusammengebacken? — fibrillären Elementen umspunnen sind. Silberprägnation nach BIELSCHOWSKY.

legene runde Körperchen fanden, welche zweifellos den „Myoklonuskörperchen“ im weiteren Sinne zuzurechnen sind (Abb. 10a, b, c, e, f). Lage, Anzahl, Form und färberischer Charakter dieser — in eindeutiger Form nur im Dentatum und S. nigra

Besonders hervorgehoben zu werden verdienen endlich Befunde, welche im Rahmen des morphologischen Gesamtbildes unauffällig sind, jedoch nichtsdestoweniger bedeutsam zu sein scheinen. Durch die bereits erwähnten „Vacuolen“-Befunde in Nigra-, Pallidum- und Thalamuszellen, sowie durch die Beobachtung von LIEBERS aufmerksam gemacht, haben wir den N. dentatus in verschiedenen Färbungen nochmals einer genauen Durchsicht unterzogen. Das Ergebnis war, daß sich in spärlicher Zahl (pro Schnitt 1—4 Exemplare) intrazellulär und parazellulär ge-

gefundenen — Gebilde variieren. Sie wurden intrazellulär, parazellulär und ganz vereinzelt auch frei im Gewebe gesehen. Meist kommen sie in der Einzahl vor, mehr als dreifach wurden sie in einer Zelle nicht mit Sicherheit gesehen. Zwar zeigt das Nisslbild relativ zahlreiche Nervenzellen mit multiplen runden hellbläulichen Bezirken im Plasma (ähnlich einer grobblasigen Schaumzelle), die sich bei dieser Färbung tinktoriell nicht von den größeren Myoklonuskörpern unterscheiden; doch werden die „Blasen“ bei anderen Färbungen im Gegensatz zu den Myoklonuskörperchen nicht dargestellt. Dieser Befund läßt neben anderen Momenten daran denken, daß die Myoklonuskörperchen aus Zusammenfluß und histochemischer Abwandlung jener intrazellulären „Blasen“ hervorgegangen sind. — Kreisrund ist offenbar ihre endgültige Form, unscharf oder zackig begrenzte Exemplare scheinen

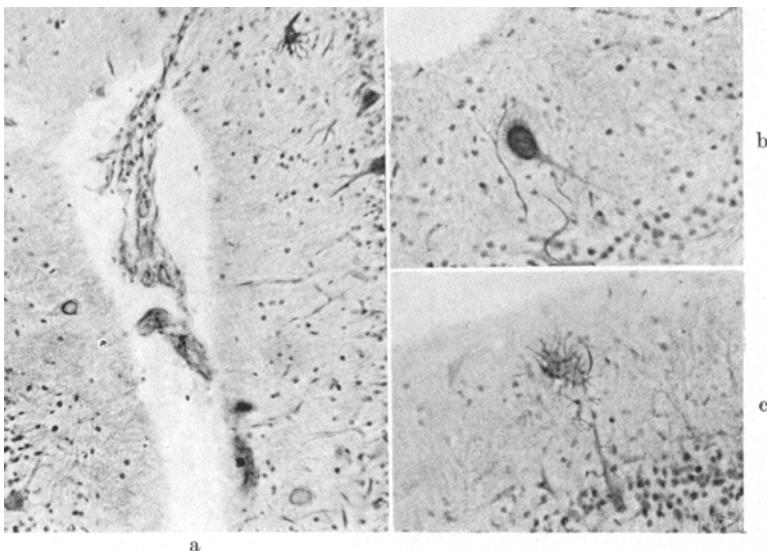


Abb. 9a—c Kleinhirnrinde. Eigenartige drusenähnliche Lipoidplaques an den Dendriten der Purkinje-Zellen mit mehr oder weniger argentophilem Zentrum, dichtem Rand und teils strahligem, teils stacheligem, teils zweigförmigem Fibrillenkranz.
Silberimprägnation.

jüngeren Entwicklungsstadien zu entsprechen. — Die Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN (nicht aber die nach SPIELMEYER !) tingiert die Kugeln tiefschwarz und bringt mitunter in gleicher Weise noch Teile der körnigen Speichersubstanz zur Darstellung (Abb. 10a—c). — Im Sudan III-Schnitt bleiben die Körperchen in der Regel ungefärbt, desgleichen in zahlreichen Zellen auch Teile des körnigen Zellinhaltes (Abb. 10d). — Bei Silberimprägnation erweisen sich kräftig argentophil die Gebilde erst in reifen, „ausgetragenen“ Stadien und zeigen um ein hellbraunes Zentrum einen dunkleren äußeren Rand; in anderen, offenbar jüngeren Stadien sind die intrazellulären Einschlüsse schwächer und homogen gefärbt (Abb. 10e u. f). — Rosa bis rot färben sich die Körperchen im Hämatoxylin-Eosinschnitt, bläß grünblau im VAN GIESON-Präparat. Die nach BEST mit Carmin und nach LANGHANS und LANGHANS-GENDRE durch Jodreaktion versuchte Glykogenfärbung blieb negativ. Die Amyloidfärbung durch Methylviolettt nach WEIGERT ergab eine etwas dunkler violette Anfärbung der Myoklonuskörperchen als des übrigen Zellinhaltes.

Was die *regionäre Verteilung dieser Veränderungen* betrifft, so sei nochmals betont, daß „reife“ Myoklonuskörperchen der beschriebenen gut charakterisierten Art außerhalb des Dentatums und der S. nigra (hier wurde auf vielen Schnitten nur ein eindeutiges Exemplar gefunden!) nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnten. Nur die erwähnten intrazellulären singulären und multiplen bläulichen Blasenbildungen im Nissusbild, denen im Silberbild argentophobe Lichtungen entsprechen, fanden sich auch im Pallidum, Thalamus und besonders zahlreich in der Substantia nigra (Abb. 8). An den Zellen des letztgenannten Kernes fiel noch etwas anderes auf: die Fettfärbung zeigt in zahlreichen Zellen neben der Hauptmasse eines relativ fein granulierten hellorangefarbigen Lipoids noch gröbere, mehr

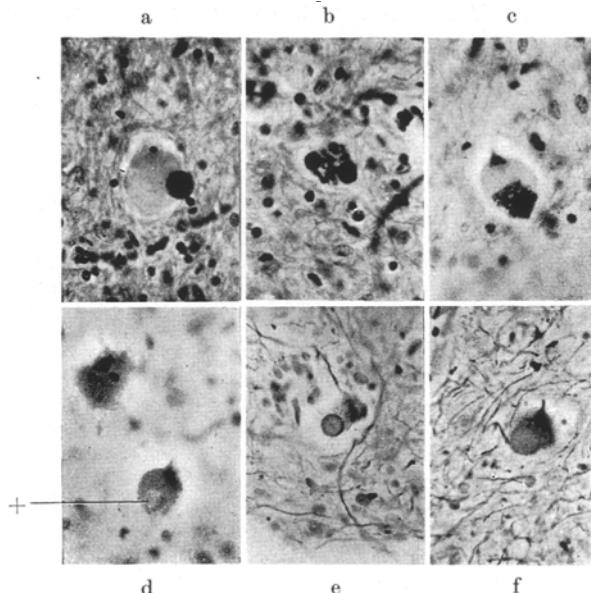


Abb. 10 a-f. Nervenzellen aus dem N. dentatus mit granulösen und sphärischen (lipophoben, lechithinoiden und argentophilen) Einschlüssen und bereits sezessierten Körperchen. a-c: HEIDENHAIN-Färbung; d: Sudan III-Färbung (+ lipophober Hof); e und f: Silberimprägnation nach BIEL-SCHOWSKY.

schollige und auch heller gelblich gefärbte Einschlüsse in meist randständiger und kernferner Lagerung. Im HEIDENHAIN-Schnitt färben sich diese Schollen als tief-schwarze Granula an. Dieselben Plasmapartien also, welche sich bei Fettfärbung wie die Myoklonuskörperchen im Dentatum fast gar nicht, in der Nigra hellgelb gefärbt hatten, waren auch größer strukturiert und färbten sich wie ebenfalls die Myoklonuskörperchen mit dem HEIDENHAINSchen Hämatoxylin tief-schwarz. — Auch im Thalamus sieht man in manchen Zellen 2 verschiedene Lipoid- bzw. Prälipoid-„Phasen“, doch färbten sich hier — ebenso wie in der Hirnrinde — keine Teile des Zelleibinhaltes mehr mit Eisenhämatoxylin.

I.

Was zunächst die *klinische Epikrise* unseres Falles betrifft, so ist davon auszugehen, daß die ursprüngliche Unterscheidung eines infantilen (TAY-SACHS) und eines juvenilen Typus (SPIELMEYER-VOGT) der

A.I. durch die von BIELSCHOWSKY genauer beschriebene spätaffantile Gruppe und durch die Gruppe der Spätfälle (KUFS, HALLERVORDEN) erweitert wurde. Die Herausstellung dieser 4 Typen rechtfertigt sich dadurch, daß jede Gruppe klinisch gewisse erbiologische, syndromatische und Verlaufsbesonderheiten aufweist, denen auch quantitative, qualitative und topographische Eigenarten des anatomischen Prozesses entsprechen, wie sie im einzelnen hier nicht zu rekapitulieren sind. Unser Fall fügt sich nicht nur dem Erkrankungsalter, sondern auch dem klinischen Typus nach gut in die spätaffantile Gruppe ein. Von der infantilen A.I. unterscheidet ihn die nichtjüdische Rasse, das Fehlen des roten Maculafleckes, die relativ lange Krankheitsdauer mit Ausbleiben eines ausgeprägten Marasmus und schließlich der Umstand, daß nicht die für die Frühfälle typischen Streckkrämpfe („Enthirnungsstarre“), sondern generalisierte epileptische Krämpfe, Petit-mal-Anfälle und später Myoklonismen auftreten und schließlich zu den hervorstechendsten Symptomen werden. Über die Entwicklung der feineren neurologischen Syndromatik ist den Krankenpapieren nichts Genaueres zu entnehmen (das Kind wurde wenige Wochen vor seinem Tod erstmalig nierenfachärztlich untersucht). Vermerke, daß es schon Ende des 1. Krankheitsjahres kaum mehr allein zu gehen vermochte und nach weiteren 2 Jahren nicht mehr stehen und sitzen kann, weisen jedoch darauf hin, daß ataktische Erscheinungen, wie sie als Ausdruck der starken Kleinhirnbeteiligung von BIELSCHOWSKY für die spätaffantile Form hervorgehoben werden, auch in unserem Falle schon früh und ausgeprägt bestanden haben. Daneben fiel von Anfang an eine dauernde motorische Unruhe des Kindes auf, die leider aus den ersten Jahren nicht sachverständlich beschrieben ist und später mit „plötzlich abgestoppten athetotischen Bewegungen“ verglichen wird. Diese extrapyramidalen Hyperkinesen und die epileptischen Krämpfe sind aber Symptome, welche mehr dem juvenilen Typus zugehören, von dem unser Fall durch seinen weniger protrahierten Verlauf wiederum unterschieden ist.

Bemerkenswert sind die klinischen Parallelen mit den 3 spätaffantilen Geschwisterfällen BIELSCHOWSKYS. Auch deren Sippe war nichtjüdisch, hier wie dort liegt keine nachweisliche Sippenbelastung mit A.I., dagegen mit Epilepsie (in BIELSCHOWSKYS Fällen sogar seitens beider Eltern) bzw. unklaren epileptiformen oder myoklonischen Erscheinungen vor. Die klinische Erkrankung beginnt übereinstimmend im 4. Lebensjahr mit epileptischen Krampfanfällen, deren Häufigkeit zunächst zunimmt. Alle 3 Geschwister hatten wie unser Fall ataktische Erscheinungen, waren nach 2 Jahren tief verblödet und starben nach 3—4 Krankheitsjahren. Auch bei ihnen kam es nicht zur Entwicklung des Maculafleckes, sondern zur einfachen Opticusatrophie. Schließlich

bestanden wie in unserem Falle spastische Paresen mit zeitweise positivem Babinski. Fast nur das präterminale Auftreten von Myoklonismen unterscheidet also unsere Beobachtung von jenem Fällen.

Nimmt man zu diesen 3 Fällen BIELSCHOWSKYS die 4 spätaufgetretenen Geschwisterfälle von JANSKY, 3 Fälle von BRODMANN und einen von MARINESCO hinzu, deren klinische Bilder, soweit sie mitgeteilt sind, nicht wesentlich aus dem Rahmen jener und meines Falles herausfallen, so ergeben diese 5 Beobachtungen die beachtliche Zahl von 12 klinisch gut charakterisierten Fällen des spätaufgetretenen Typus mit im Vordergrund stehenden Krampfanfällen.

Den Beginn der Krankheit mit Krämpfen und das spätere Auftreten ausgeprägter Myoklonismen hat unsere Beobachtung schließlich noch mit dem Fall von LIEBERS gemein, bei dem myoklonische Erscheinungen während der letzten 3 Lebensjahre in wechselnder Stärke und nur im Schlaf sistierend dauernd bestanden hatten. Da bei unserem Patienten Sehstörungen infolge der frühzeitigen Demenz klinisch kaum in Erscheinung traten, muß angesichts der Umstände, daß auch die Myokonusepilepsie im Kindesalter beginnen kann, mit Reflex- und Tonussteigerung einhergeht und ebenfalls zur Demenz führt, die *klinische Differentialdiagnose zwischen A.I. und Myokonusepilepsie retrospektiv offengelassen werden*.

II.

Die *anatomische Rubrizierung* eines syndromatisch und erkrankungszeitlich spätaufgetretenen Falles hat sich zunächst daran zu orientieren, ob die morphologischen Befunde mehr dem infantilen oder mehr dem juvenilen Typus entsprechen. Sieht man zunächst einmal von der Bindegarmdegeneration ab, so fügt sich unser Fall *überwiegend* in das pathologische Syndrom des *juvenilen Typus*: Es besteht eine einfache Opticusatrophie ohne die spezifische Maculaveränderung, es fehlt — vom N. dentatus und der S. nigra abgesehen — die für die infantilen Fälle charakteristische Eisenhämatoxylinfärbarkeit der Speichersubstanz in den Nervenzellen, und es fehlt auch eine diffuse oder herdförmig-unsystematische bzw. in Anlehnung an die phylogenetisch jüngeren Systeme akzentuierte Marklagerschädigung des Großhirns. Dagegen sind die für juvenile und spätaufgetretenen Fälle typischen örtlichen Intensitätsschwankungen des Zellprozesses vorhanden (Betonung in den extrapyramidalmotorischen Stammhirnkernen, im Dentatum und in der Olive, Abschwächung in manchen Thalamuskernen) sowie eine differente histochemische Beschaffenheit der pathologischen Lipoide: Einmal ist, wie es für die Spätformen der A.I. charakteristisch ist (KUFS, HALLERVORDEN), die Lipoidumwandlung in Richtung auf die färberischen Reaktionen von Neutralfetten ungleich weit fortgeschritten, zum anderen

findet sich in Dentatum-, Nigra- und Thalamuszellen eine durch größere Granulaform, geringere Färbarkeit und kernferne Lage ausgezeichnete zweite Lipoidphase. „Daß wir es niemals mit einem Lipoid scharf charakterisierter chemischer Zusammensetzung zu tun haben, sondern mit Lipoidgemischen, in denen nur ein bestimmtes Lipoid vorherrscht und diesem Gemisch die Hauptreaktion aufprägt“ ist aber eine Feststellung, die HALLERVOORDEN auch wieder gerade im Hinblick auf die von ihm beobachteten Spätfälle trifft.

Da hier speziell der Frage nachgegangen werden soll, wo in den Rahmen der morphologischen Varianten der A.I. die Bindearmdegeneration einzuordnen ist, sei zunächst ein Überblick über den Formenkreis der bei A.I. vorgefundenen *Markschäden* gegeben. Diese lassen sich u. E. in 4 Gruppen aufteilen, welche wahrscheinlich nicht nur morphologisch, sondern, was noch zu diskutieren sein wird, auch pathogenetisch unterschieden werden müssen.

Die *erste und Hauptgruppe* umfaßt die schon erwähnten diffusen Marklagerschäden bei infantiler A.I., welche bis zur gallertig-schleimigen Erweichung des gesamten Großhirnmarklagers gehen können (BRODMANN, BIELSCHOWSKY, GLOBUS Fall A, WENDEROWIČ mit anderen, OSTERTAG) oder zu seiner Schrumpfung und Sklerosierung führen (Fall B von GLOBUS). Damit verbunden ist ein mehr oder weniger vollständiger Markfaserverlust der direkten corticofugalen Bahnen im Hirnstamm (Mittelhirn- und Brückenfuß) und Rückenmark (Pyramidenareal). Außer den genannten Fällen gehören hierher Beobachtungen von MARQUE und von LUSS. Vielleicht auch Fall 3 von WICKE. Dieser beschrieb als diffuse Sklerose das Gehirn eines nach progressiver Demenz 20jährig verstorbenen Mädchens. Neben ausgedehnten Entmarkungen fanden sich typische Zellblähungen in Ammonshorn, Dentatum und verschiedenen Hirnstammkernen, so daß differentialdiagnostisch die Spätform einer A.I. nicht auszuschließen war.

Als eine *zweite Gruppe* hiervon abzutrennen sind Fälle mit unregelmäßig disseminierten, herdförmigen Entmarkungen, die im Markscheidenbild an die Plaques der Encephalomyelitis disseminata erinnern können. Diese Gruppe wird in reiner Form zwar nur durch eine Beobachtung BIELSCHOWSKYS repräsentiert, doch können als Übergangsfälle von der 1. zur 2. Gruppe vielleicht der Fall B von GLOBUS und ein weiterer von OSTERTAG gelten, bei denen sich neben einer diffusen Markverarmung auch fleckförmige Ausfälle fanden.

Eine *dritte Gruppe* wird von systematischen Bahndegenerationen gebildet, die im Zusammenhang mit einer besonders hochgradigen Kleinhirnschädigung stehen. Hier erhebt sich also die Frage, ob es sich etwa um sekundäre Degenerationen nach Schädigung der Ursprungskerne dieser Bahnen handelt. In dieser Gruppe würden die 3 spätaffinalen Fälle

BIELSCHOWSKYS mit *unserem* ihnen außerordentlich ähnlichen Fall hereingehören. Vor allem aber der Fall LIEBERS mit zahlreichen Myoklonuskörperchen im Dentatum, einer „starken Degeneration der Bindearme und der Hilusfasern des N. dentatus“ und geringem Markausfall im Vließ. Nach einer persönlichen Mitteilung von HALLERVORDEN müßte auch die mir leider nicht zugängliche Beobachtung von MARBURG und RIESE hier Platz finden.

Als *vierte Gruppe* endlich sind u. E. noch zusammenzufassen jene Fälle, bei denen Strangdegenerationen, in erster Linie Hinterstrangdegenerationen des Rückenmarks in keinem nachgewiesenen Zusammenhang mit besonders hochgradiger Schädigung der Ursprungsneurone stehen und von den Autoren als selbständige Systemdegenerationen aufgefaßt werden (STRÄUSSLER, HALLERVORDEN).

Der Standort unseres Falles läßt sich genauer nur noch *kasuistisch* präzisieren, und zwar durch Hinweis auf seine *weitgehende Übereinstimmung einerseits mit den 3 spätinfantilen Geschwisterfällen BIELSCHOWSKYS, andererseits mit der Beobachtung von LIEBERS und einer ähnlichen von MARINESCO*.

Was zunächst *die anatomischen Parallelen mit B.s Fällen* betrifft, so lag schon das Hirngewicht unseres annähernd gleichaltrig gestorbenen Patienten mit 720 g in der gleichen Größenordnung (etwa 200 g unter dem Normgewicht seiner Altersstufe). In allen Fällen ist infolge der hochgradigen Kleinhirnatriopie mit besonderer Reduktion des Wurms und der Bindearme der 4. Ventrikel stark erweitert. Die Markscheiden der Großhirnsysteme zeigen wenig, insbesondere keine fasersystematischen Veränderungen, dagegen sind in meinem wie in B.s-Fällen die Ganglionzellschäden der Rinde vor allem im Occipitallappen, laminär bzw. pseudolaminär so stark betont, daß es infolge ungenügender Gliasubstitution zum Status spongiosus kommt.

Wesentlicher noch ist die Übereinstimmung der Kleinhirnbefunde. In der Kleinhirnrinde sind in beiden Hemisphären an nervösen Elementen in spärlicher Zahl nur noch schwer veränderte Purkinjezellen vorhanden. Die Körnerschicht ist vollständig ausgefallen, nur im Wurm ist sie noch relativ erhalten. Bedeutungsvoll erscheint mir, daß die in allen 4 Fällen vorliegende Bindearmdegeneration mit besonders schweren Zellausfällen und Zellveränderungen im Dentatum einhergeht, die sich nicht ohne weiteres in den Rahmen des SCHAFFERSchen Prozesses fügen. B. findet die Dentatumzellen „nicht vergrößert, sondern eher geschrumpft“. Wir fanden im Dentatum neben einer erheblichen mit Neuronophagien einhergehenden quantitativen Nervenzellreduktion an Hand des NISSLbildes *mindestens 4 verschiedene Typen von Zellveränderungen*: 1. Die in typischer Weise geschwollenen, sich qualitativ nicht von anderen Grisea unterscheidenden lipoide gefüllten Zellen mit hellem Kern (Abb. 6a), 2. pyramidenförmige, eher geschrumpfte Exemplare mit homogenerem und leicht chromatinhaltigem Plasma und dunklem, pyknotischem Kern (Abb. 6b), 3. „Schaumzellen“ ähnliche Exemplare mit mehreren hellbläulichen Vakuolen, 4. Zellen mit Myoklonuskörperchen (Abb. 10a—f). Schließlich, wie im Thalamus, auch hier doppelkernige Nervenzellen. — Weiter sei hingewiesen auf die Ähnlichkeit der Olivenbefunde: in unserem Fall neben sehr ausgeprägter Lipoiddegeneration der Zellen zahlreiche neuronophagisch substituierte Ausfälle; in B.s-

Fällen geht das Defizit der Olivenzellen „weit über das Maß dessen hinaus, was auf Rechnung des SCHAFFERSchen Prozesses zu setzen wäre“.

Was schließlich die speziell degenerierten Systeme betrifft, so sind im Markscheiden- und Fibrillenbild die Befunde am Bindearmsystem durchaus analog. Neben der typischen cerobellopetalen Degeneration der Fasersysteme des Purkinjezellapparates sind in allen Fällen die *cerobellofugalen Bahnen des Dentatum* (in B.s-Fällen auch der Dachkerne) *symmetrisch degeneriert*, und die Hilusfaserung der Olivens weist Lichtungen auf. Während in meinem Fall die Pyramidenareale im Halsmark etwas rarifiziert sind, findet B. leichte Defekte in den Vorderseitensträngen und im Corpus restiforme. Als unterschiedlich hervorzuheben ist ferner, daß in meinem Fall ein erheblicher und noch wenig phagozytierter Fettabbau in der ganzen Ausdehnung der Bindearme besteht — und zwar nur hier, in keinem anderen System! —, während in den geschädigten Bahnen von B.s Fällen sich nirgends mehr Degenerationsprodukte vorfinden. Im wesentlichen dieser Umstand war es, der den Autor veranlaßt, schädigende Einflüsse schon während der Entwicklung anzunehmen und die Befunde pathogenetisch in Beziehung zu setzen zu den Heredotaxien. —

Auch das von LIEBERS untersuchte Gehirn des unter dem Bild einer Myoklonus-epilepsie gestorbenen 8-jährigen Knaben war allgemein atrophisch mit auffallender Bevorzugung des Kleinhirns. Der in allen Abschnitten gefundene Status spongiosus übertraf den unseres Falles bei weitem. Histologisch fand LIEBERS neben den typischen feintropfigen Lipoidmassen der A.I. „ab und zu vakuoläre Lichtungen im Zelleib“, ferner in den Nigra-Zellen ebenfalls kein Melanin, „wohl aber mehrere (2—6) runde oder mehr polygonal eckige schollige Einlagerungen“, die sich mit Toluidin blaugrün färben, schwachrot im Fettpräparat, leuchtend hellrot im Hämatoxylin-Eosinschnitt und nach HEIDENHAIN als tiefschwarze feinkörnigere Granula, — also in völliger Übereinstimmung stehen mit den Befunden an den Nigrazellen unseres Falles. Fast identisch sind ferner die Befunde im Ammonshorn, in der Kleinhirnrinde, im N. dentatus, in den Bindearmen und in den Olivens. Die Myoklonuskörperchen im Dentatum sind allerdings in unserem Fall bedeutend spärlicher, wurden außerhalb dieses Kernes bei Durchsicht vieler Präparate ganz vereinzelt nur noch in der S. nigra gesehen und unterschieden sich tinteriell von denen in LIEBERS Fall durch die fehlende Affinität zur Fettfarbe.

Nachtrag bei der Korrektur: 1925 beschrieb schon MARINESCO, dessen Arbeit mir leider nur im Referat zugänglich war, gleichfalls bei einem spätaufgetretenen, mit Epilepsie belasteten und mit Krampfanfällen erkrankten Fall „acidophile paranuceläre Körperchen in den Thalamuszellen, im Locus niger und Locus coeruleus“. M. maß diesem Befund noch keine besondere Bedeutung bei, betonte aber, daß er bis dahin nicht beschrieben worden sei.

III.

Eine *pathogenetische Betrachtung* unseres Falles will sich nicht mit der Genese der A.I. im allgemeinen, sondern im besonderen nur mit den Mark- und Zellschäden im Kleinhirn und im Stammgangliensystem befassen.

a) Über die *Entstehung der bei A.I. gefundenen Markschäden* wurden von den Autoren ausführliche Erwägungen angestellt, ohne daß es bislang zu einer einheitlichen Auffassung gekommen wäre. Im Vordergrund des Interesses standen die relativ häufigen und eindrucksvollen

Befunde ausgedehnter, mehr oder weniger diffuser Marklagerprozesse des Großhirns vorwiegend bei frühinfantilen Fällen, also der Formenkreis, den wir in unserer *ersten Gruppe* zusammengefaßt haben. Die entscheidenden Fragen, ob es sich um eine Entwicklungsstörung, eine Aplasie, oder um eine Degeneration bereits gebildeter Markscheiden unter dem Einfluß eines myelo-destruktiven Faktors des amaurotischen Prozesses¹ handelt, oder wie weit die Markschäden als sekundäre Degenerationen ausgehend von den Zellschäden aufzufassen sind, werden verschieden beantwortet. Vorherrschend ist die Ansicht, daß eine Störung der Markentwicklung die Hauptrolle spielt (u. a. SCHAFFER, NAVILLE, H. VOGT, BIELSCHOWSKY), wofür neben einer gewissen, aber keineswegs durchgängigen und regelmäßigen Bevorzugung der genetisch spätreifen Systeme die relative Spärlichkeit von Abräumzellen spricht. Wenn auch ein sekundärer Zerfall mit hereinspielen, so trete dieser doch gegenüber dem agenetischen Faktor zurück, der sich seinerseits wahrscheinlich auf eine Schädigung der trophischen (myeloplastischen) Gliafunktion zurückführen lasse (BIELSCHOWSKY). Eine von den Rindenzellen ausgehende retrograde Degeneration spielt nach SCHAFFER und nach BIELSCHOWSKY höchstens eine Rolle als „kumulierendes Moment“. Nosologisch werden Beziehungen zwischen der Markerkrankung bei A.I. und der PELLIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit, der familiären diffusen Sklerose, angenommen, eine Hypothese, für welche die erwähnte Beobachtung von WICKE eine gute Stütze liefert. — Demgegenüber legt in einer temperamentvollen und auf gründliche feinhistologische Studien gestützten Polemik gegen die „berüchtigte Hemmung der Trophik“ WENDEROWIČ mit anderen den Akzent ganz auf die Rolle einer sekundären Demyelinisation und läßt eine primäre Aplasie nur in dem Sinne zu, als die Markentwicklung bei besonders frühem Ausbruch der Krankheit durch diese sekundär gehemmt werden könnte. Auf jeden Fall käme erst die Degeneration, dann die Entwicklungshemmung. Anhänger einer sekundär-degenerativen Genese der Markdefekte sind auch GLOBUS und mit Einschränkung v. SANTHA.

Für die *zweite Gruppe* disseminierter Markherde, welche bislang in reiner Form nur durch den BIELSCHOWSKYSchen Fall repräsentiert wird, lehnt der Autor Beziehungen zur multiplen Sklerose als einer entzündlichen Erkrankung ab und beschränkt sich im übrigen darauf, auch hier auf „eine gewisse, wenn auch geringe Ähnlichkeit mit der PELLIZÄUS-MERZBACHERSchen Krankheit“ hinzuweisen. (Die daneben bestehende Lichthaltung des Pyramidenmarks wird pathogenetisch von den Plaquesbildungen abgetrennt und aufgefaßt als Ausdruck einer verzögerten Mark-

¹ Es sei uns diese an sich unkorrekte Ausdrucksweise, die wir von LIEBERS übernommen haben, der Kürze halber erlaubt.

reifung in Verbindung mit Sekundärdegenerationen nach Untergang zahlreicher Pyramidenursprungszellen.)

Für die vierte Gruppe relative einzelner und isolierter Strangdegenerationen im Rückenmark nimmt schon STRÄUSSLER eine mit dem eigentlichen SCHAFFERSchen Prozeß verbundene Neigung zu systematischer Degeneration an. STRÄUSSLER diskutiert zwar die Genese der gefundenen Hinterstrangdegeneration nicht im besonderen, doch ist seinen Ausführungen zu entnehmen, daß er an eine Kombination mit selbständigen Entwicklungshemmungen bestimmter Bahnsysteme im Sinne der cerebellaren Heredoataxien denkt. Einen ähnlichen Standpunkt nimmt HALLERVORDEN ein.

Was schließlich die uns speziell interessierende Pathogenese der *dritten Gruppe* von Systemdegenerationen betrifft, also jener Fälle, in denen diese in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem besonders stark geschädigten Kleinhirn stehen, so wird von BIELSCHOWSKY ebenfalls nur die Alternative diskutiert, ob es sich um die Folgeerscheinungen des cerebellar so erheblich akzentuierten amaurotischen Prozesses handelt oder um eine damit verbundene, an sich aber selbständige Degeneration. Er entscheidet sich für den letzteren Standpunkt („Verwandtschaftsbeziehungen“ mit cerebellaren Heredodegenerationen) mit den u. E. wenig beweiskräftigen Argumenten, daß die cerebellaren Rindschäden als unmittelbare Ursache der Bindearmdegeneration nicht in Frage kämen und der fast völlige Mangel an Degenerationsprodukten in den betroffenen Bahnen ebenfalls auf eine primäre Entwicklungsstörung hinweise. Eine mögliche Rolle der in allen 3 Fällen bestandenen schweren symptomatischen Epilepsie für das Zustandekommen sekundärer vasogener Gewebeschäden wird von BIELSCHOWSKY nicht erwogen — die überzeugenden Arbeiten SPIELMEYERS und seiner Schule über die Bedeutung der mit Krampfanfällen korrelierten vasodynamischen Vorgänge für die Entstehung der bei Epileptikern gefundenen cerebralen Parenchymsschäden lagen seinerzeit noch nicht vor —, es wird aber auch nicht die Frage gestellt, ob die Bindearmdegeneration etwa als eine solche sekundärer Natur in Verbindung gebracht werden könnte mit den besonders hochgradigen Zellschäden im Dentatum.

b) Es erschien notwendig, diesen etwas weiter ausholenden Überblick zu geben, da der seit den angezogenen Beobachtungen auf einem scheinbar ganz anderen Gebiet gemachte wissenschaftliche Fortschritt uns heut auf die alten Fragestellungen neue Antworten zu geben wie auch neue Fragestellungen aufzuwerfen erlaubt. Und zwar glauben wir, daß die aus SPIELMEYERS Schule stammenden und besonders intensiv von W. SCHOLZ vorgetriebenen Einsichten in die Pathogenese der geweblichen Hirnveränderungen Krampfkranker heute soweit gediehen sind, daß es nunmehr notwendig ist, die registrierten Hirnbefunde von mit

Krämpfen einhergehenden cerebralorganischen Erkrankungen jeder Art — nicht zuletzt aber eines so ausgesprochenen Krampfleidens wie der spät-infantilen und juvenilen A.I. — daraufhin zu revidieren, welche Veränderungen auf das Konto der cerebralen Ausgangserkrankung zu setzen und welche als sekundäre Krampfschäden aufzufassen sind; welche als Krampffolge und welche vielleicht als eine Kausalbedingung der Krämpfe beurteilt werden müssen.

Während noch 1930 von W. SCHOLZ in seinem Handbuchbeitrag über die pathologische Anatomie der Epilepsie der Standpunkt vertreten werden mußte, daß als gewebsdestruktive Folgen des cerebralen Krampfgeschehens mit Sicherheit nur die Ammonshornsklerose, Läppchenatrophien der Kleinhirnrinde und die CHASLINSche Randsklerose angesehen werden dürfen, zeigten MINKOWSKY noch im gleichen Jahre die konditionale Rolle von Krampfanfällen für eine Verödung und Sklerosierung der unteren Oliven und WOHLWILL 1931 die Bedeutung des Krampfgeschehens für die Entstehung pseudolaminärer Ganglienzellausfälle in der Rinde. Als Krampffolgen wurden ferner disseminierte Ganglienzellnekrosen in der Rinde und im Thalamus sichergestellt. Die weiter durch v. BRAUNMÜHL 1938 erstmalig hervorgehobene Anfälligkeit des N. dentatus gegenüber dem cerebralen Krampfgeschehen scheint uns von besonderer Bedeutung zu sein. Und zwar nicht nur für unseren Fall und andere Prozesse, in denen sich dieser Kern als besonders anfällig erweist (z. B. bei der UNVERRICHTSchen Myoklonusepilepsie), sondern vor allem im Hinblick auf die 1941 von W. SCHOLZ getroffene Feststellung, daß der N. dentatus bei allgemeinem cerebralem Sauerstoffmangel (Hirnbefund nach Morbus coeruleus bei kongenitaler Pulmonalstenose) neben dem Pallidum zu den hypoxydoseempfindlichsten Gebieten gehört. Die nach Krämpfen bevorzugt betroffenen Gebiete (wie SOMMERScher Sektor des Ammonshorns, Kleinhirnrinde, lateraler Thalamuskern) waren bemerkenswerterweise in diesem Falle verschont. Geht man nun davon aus, daß die vasodynamische Genese der post-epileptischen Cerebralschäden heute kaum mehr zweifelhaft sein dürfte, so ergibt sich, daß der N. dentatus das einzige Griseum ist, welches sowohl gegenüber allgemeinem Sauerstoffmangel als auch gegenüber örtlichen Reaktionen des Gefäßapparates eine gleich große Vulnerabilität zu haben scheint. Dieser Umstand wird im Auge zu behalten sein, wenn wir nunmehr einige Befunde der angezogenen Fälle und unserer Beobachtung im besonderen auf ihre etwaige Bedingtheit durch das Krampfgeschehen überprüfen.

Da sind zunächst die laminären bzw. pseudolaminären Ganglienzellausfälle, welche aber nicht nur eine „elektive“ Parenchymnekrose im Sinne von SCHOLZ geblieben sind, sondern — wohl durch ungenügende Gliasubstitution — zum Status spongiosus geführt haben, besonders

ausgesprochen im Fall von LIEBERS. Aus den Untersuchungen von O. FISCHER, BIELSCHOWSKY, SPIELMEYER, STRÄUSSLER und KOSKINAS ist uns die relative Häufigkeit eines Status spongiosus bei A.I. bekannt. Vergleicht man nun unsere Abb. 1 etwa mit den Abb. 18 und 19 aus dem letzten großen anatomischen Epilepsiereferat, das VON BRAUNMÜHL 1938 erstattet hat, so ist eine Analogie der Befunde unverkennbar. Die Bevorzugung des Occipitallappens und der Windungstäler von den Ausfällen ist ein weiterer Punkt, den unsere Befunde mit denen nach epileptischem Statustod ebenso gemein haben wie mit dem Punktum maximum einer capillären Anämie, welche DRESZER und SCHOLZ bei experimentellen Krampfstudien präparoxysmal in der Hirnrinde feststellen konnten. Daß sich nie bei genuiner Epilepsie ein so hochgradiger Status spongiosus findet wie bei A.I. könnte mit der Annahme einer erhöhten corticalen Anämieempfindlichkeit (Gliabeteiligung am Degenerationsprozeß!) erklärt werden. Es sei weiter daran erinnert, daß schon BIELSCHOWSKY für die Entstehung spongiösen Rindenschwundes bei A.I. vasale Vorgänge (Stauungen, seröse Transsudationen, behinderten venösen Abfluß) verantwortlich gemacht hat, wenn er auch diese ihrerseits für bedingt hält nicht durch funktionelle Gefäßkrisen, sondern durch fibröse adventitielle Gefäßveränderungen, — eine allzu statisch-anatomische Kausalbetrachtung, welche gegenüber der experimentell fundierten dynamisch-funktionellen von SCHOLZ auf jeden Fall die geringere Wahrscheinlichkeit für sich hat. Auch die Annahme von LIEBERS, daß ein besonders rascher und intensiver Verlauf des amaurotischen Degenerationsprozesses allein als Ursache für den spongiösen Rindenschwund in Betracht kommen könne, ist u. E. schon im Hinblick auf die zahlreichen extrem schweren Fälle von infantiler A.I. ohne Status spongiosus abzulachen.

Hinsichtlich der *Ammonshornbefunde* scheint ein grundsätzlicher Unterschied insofern zu bestehen, als in unserem Fall wie auch in 10 Fällen von A.I. (juvenile Formen und ein Spätfall), die SCHERER speziell unter dem Gesichtspunkt der Ammonshornveränderungen untersucht hat, die Zellausfälle mit erstaunlicher Regelmäßigkeit gerade den „resistenten“ Bandteil und das Endblatt betreffen, wogegen der SOMMERSche Sektor sich bei der A.I. am widerstandsfähigsten erwies. Nun hat zwar v. BRAUNMÜHL ebenfalls zeigen können (siehe Abb. 8 seiner Arbeit), daß Endblatt und Endblattstiel auch beim Epileptiker hochgradig geschädigt sein können, der SOMMERSche Sektor also nur als Prädispositionsort der epileptogenen Ausfälle gelten kann. Auf der anderen Seite ist aber doch die Regelmäßigkeit des Gegensatzes zwischen der Ausfallslokalisierung bei A.I. und Epilepsie sehr beachtenswert. SCHERER macht nun darauf aufmerksam, daß resisterter Bandteil und Endblatt die physiologisch am stärksten lipophilen Teile des Ammonshorns sind,

ein Umstand, der bei der Annahme eines Überangebots von Lipoiden aus dem Blut (Beziehung der A.I. zur NIEMANN-PICKSchen Stoffwechselkrankheit!) in naheliegender Weise die besondere Vulnerabilität dieser Abschnitte gegenüber dem amaurotischen Prozeß erklären könnte. Gegen diese Auffassung spricht jedoch, wie SCHERER bereits ausführt, neben der Tatsache, daß andere lipophile Grisea von dem amaurotischen Prozeß relativ verschont bleiben können, auch die, daß in manchen Fällen die Grenze des Ammonshornausfalles in die Mitte des dorsalen, cytoarchitektonisch einheitlich gebauten Abschnittes fällt. Besser würden sich die Befunde in eine Hypothese einfügen, welche in einer örtlich differenten Lipoaffinität *und* örtlich differenten physiologischen Besonderheiten der Blutversorgung der einzelnen Ammonshornabschnitte (USCHIMURA) je eine Vulnerabilitätsbedingung sieht, deren Zusammenwirken im Einzelfalle die Lokalisation der Ausfälle begründet. SCHERER erwähnt zwar nichts über das Vorkommen bzw. Nichtvorkommen von Krampfanfällen in seinen Fällen, doch spricht der Sachverhalt, daß er den hohen Anteil von Ammonshornausfällen (4/10) in einem Material von 90% juvenilen A.I.-Fällen fand, bei denen Krämpfe die Regel sind, ebenfalls sehr für die mitursächliche Rolle von Krampfabläufen beim Zustandekommen dieser Schäden. Die Gegenprobe an einem Material sicher nicht von Krämpfen heimgesuchter Fälle ist natürlich unerlässlich.

Daß gerade für die Genese der Ammonshornausfälle aus allgemeinen Gründen der vasale Faktor *und* ein Ortsmoment im Sinne der Pathoklise im Auge behalten werden müssen, hat ebenfalls v. BRAUNMÜHL schon betont. Er stellt eine Reihe auf, an deren einem Ende der klar vasal bedingte Gewebsschaden des krampfenden Epileptikers steht, am anderen Ende Ausfälle z. B. bei atrophisierenden Prozessen „Da zwischen scheinen jene für eine letzte Deutung schwierigen Parenchymausfälle des Ammonshorns zu liegen, bei denen sich vasales und Ortsmoment in der Pathogenese des Schadens vereinen“. Es ist uns nicht zweifelhaft, daß zu dieser Mittelgruppe die Ammonshornbefunde bei krampfenden amaurotischen Idiotien gehören.

Schließlich sei noch auf den in dem ausgefallenen Ammonshornabschnitt außerordentlich dichten Gliafaserfilz hingewiesen, welche über die allgemeine Marksclerose bedeutend hinausgeht (Abb. 3a und b). Durch chronisch-degenerative Zellausfälle allein wäre diese Differenz schwerlich zu erklären, dagegen gut vereinbar mit der Annahme einer mitwirkenden anfallskorrelierten Anämisierung der dichter sklerosierten Bezirke.

Inwieweit bei der Genese der Zellausfälle im Thalamus, der Sklerosierung vor allem der dorsomedialen Abschnitte dieses Kernes, ferner des Pallidum und des gesamten Großhirnmarklagers die Krampfabläufe eine Rolle gespielt haben mögen, kann nur vermutet und durch Hinweis auf ähnliche Befunde bei den in der Regel mit Krämpfen einhergehenden lobären und Hemisphärensklerosen (W. SCHOLZ) wahrscheinlich gemacht werden.

Auf gesicherterem Boden bewegen wir uns hinsichtlich der Verhältnisse in den unteren Oliven und im Kleinhirn. Die hochgradigen, großenteils neuronophagisch substituierten Ausfälle in den *Oliven*, verbunden mit einer starken Sklerosierung des ganzen Systems (welche durch die spärlichen Markfaserausfälle im Hilus allein nur unbefriedigt erklärt wäre), sprechen doch sehr dafür, daß die vasodynamische Noxe auch in der Entwicklung dieses morphologischen Endbildes mitgesprochen hat. Das Fehlen ischämischer Ganglienzellveränderungen würde sich zwanglos aus der Chronizität des Leidens, sowie daraus erklären, daß die amaurotisch veränderten Nervenzellen zu dieser trophischen Reaktionsform kaum mehr fähig sein dürften. Daß der ischämischen Zellerkrankung zugehörige Bilder nicht ganz fehlen, zeigen die Zellbefunde aus dem *N. dentatus* (Abb. 6 b).

Wenden wir uns endlich den hochinteressanten Veränderungen im Kleinhirn und den Bindegarmen unter der Frage ihrer möglichen Krampfbedingtheit zu. Ob an der hier, wie überhaupt bei spätinfantilen und juvenilen A.I.-Fällen häufig gefundenen *Kleinhirnsclerose* pathogenetisch auch das Krampfgeschehen teil hat, ist ernstlich zu erwägen. Hat doch W. SCHOLZ an einer Reihe von Fällen nachgewiesen, daß allgemeine Krämpfe in einmaliger oder summativer Wirkung zu ein- und doppelseitigen Kleinhirnatrophien führen können. Was die Befunde in der *Kleinhirnrinde* betrifft, so halten sich diese im großen und ganzen im Rahmen des von anderen A.I.-Fällen mit hervorragender Kleinhirnatrophie Bekannten. Auf 3 Punkte jedoch sei hingewiesen. Einmal auf die relativ zahlreichen und intensiven Gliastrauchwerkbildungen der Molekularschicht, welche bekanntlich als spezifische Neuronophagieform der Purkinjezeldendriten zu gelten haben und zusammen gesehen werden müssen mit den häufigen Neuronophagien in anderen Grisea, vor allem Olive und Dentatum. Die Auffassung, daß auch diese Befunde Krampffolgen sind, wird erhärtet durch die Beobachtung der gleichen Veränderungen bei einem ebenfalls außergewöhnlich häufig krampfenden Fall von spätinfantiler A.I. (W. SCHOLZ, 1922). Zweitens sei auf den Umstand aufmerksam gemacht, daß auch im Bereich der vom amaurotischen Prozeß relativ verschonten Wurmgebiete die Purkinjezellausfälle beträchtlich sind, ja stellenweise die in den Hemisphären sogar übertreffen. Und drittens auf die drusenähnlichen zentral lipoidhaltigen Plaques der Purkinjedendriten, die offensichtlich denen entsprechen, welche LIEBERS hervorgehoben, vor ihm aber schon MARINESCO beschrieben hat. Sie stehen in allen drei Fällen genetisch möglicherweise im Zusammenhang mit der Bildung kompakter und krystalloider paraplastischer Produkte („Myoklonuskörperchen“), wie wir sie in verschiedenen Reifestadien vor allem im *N. dentatus* beobachten konnten.

Im *Nucleus dentatus* zeigt das Übersichtsbild einen Zellausfall, der gradmäßigt sowohl über den bei Epilepsie wie bei unkomplizierter A.I. beobachteten erheblich hinausgeht. Stellenweise sind ganze Schleifen des Mäanderbandes fast zellfrei, die erhaltenen Zellen liegen locker verstreut und gruppenweise dichter beieinander; Neuronophagien sind häufig. Das ist aber zusammengenommen mit den angedeuteten ischämischen Ganglienzellveränderungen, und den Gliastrukturwerkbildungen in der Rinde ein Kleinhirnsyndrom, das ebenfalls enge Beziehungen zu den Epilepsiebefunden hat.

c. Nun darf freilich nicht übersehen werden, daß die Feststellung von *sphärischen Körperchen in- und außerhalb der Dentatumzellen* noch auf einen dritten pathomorphogenetischen Faktor verweist, dessen Beziehungen zu den vasalen Krampfvorgängen am Gehirn auf der einen Seite, dem amaurotischen Prozeß auf der anderen Seite recht problematisch sind.

Auf das Vorkommen von *Einschlüßkörperchen* in den PURKINJEZellen bei A.I. hat — noch ohne Kenntnis der casuistischen Beobachtung von LIEBERS — 1928 zuerst v. SANTHA aufmerksam gemacht, nachdem kurz zuvor R. Somoza dieselben in den PURKINJEZellen gefundene Gebilde für Zellkerne gehalten und als solche beschrieben hatte. Die wie der Zellkern argentophilen Körperchen liegen nach v. SANTHA von Fall zu Fall bevorzugt entweder im PURKINJE-Zelleib oder mehr oder weniger nahe demselben in den Dendriten. Im 1. Falle bewirken sie, wohl durch Erhöhung des intracellulären Druckes, eine Abplattung, Schrumpfung und Verlagerung des Kernes (Abb. 6 u. 7 der 1. v. SANTHASchen Arbeit); im anderen Falle führen sie zu lokalen kugeligen Dendritenanschwemmungen. Es ist m. E. nicht zweifelhaft, daß die von v. SANTHA beschriebenen Ablagerungskugeln wesensmäßig identisch sind mit der schon von BIELSCHOWSKY gesehenen „kugeligen Einlagerung in einem Dendritenausläufer mit einer sich im Silberpräparat gleichmäßig schwarz färbenden Zentralzone“ (Abb. 13 seiner Arbeit), wahrscheinlich auch mit den Befunden von MARINESCO, mit den von LIEBERS auf Abb. 5 dargestellten „drusenartigen radiär gestreiften Bildungen um die ringförmig geblähten Enden degenerierter Dendriten von PURKINJEZellen“ und ebenfalls mit den von uns in Abb. 9a—c festgehaltenen, teils mehr teils weniger argentophilen Dendritenplaques, von deren außerordentlichen Formenreichtum im Silberbild die Abbildungen nur einen schwachen Eindruck vermitteln können.

Die Verhältnisse unseres Falles unterscheiden sich morphologisch und topisch von der Beobachtung v. SANTHAS durch die ausschließliche Lage der Einschlüsse in peripheren Dendritenästen, so daß sie nirgends zu stärkerer Zellblähung, Kernverlagerung und -deformierung Veranlassung geben, in histochemischer Hinsicht durch eine geringere Argentophilie und ihre Färbbarkeit mit Sudan III. Das übrige färberische Verhalten war das gleiche. Die Topik der Einschlüsse, ihren lipoiden Charakter und ihre meist nur schwache Argentophilie hat unser Fall wiederum mit LIEBERS Beobachtung gemeinsam.

Die Frage, ob die Dendriteninklusionen analog aufzufassen sind wie die von v. SANTHA in 3 weiteren Fällen infantil-amaurotischer Idiotie

auch in anderen Grisea gefundenen Einschlußkörperchen und wie in unserem Fall die *Myoklonuskörperbefunde* in Dentatum und Nigra, wollen wir zurückstellen und diese zunächst selbst näher ins Auge fassen.

Die in Fällen von *unkomplizierter Myoklonusepilepsie* festgestellten Einschlüsse sind in der Regel ubiquitär verbreitet, finden sich jedoch regelmäßig besonders reichlich im N. dentatus, ferner in der S. nigra, im Thalamus, Pallidum und N. ruber (WESTPHAL und SIOLI, OSTERTAG). Sie kommen intracellulär, einzeln und multipel vor, aber auch frei im Gewebe (meist nach Zelluntergang, selten auch primär (WESTPHAL und SIOLI)). Ursprünglich für Corpora amyacea gehalten (LAFORA und GLÜCK 1911) wurde bald festgestellt, daß sie sich von diesen durch ihre Argentophilie unterscheiden. Ihre Affinität zum Silber scheint übrigens eine die meisten Beobachtungen verbindende histochemische Eigenschaft zu sein. Die Amyloidreaktionen sind öfter negativ, mitunter auch die Glykogenfärbung, wie z. B. in SPIELMEYERS Beobachtung (von welcher klinisch allerdings nur Schwachsinn und Muskelatrophien berichtet sind). Nach SCHOLZ können die Myoklonuskörperchen die Reaktionen zwischen dem Amyloid und dem Hyalin durchlaufen.

Da das Krankheitsbild der Myoklonusepilepsie weder klinisch noch anatomisch scharf umrissen ist — SPIELMEYER fand Einschlußkörperchen, ohne daß offenbar Epilepsie oder Myoklonismen bestanden hatten, LAFORA betont, daß die intracellulären Körperchen nicht in allen Fällen von Myoklonusepilepsie gefunden werden — erscheint ein kasuistischer Vergleich unserer Befunde fruchtbarer zu sein als ihre Erörterung im Rahmen des Myoklonusproblems im allgemeinen. Als Vergleichsfälle seien neben dem Fall LIEBERS noch die histochemisch feindifferenzierte Beobachtung einer typischen Myoklonusepilepsie durch OSTERTAG und der bemerkenswerte Fall von WESTPHAL und SIOLI herangezogen.

Am unähnlichsten sind unsere Befunde dem Fall OSTERTAG (klinisch: 20jähriger Mann. Beginn mit großen Krampfanfällen, später dazu Myoklonismen und Demenz. Tod nach langdauerndem Erysipel). Hier waren die sehr zahlreichen, in jedem Schnitt sichtbaren und häufig multiplen intracellulären Einlagerungen mit den schon oben erwähnten örtlichen Akzentuierungen in allen Grisea zu finden. Lipoid Substanzen waren nicht nachweisbar. Von Markscheidendefekten ist nichts erwähnt, dagegen „eine ausgesprochene Ammonshornsklerose“ vermerkt und betont, daß dabei jedoch die pathologischen Einlagerungen im Ammonshorn nicht besonders ausgebreitet waren. Morphologisch unterschieden sich die Körperchen durch ihre überwiegend geschichtete bzw. radiäre Struktur, histochemisch durch positive Glykogenreaktionen, teilweise positive Amyloidreaktionen und teilweise sehr starke Affinität zum basischen Toloidinblau bei nur geringer Anfärbarkeit mit HEIDENHAINS Eisenhämatoxylin — sie zeigten also bei den zuletzt genannten Färbemethoden ein unserem Fall entgegengesetztes Verhalten. Eine Anzahl von Einlagerungen nicht betroffene Zellen waren akut erkrankt und zeigten Tigrolyse; lipoid Substanzen waren in ihnen nicht nachweisbar.

Näher steht in mancher Hinsicht der unsrigen die Beobachtung von WESTPHAL und SIOLI (klinisch: 18jähriges Mädchen. Beginn mit großen Krampfanfällen, zu denen sich später Myoklonismen gesellen. Demenz, zunehmende Amblyopie, Cerebellarataxie. Tod nach 9 Krankheitsjahren). Auch hier fanden sich die offenbar wegen ihrer nur sehr partiellen Argentophilie als „Corpora amyacea“ bezeichneten Körperchen ubiquitär, singulär und multipel intracellulär, aber auch frei im

Gewebe. Kleinere extracelluläre, zahlreich auch im Mark gefundene Körperchen trennen die Autoren als „glykogenoide Granula“ von jenen ab. In färberischer Hinsicht zeigten die „Corpora amyacea“ im NISSL-Bild einen opaken Farbton, waren teils homogen, teils konzentrisch geschichtet; sie gaben keine Fettreaktion, aber stark positive Glykogenreaktionen und färbten sich mit Hämatoxylin sehr intensiv. Im Silberbild blieben sie bis auf „eine teils zentral, teils peripher angeordnete drusige Struktur“ ungefärbt (Abb. 15—17 der ersten WESTPHALSchen Mitteilung). Die „glykogenoiden Granula“ stellten sich nur mit einer besonderen Bestschen Carminlösung dar, sonst nicht. Bedeutungsvoll ist, daß sich gleichzeitig eine ubiquitäre Ganglienzellerkrankung findet, welche ebenso wie der Myoklonuskörperchenbefall im Dentatum, Thalamus, S. nigra und N. ruber, „außerordentlich viel hochgradiger ist als in den übrigen Gehirnteilen“. Sie wird folgendermaßen charakterisiert: großer, randständiger chromatinärmer Kern mit prägnantem Nucleolus; nicht wesentlich vergrößerter Zelleib, in dem „gefärbte und ungefärbte Bahnen nicht gut unterschieden sind“ und der „erfüllt ist von diffus verteilten feinen Körnern“. Andere Zellen zeigen allgemeine Abblässung „mit Veränderung des Zelleibprotoplasmas in ganz fein granulierte, gleichmäßig verteilte Masse, in der einzelne Vakuolen erkennbar sind“. Alle Zellen sind in dieser Weise verändert, aber nicht alle enthalten Corpora amyacea. Die Riesenpyramidenzellen der vorderen Zentralwindung sind ganz frei von Amyloidkörperchen, zeigen aber fast durchgehend die feingranulierte Protoplasmaveränderung. Die Fettfärbung stellte in den Nervenzellen der Rinde „feine, locker gelagerte Fetttröpfchen“ dar, in den Gefäßscheiden mäßig viel Fettropfen. An den im NISSL-Bild ähnlich veränderten Thalamuszellen stellte die Scharlachrot-Färbung bemerkenswerterweise kein Fett dar. Im Mark Gliafaservermehrung, aber weder im Großhirn, Hirnstamm oder Rückenmark Markscheidenausfall. Die Kleinhirnrinde war, abgesehen von einem mäßigen Befall, mit den Myoklonuskörperchen unverändert. — Über den genetischen Zusammenhang zwischen der diffusen Zellerkrankung und den Einschlußkörperchen meinen die Autoren zwar, daß jene nicht notwendig durch diese bedingt sei, lassen aber letzten Endes die Frage offen, ob umgekehrt die Körperchen das Ergebnis einer über viele Stufen führenden Veränderung der Zelle sind oder sich primär bilden.

Auf die außerordentliche Ähnlichkeit, ja Parallelität unseres Falles mit der Beobachtung von LIEBERS wurde wiederholt schon hingewiesen. Nunmehr sollen im besonderen die angesichts der Einzigartigkeit beider Fälle wichtigen Gemeinsamkeiten und Differenzen der Einschlußkörperchen herausgehoben werden. — Da ist zunächst zu sagen daß es sich *allein bei LIEBERS* um *echte Einschlüsse* d. h. streng intraganglionäre handelt, während wir neben diesen auch paracelluläre Körperchen und andere frei im Gewebe sahen. Da wir einmal diese Zellbeziehungen in allen Übergängen fanden, zum anderen die extracellulär und frei im Gewebe liegenden Korpuskeln, wie noch auszuführen sein wird, den „reifsten“ färberischen Charakter hatten, kann u. E. kaum zweifelhaft sein, daß ihre Bildung stets intracellulär beginnt und sie erst nach Untergang der Ursprungszelle frei ins Gewebe oder auch nach einer Art Sequestierung paracellulär zu liegen kommen. — Die Häufigkeit der Myoklonuskörperchen war eine wesentlich geringere als in LIEBERS Beobachtung, ohne deren Kenntnis der Befund wahrscheinlich übersehen worden wäre. Es bedurfte der Durchsicht vieler Schnitte, um die abgebildeten paradigmatischen Exemplare zusammen zu bekommen. — Die *topische Ausbreitung* entspricht mit ihrer Akzentuierung im N. dentatus, dem S. nigra, Thalamus und Pallidum folgen, bei Freibleiben der Endhirngrisea und der medullären Kerne, dem Ausbreitungstypus bei reiner Myoklonusepilepsie, sie unterscheidet sich von LIEBERS Fall durch das Verschontbleiben der Olivenzellen. — Was die örtlich

differente Form der Inclusionen anbetrifft, so erscheint es uns bemerkenswert, daß in beiden Fällen große singuläre sphärische Exemplare fast nur im Dentatum gefunden werden; in der Nigra, dem am nächststärksten befallenen Griseum sind sie klein, multipel („grobblasige Schaumzellen“), nur zum Teil rund und haben sonst eine polygonal-eckige, schollige bis grobgranulöse Form, was — wiederum in beiden Fällen — auch für den Thalamus zutrifft. — Im *färberischen Verhalten* ist den großen Körperchen im Dentatum gemeinsam die starke Affinität zum Eisenhämatoxylin und zum sauren Eosin, die nur geringe Anfärbarkeit mit basischem Toloidinblau, die negativen Glykogen- und Amyloidreaktionen. Ein wesentlicher Gegensatz besteht im Verhalten zur Fettfarbe, das in LIEBERS Fall positiv war, in unserem deutlich negativ (Abb. 10 d). Interessant ist auch ein Vergleich des Verhaltens zum Silber: in unserem Falle nahezu negative Silberaffinität der schollig-blasigen Einschlüsse in Nigra und Thalamus (Abb. 8), schwache der intracellulären Kugeln (Abb. 10f) und relativ starke der paracellulären sequenzierten Körperchen (Abb. 10 e). — Die histochemischen Reaktionen der blasig-scholligen Einschlüsse in den Stammkernen unterschieden sich von den „reifen“ Myoklonuskörperchen in meinem Fall außer durch die mangelnde Argentophilie noch durch die schwache, aber deutlich positive Fettreaktion, während bei LIEBERS keine wesentliche tinktorielle Differenz bestand. — Schließlich sei nicht unerwähnt gelassen, daß sich die *Plaques an den PURKINJEZELLdendriten* von den Myoklonuskörperchen und den „Schollen“ durch Nichtanfärbarkeit mit Eisenhämatoxylin unterschieden, mit letzteren aber färberisch den prälipoiden Charakter gemeinsam hatten.

d) Überblickt man das herangezogene kasuistische Vergleichsmaterial und unsere Allgemeinenkenntnisse von der Myoklonusepilepsie und der A.I., so drängt es zu dem Schluß, daß die *Beziehungen dieser beiden Leiden zueinander enger sind, als sie bisher gesehen wurden*. Zwar sind, m. W. LIEBERS' und unsere eigene Beobachtung die bisher einzigen eindeutigen Fälle gemeinsamen Vorkommens des amaurotischen und des myoklonischen Zellprozesses, doch ist in anbetracht der Seltenheit beider Leiden schon diese kleine Kasuistik, der wahrscheinlich noch der Fall von MARINESCO hinzugefügt werden muß, von nicht unerheblicher Bedeutung. Man darf außerdem überzeugt sein, daß sie sich vermehren wird, wenn man jeden Fall von A.I. sorgfältig auf Myoklonuskörperchen untersucht und andererseits auch den allgemeinen Ganglienzzellveränderungen bei Myoklonusepilepsie ein genaues Augenmerk schenkt. Kann doch bei qualitativer Eindeutigkeit die quantitative Ausprägung der Myoklonuskörperbildung wie unser Fall zeigt, so gering sein, daß die Befunde erst einer speziell auf sie gerichteten Aufmerksamkeit sichtbar werden. Bedenkt man weiter, daß die Myoklonuskörperchen und ihre Vorstufen bzw. Abortivformen im Gegensatz zum ubiquitären amaurotischen Zellprozeß nur in einzelnen Grisea zu finden sind, und daß dem histologischen Studium der A.I. vorwiegend NISSL- und Fettfärbungen zugrunde gelegt werden, in denen sie nur unauffällig zur Darstellung kommen, so ist kaum daran zu zweifeln, daß Myoklonuskörperbefunde bei A.I. wesentlich häufiger vorkommen dürften, als sie bisher beschrieben sind.

Verfolgen wir zunächst von der A.I. her die anatomischen Zeichen einer nosologischen Berührung beider Prozesse, so ist das häufigste und zuerst gesehene Indiz in den Dendritenplaques der Purkinjezellen gegeben. Diese sind, wie v. SANTHA zeigen konnte, wesensgleich mit argentophilen kugeligen Einschlüssen im Leib der Purkinjezellen (Abb. 3—6 seiner ersten Arbeit), offenbar auch mit solchen in anderen Stammhirn-, sehr selten sogar corticalen Grisea (Abb. 21—22 seiner zweiten Arbeit). Wir finden die, wie erwähnt, schon 1921 von BIÈLSCHOWSKY gesehenen Dendritenplaques in stark ausgeprägter Form in unserem, in LIEBERS' und MARINESCOS Fall wieder. Diese kaum zufälligen Befunde könnten dafür sprechen, daß jene Gebilde morphologisch und genetisch Beziehungen zu den Myoklonuskörperchen haben. Differenzen des färberischen Verhaltens, die von Fall zu Fall, wie auch im Einzelfall zwischen den Dendritenplaques und den Myoklonuskörperchen bestehen, brauchen an dieser Auffassung nicht irre zu machen. Hat doch schon OSTERTAG dargelegt, daß das verschiedene färberische Verhalten wahrscheinlich mit Entwicklungsstadien zusammenhängt, und für die Rubrizierung der Prozesse von untergeordneter Bedeutung ist. Die relative Häufigkeit der Bildung von Einschlußkörperchen in den Purkinjezellendendriten könnte einmal mit ihrer allgemeinen Neigung zu starker lokaler Lipoidanhäufung bei A.I., zum andern damit zusammenhängen, daß die weite Entfernung der Lipoidsäcke vom trophischen Zentrum der Zelle, dem Kern, ungewöhnliche paratrophische Prozesse begünstigt. Andererseits ist jedoch zu bedenken, daß nach verschiedenartiger Schädigung der Purkinjeaxone ebenfalls gelegentlich kugelige Dendritenschwellungen beobachtet werden, die nach manchen Autoren als eine der primären Reizung wesensähnliche retrograde Vitalreaktion anzusehen sind. Ob die Plaques in unserem Fall als solche aufzufassen sind, wird daher ebenfalls offen bleiben müssen.

Auch für die Myoklonuskörperchen selbst finden sich gewisse Hinweise, daß ihre Genese aus dem SCHAFFERSchen Zellprozeß herzuleiten ist, zu welchem allerdings noch weitere konditionale Faktoren hinzutreten müssen, die es aufzusuchen gilt. LIEBERS sieht das wichtigste Indiz für einen Zusammenhang der Myoklonuskörperbildung mit der lipoiden Ausscheidungstendenz in der Fettfärbbarkeit der Inklusionen. Diese bestand in unserem Falle jedoch nicht, bzw. in schwacher Form nur bei den schelligen Einschlüssen in Nigra und Thalamus. Uns erscheint daher wichtiger noch die Tatsache, daß sich die reifen Körperchen ebenso wie die scholligen Einschlüsse in beiden Beobachtungen tiefschwarz mit HEIDENHAINS Eisenhämatoxylin färbten,— ein tinktorielles Verhalten, das bekanntlich in mehr oder weniger ausgeprägter Form die granulären Speichermassen bei infantiler A.I. typischerweise zeigen („leichtinoide“ bzw. „myolinoide Phase“ SCHAFFERS) und das dort wie hier

einhergeht mit einer geringeren Affinität zur Fettfarbe. Betrachten wir schließlich die Verhältnisse in ihrer regionären und intensiven Verteilung, so stehen auf der einen Seite als das in jeder Weise schwerere Syndrom die Befunde im Dentatum: die vielfältigen Zellschäden, die stärksten quantitativen Ausfälle, die reichlichsten und reifsten Myoklonuskörperbildungen mit der geringsten Fett-, ausgeprägter Eisenhämatoxylinaffinität und kräftiger Argentophilie; auf der anderen Seite, in Nigra und Thalamus als das leichtere Syndrom: wesentlich geringere Zellausfälle, nur ganz vereinzelte Myoklonuskörperbildungen, mehr schollig-granulöse Einschlüsse mit noch prälipoidem Färbecharakter, ebenfalls positiver Eisenhämatoxylinreaktion, aber mangelnder Argentophilie. Sieht man diese Befunde zusammen, so ergeben sie *eine Reihe, die von dem, was uns an degenerativen Zellinhaltsveränderungen im Rahmen der A.I. bekannt ist, fast lückenlos hinführt zu den typischen Myoklonusbefunden!*

Von der *Myoklonusepilepsie her* sind die morphologischen Beziehungen zur A.I. vieldürftiger als umgekehrt. Immerhin verdient Beobachtung, daß WESTPHAL und SIOTTI in ihrem Fall eine ausgebreitete schwere Ganglienzellveränderung fanden, die nach ihren oben wiedergegebenen Beschreibungen und den leider nur gezeichneten Nisslbildern (Tafel VIII, 7—11 der ersten Mitteilung) doch sehr an die SCHAFFERSche Zellveränderung erinnert. Ob man allerdings die weiteren Feststellungen, daß sich lipoide Granula zwar in den Rindenzellen aber nicht im Stammhirn und Kleinhirn fanden, daß ferner das nervöse Parenchym der Kleinhirnrinde im wesentlichen intakt war noch mit der Annahme eines bländen Prozesses juveniler A.I. vereinbar halten kann, erscheint fraglich, selbst wenn man mit SPIELMEYER und BIELSCHOWSKY die hier ebenfalls vermißte Zellblähung bei juvenilen Formen für nicht obligat und große regionäre Intensitätsunterschiede für möglich erachtet. Die Entscheidung in dieser Frage wird erst ein größerer kasuistischer Überblick über ähnliche Fälle bringen können. Keinesfalls wird man jedoch einen so auffallenden Befund bei einem jugendlichen Menschen, wie es (nach LIEBERS) die Autoren getan haben, als eine gewisse Anhäufung von Lipoid in den Großhirnzellen, „die nicht über das hinausgeht, was sonst bei allen chronischen Geisteskranken zu sehen ist“ abtun dürfen. OSTERTAG fand bei Myoklonusepilepsie von Einschlüssen freie Zellen geschwollen, im Plasma Tigrolyse, aber keine Lipoidspeicherung, ähnlich war der Zellbefund bei LAFORA und GLUECK, welche hierneben noch Nervenzellen angefüllt mit „fibrinoiden“ Granula sahen. Plasmaveränderungen scheinen also stets die Myoklonuskörperbildung einzuleiten; diese selbst ist offenbar kein spezifischer Zellprozeß, sondern nur eine besondere Degenerationsform, ein seltener paratrophischer Prozeß primär plasmatisch geschädigter Nervenzellen, der noch seltener

in Verbindung mit der amaurotischen Lipoiddegeneration auftritt. Diese Auffassung der Myoklonuskörper als unspezifische Zellveränderung wird erhärtet durch seltene Befunde von „symptomatischer“ Myoklonuskörperbildung bei anderen hirnorganischen Erkrankungen, z. B. bei Encephalitis epidemica (WEIMANN).

Es ist vielleicht nicht verkehrt, in diesem Zusammenhang auch einmal an die „*argentophilen Kugeln*“ bei der Puckschen Krankheit zu denken, die m. E. nicht nur eine grob morphologische Ähnlichkeit mit den Myoklonuskörperchen haben. Auch diese können nach v. BRAUNMÜHL mit multiplen vacuoligen Bildungen einhergehen, zeigen mitunter eine konzentrische Schichtung, bringen die fibrillären Elemente zur Verklumpung (siehe vergleichsweise unsere Abb. 10), gehen mit lipoidem Abbau des randständig verbliebenen Plasmas einher und wechseln im Grade ihrer Argentophilie von ganz fehlender bis zu stärkster Imprägnierbarkeit mit Silber. Da auch bei der Puckschen Krankheit der Degenerationsprozeß im Plasma zu beginnen scheint (M. VOGT), wird ernsthaft zu erwägen sein, ob nicht unter einem übergreifenden cellularpathologischen Gesichtspunkt die Bildung sphärischer Ganglienzellinclusionen bei den verschiedensten Ausgangsprozessen einmal zusammen gesehen werden sollten.

e) Wenden wir nunmehr zur ersten Hauptfrage nach der *Pathogenese der Bindearmdegeneration* zurück, so hat sich diese nach der Analyse der Dentatumbefunde eigentlich schon von selbst beantwortet. Ein Zweifel dürfte kaum mehr daran möglich sein, daß die schweren plurikausal begründeten beidseitigen Dentatumschäden zu einer sekundären Faserdegeneration Veranlassung gegeben haben. Der amaurotische Prozeß, epileptogene Ausfälle, die „myoklonische“ Degeneration und — worauf das Vorkommen von doppelkernigen Ganglienzellen hinweist — vielleicht auch schon eine Entwicklungsstörung dieses Kernes haben ihn so stark geschädigt, daß die zuletzt einwirkenden Noxen wohl das Maß voll machten und den Anstoß gaben zur absteigenden Degeneration der Bindearme. Analog ist die Genese der identischen Befunde in LIEBERS' Fall aufzufassen. Aber auch die Bindearmdegenerationen bei den 3 spätinfantilen Fällen BIELSCHOWSKYS scheinen uns auf demselben Blatt zu stehen. Ob wegen ihrer Spärlichkeit vielleicht übersehene Myoklonuskörperbildungen eine Rolle gespielt haben mögen, muß offen bleiben. Daß jedoch vasodynamische Vorgänge auch hier mitschuldig waren, ist uns im Hinblick auf den klinischen Verlauf (ganz im Vordergrund stehende Krampfanfälle) und angesichts der Hochgradigkeit und Atypie der Dentatumzellschäden sehr wahrscheinlich. Das Fehlen von Abbauprodukten im degenerierten Bindearmsystem ist u. E. kein entscheidendes Gegenargument gegen diese Auffassung. Man bedenke, in wie relativ kurzer Zeit diese (z. B. aus Polysklerose-Plaques) total abgeräumt sein können. Die von Fall zu Fall gefundenen Differenzen würden sich erklären lassen durch den Zeitfaktor und den jeweiligen Funktionszustand der — vom amaurotischen Prozeß bekanntlich mitbetroffenen — gliosen Elemente, denen die Gewebsreinigung obliegt.

Hinsichtlich der *Markscheidendefekte bei A.I. im allgemeinen* lehrt aber u. a. auch unsere Beobachtung, daß der alte Streit, ob Markplasie oder selbständige Markdegeneration oder Sekundärdegeneration nach Zelluntergang vorliegt, heute aufgegeben werden muß zugunsten einer mehrdimensionalen und plurikausalen pathogenetischen Betrachtungsweise, welche mit der Möglichkeit des Sowohl-Als-auch rechnet und es sich zur Aufgabe macht, in individualpathologischer Analyse die verschiedenen konditionalen Faktoren zu differenzieren. Auf diese Weise konnte z. B. auch v. SANTHA an Hand dreier reiner Fälle von infantiler A.I. zeigen, daß neben der von SCHAFFER ursprünglich allein angenommenen Markentwicklungshemmung „eine durch eine gangliocelluläre Affektion verursachte sekundär-degenerative Genese der Markdefekte“ vorkommt (z. B. eine frühzeitige und starke Läsion der Sehbahnen nach außergewöhnlichen Zelluntergängen im Geniculatum laterale), und daß weiter die an die phylo-ontogenetische Labilität sich haltende Reihenfolge der Markdefekte durchkreuzt werden kann durch einen fallweise verschiedenen liegenden Systemfaktor.

Die Frage, ob eine hereditär überkommene Systemvulnerabilität speziell den in unserer 4. Gruppe zusammengefaßten Strangdegenerationen zugrunde liegt, bleibt noch zu klären. Durch weitere Untersuchungen solcher Fälle wäre zunächst nachzusehen, ob z. B. die pseudotabischen Bilder, die STRÄUSSLER und HALLERVORDEN sahen, im Zusammenhang stehen mit besonders hochgradigen Zellschäden in den Spinalganglien. (Daß solche, auf entzündlicher Basis entstanden [„Poliomyelitis posterior“], zu einer schweren sekundären pseudotabischen Hinterstrangdegeneration führen können, hat ebenfalls v. SANTHA an einem Fall von Polyganglionitis zeigen können.) Bevor diese näherliegende pathogenetische Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, wird man nicht ohne weiteres von „Verwandtschaftsbeziehungen“ zu den heredodegenerativen Systemerkrankungen sprechen dürfen, — oder diesen Begriff so ausweiten müssen, daß er alle konstitutionell begründeten lokalen Organschwächen, alle Abiotrophien (die gewiß auch einen Faktor unter anderen für örtliche Intensitätsdifferenzen des amaurotischen Degenerationsprozesses sind) mit umfaßt, dann aber nichtssagend wird. Auch schon der Sachverhalt, daß typischerweise bei Spätfällen der A.I. Hinterstrangdegenerationen, bei den — meist krampfenden — juvenilen und spätautistischen Fällen Faserdegenerationen der Kleinhirn- und Stammhirnsysteme und bei den vom amaurotischen Degenerationsprozeß selbst am schwersten betroffenen spätautistischen Fällen typischerweise diffuse Marklagerschäden des Großhirns gefunden werden, weist darauf hin, daß diesen Defekten keine einheitliche Genese zugrunde liegen kann. Während im letzten Fall die Hauptrolle wahrscheinlich eine primäre Entwicklungshemmung oder im Sinne von WENDEROWICZ, SOKOLANSKY

und KLOSSOWSKY eine durch den — womöglich schon intrauterin einsetzenden — amaurotischen Prozeß frühzeitig gestörte Markentwicklung spielen dürfte, ist u. E. im 2. Falle sekundären epileptogenen — evtl. sogar durch Myoklonuskörperbildungen komplizierten — Zellschäden mit nachfolgendem Markfaseruntergang besondere Beachtung zu schenken; im 1. Falle aber zu bedenken, daß Spätfälle typischerweise ohne Krämpfe verlaufen und andererseits offenbar erst das Erwachsenenalter eine besondere Vulnerabilität des Spinalganglien-Hinterwurzel-Hinterstrang-Systems setzt, wofür auch die wenig diskutierte Erfahrung sprechen könnte, daß die kongenitale Lues zwar häufig juvenile Paralysen, aber nur selten eine juvenile Tabes macht (Erwachsenen-Tabes 2,5% [ERB], Erwachsenen-Paralyse 3,7% [BANDLER und PICK] aller Luetiker; juvenile Paralyse aber zehnmal häufiger als juvenile Tabes [PARKER]). Die Hypothese wird weiter gestützt durch die Tatsache, daß analog der A.I. auch die juvenile Tabes vorwiegend mit Opticusatrophie und nur sehr selten mit Hinterstrangsymptomen in Erscheinung tritt.

f) Nur vorsichtig seien zum Schluß einige heuristisch-hypothetische *Bemerkungen zur Genese der Myoklonuskörperbildung* gemacht. Sie bauen sich auf folgenden klinischen und anatomischen Erfahrungstatsachen auf: 1. Die typische Myoklonusepilepsie beginnt gewöhnlich mit epileptischen Anfällen, denen die myoklonischen Zuckungen erst nach mehr oder weniger langer Krankheitsdauer folgen. „Die Myoklonie und die Epilepsie stehen . . . bis zu einem gewissen Grade in Substitutionsverhältnis miteinander, indem mit dem Auftreten bzw. der Verstärkung der myoklonischen Komponente das Zurücktreten der epileptischen Anfälle Hand in Hand geht, zu verschwinden pflegen sie aber nicht“ (K. v. SANTHA). — 2. Während der nur kurSORisch mitgeteilte, daher für eine klinisch-anatomische Gegenüberstellung kaum verwertbare Fall SPIELMEYERS meines Wissens die einzige Beobachtung von Myoklonuskörperchen ohne Epilepsie wäre, gibt es nach LATORA, BUDULS und VILDE u. a. nicht seltene Beobachtungen von Myoklonusepilepsie ohne die charakteristischen Veränderungen im Zentralnervensystem. — 3. Der Schwerpunkt der Myoklonuskörperbildung liegt in Dentatum und den mit ihm in engster Faserbeziehung stehenden Grisea (Ruber, Nigra, Thalamus, Olive), und zwar ebenso in den Fällen, wo die Körperchen ubiquitär vorkommen, wie in denen, wo sie auf diese Grisea beschränkt sind. — 4. Häufigere Beobachtungen von symptomatischer Myoklonie bei verschiedenartigen beidseitigen Dentatumschäden (PRECECHTEL, GRILL-LAURAIN, CHILDREY-PARKER, KLIEN, PFEIFFER) lassen die meisten Autoren zu dem Schluß kommen, daß speziell der Befall des Dentatums durch die Einschlußkörperbildung die Bewegungsstörungen bedingt. — 5. Man kann nach SCHERERS Untersuchungen

nicht mehr von besonderer Empfindlichkeit des Dentatum gegen toxische Einflüsse schlechthin sprechen, höchstens von einer gewissen Empfindlichkeit gegenüber endotoxischen Einflüssen bei Allgemeinerkrankungen, die aber erst unter besonderen konstellativen Bedingungen zu einer elektiven Kernschädigung Veranlassung gebe. Kreislaufstörungen spielten für die Läsion des Kleinhirnmarks und der Kleinhirnerne die größte, entzündliche Noxen die kleinste Rolle. Das stimmt gut überein mit v. BRAUNMÜHLS leider nicht zahlenmäßig belegter Erfahrung, daß sich in Epileptikergehirnen Dentatumausfälle „in überraschendem Maße“ vorfanden. Auf Grund der Untersuchungen von SCHOLZ muß diese vasogene Vulnerabilität des N. dentatus genauer als Hypoxydoseempfindlichkeit aufgefaßt werden. — 6. Die bekannte Akzentuierung des SCHAFFERSchen Degenerationsprozesses bei A.I. im Kleinhirn trifft einmal die Purkinjezellen selbst und beraubt sie zum anderen des zuführenden cellulären und fibrillären Apparates („cerebellopetaler“ Degenerationstyp BIELSCHOWSKYS). Damit steht aber auch der N. dentatus, welcher efferent fast ganz von den Purkinjezellen abhängig ist, unter besonders abnormalen nervösen Irritationsbedingungen. — 7. Vor dem Versuch, zwischen diesen verschiedenen Sachverhalten eine hypothetische Beziehung herzustellen, sei in der Kasuistik hingewiesen einmal darauf, daß WESTPHAL und SIOLI in ihrem Myoklonusfall eine schwere herdförmige Kreislaufstörung im Dentatum und tiefen Mark des Kleinhirns fanden („sehr stark erweiterte, strotzend mit Blut gefüllte Gefäße“), und zum anderen darauf, daß in unserem Fall erst im letzten Lebensjahr ausgeprägte Myoklonismen auftraten (es ist unwahrscheinlich, daß diese auffallende neurologische Störung während früherer Krankenhausbeobachtungen nicht registriert worden wäre), was in guter zeitlicher Übereinstimmung steht mit dem noch relativ frischen Fettabbau im Dentatum-Bindegewebe-Ruber-System.

Dieses Erfahrungsgut führt uns zu der Hypothese, daß den mit Krampfanfällen korrelierten vasodynamischen Vorgängen auch in der Genese der Myoklonuskörperbildung eine wichtige Rolle zukommt. Wem das zu weit gegangen scheint, wird immerhin zugeben müssen, daß die Selbstverständlichkeit, mit der man die Krämpfe als Folge des Ganglionzellprozesses ansah, einer Überprüfung wert ist. Es wäre denkbar, die Myoklonusepilepsie als Spielart der „genuine“ Epilepsie aufzufassen, bei der die vasogene trophische Beanspruchung Nervenzellen trifft, welche durch einen zweiten pathogenen Faktor zu der besonderen dystrophischen Reaktionsform sphärischer Ausfällungen disponiert sind. Meist dürfte das ein Erbfaktor sein, selten aber auch einmal die besonderen nervösen oder biochemischen Irritationsbedingungen, wie wir sie für den N. dentatus bei A.I. annehmen müssen. Im N. dentatus und den ihm vor- und nachgeschalteten Hirnstammgrisea treffen das patho-

physiologische vasale Moment und die spezifische Reaktionsneigung der Nervenzellen — vielleicht auch noch andere pathoklitische Faktoren (S. nigra!) — offenbar in einander besonders begünstigender Weise zusammen.

Die Annahme, daß die Myoklonuskörperbildung ursächlich mit den Krämpfen, die spezifische myoklonische Bewegungsstörung aber mit der akzentuierten Schädigung des N. dentatus zusammenhängt, wird gestützt durch eine Beobachtung von BUDULS und VILDE. Es handelt sich um einen 18jährig im Status gestorbenen Jugendlichen, der trotz erblicher Belastung mit Myoklonusepilepsie nur an Epilepsie ohne Myoklonismen erkrankt war. Die Obduktion fand Myoklonuskörperchen in allen Teilen des Gehirns, am zahlreichsten aber in diesem Falle nicht im N. dentatus, sondern im N. emboliformis cerebelli und in der S. nigra. Wenn auch der N. dentatus an dritter Stelle kam, so war doch in diesem Falle das nervöse Funktionsverhältnis zwischen Nigra und Dentatum zugunsten dieses und nicht wie sonst zugunsten jenes Kerns verschoben, was das Ausbleiben der Myoklonismen erklären könnte.

Man wird jedenfalls DE CARO nicht ohne weiteres darin recht geben können, daß die Auffassung derjenigen, welche die Myoklonusepilepsie nicht als autonomes Krankheitsbild, sondern als eigenartigen familiären Verlaufstyp der essentiellen Epilepsie ansehen, durch den charakteristischen Einschlußkörperbefund entkräftet sei. Denn die biologische (d. h. nicht absolute !) Regelmäßigkeit, mit der epileptische Krämpfe dort nicht vermißt werden, wo es zur Myoklonuskörperbildung kommt, läßt die Frage offen, inwieweit sie auch sekundärer Natur sein könnte.

Zusammenfassung.

Es wird die klinische und anatomische Beobachtung eines 6jährig verstorbenen Knaben mitgeteilt, der nach verzögerter Kleinkindentwicklung im 3./4. Lebensjahr mit kleinen und auch generalisierten Krampfanfällen erkrankte. Im Verlauf von 3 Krankheitsjahren Verfall in Demenz, Auftreten von Ataxie und athetoiden Hyperkinesen, später Abasie, Astasie, im letzten Lebenshalbjahr ausgeprägte Myoklonismen bei gleichzeitiger Häufung der epileptischen Anfälle, Tod an Pneumonie in schwer dystrophischem Allgemeinzustand.

Anatomisch: An den Körperorganen keine NIEMANN-PICK-Befunde, nur in der Lunge stellenweise ein außergewöhnliches intracelluläres Vorkommen normal gefärbter Lipide. Allgemeine Hirn-, insbesondere Kleinhirnatrophie, Status spongiosus der Rinde. Histologisch: neben dem SCHAFFERSchen Zellprozeß pseudolaminäre, occipital und in den Windungstälern akzentuierte Zellausfälle in der Rinde. Diffuse Sklerosierung des Großhirnmarks und des gesamten Kleinhirns. Symmetrische Degeneration der Bindearme, des Dentatum-Hilus und der roten Kerne mit noch relativ frischem Fettabbau. Verschiedenartige Zellschäden im N. dentatus, darunter intra- und extracelluläre Myoklonuskörper, welche in einzelnen

Entwicklungsstadien verfolgt werden können und sich herzuleiten scheinen aus myelinoiden, prälipoiden Plasma-Granula, wie sie außer im N. dentatus auch in den Nervenzellen der S. nigra und im Thalamus gefunden wurden.

Die klinische Epikrise (I) kann einerseits den Fall dem spätaufgetretenen Typus der amaurotischen Idiotie, insbesondere den sehr ähnlichen Geschwisterfällen BIELSCHOWSKYS zuordnen, muß aber andererseits im Hinblick auf die Myoklonismen die Differentialdiagnose zur Myoklonusepilepsie offenhalten. Die anatomische Rubrizierung (II) orientiert sich zunächst an dem auffallendsten Befund, der Bindegarddegeneration. Es werden die bei amaurotischer Idiotie zu beobachtenden Markschäden in 4 Gruppen gegliedert, zwischen denen es Übergangsfälle gibt (1. Diffuse Marklagerschäden des Großhirns; 2. Unregelmäßig-disseminierte herdförmige Entmarkungen; 3. Systematische Markscheidendegenerationen in Verbindung mit außergewöhnlichen Kleinhirnmarkschäden; 4. Strangdegenerationen des Rückenmarks). Die Eigenbeobachtung ist der 3. Gruppe zuzuteilen. Sie wird kasuistisch noch genauer verglichen mit den Geschwisterfällen BIELSCHOWSKYS und mit der hinsichtlich der Myoklonuskörperbildung einzigen genauer beschriebenen Parallelbeobachtung von LIEBERS¹.

Im III. Teil der Arbeit werden die bisherigen Erwägungen über die Pathogenese von Markschäden bei amaurotischer Idiotie (a) erweitert um Gesichtspunkte, welche die von SPIELMEYER und SCHOLZ ausgebauten Krampfpathologie uns heute anzulegen zwingt bei allen Krankheiten, die mit häufigen und schon ins Kindesalter fallenden Krämpfen einhergehen. Es wird dargelegt inwiefern die pseudolaminären Ganglionzellausfälle, der Status spongiosus, Zellausfälle und Sklerosierung im Ammonshorn, Thalamus und Olive und vor allem die schweren Dentatumschäden als zumindest mitverursacht angesehen werden müssen durch die zahlreichen Krampfabläufe (b). Der Befund von Myoklonuskörpern und deren Vor- oder Abortivformen in Dentatum, Nigra und Thalamus wird eingehend besprochen und kasuistisch verglichen (c) und die Anschauung näher begründet, daß die Beziehungen zwischen Myoklonusepilepsie und amaurotischer Idiotie doch wohl etwas enger sind, als sie bisher gesehen wurden (d). Die Bindegarddegeneration wird als eine solche sekundärer Natur aufgefaßt und auf die schweren und vielfältigen Zellschäden im N. dentatus bezogen (e). Für die Genese der Markscheidendefekte bei amaurotischer Idiotie überhaupt lehrt der Fall, daß diese verschiedenartige Entstehungsursachen haben können. Die Defekte der Gruppe I (vorwiegend frühkindliche Fälle) dürften in erster Linie auf primäre Entwicklungshemmung zurückgehen, bei denen der Gruppe 3

¹ Siehe auch „Nachtrag bei der Korrektur“ auf S. 145.

(vorwiegend spätinfantile und juvenile Fälle) sekundäre Krampfschäden eine Rolle spielen, bei denen der Gruppe 4 (vorwiegend Spätfälle) eine erhöhte Vulnerabilität der Hinterstrangsysteme im fortgeschrittenen Lebensalter. Gemäß der gut begründeten Forderung von W. SCHOLZ, den Kausalnexus zwischen Hirnbefund und Krampfanfällen stets nach beiden Richtungen hin zu verfolgen, faßt eine abschließende Bemerkung zur Genese der Myoklonuskörperbildung (f) diese nicht ohne weiteres als Ursache der Krämpfe auf, sondern fragt, ob die mit Krampfanfällen stets verbundene trophische Beanspruchung der Ganglienzellen nicht auch eine Entstehungsbedingung unter anderen für diese Gebilde sein könnte.

Literatur.

- BIELSCHOWSKY, M.: Journ. Psychol. u. Neurol. **26**, 123 (1921). — Z. Neur. **155**, 313 (1936). — BRAUNMÜHL V.: Z. Neur. **161**, 292 (1938). — Picksche Krankheit. Handb. d. Geisteskr. Bd. XI (1930). — BRODMANN: Z. Neur. **10**, 91 (1914). — BUDULS u. VILDE: Z. Neur. **163**, 382 (1938). — DE CARO: Osp. psichiatr. **8**, 383 (1940). Ref.: Zbl. Neur. **99**, 383. — GLOBUS: Z. Neur. **85**, 424 (1923). — HALLER-VORDEN, J.: 31. Tagung Path. Gesellsch. 1938. — Mschr. Psychiatr. **99**, 74 (1938). — JANSKY, J.: Z. f. jugendl. Schwachs. **3**, 86 (1910). — LAFORA u. GLUECK: Z. Neur. **6**, 1 (1911). — LIEBERS, M.: Z. Neur. **111**, 465 (1927). — LINDAU: Acta psychiatr. (Kobenh.) **3** (1930). — LUUPP: Arch. f. Kinderheilk. **79**, 10 (1926). — MARBURG u. RIESE: Journ. of Neuropath. **6**, 61 (1947). — MARINESCO: Zbl. Neur. **43**, 594 (1926). — OSTERTAG, B.: Z. Neur. **39**, 190 (1925). — Arch. Psychiatr. **73**, 633 (1925). — Arch. Psychiatr. **75**, 355 (1925). — REFSUM: Herdopathia atactica polyneuritiformis Oslo 1946. — SANTHA V.: Arch. f. Psychiatr. **86**, 665 (1929); **93**, 675 (1931); **100**, 398 (1933). — Myoklonusepilepsie. Hdb. inn. Mediz. Bd. V/2, 1479; Berlin 1939. — SCHERER: Z. Neur. **138**, 481 (1932). — SCHOB, F.: Die amaurot. Idiotie. Hdb. d. Geisteskr. Bd. XI, 952 (1930). — SCHOLZ, W.: Z. Neur. **79**, 114 (1922); **171**, 426 (1941). — Tagg. deutscher Neur. u. Psychiater. Tübingen 1947. — Epilepsie., Handb. d. Geisteskr. Bd. XI, 1930. — SPLELMAYER: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — STRÄUSSLER: Neur. Zbl. **1906**, 194. — WEIMANN, W.: Mschr. Psychiatr. **51**, 300 (1922). — WENDEROWIC, SOKOLANSKY u. KLOSSOWSKY: Mschr. Psychiatr. **78**, 305 (1931). — WESTPHAL, A.: Arch. f. Psychiatr. **60**, 769 (1919). — WESTPHAL, A., u. SIOLI: Arch. f. Psychiatr. **63**, 1 (1921). — WICKE, R.: Z. Neur. **162**, 741 (1938).

Dozent Dr. S. HADDENBROCK, Göttingen, Rosdorfer Weg 70.