

Aus dem Histopathologischen Laboratorium der Nervenkllinik der Stadt und Universität Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. KLEIST) und dem Neurologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. (Kommiss. Direktor: Prof. Dr. A. LAUCHE).

## **Das Zentralnervensystem bei generalisierter Paramyloidose\*.**

Von  
**W. KRÜCKE.**

Mit 10 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 15. Dezember 1949.)*

Die Ergebnisse der allgemeinen Pathologie haben zu einer gewissen Wandlung in der Auffassung über die Genese des Amyloids geführt. Der Nachweis pathologischer Eiweißkörper im Blute bei Amyloidose durch WUHRMANN stützte die von APITZ auf Grund morphologischer Untersuchungen vertretene Auffassung über die Paramyloidose als einer Paraproteinoase. Für die allgemeine Amyloidose nahm APITZ ein Versagen der Eiweißbildner an und vermutete, daß die Amyloidose eine Stoffwechselkrankheit sein könne. Ihre Ursache wäre die Bildung pathologischer Eiweißkörper. Nach den histologischen Befunden an der Niere bewies RANDERATH, daß auch die allgemeine Amyloidose als eine Ansammlung serumfremder Paraproteine gedeutet werden kann, wenn auch zwischen den beiden Formen genetische Unterschiede angenommen werden. So sieht RANDERATH in einer Fehlbildung von Eiweißkörpern die Ursache für die allgemeine Amyloidose, und APITZ vermutet für die Paramyloidose eine überschüssige Bildung blutfremder Eiweißkörper. Ob in der Genese grundsätzliche Unterschiede bestehen, ist in Anbetracht mancher Übergangsfälle zwischen allgemeinem Amyloid und Paramyloid noch nicht endgültig geklärt. Trotzdem erscheint allein die klassifizierende Trennung in Amyloidose und Paramyloidose durchaus zweckmäßig, selbst wenn keine genetischen Unterschiede bestehen sollten. Denn die schon von LUBARSCH (1929) aufgestellten Unterscheidungsmerkmale zwischen typischer und atypischer Amyloidose (Paramyloidose) haben noch nichts an ihrer Gültigkeit verloren. Im Hinblick auf die verschiedenen Formen dürfte es sich sogar empfehlen, eine generalisierte von einer lokalisierten Paramyloidose zu unterscheiden. Mit der Bezeichnung „primäre“ Amyloidose, wie sie für

\* Herrn Professor W. SCHOLZ zum 60. Geburtstag gewidmet.

dieses Krankheitsbild in der anglo-amerikanischen Literatur gebräuchlich ist, wird eine primäre Genese der Paramyloidose vorweggenommen, während von APITZ für alle Fälle ein Plasmocytom vermutet wird, das auch in zahlreichen Fällen nachgewiesen werden konnte. Da unsere Kenntnisse aber noch nicht ausreichen, um mit Sicherheit zu entscheiden, ob eine Amyloidose primär oder sekundär ist, empfiehlt es sich, die nichts präjudizierende Bezeichnung Paramyloidose anzuwenden.

Die Beteiligung des Nervensystems an der allgemeinen Amyloidose wird seit VIRCHOWS Entdeckung des Amyloid in der allgemeinen Pathologie für gering gehalten. Im Gehirn wurde mit Ausnahme der Plexus chorioidei hierbei niemals Amyloid gefunden. — Die Tatsache der Amyloidose des Plexus chorioideus veranlaßte LEUPOLD zu der Feststellung, daß bei einem Kreisen der für die Amyloidbildung notwendigen Stoffe im Blute diese in den Plexusgefäßen bei dem Vorgang der Filtration als Amyloid niedergeschlagen werden können. — Bei der generalisierten Form der Paramyloidose ist dagegen das periphere Nervensystem nicht selten beteiligt (KÖNIGSTEIN und SPIEGEL, DE NAVASQUEZ und TREBLE), und zwar entweder in Form des reinen Gefäßamyloids oder auch des mit stärkeren interstitiellen knötchenförmigen Ablagerungen und Untergang des Parenchyms. In einer früheren Mitteilung konnte neben einer erheblichen Amyloidose des peripheren Nervensystems erstmalig auch eine Amyloidose der Hirngefäße mit Hirnveränderungen beschrieben werden (GÖTZE und KRÜCKE 1941). Weitere Untersuchungen bei einem neuen Fall von generalisierter Paramyloidose mit Beteiligung des Zentralnervensystems deckten eine Reihe bisher nicht bekannter Befunde über die Form der Ablagerungen des Amyloids im Gehirn und die Folgeerscheinungen am Nervengewebe auf. Unter ihnen befinden sich einige, die nicht nur von einem speziellen histopathologischen, sondern einem allgemeineren theoretischen Interesse für die Neuropathologie sind. Das gilt besonders für die Art der Ablagerungen des Amyloids, die in Form der senilen Plaques erfolgt. Seit der Entdeckung DIRVYS (1927) über die amyloide Natur der senilen Plaques ist die Frage der Beziehung zwischen Amyloidose und Gehirn in der Neuropathologie immer wieder erörtert worden. SCHOLZ (1938) hat bei seinen systematischen Untersuchungen über die drusige Entartung der Hirngefäße in senilen Gehirnen auf die Problematik dieser Frage hingewiesen und betont, daß sie auf Grund der vorliegenden Befunde noch nicht endgültig zu beantworten sei. Nach der Untersuchung unseres ersten Falles von Paramyloidose mit Gehirnbeteiligung hatten wir 1942 die Vermutung ausgesprochen, daß die ALZHEIMERSche Krankheit als eine Paramyloidose des Gehirns aufgefaßt werden könne. Durch die Ergebnisse unserer neueren Untersuchungen glauben wir, einen weiteren Beitrag zur Lösung dieser Frage mitteilen zu können.

Bisher stand der Anerkennung einer Amyloidose des Gehirns wohl im wesentlichen die alte Vorstellung entgegen, daß eine Gehirnbeteiligung bei der Amyloidose nicht vorkomme. VOLLAND hat jedoch 1939 für die kolloide Degeneration mit Recht betont, „daß eigentlich kein Grund besteht, diese bei der progressiven Paralyse auftretende starke hyaline, die Gefäßwände verdickende und umscheidende Ablagerung, welche alle Amyloidreaktionen gibt, nicht auch als solche zu bezeichnen.“

Die Folgeerscheinungen am Zentralnervensystem zeigen in den beiden von uns beobachteten Fällen ganz charakteristische Übereinstimmung, die eine vergleichende Betrachtung finden sollen. Hierfür sind die von SCHOLZ (1949) dargelegten „histologischen und topischen Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen“ die systematische Grundlage für unsere Betrachtung.

### I. Klinisch-anatomischer Befund der eigenen Beobachtungen.

*Fall I.* (S. Nr. 40/16 Gr.) *Kurzer klinischer Befund:* 64-jähriger Bildhauer, bei dem mit 59 Jahren eine zunehmende Schwäche in beiden Beinen, sowie ein pelziges Gefühl in den Beinen und Empfindungsstörungen an den Händen auftraten. Die Geschlechtstätigkeit hatte erheblich nachgelassen, Erektionen traten nicht mehr auf. An dem neurologischen Befund ist eine Herabsetzung der Berührungsempfindung an beiden Händen und an den Beinen bis zu den Oberschenkeln hinauf bemerkenswert, sowie eine starke symmetrische Atrophie der Muskulatur an den Gliedmaßen einschließlich der Oberarme und Oberschenkel. Später trat eine vollständige Parese der Bauchmuskeln auf. Die Mimik war auffallend starr, die Augenbewegungen langsam. Zwei Jahre vor dem Tode trat ein Herzblock auf. Fortschreitende Verschlechterung des Krankheitsbildes mit Zunahme der Muskelatrophie und der Sensibilitätsstörung. In Abständen von Wochen setzten heftige Durchfälle ein. Bemerkenswert war das Auftreten psychischer Veränderungen, die zeitliche Einordnung für die Ereignisse der letzten Jahre war leicht gestört. Seiner Erkrankung gegenüber bestand eine gewisse Euphorie.

*Anatomisch* lag dem Krankheitsbild eine generalisierte Paramyloidose mit Beteiligung von Herz, Zunge, Haut, Darmkanal, Hoden, Muskulatur, Sehnen und Fettgewebe zugrunde. Als ungewöhnliche Lokalisation wird eine hochgradige Amyloidose des peripheren Nervensystems mit erheblicher Muskelatrophie festgestellt. Leber und Milz waren frei von Amyloid, in der Niere bestanden pyelonephritische Narben und Amyloidose der Gefäße sowie des interstitiellen Gewebes im Mark. Der ausführliche klinisch-anatomische Befund wurde bereits an anderer Stelle veröffentlicht, nur der Befund am Zentralnervensystem soll in diesem Zusammenhang in weiteren Einzelheiten mitgeteilt werden, soweit er in der vorangegangenen Arbeit nicht dargestellt wurde. Es sei hier nur kurz darauf hingewiesen, daß die Amyloidose sich im Bereich des Großhirns auf die Endabschnitte der Gefäße an der Grenze der Versorgungsgebiete der Hirnarterien beschränkte und das Bild der granulären Atrophie der Großhirnrinde verursachte. Die Rindenveränderungen waren die gleichen, wie man sie bei der cerebralen Form der von WINTWARTER-BÜRGERSCHEN Krankheit findet (SPATZ-LINDENBERG, J. E. MEYER). Außerdem bestand eine vorwiegend knötchenförmige Amyloidose der Venen über der Konvexität des Gehirns (Groß- und Kleinhirn), ebenso über dem Rückenmark. Die Gefäßbeteiligung fand sich jedoch nur in den weichen Häuten, während

im Nervengewebe selbst eine Amyloidose nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

Von besonderem Interesse sind aber im Hinblick auf unseren zweiten Fall die Veränderungen in der Marksubstanz des Zentralnervensystems. Es finden sich nämlich unscharf begrenzte Entmarkungsherde im Großhirn, vorwiegend in der Gegend der 2. Stirnwindung, die sich aber bis auf das Gebiet des Seitenventrikels ausdehnen. Die U-Fasern der betroffenen Windung sind deutlich an der Entmarkung beteiligt, außerdem besteht eine Lückenzone an der gesamten Rinden-Markgrenze der 2. Stirnwindung (Abb. 1). Kleine isolierte Entmarkungsherde kommen ferner tief im Hemisphärenmark in Ventrikelnähe vor. Im Bereich der Entmarkungsherde sind die Markscheiden nicht gänzlich zugrunde gegangen, das

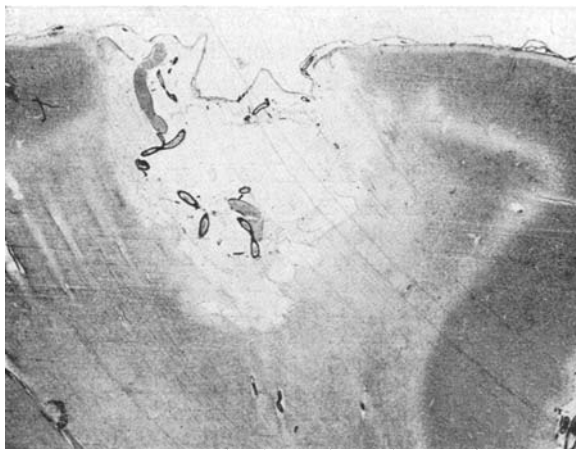


Abb. 1. Fall I; Ausschnitt aus einem Frontalschnitt durch das Stirnhirn. Celloidineinbettung. Färbung: Elastica-van Gieson. Alter Erweichungsherd im Grenzgebiet von A. cerebri ant. und A. cerebri media. Ausgedehnte Entmarkung im Bereich der befallenen Stirnwindung und periventriculäre Aufhellung des Marklagers. Perivaskuläre knötchenförmige Amyloidablagerung im Erweichungsherd. Deutliche Lückenzone an der Rindenmarkgrenze.

Markgewebe zeigt nur eine hochgradige Auflockerung mit kolbenförmigen und keulenartigen Anschwellungen und zum Teil hochgradigen Auftreibungen der Markfasern. Die Gliazellen sind deutlich vermehrt, sowohl die Oligodendroglia wie die Astrocyten, es finden sich vor allem reichlich gemästete Gliazellen. Ferner sieht man nur an diesen Stellen die Einlagerung homogener Kugeln, die offenbar aus einer eiweißartigen Substanz bestehen. Sie sind wesentlich größer als die gemästeten Gliazellen. Am deutlichsten treten sie in Erscheinung bei der Heidenhain-van Giesonfärbung. Bei Färbung nach Mallory zeigen sie ebenso wie die gemästeten Gliazellen eine blaß-bläuliche Farbe. In dem betroffenen Bezirk zeigen auch die Gefäße sehr deutliche Veränderungen, und zwar eine Zunahme von Bindegewebsfasern der Adventitia. Diese Fasern gehen strahlenartig in das Nervengewebe der Umgebung über. Stellenweise sieht man eine angedeutete perivaskuläre Randwallbildung der Gliazellen. In den zum Teil recht weiten Maschen der Adventitia liegen Makrophagen und Lymphocyten. An den Makrophagen kann man nach Malloryfärbung verschiedenartige Einlagerungen zur Darstellung bringen. Ein Teil von ihnen enthält gelblich-bräunliches Pigment, andere zeigen blaß-bläulich gefärbte körnige Einlagerungen und einzelne enthalten intensiv rot gefärbte körnig-schollige Substanzen. Die periventriculären Entmarkungsherde zeigen ganz

die gleichen Erscheinungen, nur noch mit stärkerer Schädigung der Markfasern. Abbauerscheinungen, insbesondere Körnchenzellen sind aber nicht vorhanden.

Im Mark der rechten *Kleinhirnhemisphäre* findet sich ein weiterer ungewöhnlicher Entmarkungsherd von streifenförmiger Ausdehnung. Innerhalb des Herdes sieht man besonders perivascular Inselfn wohlhaltener Markfasern (Abb. 3a). Innerhalb dieses Herdes ist eine besonders hochgradige Vermehrung von Gliazellen nachzuweisen. Es beteiligen sich hieran wiederum vorwiegend Oligodendrogliazellen und Astrocyten mit zahlreichen gemästeten Formen. Gelegentlich sieht man hier auch hochgradig proliferierte nackte Gliakerne vom *ALZHEIMERSCHEN* Typ II. Die Gefäße innerhalb des Herdes sind ebenfalls verändert mit erheblicher Pro-



Abb. 2. *Fall I*: Brustmark, Spielmeierfärbung, Gelatineeinbettung. Umschriebener Entmarkungsherd im Seitenstrang.

liferation ihrer Zellen und perivascularären, geringfügigen Lymphocyteninfiltraten und vereinzelten Makrophagen mit feinkörnigem, bräunlichem Pigment. Auffallend ist eine Homogenisierung der Capillarwände, die sich im Nissl-Präparat nur ganz schwach anfärben, während bei Färbung mit Hämatoxylin eine schwärzliche, zum Teil körnige Imprägnierung dieser Kapillarschlingen zu erkennen ist. Ganz vereinzelt sind bei Thioninfärbung leicht metachromatisch gefärbte kernfreie Kugeln in diesem Gebiet zu sehen.

Im Rückenmark (Abb. 2) begegnet man ebenfalls umschriebenen Entmarkungsherden und hier auch im Gegensatz zu den Herden von Groß- und Kleinhirn Abbauerscheinungen mit Fettkörnchenzellen. Die Herde gleichen im übrigen denen in Groß- und Kleinhirn, nur ist hier die Markschädigung viel intensiver. Man erkennt im van Giesonpräparat, wie die Markfasern durch eine homogene plasmatische Substanz auseinandergedrängt sind, in der sich auch reichlich Corpora amylacea finden (Abb. 3b). Die Markscheiden zeigen schwerste Auftreibungen und Zerfallserscheinungen mit Abbau in Fettkörnchenzellen. Die übrige weiße Substanz erscheint erheblich aufgelockert, es finden sich reichlich Corpora amylacea, sowie sternförmige Gliaknötchen besonders in den Hintersträngen. Außerdem sieht man zahlreiche gemästete Gliazellen. Die Gefäße zeigen im ganzen Rückenmark-Querschnitt, besonders im Brustmarksbereich, schwere Wandveränderungen mit Homogenisierung der Wand, gelegentlich auch mit Proliferation der Gefäßwandzellen. Perivascular finden sich Plasmaaustritte eines mit Kresylviolett intensiv blau sich anfärbenden Plasmas.

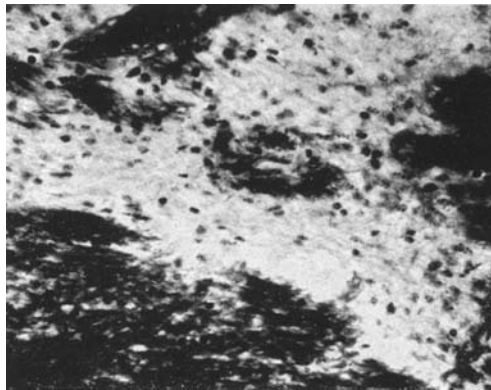


Abb. 3a. Entsprechender Herd aus dem Brustmark. Elastica-VAN GIESON, Celloidineinbettung. „Plasmatische Durchtränkung“ des Herdes mit Auseinanderdrängung der Markfasern und Aufreibungen. Reichlich Corpora amylac. im Ödemgebiet.

*Im Globus pallidus* besteht eine hochgradige Pseudokalkablagerung sowohl in den größeren Arterien wie in den Capillaren. Im *Putamen* fällt eine Erweiterung der perivascularären Räume und eine Zunahme der Bindegewebsfasern in der Adventitia auf.

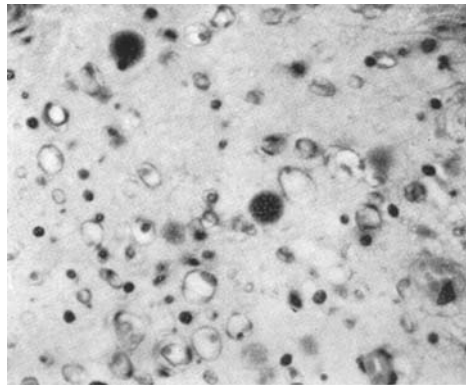


Abb. 3b. Fall I: Entmarkungsherd aus dem Kleinhirn. Heidenhain-Woelck Celloidin. Herdförmige Entmarkung mit zentralen erhaltenen Markinseln.

*Fall II.* (S. Nr. 3359 N. G.) Bei unserer zweiten Beobachtung handelt es sich um eine 38jährige Frau, die wegen Lähmungserscheinungen und Gefühlsstörungen an beiden Beinen das Krankenhaus aufsuchte. Ihre Erkrankung begann mit Magen-Darmbeschwerden, Durchfällen und allgemeiner Schwäche. 2 Jahre vor der Krankenhausbehandlung trat eine Amenorrhoe auf, sie bemerkte einen Haarausfall. Der Untersuchungsbefund ergab eine Myocardschädigung. Eine neurologische Untersuchung liegt von dieser Krankenhausaufnahme nicht vor. Im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes trat ein Ausschlag am Oberkörper und im Gesicht auf. Da die daraufhin vorgenommene Wassermannsche Reaktion positiv war, wurde

eine luische Genese des Ausschlages angenommen. Die Patientin erklärte jedoch, daß eine venerische Infektion nicht möglich sei. Es wurde eine Salvarsanbehandlung durchgeführt. Die Beschwerden der Patientin besserten sich daraufhin aber nicht. Sie hatte weiterhin Kopfschmerzen, nächtliche Durchfälle und zeigte eine allgemeine Schwäche. Nach 6 Wochen wurde sie gebessert entlassen. Ein halbes Jahr später suchte sie einen Nervenarzt wegen ihrer dauernden Kopfschmerzen auf. Dieser stellte eine Hypalgesie an den Unterschenkeln fest, der Gang war unsicher. Es bestand Harnverhaltung. Die Pupillen waren über mittelweit mit träger Licht- und Konvergenzreaktion. Leichter Exophthalmus. Eine Lumbalpunktion führte zu einer heftigen meningealen Reaktion mit Erbrechen. 5 Tage darauf trat zunehmende Benommenheit bis Bewußtlosigkeit ein. Die wegen Verdacht auf Hirntumor durchgeführte Ventrikelpunktion ergab keine Druckerhöhung.

Die Untersuchung des Lumballiquors ergab 5/3 Zellen, 4,1 Gesamteiweiß, 0,8 Globulin, 3,3 Albumin, Quotient 0,24. WaR im Liquor negativ. Mastix 4, 4, 4, 4, 3, 1. Bei Ventrikelpunktion wies die lumbale Liquorkontrolle einen Eiweißgehalt von 6,4 auf. Überweisung in die Nervenklinik.

*Neurologischer Befund:* Kopf frei beweglich, keine Nackensteifigkeit. Nervenaustrittspunkte frei. Pupillen weit, links weiter als rechts. LR beiderseits träge, bessere CR. Facialis nicht sicher seitendifferent, jedoch Verdacht auf Mundfacialischwäche rechts. Hypoglossusschwäche links. Übrige Hirnnerven ohne krankhaften Befund. Arme: grobe Kraft beiderseits schwach, rechts Spur weniger als links, Tonus rechts etwas mehr erhöht. Armeigenreflexe seitengleich schwach. Meyer beiderseits +, keine spastischen Zeichen. BDR re=li +. Beine grobe Kraft und Tonus beiderseits vermindert. PSR seitengleich auslösbar. ASR mittelstark, links Spur mehr als rechts. Bei einer früheren Untersuchung wurde Ausfall der Patellarsehnenreflexe und Ataxie beim Finger-Nasen-Versuch und Knie-Hacken-Versuch angegeben.

Bei der hirnpathologischen Untersuchung keine aphasischen, apraktischen oder agnostischen Störungen. Die psychisch experimentelle Untersuchung ergab keine Ausfälle. Laboratoriumsuntersuchungen: Urin geringe Spur Eiweiß, BSG 53/80 mm — 55/89 mm. Hämoglobin 65%, Erythrocyten 3,4 Millionen, WaR negativ. Blutcalcium 11,0, Blutzucker 83 mg%.

Befund bei der internistischen Untersuchung: EKG Myocardschaden. Galopprrhythmus des Herzens.

*Verlauf:* Anhalten der allgemeinen Schwäche, dauerndes Schlafen. Häufiges Erbrechen. Obstipation und Harnverhaltung. In der Folgezeit trat eine hochgradige Abmagerung ein, am Kinn entwickelte sich Bartwuchs. Die Muskulatur an den Extremitäten wurde atrophisch. Beim Aufrichten trat 4 Tage vor dem Tode ein plötzlicher Krampfanfall auf, wie ihn die Patientin schon einmal früher und am Tage vorher gehabt hatte, mit Kopf- und Augenbewegung nach links. Dabei krampfhafter Faustschluß links mehr als rechts. Während dem Anfall bestand eine Bewußtseinsstörung, danach war sie sofort wieder ansprechbar. *Die klinische Diagnose* schwankte zunächst zwischen Hirntumor und Lues cerebri, zuletzt wurde eine pluriglanduläre Störung angenommen. Gleichzeitig wurde eine chronische Cystopyelitis bei Blasenlähmung, eine Cholangitis und eine sekundäre Anämie diagnostiziert.

*Auszug aus dem Sektionsprotokoll:* Die weichen Häute über Konvexität und Basis des Gehirns zeigen eine leichte Trübung und eine etwas glasige Beschaffenheit. Über dem Rückenmark, besonders in Brust- und Halsmark ist die Arachnoidea deutlich verdickt und zeigt eine homogen glasige Umwandlung. Der Subarachnoidalraum ist erhalten, er enthält klaren Liquor. Die Sektion des formolfixierten Gehirns und Rückenmarks ergibt eine deutlich verminderte Konsistenz im tiefen Marklager beider Großhirnhemisphären. Im Mark des rechten Hinterhauptlappens

sieht man einen alten Stichkanal (Zustand nach Ventrikelpunktion). Das Ventrikelsystem ist nicht erweitert, das Ependym der Seitenventrikel, sowie des 3. und 4. Ventrikels zeigt körnige und plattenartige, durchscheinende flache Auflagerungen. Die Marksubstanz beider Kleinhirnhälften, besonders der rechten zeigen eine etwas verminderte Konsistenz. In den basalen Hirnarterien finden sich geringfügige weißlich-gelbliche beestartige Einlagerungen.

*Aus der Sektionsdiagnose:* Generalisierte Paramyloidose mit Beteiligung der weichen Häute des Gehirns und Rückenmarkes. Amyloidose des Herzens, besonders des rechten Ventrikels mit knötchenförmiger Amyloidose des Endocards. Hypertrophie und Dilatation beider Herzkammern. Akute Blähung der Lungen, Amyloid der Milz, Struma colloidosa nodosa, hochgradiges Schilddrüsenamyloid. Amyloid der Hypophyse, Nebennieren und Ovarien, zentrale Stauung und Atrophie der Leber. Status nach alter Schilddrüsenoperation und alter Appendektomie. Ausgedehnte peritoneale Verwachsungen im kleinen Becken. Hochgradige Kachexie und allgemeine Anämie. Dilatation der Harnblase und der Ureteren. Cystopyelitis purulenta, chronische Pyelonephritis mit multiplen kleinen Abscessen beider Nieren. Fünfmarmarksgroßer Decubitus über dem Kreuzbein. Bartwuchs am Kinn.

*Mikroskopische Untersuchung:* Die mikroskopische Untersuchung deckte außer der Amyloidose der im Sektionsprotokoll erwähnten Organe eine hochgradige Amyloidose des gesamten Gefäßsystems mit besonderem Befallensein der Venen, sowie des Fettgewebes, der Muskulatur, der Zunge und der Harnblasenwand, sowie der Vaginalschleimhaut auf. Die abgelagerten Substanzen zeigen die typischen färberischen Eigenschaften des Amyloid. Die Form der Ablagerungen ist knötchenartig wie bei den übrigen Fällen von Paramyloidose, nur bei den kleineren Gefäßen insbesondere Arterien ist die gesamte Gefäßwand betroffen. Außer der Ablagerung in die Gefäße findet sich in den Organen auch eine interstitielle Ablagerung besonders im Herzen und der Niere.

### 1. Die Amyloidose des Zentralnervensystems.

*Äußere Liquorräume. Arachnoidea und Pia:* Das Maschenwerk der Arachnoidea ist über dem gesamten Zentralnervensystem verdickt und homogen umgewandelt. Besonders deutlich tritt dies über den Furchen des Großhirns, den Zisternen und dem hinteren Umfang des Rückenmarkes in Erscheinung. Mit Kongorot färbt sich die homogene Substanz der Maschen intensiv rot an und zeigt nach der Kongorotfärbung eine deutliche Doppelbrechung im polarisierten Licht. Bei Elastika-van Gieson-Färbung sind die Fasern des Maschenwerkes nicht deutlich zu erkennen, an ihrer Stelle sieht man eine gelblich-bräunliche oder gelblich-rötliche ungleichmäßige Anfärbung. Besonders bei der Kongorotfärbung finden sich Einlagerungen kristallinischer Plaques in den Maschen des Netzwerkes (Abb. 4 a und b). Bei Silberimprägnation nach PERDRAU stellen sich reichlich verdickte reticuläre und auch kollagene Fasern mit ausgedehnter Netzbildung dar. Die Pia ist ebenfalls verdickt und von Amyloid durchsetzt. Besonders im Bereich der Zisternen überzieht sie, wie schon bei schwachen Vergrößerungen zu erkennen ist, als verbreitertes Band mit streifen- und knotenförmigen Verdickungen die Hirnrinde. Breite grobknotige und schollige Amyloidauf lagerungen bestehen über dem hinteren Umfang des Rückenmarkes (Abb. 5). Von der Pia aus



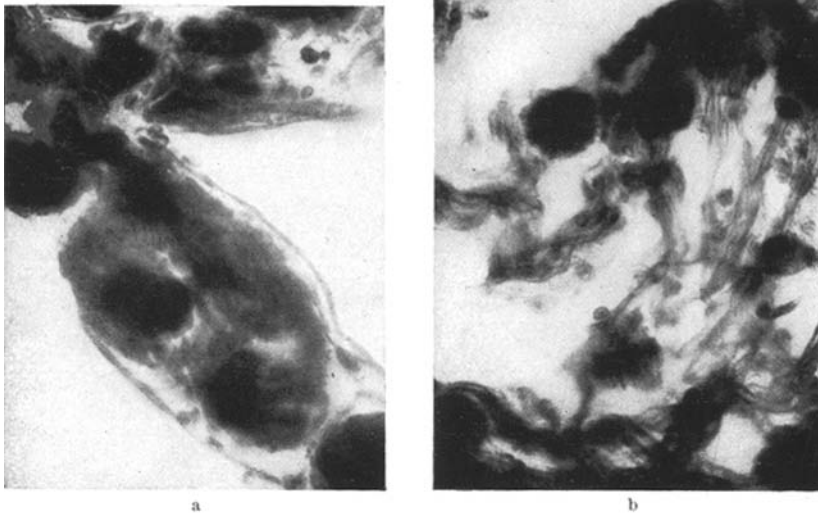


Abb. 4a. *Fall II*: Brustmark, Celloidin, Kongofärbung. Subarachnoidaler Balken mit knötchenförmiger Amyloideinlagerung, die beiderseits von einer dünnen subarachnoidalen Lamelle umschlossen ist.

Abb. 4b. *Fall II*: Subarachnoidales Maschenwerk der Fissura Sylvii. Kongorotfärbung, Celloidineinbettung. Entsprechende Amyloidose wie über dem Subarachnoidalraum des Rückenmarkes, nur mit deutlich sichtbaren freien kugelartigen krystallinen Amyloidabscheidungen in den Liquorraum.

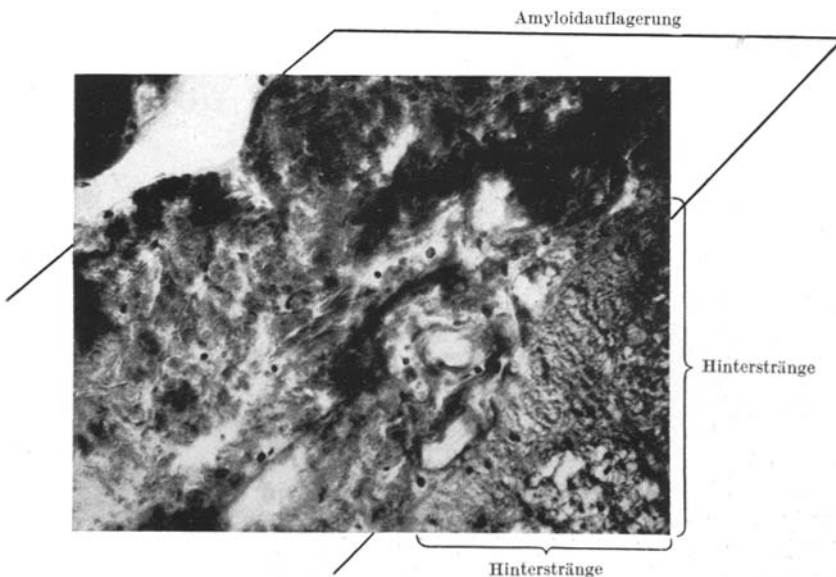


Abb. 5. *Fall II*: Brustmark, Kongorotfärbung, Celloidin. Breite, schollige Amyloidablagerung in und auf der Pia.

gehen knötchenförmige Einlagerungen der amyloiden Substanz in das Hirngewebe über, die sich hier in Form von Drusen abgelagert haben (Abb. 9 a). Die Drusen sind von verschiedener Größe und finden sich nur in der obersten Rindenschicht. Nach der Oberfläche zu sieht man größere knotenförmige Einlagerungen, während sie in der Tiefe völlig den senilen Plaques gleichen.

Sie zeigen ebenso wie diese eine Argentophilie wechselnden Grades und lassen oft Kern und Hof oder eine radiärgerichtete Struktur erkennen. Bei Färbungen mit Kresylviolett und Thionin ist eine wechselnde Anfärbung vom blassen bis zum intensiven Blau und manchmal eine leicht metachromatisch bläulich-rote Farbe zu sehen. Mit Sudan färben sie sich blaß-rötlich. Auch bei Färbung mit Kongorot zeigt sich eine verschiedene Intensität der Rotfärbung. Nach Behandlung mit LUGOLscher Lösung und Kongorotfärbung zeigen auch die drusenartigen Ablagerungen im Hirngewebe ein deutliches Polarisationskreuz.

*Die Blutgefäße* weisen im gesamten Bereich der Arachnoidea und Pia des Zentralnervensystems eine manchmal hochgradige amyloide Umwandlung ihrer Wand auf. Während bei den kleinen Arterien die gesamte Wand konzentrisch betroffen ist und bei NISSEL-Färbung homogen aussieht, sind die Ablagerungen an den größeren Arterien und Venen mehr sektorförmig angeordnet. Bei den größeren Gefäßen ist an vielen Stellen eine Ablagerung von der Adventitia her nachzuweisen. Diese Erscheinung ist nur im Bereich des Liquorraumes zu beobachten. Von der Adventitia aus dringt dann, wie aus den verschiedensten Stadien dieses Vorganges zu erkennen ist, das Amyloid durch die Media bis zur Intima vor. Die Muskelschicht ist bei den meisten Gefäßen, besonders im Rückenmarksbereich, nicht mehr zu erkennen. In dem von einer dünnen Adventitia- und Intimalamelle begrenzten Raum liegt die amyloide Substanz band- und knotenförmig eingelagert. In den kleinen pialen Arterien finden sich verschließende Thrombosen, die z. T. rekanalisiert sind. Zwischen der neuen Lichtung und der alten Intima liegt ein lockeres Füllgewebe, in dessen Maschen einzelne zellige Elemente, Lymphocyten und Histiocyten, eingelagert sind. Bei ELASTIKAVAN GIESON-Färbung erkennt man in den Maschen dieses Füllgewebes eine leicht bläuliche wolkige Substanz. Bei der Amyloidose der kleineren Gefäße ist offenbar der gleiche Vorgang der Amyloideinlagerung abgelaufen, wie er bei der allgemeinen Amyloidose bekannt ist. Besonders an ihren Durchtrittsstellen durch die Pia ist an den kleinen Gefäßzweigen ein Verhalten zu sehen, wie es SCHOLZ als drusige Entartung der Hirngefäße beschrieben hat. Das gleiche Verhalten zeigen auch subependymale Gefäße in der Marksubstanz, sowie die Gefäße der Neurohypophyse in ganz ausgesprochenem Maße. Die verbreiterte,

mit amyloider Substanz durchsetzte Adventitia besitzt eine radiär angeordnete Struktur und umgibt die ebenfalls amyloid umgewandelte Media wie ein Strahlenkranz. Weiterhin sieht man einen tropfenförmigen Austritt der amyloiden Substanz aus der Gefäßwand, sowohl in den Subarachnoidalraum als auch in das Hirngewebe und die Neurohypophyse (Abb. 6). Nach dem Durchtritt durch die Pia hört die amyloide Infiltration der Gefäßwand schon innerhalb der oberen Abschnitte der ersten Rindenschicht auf. Dies gilt jedoch nur für die Groß- und Kleinhirnrinde. Im Rückenmark, besonders wieder im Brustmarksbereich, setzt sich die amyloide Infiltration der Gefäße bis auf die feineren Verzweigungen innerhalb der Rückenmarksubstanz fort. Die Hirnrinde in Groß- und Kleinhirn ist, abgesehen von der ersten Schicht, frei von amyloider Infiltration. Die langen Markgefäße und besonders die tiefen Markvenen im periventriculären Gebiet zeigen jedoch wieder deutliche Amyloidablagerungen, wenn auch geringer, als die Gefäße in den weichen Häuten. Auch die amyloide Substanz in der Gefäßwand zeigt wieder die Doppelbrechung nach Behandlung mit LUGOLscher Lösung oder Kongorotfärbung.

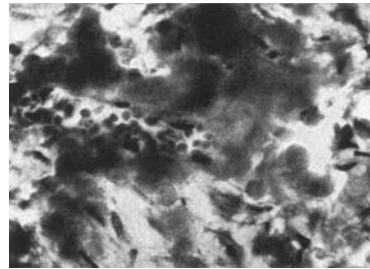


Abb. 6. Fall II: Neurohypophyse, Kongorotfärbung. Deutliche knötchenförmige Gefäßamyloidose mit perivaskulären kugeligem Ausfällungen im Gewebe.

*Innere Liquorräume:* Ein ganz ungewöhnlicher Befund ist die Amyloidablagerung im Bereich des Ventrikelsystems, wie wir sie in unserem Fall finden. Sie ist am stärksten in den Seitenventrikeln, und zwar besonders auf dem Septum pellucidum sowie in den Unter- und Hinterhörnern. Es finden sich sowohl flächenhafte Amyloidablagerungen auf den intakten Ependymzellen wie besonders subependymale knötchenförmige Einlagerungen (Abb. 7 und 8) und streifenförmige Amyloidablagerungen an ependymfreien, über das Niveau des Ependyms erhabenen Stellen.

Vom Ependym aus breiten sich wiederum, wie in der ersten Rindenschicht, die drusenartigen Amyloidablagerungen in dem umgebenden Markgewebe aus. Den stärksten Grad erreichen diese Ablagerungen im Septum pellucidum und im vorderen Balkenabschnitt. Hier sieht man sehr deutlich eine Auflockerung des Markgewebes um die einzelnen Ablagerungen.

Auffallend ist das Fehlen einer zelligen Reaktion um die abgelagerten Substanzen. Man sieht am Rande der Plaques oftmals langgezogene unregelmäßig geformte Zellkerne, die an Mikrogliazellen erinnern.

Bei den subependymalen Knötchen hat man den Eindruck, daß es sich um ortsständige regressiv veränderte Gliazellen handelt. Gelegentlich sieht man auch „gemästete“ Gliazellen in Umgebung der Plaques. Eine echte zellige Reaktion auf die abgelagerte Substanz konnten wir aber nicht nachweisen. Statt dessen findet sich eine diffuse, zellig-faserige Randgliose über der Groß- und Kleinhirnrinde, sowie eine

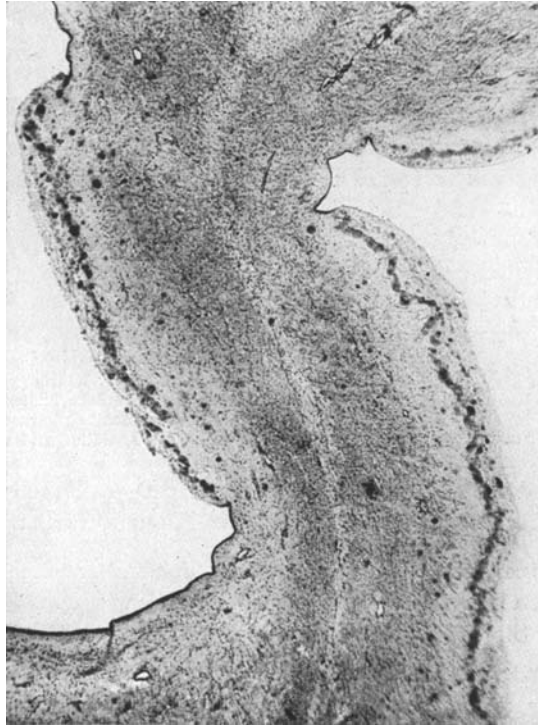


Abb. 7. Fall II: Septum pellucidum. Kongorotfärbung. Paraffinschnitt. Flächenhafte Ependymitis mit streifen- und knötchenförmigen Amyloideinlagerungen. Amyloidablagerungen im Parenchym des Septums in Form der senilen Plaques

diffuse subependymale Gliazell- und -faservermehrung. Die Randgliose ist am deutlichsten über dem Rückenmark und der Medulla oblongata.

*Plexus chorioideus:* Eine besonders hochgradige Amyloidose besteht auch in den Plexus chorioidei, in denen sich sowohl Ablagerungen in den Gefäßen wie im Interstitium nachweisen lassen. Hier bestehen auch ausgedehnte Verkalkungen, und zwar sowohl der normalerweise dort vorkommenden Psammomkörner als auch der amyloiden Substanz. Zwischen den nekrotischen und z. T. verkalkten Massen findet sich osteoides Gewebe mit Bildung von typischen zelligen Randsäumen, umgeben von jungem reticulärem Bindegewebe. Stellenweise sieht man

in diesem reticulären Gewebe Einlagerung von Plasmazellen, die bei der VAN GIESON-Färbung eine bräunliche Färbung des Plasmas zeigen. Ein eigenartiger Befund ist das Vorkommen von zusammenhängenden Zellverbänden in einzelnen Zotten, deren Zellen epithelialen Charakter besitzen. Im Plasma dieser Zellen finden sich körnige, mit Kresylviolett bläulich gefärbte Einschlüsse, ein Teil der Zellen zeigt bei Kongofärbung eine leicht positive Kongoreaktion. Zwischen den Zellen sieht man knetenförmige, unscharf begrenzte Amyloidablagerungen. Die Plexusepithelien enthalten zahlreiche Vacuolen, eine intrazelluläre Amyloidablagerung war aber nicht festzustellen. Im Plexus chorioideus des 4. Ventrikels finden sich innerhalb von homogener Substanz im Interstitium Inseln von typischem Knochenmarksgewebe.

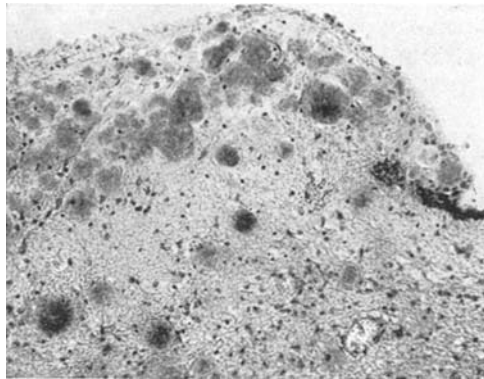


Abb. 8. Fall II: Ausschnitt aus Abb. 7. Vorwiegend knötchenförmige Amyloidablagerungen mit verschiedener Anfärbung durch Kongorot und deutlich kristallinischer Struktur. Die meisten der abgelagerten Substanzen sind doppelbrechend.

*Besondere topographische Lokalisationen der amyloiden Ablagerungen:*

Die Ausbreitung der Amyloidablagerung im Zentralnervensystem entspricht im wesentlichen der einer Meningo-Encephalitis vom basalen Typ, nur ist in diesem Falle auch die Konvexität, wenn auch in etwas geringerem Maße, beteiligt. Am Rückenmark ist der vielfach gekammerte dorsal gelegene Subarachnoidalraum in stärkerem Maße befallen als der ventrale. Hier liegen auch auf der Pia grobknotige und schollige Amyloidauflagerungen (Abb. 5). Eine besondere Prädispositionsstelle für die Amyloidablagerungen in das Nervengewebe von Rückenmark und der

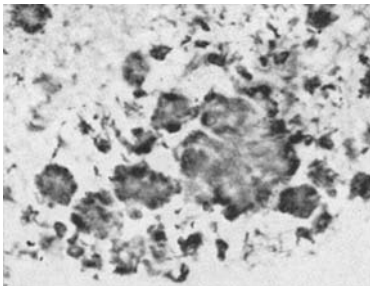


Abb. 9a. Fall III: Ammonshorn, Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY. Deutlicher „drusenartiger“ Charakter der abgelagerten Amyloidsubstanzen im Silberbild.

Medulla oblongata stellt die Durchtrittsstelle der dorsalen und ventralen Wurzeln von Hirn- und Spinalnerven dar, wobei wiederum eine stärkere Beteiligung der hinteren Wurzelnerven auffällt (Abb. 9b). Auf einem Querschnitt in Höhe einer hinteren Wurzeintrittsstelle des

Dorsalmarkes sieht man im BIELSCHOWSKY-Präparat gut erhaltene hintere Wurzelfasern, die nach ihrem Eintritt durch die amyloiden Plaques auseinandergedrängt werden. Diese drusenartigen Gebilde der Amyloidablagerungen unterscheiden sich in ihren färberischen Reaktionen deutlich von den hier auch vorkommenden Corpora amylacea. Das reichliche Vorkommen von Corpora amylacea, besonders in den Randgebieten der basalen Zisternen, ist bemerkenswert. Sie

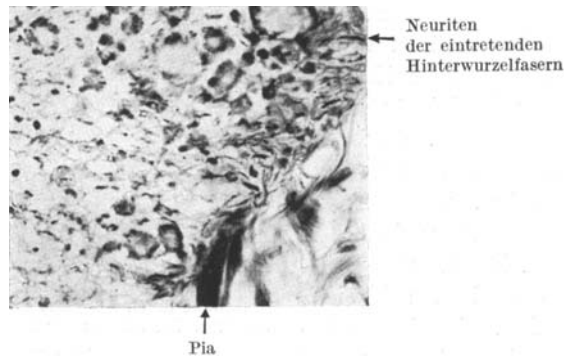


Abb. 9b. *Fall II*: Rückenmark. Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY. Eintrittsstelle einer hinteren Wurzel mit erheblicher Ablagerung amyloider Substanzen von drusenartigem Aussehen.

schließen sich regelmäßig an die Zone der Amyloidablagerung an und unterscheiden sich vom Amyloid sowohl durch ihren kleineren Umfang, ihre scharf begrenzten Konturen als auch ihre andersartige färberische Reaktion. Sie geben im polarisierten Licht keine Doppelbrechung.

## 2. Die Rinden- und Markveränderungen.

An der Hirnrinde kann in unserem zweiten Fall der gleiche Befund wie bei der vorhergehenden Beobachtung erhoben werden, das Vorkommen kleiner Erweichungsherde entsprechend denen bei der granulären Atrophie. Sie sind jedoch nicht wie bei dieser auf einen bestimmten Sektor des Gehirns an der Grenze der Versorgungsgebiete der Hirnarterien beschränkt, sondern finden sich verstreut und entsprechend der diffusen Beteiligung der Hirnhäute und Gefäße in verschiedenen Hirnabschnitten. Sie zeigen, bezeichnend für die kleinen Herde, eine Substitution durch glöse Vernarbung und eine sehr deutliche Ödemzone. Entsprechende Herde sind auch im Mittelhirn und in der Brücke nachzuweisen. Neben diesen älteren Erweichungsherdchen finden sich auch frischere ischämische Veränderungen an den Nervenzellen. Zahlreiche Nervenzellen zeigen das Bild einer „Inkrustation der Golginetze“ sowie weitere Formen der ischämischen Zellveränderung NISSLS.

Außerdem sieht man einfache Schrumpfung und völlige, meist herdförmig betonte Nervenzellausfälle. Auffallend ist eine immer wiederkehrende hochgradige vacuolige Umwandlung der Nervenzellen. Stellenweise hat man den Eindruck, als ob diese Vacuolen eiweißartige Substanzen enthalten, die sich bei der NISSL-Färbung mehr oder weniger stark blau anfärben. Im Nucleus paraventricularis finden sich sehr deutliche homogene, bläulich gefärbte Zelleinschlüsse. In den Tuber-

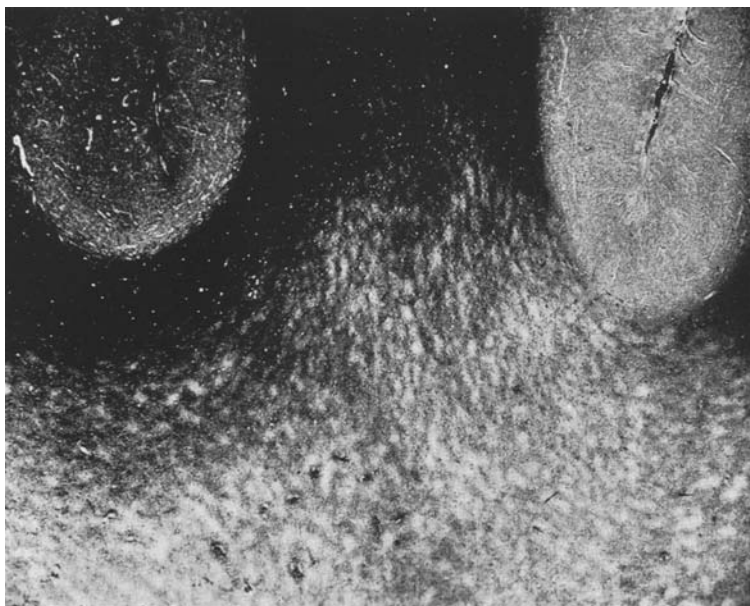


Abb. 10. *Fall II*: Ausschnitt aus dem Entmarkungsherd im Occipitallappen. Ausgesprochen fleckförmiger Typ der Entmarkung. Hier an einer Stelle Übergreifen auf die U-Fasern.

kernen besteht eine herdförmige Gliazellwucherung in einem stark wabig aufgelockerten Grundgewebe. Die Rindenveränderungen zeigen keine besondere Prädilektionsstelle, sie sind lediglich in Stirn- und Scheitellappen etwas betonter.

Am auffallendsten sind jedoch schon bei Betrachtung mit bloßem Auge die Veränderungen der Marksubstanz bei der Markscheidenfärbung. Im Groß- und Kleinhirn finden sich diffuse Aufhellungen, die im Großhirn die tiefe Marksubstanz und im Kleinhirn die rechte Kleinhirnhälfte bevorzugen. Die Herde erstrecken sich gelegentlich auch auf die Windungstäler im Großhirn und auf den Nucleus dentatus im Kleinhirn. Im allgemeinen sind aber im Großhirn die U-Fasern verschont. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man im Herdgebiet eine fleckige Entmarkung (Abb. 10). Im Hinterhauptslappen nimmt diese einen mehr

diffusen Charakter an, es sind aber immer noch Inseln markhaltiger Fasern erhalten, die z. T. eine deutliche perivaskuläre Anordnung zeigen. In den entmarkten Bezirken sieht man auch noch erhaltene Markfasern, aber mit schweren regressiven Veränderungen. Die Fasern sind hochgradig aufgetrieben, bilden kugelartige Körbe und zeigen Zerfall in Markbrocken. Abbauerscheinungen in Form von Fettkörnchenzellen sind nicht nachzuweisen. Die Achsenzyylinder sind in diesen Bezirken sehr viel besser erhalten als die Markscheiden. Das Stirnhirnmark scheint bei makroskopischer Betrachtung verschont zu sein. Mikroskopisch lassen sich aber auch hier kleine perivaskuläre Lichtungsbezirke mit angedeuteter Randwallbildung gewucherter Gliazellen erkennen. Gerade im Stirnhirn sind aber an den Blutgefäßen besonders deutlich Plasmaaustritte in das umgebende Gewebe zu sehen. Die Blutgefäße in den stärker betroffenen Gebieten zeigen keine derartigen Plasmaaustritte, ihre Wand ist jedoch homogenisiert und ihre Zellkerne sind nicht mehr zu erkennen. Die Gliazellen in der Marksubstanz sind im Stirnhirnbereich deutlich vermehrt, besonders die Makrogliazellen. Es finden sich auch gemästete Gliazellen und nackte Gliakerne. Im Parietal- und Occipitallappen sind sie jedoch deutlich an Zahl vermindert. Die Entmarkungsherde gehen ohne scharfe Grenze auf die Umgebung über, in ihrer Randzone sieht man lediglich eine deutliche Erweiterung der Capillaren, in denen bei Kresylfärbung zahlreiche intensiv blau gefärbte homogene Konkreme zu sehen sind. An den Stellen, an denen der Prozeß auf die Windungstäler übergreift, sind die Nervenzellen zwar erhalten, zeigen aber eine deutlich verminderte Färbbarkeit. Eine Begrenzung auf irgendwelche Gefäßversorgungsgebiete ist nicht zu erkennen. Der Prozeß greift auch auf das Putamen über. Im Globus pallidus finden sich ausgedehnte Capillarverkalkungen und ebenso wie im Putamen perivaskuläre Gewebssauflockerungen mit angedeuteter Wallbildung von Gliazellen. Die gleichen Entmarkungen wie im Großhirn finden sich auch im Kleinhirnmark, wenn auch in etwas geringerem Grade. Die Nervenzellen des Nucleus dentatus, die in dem Entmarkungsherd liegen, besitzen ebenfalls eine verminderte Färbbarkeit. In der Kleinhirnrinde sind zahlreiche Purkinjezellen ausgefallen mit Wucherung der BERGMANNschen Gliazellen. Die noch vorhandenen zeigen schwere regressiven Veränderungen. Die Grenze zwischen Molekular- und Körnerschicht ist häufig erheblich verbreitert, ohne daß hier sichere Plasmaaustritte vorhanden sind.

Im Rückenmark sieht man eine deutliche Entmarkung der Hinterstränge. Im ventralen Hinterstrangsareal des Halsmarkes ist die Entmarkung der Hinterstränge am stärksten betont. Außerdem besteht eine Lichtung der Randzone über dem gesamten Rückenmark. Darüber hinaus finden sich disseminierte kleine Nekroseherde mit zahlreichen



Fettkörnchenzellen, in deren Umgebung kugelartige Plasmaaustritte vorkommen. Außer diesen kleinen Erweichungsherdchen trifft man aber noch disseminierte Lückenherdbildungen mit Gliazellwucherungen besonders im Hinterstrangbereich an. Über dem ganzen Rückenmarksquerschnitt zeigen die Gliazellen proliferative Erscheinungen mit Bildung amöboider Formen. Daneben kommen auch sternförmige Gliaherdchen aus Mikrogliazellen vor. Die motorischen Vorderhornzellen zeigen häufig das Bild der primären Reizung oder der einfachen Schrumpfung. An anderen Vorderhornzellen, deren Umfang wohl erhalten ist, zeigen die NISSL-Schollen eine unregelmäßige Anordnung. Der Zelleib ist im NISSL-Präparat von dunklen, homogen gefärbten Körnern ausgefüllt, während der Zellkern häufig nicht mehr zu erkennen ist. Einzelne Zellen enthalten auch Vacuolen und homogene Zelleinschlüsse mit bläulicher Anfärbung, und zwar besonders im Seitenhorn.

### 3. Peripheres Nervensystem.

Die Nervenwurzeln zeigen schon innerhalb des Duralsackes z. T. erhebliche knötchenförmige Amyloidablagerungen, die sich nach Durchtritt durch die Dura noch verstärken. Die stärksten Amyloidablagerungen im peripheren Nervensystem finden sich in den Spinalganglien, in denen jede Ganglienzelle von einem Amyloidmantel umgeben ist. Die Spinalganglienzellen sind z. T. schwer regressiv verändert mit Vacuolisierung oder Schrumpfung des Zelleibes und völligem Untergang. Die Zahl der zugrunde gegangenen Nervenzellen ist aber in Anbetracht der hochgradigen amyloiden Infiltration auffallend gering. Die markhaltigen Nervenfasern der Wurzelnerven wie der übrigen peripheren Nerven weisen im Gebiet der Amyloidablagerung Zerfallerscheinungen auf, die mit Auftreibungen einzelner Fasern beginnen. Stärkere Erscheinungen eines Fettabbaues waren nicht zu sehen. Besonders hervorzuheben ist die besondere Beteiligung des peripheren vegetativen Nervensystems. Sowohl die vegetativen Ganglien wie die vegetativen Nerven in allen Organen zeigten schwerste Gefäß- und interstitielle Amyloidose.

### 4. Innersekretorische Organe.

*Hypophyse:* Der Hypophysenvorderlappen ist stärker an der Amyloidablagerung beteiligt als der Hinterlappen. Die Ablagerung findet sich im V.L. in Form einer Gefäßamyloidose und einer erheblichen interstitiellen Gefäßamyloidablagerung. Im Hinterlappen ist dagegen das Gewebe stellenweise völlig frei von Amyloid, und nur einzelne Gefäße zeigen eine knötchenförmige Amyloidablagerung. An diesen finden sich in ausgesprochenem Maße die drusigen Entartungen der Gefäße mit den gleichen drusenartigen interstitiellen Ablagerungen wie in der ersten Rindenschicht und unter dem Ependym.

*Nebenniere:* Hier ist eine hochgradige Amyloidablagerung in den Gefäßen und im Interstitium nur in der Rindenschicht erkennbar.

*Ovarium:* Hochgradige interstitielle und Gefäßamyloidose mit schwerster Atrophie des Parenchyms. Außerdem sieht man ausgeprägte knotige Amyloidablagerungen.

Fassen wir die histologischen Befunde zusammen, so ergibt sich außer den bereits im Sektionsprotokoll erwähnten Veränderungen eine ungewöhnlich hochgradige Amyloidose des Zentralnervensystems mit Ablagerung in die Hirnsubstanz von den äußeren und inneren Liquorräumen aus. Als Folgeerscheinung am Nervengewebe finden sich Rinden- und Markveränderungen. In der Rinde bestehen sie in herdförmigen kleinen Erweichungen, während im Mark eine diffuse Entmarkung vom axialen Typ in Scheitel- und Hinterhauptslappen, sowie im Kleinhirnmark auffällt. In der Rinde bestehen außerdem weit verbreitete ischämische Nervenzellveränderungen. Das periphere vegetative Nervensystem und die innersekretorischen Organe sind durch die Amyloidablagerung hochgradig betroffen.

## II. Epikrise der klinisch-anatomischen Befunde.

Bis heute sind etwa 50 Fälle von Paramyloidose in der Weltliteratur bekannt geworden (HARTNEY, BIEDERMANN, BLUMBERG und LEEDHAM 1949). Das klinische Bild der Paramyloidose kann nach MICHELSON und LYNCH, NAVASQUEZ und TREBLE schon so charakteristisch sein, daß eine klinische Diagnose zu stellen ist. Die ersten Erscheinungen sind allerdings uncharakteristisch, aber die besondere Konstellation eigenartiger Symptome tritt doch in fast allen Fällen auf. So beginnt die Erkrankung meist mit Schwäche in den Beinen und eventuell auch Sensibilitätsstörungen, später beherrscht eine hochgradige allgemeine Schwäche das Zustandsbild. Störungen der Sexualfunktion treten mit großer Regelmäßigkeit auf (NAVASQUEZ und TREBLE, MICHELSON und LYNCH). Auch in unseren beiden Fällen wurden sie beobachtet und beruhten auf einer Amyloidose der Hoden bzw. Ovarien sowie wahrscheinlich auch der übergeordneten nervösen Zentren und Bahnen in unserem zweiten Fall. Das Auftreten von Magen- und Darmerscheinungen, besonders anfallsartiger und vor allem nächtlicher Durchfälle wurde wiederholt beschrieben. Sie sind eine selten fehlende Begleiterscheinung und durch eine Amyloidose des Darmkanals bedingt. Fast regelmäßig wird auch eine Makroglossie gefunden, die in unseren beiden Fällen zwar klinisch nicht nachweisbar war, anatomisch fand sich aber eine beträchtliche Amyloidablagerung in der Zunge. Die beobachtete Hypoglossusschwäche ist vielleicht auf eine periphere Amyloidose des

Hypoglossus zurückzuführen. Als nächstes wichtiges Symptom treten in der Mehrzahl der Fälle Störungen der Herztätigkeit auf infolge leichter oder schwerer Myocardschädigungen durch die Amyloidose des Myocard. In unserem ersten Fall bestand sogar ein Herzblock. Sehr häufig werden auch Hauterscheinungen beschrieben und zahlreiche Fälle von Paramyloidose sind von dermatologischer Seite als systematisierte Hautamyloidose beschrieben. Andere werden als Lichenamyloidosis oder Amyloidosis cutis circumscripta beschrieben. Oft kommt es auch zum Auftreten einer Purpura als Folge von Ekchymosen oder subepithelialen Blutungen. Vermutlich hat bei unserem zweiten Fall eine derartige Hautveränderung vorgelegen und zu der Diagnose Lues veranlaßt. Die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit in unserem 2. Fall könnte auf eine erhöhte Globulinvermehrung im Blute zurückgeführt werden. Sie ist bekanntlich auch bei Myelomen hochgradig erhöht. Neurologische und psychische Veränderungen gehören offenbar zu den Seltenheiten. Als regelmäßigster Befund scheinen Störungen der Augenbewegung und Pupillenstörungen vorzukommen. Letztere werden dann oft fälschlich für das Zeichen einer Hirnlues gehalten, sind aber durch Amyloidablagerungen in den Augenmuskeln und im Oculomotorius und seinen Verzweigungen bedingt<sup>1</sup>. Die neurologischen Symptome unserer beiden Fälle, Sensibilitätsstörungen und Muskelatrophien, finden durch die Beteiligung des peripheren Nervensystems an der Amyloidinfiltration eine hinreichende Aufklärung. Die Kopfschmerzen, sowie die hochgradige meningeale Reaktion nach Lumbalpunktion sind bei der hochgradigen Amyloidose der weichen Häute über dem gesamten Zentralnervensystem verständlich. Die Entmarkung der Hinterstränge findet ihren klinischen Ausdruck im Fehlen der Berührungsempfindung an den Extremitäten und Ataxie. Auffallend ist in unserem 2. Fall eine gewisse Diskrepanz zwischen den deutlichen Befunden in der Marksubstanz von Groß- und Kleinhirn und den geringeren klinischen Erscheinungen. Dies wird nur dadurch verständlich, daß die vorwiegende Beteiligung der Marksubstanz den Hinterhauptslappen betraf und die Veränderungen vermutlich nicht lange vor dem Tode zustande gekommen sind. Außerdem waren in den entmarkten Bezirken besonders des Parietallappens immer noch reichlich Markfasern erhalten, zudem war die Schädigung der Markscheiden stärker als die der Achsenzyylinder. Die stärkeren psychischen Erscheinungen in unserem ersten Fall waren durch die ausgedehnteren Rindenherde sowie den erheblichen Markschwund mit Hydrocephalus internus bedingt. Die pluriglanduläre Insuffizienz findet in der hochgradigen Amyloidose der innersekretorischen Organe ihre anatomische Entsprechung.

<sup>1</sup> Die Augenbefunde dieser beiden Fälle werden von Herrn Dr. KÜPPERS (Univ. Augenklinik Ffm.) gesondert dargestellt.

### III. Besprechung der anatomischen Befunde.

#### Das Zentralnervensystem bei generalisierter Paramyloidose.

##### 1. Die Rinden- und Markveränderungen.

Im Anschluß an die Besprechung des klinisch-anatomischen Bildes sollen zunächst die Veränderungen an Mark und Rinde in ihrer Pathogenese kurz erörtert werden, da sie die Grundlage für die neurologischen und psychischen Symptome bieten. Das Bild der granulären Atrophie der Hirnrinde, das bei unserem Fall G. R. erstmalig in Zusammenhang mit einer Amyloidose der Hirngefäße beschrieben wurde, zeigte in beiden Fällen eine ganz verschiedene Lokalisation. Während diese im 1. Fall sich auf das sektorförmige Gebiet an der Grenze der Versorgungsgebiete der Hirnarterien beschränkte, in dem sich auch größere Erweichungsherde fanden, war die granuläre Atrophie trotz der ungleich viel stärkeren Amyloidose im 2. Fall viel geringer und vor allem nicht auf dieses Prädispositionsgebiet der Winiwarter-Bürgerschen Krankheit des Gehirns (SPATZ-LINDENBERG) beschränkt. Die Unterschiede der Lokalisation sind bedingt durch die entsprechende sektorförmige Lokalisation der Amyloidablagerung in den Endabschnitten der Gefäße im 1. Fall. Im 2. Fall stand dagegen eine diffus ausgebreitete Gefäßamyloidose im Vordergrund. Die Unterschiede in der Quantität der Gewebsschädigung, Größe und Zahl der Herde, müssen aber noch auf andere Faktoren als die lokale Amyloidose der Hirngefäße zurückgeführt werden. Das Vorliegen eines Herzblockes mit ausgeprägten peripheren Kreislaufstörungen ist für die stärkere Gewebsschädigung in unserem ersten Fall verantwortlich zu machen, bei dem es trotz dem Fehlen organischer Gefäßverschlüsse zur Ausbildung von Nekrosen kam. Für die Genese der Markveränderung hatten wir schon in unserer vorausgegangenen Arbeit angenommen, daß gleichzeitig noch andere Faktoren mitspielen, nämlich eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände für Eiweißsubstanzen, wodurch die Ernährung des Parenchyms weiter erschwert wird. In unserem zweiten Fall entsprachen die Rindenherdchen organischen Gefäßverschlüssen durch frischere oder ältere Thromben, wie sie in der gleichen Weise bei der Winiwarter-Bürgerschen Krankheit vorkommen. Auch das Auftreten eines Füllgewebes wird dabei beobachtet. Nur liegt den beiden Gefäßerkrankungen eine ganz verschiedene Ursache zugrunde. Die diffusen ischämischen Nervenzellveränderungen der Rinde sind eine Folge der sehr ausgebreiteten Gefäßveränderungen.

Die *Markveränderungen* bestehen in herdförmigen und diffusen Entmarkungsvorgängen. Während einzelne der herdförmigen Markscheidenausfälle zweifellos auf die gleiche Ursache wie die Rindenherdchen zurückzuführen sind — sie zeigen völligen Markscheidenausfall und reparatorische Gliawucherungen —, müssen für die Genese anderer

herdförmiger und besonders der diffusen Entmarkungen noch andere Ursachen angenommen werden.

Die diffusen Entmarkungen im tiefen Marklager der Hemisphären und im Kleinhirn erinnern im histologischen Bilde am ehesten an die von GRINKER (1925) bei Kohlenoxydvergiftung beschriebene „Myelopathie“. HALLERVORDEN (1939) hält diese Form des Markabbaues für die Folge eines Hirnödems. H. JACOB (1940) beschrieb Markveränderungen bei Hirnödem, die er als „diffuse Ödemnekrose“ bezeichnete und auf Grund gewisser Unterschiede im histologischen Bild von der Kohlenoxyd-Myelopathie abtrennen möchte, für die er eine direkte toxische Einwirkung auf das Mark und seine gliösen Bestandteile annimmt.

Bei unseren Fällen liegt nun, wie aus den histologischen Bildern wohl eindeutig hervorgeht, dem Markabbau eine ödematöse und plasmatische Durchtränkung des Gewebes zugrunde. Die Ähnlichkeit bzw. Gleichheit der morphologischen Veränderungen sowohl mit denen bei der Ödemnekrose wie denen bei der Kohlenoxydmyelopathie scheint uns für eine Verwandtschaft in der Pathogenese von Markveränderungen bei der Amyloidose, der Ödemnekrose und der Kohlenoxydmyelopathie zu sprechen. Die histopathologischen Veränderungen der vorliegenden Beobachtungen und die systematischen Untersuchungen von SCHOLZ ermöglichen es uns, den zu Entmarkung führenden Vorgang in unseren Fällen auf zwei Hauptfaktoren zurückzuführen, nämlich die Hypoxämie und die plasmatische Durchtränkung. Nach den Untersuchungen von SPATZ (1939) und H. JACOB (1941) zeigt die bei rein hämodynamischen Störungen (Gefäßverschlüsse) vorkommende Entmarkung ein anderes Bild. Eigene Untersuchungen bei Gehirnfettembolie des Menschen ergaben andererseits, daß in Rinde und Mark verschiedenartige Bilder durch die gleiche Ursache hervorgerufen werden können (Verschlüsse von Capillaren und Arteriolen). Die Entmarkungen bei der Gehirnfettembolie zeigen aber auch ein anderes histologisches Bild als die bei der Amyloidose. Sieht man von den Ringblutungen ab, so ist als regelmäßigster Befund im Mark ein herdförmiger Status spongiosus nachzuweisen zum Teil mit deutlichen Achsenzyklinderauftreibungen. Neben der reinen Hyp- oder Anoxämie spielen die Fibrin- und Plasmaaustritte besonders im Mark für die Genese dieses histologischen Bildes eine Rolle. Für das Zustandekommen der disseminierten und diffusen Entmarkungs-herde bei der Amyloidose ist die ödematöse und plasmatische Durchtränkung der Marksubstanz von noch größerer Bedeutung. Die Unterschiede im histologischen Bilde der diffusen Entmarkungen bei unseren beiden Fällen möchten wir auf die im Einzelfalle sich verschiednen kombinierenden Hauptfaktoren (Kreislaufstörung und Dysorie) mit ihrer verschiedenen Auswirkung im Gewebe erklären. So standen die Kreislaufstörungen in unserem ersten Fall im Vordergrund und führten an den

Grenzen der Versorgungsgebiete der Hirnarterien zu umschriebeneren diffusen Entmarkungen. Nur an diesen Stellen bestand die Amyloidose der Gefäßwände. Bei unserem zweiten Fall überwogen die dysorischen Störungen mit Austritt serumeigener und serumfremder (paramyloider) Eiweißkörper in das Hirngewebe. Dieser Tatsache entsprach die mehr ausgebreitete diffuse Entmarkung. Die Gefäßamyloidose war hierbei diffus entlang den inneren und äußeren Liquorräumen ausgedehnt. Auf die Frage nach dem Grunde für die verschiedene Lokalisation der erhöhten Gefäßpermeabilität soll an anderer Stelle eingegangen werden. Die Schrankenstörung selbst kann, wie SCHOLZ betont, sicher auf sehr verschiedenem Weg bewirkt werden.

## 2. Die Amyloidose des Zentralnervensystems.

Im Rahmen dieser Arbeit wollen wir uns darauf beschränken, speziell die Genese der Gehirn- und Rückenmarksbeteiligung an der Amyloidablagerung ausführlich zu besprechen und nur kurz einige von zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre über die allgemeine Pathologie der Amyloidose heranzuziehen, soweit sie für unsere Fragestellungen von Interesse sind.

*Allgemeinpathologische Betrachtungen:* Als wesentliche Änderung in der Amyloidoselehre hat die Auffassung der Amyloidose als Paraproteinose sich mehr und mehr durchgesetzt. Obwohl durch die Arbeiten von APITZ und BRASS der Zusammenhang zwischen Plasmocytomen und Paraproteinbildung und Paramyloidose für diesen Spezialfall in der kausalen Genese des Amyloids weiter geführt haben, sind doch noch manche Fragen über die Bildung des Amyloids und seine Ablagerung ungeklärt. Für die Frage nach Ursache der so ganz verschiedenen Lokalisation der Amyloidablagerung in den einzelnen Fällen sind die Untersuchungen von TERBRÜGGEN von Interesse, der je nach der Art der Milzbeteiligung einen Sagomilztyp von einem Schinkenmilztyp der Amyloidose unterscheidet. Der Schinkenmilztyp zeigt gewisse Übereinstimmungen mit der Form der Ablagerungen bei Paramyloidose, und es ist bemerkenswert, daß auch in unserem 2. Fall eine Milzbeteiligung gleichen Typs vorlag. Dieser Typ soll für mehr chronisch verlaufende Grundleiden charakteristisch sein, während der Sagomilztyp mit starker Leberbeteiligung bei reichlicher und rascher Eiweißresorption mit antigener Wirkung auftreten soll. LETTERER erscheint die Antigen-Antikörpertheorie noch nicht hinfällig, und er wendet sie auch auf die Erklärung beider Typen an. Danach soll bei dem Schinkenmilztyp, der uns in diesem Zusammenhang interessiert, ein Überschuß von Antikörpern vorliegen, der mit der Grundkrankheit von langer Dauer übereinstimmen würde.

Von den Untersuchungen über die Zusammensetzung und Struktur des Amyloid sind diejenigen von HASS und SCHULZ zu erwähnen, die 3 Amyloidsubstanzen isoliert haben, von denen eine einfach brechend,

eine doppelbrechend und eine 3. mit Kongorot färbbar und in alkalischer Lösung schwer lösbar ist. ROMHÁNYI nimmt auf Grund seiner soeben erschienenen Arbeit an, daß das mikroskopisch homogen erscheinende Amyloid eine geordnete submikroskopische Micellarstruktur besitzt, die einem parakrystallinisch ausgefallten Eiweißkörper entspricht. Die Amyloidmicellen sind nach seinen Untersuchungen parallel ihrer Längsrichtung abgelagert, sie lagern sich in konzentrischen Schichten und tangential mit ihrer Längsrichtung in den Capillarwänden ab. Die Orientierungsrichtung wechselt entsprechend den vorhandenen Strukturelementen (Reticulumfasern, Capillaren), die richtunggebend bei der krystallinischen Ausfällung des Amyloids wirken. Diese Untersuchungen bestätigen die Vorstellungen von RÄNDERATH über die Morphogenese der Amyloidose als einer Ausfällung serumfremder Proteine.

In der Neuropathologie sind die optischen Eigenschaften der amyloiden Substanz, ihre Doppelbrechung und ihre krystallinische Struktur schon länger beobachtet, aber nicht allgemein bekannt. DIVRY hat erstmals 1927 die amyloide Natur der senilen Plaques im Gehirn nachgewiesen und diese Beobachtungen in mehreren Arbeiten erweitert und ergänzt. SCHOLZ stellte übrigens bei seinen Untersuchungen über die drusige Entartung der Hirngefäße bei Vergleichsuntersuchungen am Nierenamyloid eine angedeutete krystallinische Struktur fest.

Wenn wir im Anschluß an die Erwähnung einiger der neueren Arbeiten aus der allgemeinen Pathologie kurz auf die allgemeinen Befunde unseres Falles eingehen, so ist zunächst festzustellen, daß eine der üblichen Grundkrankheiten für eine Amyloidose auch hier nicht vorgelegen hat. Die Ursache für die Eiweißstoffwechselstörung ist vermutlich auch nicht in einem Plasmocytom zu suchen, da kein solches nachgewiesen wurde und auch in dem langen Krankheitsverlauf klinisch nie in Erscheinung trat. Mit Sicherheit kann ein solches allerdings nicht ausgeschlossen werden, da eine systematische Untersuchung des Knochenystems nicht vorgenommen wurde. Die Knochenmarksuntersuchung<sup>1</sup> von 3 verschiedenen Stückchen ergab nur eine leichte Vermehrung von Plasmazellen. Außerdem fanden sich neben myeloischen Zellen aller Reifungsstufen kleine rundkernige Zellen, die am ehesten als lymphoide Reticulumzellen anzusprechen sind und einige Mastzellen. Diese Befunde sowie das Vorkommen von kleinen Knochenmarksinseln in dem Plexus chorioideus und jungen reticulären Gewebes in Plexus und Perineurium von Wurzelnerven in Umgebung der Amyloidablagerungen sind am ehesten als reaktive Erscheinungen zu deuten.

*Die Lokalisation der Amyloidablagerungen im Zentralnervensystem:* Was die Lokalisation der Amyloidablagerungen angeht, so konnten wir in unserem I. Fall den Kreislaufverhältnissen einen ortsbestimmenden

<sup>1</sup> Herrn Prof. BRASS danke ich für die liebenswürdige Durchsicht und Begutachtung der Knochenmark-, Leber- und Milzschnitte.

Faktor beimessen. Hierfür sprach die Beteiligung vorwiegend des venösen Systems und der Endabschnitte der Hirnarterien. Wie eine soeben erschienene Arbeit von HÄRTTER zeigt, scheint sich diese Auffassung auch bei der allgemeinen Amyloidose bezüglich des Leberamyloids bei Insuffizienz des rechten Herzens zu bestätigen. In unserem 2. Fall sehen wir wieder eine Prädilektion nach Gefäßgebieten im Gehirn, wenn auch in anderer Weise. Befallen sind hier die Gefäße der Plexus und Meningen, letztere besonders in den basalen Abschnitten, während die Rindengefäße bis auf die Gefäßzweige in dem obersten Teil der 1. Schicht völlig verschont sind. Die Markgefäße sind dann wieder, wenn auch in geringerem Grade befallen. Diese Ausbreitungsart entspricht einem der von SPATZ für die Encephalitis aufgestellten Typen, dem der Meningoencephalitis vom vorwiegend basalen Typ. Noch größer ist aber die Übereinstimmung mit einem erst in den letzten Jahren bekannt gewordenen Encephalitistyp, der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis (VAN BOGAERT). Eigene Untersuchungen an 10 Fällen vom Typ der Meningo-Leukoencephalitis zeigten die gleiche Lokalisation der entzündlichen Veränderungen wie die der Amyloidablagerung in unserem Fall. Die diffuse Entmarkung der tiefen Marklager des Großhirns ist völlig übereinstimmend, nur überwiegt bei der Leukoencephalitis in manchen Fällen eine faserige Gliose im Mark.

Die Lokalisation der Amyloidablagerungen in der Randzone des Rückenmarkes und der Wurzeintrittszone, besonders der hinteren Wurzeln sind unseres Erachtens für die Lichtung der Randzone und die Degeneration der Hinterstränge verantwortlich zu machen. Hierbei liegt es nahe, andere Hinterstrangsdegenerationen vergleichend zu betrachten, insbesondere die bei der Tabes. Eine Diskussion hierüber würde aber den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, und so wollen wir uns auf die Feststellung beschränken, daß in unserem Falle morphologisch nachweisbare Spuren des pathologischen Vorganges im Gewebe zurückgeblieben sind, der sich möglicherweise in gleicher Form auch bei anderen entzündlichen oder degenerativen Erkrankungen abspielt, ohne derartige „Spuren“ zu hinterlassen. Die stärker betonte Entmarkung im ventralen Gebiet der Hinterstränge ist durch eine Wurzelschädigung nicht zu erklären. Die besondere Vulnerabilität dieser Region ist aber bei Kreislaufstörungen und auch bei toxischen Schädigungen z. B. der Sulfonamidschädigung (Fall SCHUBERT und SANTO) bereits bekannt. In unserem Falle kommt für ihre Entstehung die Kreislaufstörung und die plasmatische Durchtränkung ursächlich in Betracht.

### *3. Die Amyloidablagerungen im Parenchym des Zentralnervensystems und ihre Beziehungen zu den senilen Plaques.*

Die Form der Amyloidablagerungen entlang der äußeren und inneren Oberfläche des Zentralnervensystems nach Art der senilen Plaques bedarf



wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung einer besonderen Besprechung. Wie die Durchsicht der Literatur zeigt, ist bisher eine derartige Beobachtung nicht bekannt. Vergleichbare Befunde über Gefäßamyloidose und perivaskuläre Plaquebildung finden sich in einer wenig bekannten Studie von MARINESCO (1931)<sup>1</sup>: „Sur une affection particulière, simulant, au point de vue clinique, la sclérose en plaques et ayant pour substratum des plaques spéciales du type sénile“. Hierbei handelt es sich um eine Gefäßamyloidose im Hirnstamm, von ähnlicher Lokalisation wie bei einem in unserer früheren Arbeit beschriebenen Fall, der klinisch auch als multiple Sklerose aufgefaßt wurde. Im Falle MARINESCOS bestand jedoch eine allgemeine Amyloidose und im Zentralnervensystem eine perivaskuläre Plaquebildung in Form seniler Plaques. Aus der detaillierten Beschreibung der Formen und färberischen und optischen Eigenschaften der abgelagerten Substanz entnehmen wir eine vollkommene Übereinstimmung mit den Befunden unseres 2. Falles. Über die perivaskuläre Plaquebildung schreibt MARINESCO: „On voit comment la substance de la plaque est souvent une diffusion de celle, qui se trouve dans la paroi des vaisseaux“. Wenn auch Einzelheiten seiner Auffassung der formalen Genese mit den neueren Tatsachen nicht ganz in Einklang stehen, so kommt doch MARINESCO das Verdienst zu, zum 1. Mal bei allgemeiner Amyloidose den Zusammenhang zwischen Amyloid und Plaquebildung im Gehirn erkannt zu haben. Dies kommt in seinen eigenen Worten am besten zum Ausdruck: „Enfin, au point de vue anatomo-pathologique, il faut souligner la relation intime entre la genèse des plaques et l'altération des vaisseaux, qui offrent une transformation hyaline et amyloïde comme on ne l'a jamais décrit jusqu'à présent, en cas de plaques séniles“. . . . . „De plus, cette transformation amyloïde a été constatée non seulement dans les centres nerveux, mais aussi dans les viscères. Il s'agit par conséquent d'une espèce d'amyloidose généralisée“.

Völlige morphologische Übereinstimmung besteht auch mit dem Bilde der drusigen Entartung der Hirngefäße, deren Vorkommen in senilen Gehirnen von SCHOLZ erstmalig beschrieben wurde. Wir möchten annehmen, daß hierbei auch genetische Übereinstimmung besteht, wenn auch die Unterschiede in der Lokalisation und ihr offenbar isoliertes Vorkommen im senilen Gehirn nicht übersehen werden dürfen. Aber diese Unterschiede scheinen uns nicht prinzipieller Natur zu sein, da wir über die Gründe für die Organwahl und die Prozeßlokalisation nicht nur auf dem Gebiet der Amyloidose noch ungenügend unterrichtet sind. Es ist aber zu betonen, daß die amyloide Umwandlung der pialen Gefäße in unserem Fall an der gleichen Stelle der Rinde aufhört, an der die drusige Entartung der Hirngefäße beginnt, in der 1. Rindenschicht.

<sup>1</sup> Herrn Dr. LUDO VAN BOGAERT, der mir die Originalarbeit zur Verfügung stellte, sei auch an dieser Stelle für das lebenswürdige Entgegenkommen gedankt.

Daß auch bei der ALZHEIMERSchen Krankheit andere Gebiete als nur die Hirnrinde befallen sein können, wurde durch den Nachweis der Plaques im Putamen, Claustrum, Hypothalamus und Kleinhirn bekannt (BOUMAN, BARRET, DIVRY, FÜNFELD, HECHST, SCHUSTER, VISCHER und FRETS). TH. LÜERS hat vor kurzem eine juvenile Form der ALZHEIMERSchen Krankheit beschrieben, bei der die Plaques außer in Rinde und Ammonshorn auch im Putamen und Claustrum, sowie im Kleinhirn lokalisiert waren. Gleichzeitig bestand eine drusige Entartung der Hirngefäße, sowie eine Rand- und Marksklerose. Nach dem klinischen Bild lag bei beiden Fällen eine multiple Sklerose vor.

Auf eine histologische Besonderheit der senilen Plaques hat H. JACOB hingewiesen, das Vorkommen von Pseudokalkeinlagerungen, sogenannten Pseudokalkdrusen. Die besondere Eigenschaft der amyloiden bzw. paramyloiden Substanzen in ihrer Affinität zu Pseudokalk- oder Kalkeinlagerungen wurde bereits in unserer vorangehenden Arbeit besonders hervorgehoben. Auch im Falle von MARINESCO fand sich eine Verkalkung des abgelagerten Amyloids. So steht auch dieser Befund mit den Eigenschaften der amyloiden Substanz gut in Einklang.

Das Auftreten der amyloiden Ablagerungen im Gehirn bei Paramyloidose in unserem Fall und bei allgemeiner Amyloidose im Fall MARINESCOS in Form der senilen Plaques ist eine wesentliche Stütze für die seit Jahren von DIVRY vertretene Auffassung, in der ALZHEIMERSchen Krankheit eine Amyloidose des Gehirns zu sehen. DIVRY gibt seiner Auffassung in einer kürzlich erschienenen zusammenfassenden Betrachtung über das Altern des Gehirns in folgenden Worten Ausdruck: „En résumé, ces diverses productions du cerveau sénile, à savoir les plaques séniles, la dégénérescence d'ALZHEIMER et les altérations vasculaires que je viens de mentionner, s'apparentant par un même mécanisme pathogénétique, c'est-à-dire l'intervention de l'infiltration amyloïde; que, par analogie avec certaines observations de pathologie générale, on veuille plutôt considérer ces productions comme relevant d'une dégénérescence paramyloïde sorte d'amyloidose atypique, n'infirmes en rien cette notion.“

Wenn auch durch diese Feststellung keineswegs alle Fragen über das Altern und besonders das vorzeitige Altern des Gehirns geklärt sind, so kann man doch sagen, daß derartige Vorgänge von Ausfällungen paraproteiner Substanzen aus der Blutbahn im Gewebe, wie sie von SCHOLZ in gleicher Weise bei der drusigen Entartung der Hirngefäße in senilen Gehirnen so eindrucksvoll beschrieben wurden, in Zukunft in Anbetracht des ganz gleichartigen Vorganges bei der Amyloidablagerung im Gehirn bei morphologischen Untersuchungen der senilen Demenz und der ALZHEIMERSchen Krankheit zu berücksichtigen sind. Für die Amyloidosen ist das Vorliegen einer Eiweißstoffwechselstörung nachgewiesen, bei den senilen Veränderungen dürfte die Pathologie des Eiweißstoffwechsels

erst im Beginn ihrer Erkenntnisse stehen. Die Untersuchungen von GELLERSTEDT über die insuläre Paramyloidose des Pankreas im Alter sind erfolgversprechende Anfänge, von der morphologischen Seite dieses Problem anzugehen.

### *Zusammenfassung.*

1. Es wird erstmalig die Beobachtung eines Falles von *generalisierter Paramyloidose* mit Beteiligung der weichen Häute, der Gefäße und des Ventrikelependyms im Bereich des gesamten Zentralnervensystems und Ablagerung der amyloiden Substanz in das nervöse Parenchym beschrieben.

2. Die bei Paramyloidose bisher nicht bekannte *Ablagerung des Amyloids* in den pialen Arterien *nach Art der drüsigen Entartung der Hirngefäße* (SCHOLZ) und *in Form seniler Plaques* in der Hirnrinde und im Subarachnoidalraum ist eine Stütze für die von DIVRY seit Jahren vertretene Auffassung, die senilen Plaques und die drüsige Entartung der Hirngefäße seien der Ausdruck einer Amyloidose des Gehirns.

3. Die Lokalisation der Amyloidablagerungen im Großhirn entsprach in ihrer Ausbreitungsart am ehesten der einer Meningo-Leucoencephalitis.

4. Die *Folgeerscheinungen am Zentralnervensystem* wurden vergleichend mit einem früher von uns beobachteten Fall von lokalisierter Gefäßamyloidose im Gehirn besprochen. Bei beiden Fällen bestand eine „granuläre Atrophie der Großhirnrinde“ (SPATZ). Der Vergleich der vorhandenen Markveränderungen ergab Unterschiede in der Art der diffusen Entmarkung des tiefen Großhirnmarklagers, die sowohl den Entmarkungsvorgängen bei der Kohlenoxydmyelopathie (GRINKER) wie der diffusen Ödemnekrose (H. JACOB) nahestehen. Übereinstimmend bestanden herdförmige Entmarkungen, vor allem in Kleinhirn und Rückenmark. Im 2. Fall fand sich darüber hinaus eine Schädigung der Rückenmarkswurzeln, besonders der hinteren nach Eintritt in das Rückenmark mit Degeneration der Hinterstränge und deutlicher Lichtung der Randzone infolge der Amyloidablagerung. Die pathogenetische Bedeutung der „plasmatischen Durchtränkung“ des Nervengewebes durch serumeigene oder serumfremde (paramyloide) Eiweißkörper für die Entstehung der Markveränderungen wurde nachgewiesen.

### **Literatur.**

- APITZ, K.: Virch. Arch. **306**, 631—699 (1940). — BARRET: J. Nerv. Dis. (Am.) **40**, 362 (1913). — VAN BOGAERT, L.: Livre Jubilaire Soc. Belge de Neurol. **1948**. — BOUMANN, L.: J. Neur. **94**, 257—274 (1924). — BRASS, K.: Frankf. J. Pathol. **57**, 367—480 (1943). — DIVRY, P.: J. Belge Neur. **27**, 643—657 (1927); **34**, 197—201 (1934); **36**, 24—31 (1936); **39**, 444—461 (1939); **40**, 331—339 (1940). — Livre

Jubilaire Soc. Belge de Neurol. 1948). — GELLERSTEDT, N.: Beitr. pathol. Anat. **101**, 1—13 (1938). — GÖTZE, W., u. W. KRÜCKE: Arch. f. Psych. **114**, 183—213 (1941). — GRINKER, u. R. ROY: J. Neur. **98**, 433—456 (1925). — HALLERVORDEN, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 201—239 (1940). — HARTNEY, J. B., A. A. BIEDERMANN, J. M. BLUMBERG and CH. L. LEEDHAM: Arch. of Path. **47**, 598—611 (1949). — HÄRTTER, W.: Dtsch. Med. Wschr. **74**, 1359—1362 (1949). — HASS u. SCHULZ: Arch. Path. (Am.) **30**, 240—259 (1940). — HERZ, E., u. E. FÜNFELD: Arch. f. Psych. **84**, 633—664 (1928). — JACOB, H.: J. Neur. **167**, 161—179 (1939); **166**, 313—341 (1939). — KÖNIGSTEIN, H., u. E. A. SPIEGEL: J. Neur. **88**, 220—225 (1924). — KRÜCKE, W.: Zbl. Neur. **103**, 469 (1943). — Virchows Arch. **315**, 481—498 (1948). — LEEDHAM, CH. L.: Arch. of Path. **47**, 598—611 (1949). — LETTERER, E.: Naturforschung und Medizin in Deutschland Bd. 70. — Allg. Pathologie I. Wiesbaden: Bieleesch (1948). — LEUPOLD, E.: Ergeb. allg. Path. u. path. Anat. **21**, 120—181 (1925). — LUBARSCHE, O.: Virchows Arch. **271**, 867 (1929). — LÜERS, TH.: Arch. Psych. u. Z. Neur. **1947**, 118—179, 137—145. — MARINESCO, G.: Arch. Roum. Path. experiment. et de Microbiol. J. IV, 41—69 (1931). — MEYER, J. E.: Z. Arch. f. Psych. u. Z. Neur. **180**, 647—680 (1948). — MICHELSON, H. E., u. F. W. LYNCH: Arch. of Dermat. and Syphilology **32**, 363—369 (1935). — DE NAVASQUEZ, S., and H. A. TREBLE: Brain **61**, 116 (1938). — PEARSON, B., M. M. RICE and K. L. DICKENS: Arch. of Path. **32**, 1—10 (1941). — RANDEKATH, E.: Virchows Arch. **314**, 388—459 (1947). — Verh. Deutsch. Ges. f. Pathologie, 32. Tagg. 27—77, Dortmund 1948. — ROMHANYI, G.: Schweiz. Z. f. Path. u. Bakt. XII, 253—262 (1949). — SCHOLZ, W.: Z. Neur. **162**, 694—715 (1938); **171**, 426—450 (1941). — Arch. f. Psych. **181**, 621—665 (1949). — SCHUBERT u. F. SANTO: Frankf. Z. Path. **53**, 105—119 (1939). — SPATZ, H.: Z. Neur. **167**, 301—357 (1939). — SPATZ, H., u. R. LINDENBERG: Virchows Arch. **305**, 531 bis 557 (1939). — TERBRÜGGEN, A.: Virchows Arch. **315**, 250—308 (1944). — Zbl. Path. **83**, 64 (1945). — VISCHER u. FRETS: Psychiatr. Bl. (Nd.) **1926**, 1. — VOLLAND, W.: Verh. Dtsch. Path. Gesellsch. Tübingen/Stuttgart, 31. Tagg. 515—520 (1939). — WUHRMANN, F.: Verh. Dtsch. Ges. f. Pathologie, 32. Tagg., Dortmund, 5—26 (1948).

Doz. Dr. med. habil. WILHELM KRÜCKE, Frankfurt a. M.-Süd, Gartenstr. 229.