

Aus der Heil- und Pflegeanstalt Haar bei München
(Direktor: Prof. Dr. A. von BRAUNMÜHL).

Herdparalyse mit ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und Primitivplaques.

Von
A. von BRAUNMÜHL.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Januar 1952.)

Bei einer kolloidchemischen Betrachtungsweise zentraler Veränderungen gingen wir, wie bekannt, von den senilen Hirnprozessen aus und studierten am Beispiel gewisser sekundärer Phänomene aus Synäresis primär synäretische Abläufe, die sich ja der unmittelbaren morphologischen Analyse verschließen, jedoch für das Parenchymgeschehen von allergrößter Bedeutung sind. Besonders fruchtbar erwies sich die Übertragung dieser Gedankengänge einer kolloidchemischen Pathologie auf entzündliche Erkrankungen, so etwa auf die Encephalitis epidemica, richtiger gesagt auf den postencephalitischen Parkinsonismus sowie auf die Herdparalyse im Sinne LISSAUERS. Gerade beim postencephalitischen Parkinsonismus konnte, gleichwie bei der Herdparalyse, gezeigt werden, daß die Veränderungen, seien sie nun mehr akuter, seien sie mehr chronischer Natur, „im Ensemble der Entzündung“ nicht aufgehen. Die lang umstrittene Frage, wie es um die sogenannten selbständige-degenerativen Veränderungen bei den entzündlichen Schäden überhaupt stehe, insbesondere wie man sie nun pathogenetisch deuten solle, wurde in dem Sinne geklärt, daß es sich unserer Auffassung nach hier um synäretische Mechanismen handle. Ihr Prototyp, wie wir ihn etwa bei der senilen Involution, der PICKSchen Krankheit oder der senilen Demenz aufzeigen konnten, war auch bei den entzündlichen Schäden deutlich, ohne daß damit gesagt wurde, es handle sich nun um eigentliche, echte Alterungsvorgänge, wenn auch der Mechanismus augenscheinlich wohl ganz ähnlich ist. Im Sinne dieser Auffassung definierten wir sekundäre Phänomene aus Synäresis wie ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und argento-phile Kugeln als Ausdruck eines synäretischen Grund- bzw. Parenchymprozesses und vermerkten, daß gerade diese sekundären Gewebsbilder, wo sie gefunden werden, wertvollsten Aufschluß über das eigentliche Prozeßgeschehen geben. So zeigte sich mit überraschender Klarheit, daß etwa bei der epidemischen Encephalitis der akut-entzündliche Hirnprozeß weit über jene Gebiete hinausgeht, die sich uns später im

Narbenstadium abzeichnen. Bei der Paralyse aber, insonderheit bei ihrer herdförmig ausgeprägten Form, lernten wir, daß auch hier das Parenchym-syndrom „Synäresis aus Entzündung“ Leitweg für die Lokalisation und Ausbreitung der chronischen Rindenveränderungen wird. Daraus war schließlich zu fragen, ob sich die sogenannten selbständigen Degenerationen bei der entzündlichen Krankheit Paralyse nicht im wesentlichen aus jenen im Parenchym liegenden Faktoren herleiten. Die Reaktion des Gefäßbindegewebsapparates erteilt nach dieser Betrachtungsweise dem Gewebe nur „den Anstoß zur Tätigkeit“. Als Schlußstein solcher Analyse entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems gewannen wir die Erkenntnis, daß bei der Paralyse wie bei der epidemischen Encephalitis jenes vielbesprochene „Intervall“ zwischen akuten Störungen (sc. Veränderungen am Gefäßbindegewebsapparat) und der Nachkrankheit Paralyse bzw. postencephalitischer Parkinsonismus (sc. synäretische Abläufe bzw. synäretischer Status) in elementaren synäretischen Gewebsmechanismen begründet liegen, die dem Gehirn eigen sind und für ihre Auswirkung Zeit brauchen. Soviel ich sehe, sind diese gewiß nicht einfachen Betrachtungen einer kolloidchemischen Pathologie des Zentralnervensystems bislang wenig bedacht und jedenfalls klinischen Analysen kaum unterlegt worden. Deshalb darf hier auf zwei Studien, nämlich auf die Abhandlung „Synäresis und Entzündung“ als Versuch einer kolloid-chemischen Pathologie zur Klärung grundsätzlicher Fragen einer Paralyseanatomie (BRAUNMÜHL 1933), sowie auf die Arbeit „Encephalitis epidemica und Synäresislehre“ als Beitrag zur Anatomie und Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus (BRAUNMÜHL 1949) Bezug genommen werden. Die Kenntnis der beiden Arbeiten ist die Voraussetzung für das Verständnis der folgenden kurzen Darstellung.

Untersucht wurde jüngst eine Herdparalyse bei einer 52jährigen Frau, die sich mit 26 Jahren an Lues infizierte und in den folgenden Jahren wegen der rasch fortschreitenden, einer Therapie (Pyrifer, später Malaria) trotzenden Behandlung wiederholt stationär untergebracht war. Kurzdauernde Remissionen wechselten mit lange währenden Schüben, die sich durch paralytische Anfälle und zunehmende Herderscheinungen auszeichneten. Hochgradig dement und aphatisch starb die Patientin in einem paralytischen Status nach einer Krankheitsdauer von 26 Jahren.

Das Gehirn der Patientin wies stärkste Rinden- und Markatrophien im Stirnhirn, Schläfenlappen und Parietallappen auf. Die Hirnschrumpfung ging bis zur vorderen Zentralwindung, ließ die Occipitalregion frei und gemahnte so durchaus an Bilder eines schweren Stirn-Schläfenlappen-Pick. Histologisch fand sich im Bezirk der vorhin erwähnten Atrophie ein ganz enormer Rinden- und Markschwund, im einzelnen

Ausfall oder jedenfalls weitgehender Schwund der gesamten Rinden- schichten, die ein grobmaschiger Status spongiosus ersetzte, Gliose im Mark u. a. m. Die entzündlichen Erscheinungen traten in allen bereits atrophischen Gebieten ganz zurück, zeigten sich aber im Striatum und in der Inselrinde außerordentlich deutlich. In der ganzen atrophischen Rinde fanden sich zudem massenhaft Zellblähungen bzw. argentophile

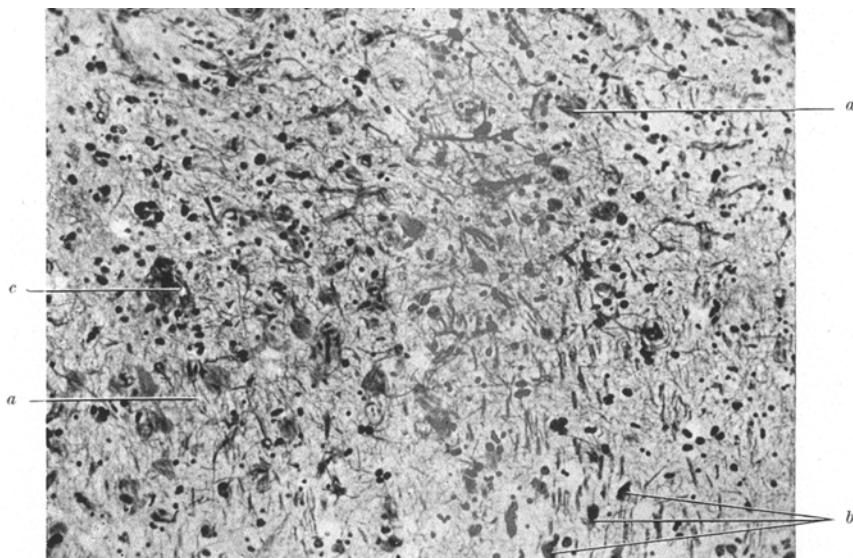


Abb. 1. ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen in dem gliösen Narbengebiet des subiculären Abschnittes des Ammonshorns bei Herdparalyse. Die veränderten Ganglionzellen liegen in dichten Nestern (a) oder in nächster Umgebung des an zelliger und faseriger Glia reichen subiculären Gebietes (b). Bei (c) wandverdicktes Gefäß mit spärlichen Infiltratzellen. (Eigene Silbermethode.)

Kugeln, vorab in den tiefen Rindenbezirken, die noch mehr oder weniger deutlich erhalten waren.

Was nun diesen Fall besonders bedeutsam macht, sind über die *diffusen* schwersten paralytischen Rindenveränderungen hinaus ganz spezielle *umschriebene* Veränderungen im rechten Ammonshorn, das in Gänze geschrumpft, der tastenden Hand knorpelartig hart erscheint.

Gliafaserfärbung lässt die schwere Gliose deutlich werden, an der sich riesige Faserbilder beteiligen. Der ganze SOMMERSche Sektor und die angrenzenden Windungen sind von der Fasergliose eingenommen. Im Zellbild entspricht der massiven Gliose der fast völlige Ausfall des Parenchym. Soweit Nervenzellen im Bereich des dichten Bandes liegen, bieten sie gleichwie die Nervenzellen im lockeren Bandanteil Veränderungen, die sich noch am ehesten bei den Bildern der „chronischen Zellerkrankung“ unterbringen lassen.

Die *besonderen* Gewebsveränderungen unseres Falles setzen nun dort ein, wo die Area pyramidalis simplex ihren Anfang nimmt. In einem verhältnismäßig umschriebenen Bezirk, der reich an Faserglia ist, sind sämtliche, hier zahlenmäßig gut erhaltene Nervenzellen im Sinne der ALZHEIMERSchen *Zellerkrankung* verändert. Teils imprägniert sich dieses große Ganglienzellnest (Abb. 1) in seinen Fibrillen leicht rötlich (wie

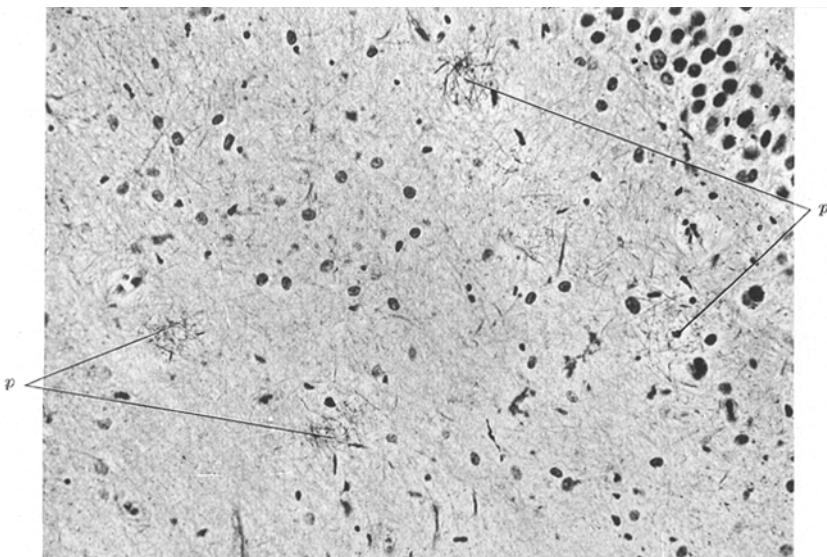


Abb. 2. Primitivplaques (p) im Endblatt des Ammonshorns bei Herdparalyse.
(Eigene Silbermethode.)

man solches bei schweren senilen Demenzen gerade im SOMMERSchen Sektor des Ammonshorns hin und wieder sieht), teils findet man ganz typische Fibrillenbilder, wie sie in Abb. 3 aus einem Randgebiet gezeigt werden. Ein Bild dieser Art würde jedenfalls einem erkrankten Ammonshorn bei ALZHEIMERScher Krankheit gut entsprechen. Fügen wir hinzu, daß im Endblatt des gleichen rechten Ammonshorns in der Fascia dentata *Primitivplaques* aufgezeigt werden konnten (Abb. 2). Diese feinsten Gebilde bedürfen zu ihrer Darstellung einer Spezialmethode (BRAUNMÜHL 1929 und 1931; HALLERVORDEN), da sie bei BIELSCHOWSKYS Imprägnationsverfahren nicht hervortreten, jedenfalls sich nicht vom Untergrund abheben. Wichtig ist, daß die Zellen mit ALZHEIMERScher Fibrillenveränderung nur an sehr umschriebener Stelle — freilich hier in ungewöhnlichem Ausmaß — aufgezeigt werden können; Stufenserien beweisen das sehr deutlich. In der übrigen Rinde finden sich nirgendwo ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und

Primitivplaques, dagegen massenhaft Zellblähungen und argentophile Kugeln.

Was ist zu diesem ungewöhnlichen Bild zu sagen? Einmal, daß wir es nicht mit einem *Zufallsbefund* zu tun haben, insofern wir *gelegentlich* der Untersuchung einer Lissauerparalyse auf diesen Befund stießen. Wir haben vielmehr auf Grund theoretischer Überlegungen über Synäresis

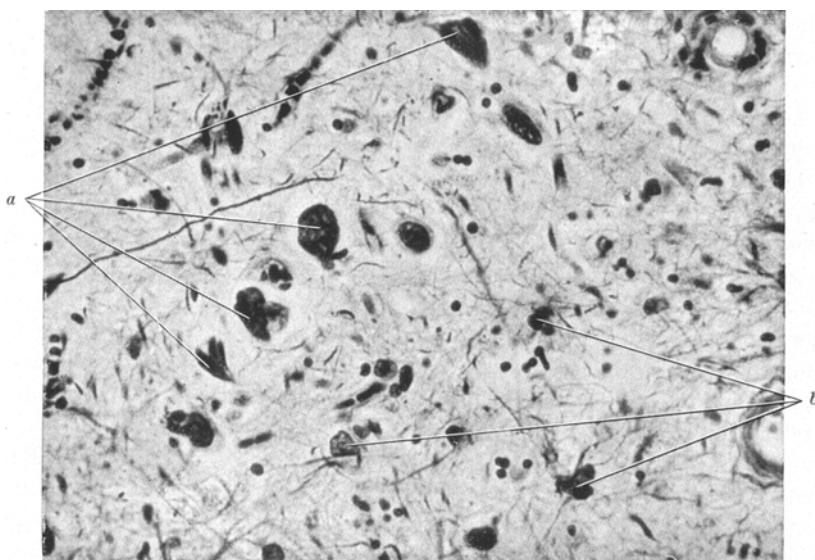


Abb. 3. ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen (*a*) aus dem Randgebiet des in Abb. 1
gebrachten subiculären Gewebsbezirkes. Mächtige Faserbildner bei *b*.

und Entzündung seit Jahren nach LISSAUER-Paralysen gefahndet, denen nach unserer Auffassung Plaques und vor allem ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen eigen sein müßten. Es ging hier also so wie beim postencephalitischen Parkinsonismus, wo gleichfalls die theoretische Betrachtung die Möglichkeit der Bildung von ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen als gegeben erscheinen ließ. Und tatsächlich fanden sich beim postencephalitischen Parkinsonismus die Fibrillenveränderungen in einer Narbe aus Entzündung (FÉNYES, HALLERVORDEN). Das ist für die Brauchbarkeit einer so gearteten Gewebsanalyse wichtig, weil ja jedes Postulat, das dann durch die Praxis, d. h. durch das Gewebsbild belegt wird, einen neuen Stein für die Richtigkeit unserer Betrachtung darstellt. Daß man bei Herdparalysen so lange suchen muß, ist nicht ungewöhnlich. Herdparalysen sind an sich nicht häufig. Außerdem bieten die meisten Herdparalysen in atrophischen Gebieten Zellblähungen und argentophile Kugeln, zwar sehr wichtige sekundäre Phänomene aus

Synäresis, in ihrer Art aber doch nicht so selten und damit nicht so beweiskräftig wie Plaques und gar die Fibrillenveränderungen im vorliegenden Fall einer schweren Ammonshornsklerose, die nach Ausweis der spärlichen Gefäßinfiltrate und der massiven Beteiligung der Glia und des Gefäßbindegewebsapparates als eine *gliöse Narbe* im Rahmen einer örtlich gesteigerten paralytischen Hirnentzündung zu deuten ist. Wollte jemand die *einseitige* Ammonshornsklerose etwa auf die paralytischen Anfälle zurückführen, so blieben die Infiltrate und die enorme Beteiligung des Gefäßbindegewebsapparates zu klären, ganz abgesehen von den Fibrillenveränderungen. Weiter bliebe zu klären, warum es nun gerade im Ammonshorn im umschriebenen Hirnbezirk zu diesen massenhaften Fibrillenveränderungen gekommen ist, nachdem man ja noch nie ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen etwa in schwer sklerotischen Ammonshörnern bei Epileptikern gefunden hat. Niemand wird schließlich — um auch diesem Einwand zu begegnen — sagen, daß bei dieser 52 jährigen Kranken ein seniler Gehirnprozeß von ungewöhnlicher Intensität und an so umschriebener Stelle Platz gegriffen habe. So gilt es diese besondere Veränderung in den Rahmen des diesem Gehirn eigenen speziellen encephalitischen Prozesses einzugliedern, nicht aber gesondert zu betrachten. Die Dinge liegen wie oben angedeutet: Es handelt sich um eine Narbe nach schwerster paralytischer Hirnentzündung und die Bilder sind ganz nach Art derer, wie man sie im bevorzugten Narbengebiet der Encephalitis epidemica, also in der Substantia nigra, findet. Auch hinsichtlich ihrer *Pathogenese* liegen die Befunde völlig gleichartig, was um so interessanter ist, als bemerkenswerterweise durch ganz verschiedene Noxen das gleiche Gewebsbild gemäß einer Synäresis aus Entzündung zustande kommt. So sagen auch die Primitivplaques wieder, daß ein primär synäretischer Prozeß aus Entzündung im einzelnen durch die Phänomene der Fällung und Quellung bündig belegt wird. Ja, das Auftreten der Primitivplaques führt uns in der grundsätzlichen Betrachtungsweise insofern ein Stück weiter, als wir sehen, daß das Parenchym durch den schweren entzündlichen Reiz *so* antwortet, wie es ihm durch den kolloidchemischen Mechanismus der Synärese, dieser *elementaren Eigenreaktion*, zukommt. Wir haben das früher schon eingehend auseinandergesetzt und finden wieder, wie eben ganz verschiedene Noxen den Anstoß zur „Tätigkeit“ erteilen, wenn nur eine schwere entzündliche Reaktion die Vorbedingungen schafft. In diesem Sinne bietet der vorliegende Fall so viele glückliche Umstände, daß man ihn geradezu als klassisch bezeichnen kann. In einem Gebiet, das nach seiner Struktur an sich zu ausgeprägten synäretischen Mechanismen neigt, kommt es zu schwersten entzündlichen Veränderungen. Schwer waren die entzündlichen Veränderungen nach Ausweis des Gewebsbildes hier wie an anderen Orten, wo wir noch entzündliche Veränderungen in ganz ungewöhnlichem Ausmaß finden und Bilder

aufreten, die JAKOB seinerzeit als „miliare Gummen“ bzw. als encephalitische Herde bei Paralyse bezeichnet hat. Jedenfalls wurde durch einen schweren entzündlichen Vorgang, der nach landläufiger Ansicht mit einer gliösen Narbenbildung abgeschlossen schien, ein mehr weniger umschriebener Gewebsabschnitt des Ammonshorns gleichsam isoliert und unter intensive synäretische Mechanismen versetzt, aus dem sekundäre Gewebsbilder hervorgingen, die einmal als Phänomene „symptomatischen Alterns“ herausgestellt seien. Wir wissen freilich, mit welchen Einschränkungen dieser Ausdruck gebraucht werden soll. Aber es läßt sich nicht umgehen, für diese besonderen Bilder eine differente Bezeichnung einzuführen. — Aufs Ganze gesehen leiten sich die speziellen Vorgänge am Parenchym des rechten Ammonshorns aus Mechanismen ab, wie wir sie in extenso beim postencephalitischen Parkinsonismus erörtert haben. Freisein von entzündlichen Gewebsreaktionen am Gefäßbindengewebsapparat bedeutet ja nie und nimmer Freisein von Parenchymabläufen im Sinne der Synärese. Diese ist für den Parenchymuntergang verantwortlich zu machen, auch wenn er noch so langsam vor sich geht. Solche Überlegungen gelten auch für die gewöhnliche Paralyse. Am Beispiel der LISSAUERSchen Paralyse läßt sich das alles sehr viel schöner studieren und unser Sonderfall ist für solche Analyse ganz besonders geeignet. So fassen wir die Vorgänge, die nach allgemeiner Ansicht nicht im entzündlichen Geschehen unterzubringen sind, im Sinne einer kolloidchemischen Betrachtungsweise und deuten sie als synäretischen Prozeß. — Was nun solche Gewebsanalyse in anderen Fällen so erschwert, sind jene sekundär synäretischen Mechanismen bzw. Gewebsbilder, die — wenn ich mich so ausdrücken darf — so unbestimmt und launisch sind. Je mehr Einblick wir in die kolloidchemischen Abläufe bekommen, um so deutlicher wird, daß die Fällung der Plaques und die Quellung der Fibrillen aus Imponderabilien erwachsen, die wir nicht fassen, die aber doch recht nebensächlich sein müssen, so sehr sie sich unserem Auge als Besonderheiten darbieten. Prozeßdefinierend sind sie jedenfalls in keiner Weise, was bei der Synäresis der paralytischen Hirnentzündung leicht, bei der senilen Demenz ohne Plaques und ohne Fibrillenveränderungen schwer klarzumachen ist. Wenn wir überzeugt sind, daß in allen Fällen der paralytischen Hirnentzündung synäretische Gewebsmechanismen eine ausschlaggebende Rolle für den Parenchymuntergang spielen, dann stützen wir uns für unsere Beweisführung eben auf solche Glücksfälle wie den unseren: *Ein* Fall kann ja unter Umständen den Schlüssel zum Schloß bringen. — Am Beispiel dieses Falles sieht man auch, daß die heute vielbesprochenen Störungen des Flüssigkeitsaustausches von Gefäßen zum Gewebe und umgekehrt an sich nicht die Bedingungen schaffen, unter denen es — trotz Vorhandenseins reicher Gewebsflüssigkeit — zu Phänomenen von Fällung und Quellung

kommt. Es ist augenscheinlich ein großer Unterschied, ob das Parenchym gewissermaßen *passiv* auf solche Störungen antwortet oder aber ob das Parenchym selbst im Rahmen des Prozeßgeschehens *aktiv*, als Eigenreaktion zur Dehydratation schreitet (BRAUNMÜHL 1932). Der Status spongiosus bei den hirnatrofischen Prozessen ist pathogenetisch ganz anders zu deuten als etwa dieser oder jener spongiöse Rindenschwund im Gefolge von Schäden, die ein kindliches Gehirn treffen.

Am Beispiel unseres Falles kann weiter dargetan werden, daß hier wie auch beim postencephalitischen Parkinsonismus mit seinen Fibrillenveränderungen die Frage nach der *Amyloidnatur* der Plaques und Fibrillenveränderungen nicht so schnell beantwortet werden kann, wie das heute geschieht. Man spricht bei den ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen mit großer Selbstverständlichkeit davon, daß es sich um eine „Amyloidose der Nervenzellen“ handle. Gleichermaßen wird für die Plaques behauptet, obwohl man serienweise Fälle aufzeigen kann, deren Fibrillen und Plaques auf keine der Amyloidreaktionen ansprechen. Die ALZHEIMER-sche Krankheit wird gar als „Amyloidose des Gehirns“ definiert. Beweise dafür fehlen. — Bleiben wir einmal bei unserem Fall und fragen, woher hier das Amyloid in den Fibrillen kommen soll? Diese Frage ist freilich überflüssig: Weder Primitivplaques noch die so deutlich veränderten Fibrillen geben in unserem Fall Amyloidreaktionen. Es heißt also mit der vorschnellen Behauptung der generellen Amyloidnatur von Plaques und Fibrillenveränderungen vorsichtig zu sein, um den Weg der Analyse nicht noch mehr zu verbauen. Was für Plaques und Fibrillenveränderungen heute gesagt werden kann, ist wohl folgendes: Eiweißkörper bzw. Lipoid-Eiweißkörper werden gefällt und micellare Räume nehmen Wasser auf. Solche aus dem kolloidchemischen Status der lebendigen Masse gleichsam ausgeschiedene Stoffe vorhin genannter Art unterliegen dem Abbau und bieten vor allem physikalisch andere Phänomene als das lebendige Eiweiß — oder können sie jedenfalls bieten. Bei den Plaques sieht man sehr klar, daß ihre Zusammensetzung und damit ihr Reiz auf das Gewebe mannigfachem Wechsel unterworfen ist. Stoffe, die auf Amyloidfärbung ansprechen, können in Plaques gefunden werden, ohne daß deswegen eine „Amyloidose“ vorliegt. — Völlig unklar sind schließlich die Gewebsbesonderheiten, nach denen einmal nur ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und dann wieder nur argentophile Kugeln oder beide gleichzeitig auftreten, wie das HALLERVORDEN auch in seiner Arbeit über die Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus betont. Die Bilder an den argentophilen Kugeln stellen nach meiner Auffassung nur Abwandlungen ein und desselben kolloidchemischen Mechanismus dar, wobei augenscheinlich die argentophilen Kugeln die schwereren Veränderungen darstellen. Sehr schön sieht man das bei einem Fall von ALZHEIMERScher Krankheit meiner Beobachtung, wo sich im Am-

monshorn mit massenhaften senilen Plaques ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen bunt neben argentophilen Kugeln zeigten. — Im vorliegenden Fall einer Herdparalyse mit ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen im Ammonshorn und argentophilen Kugeln in der schwergeschädigten Rinde aber liegen die Dinge — obwohl es sich um eine entzündliche Erkrankung handelt — nicht nur ähnlich, sondern praktisch gleich. So gehen in das entzündliche Geschehen immer wieder ein und dieselben Eigenreaktionen des Parenchyms ein wie bei den atrophischen Hirnprozessen, was ohne Einführung des Mechanismus der Synäresis überhaupt nicht zu deuten wäre. — Inwieweit diese synäretischen Mechanismen sogar für die Pathogenese der paralytischen Hirnerkrankung als solche von Bedeutung werden, haben wir in der eingangs angeführten Arbeit ausführlich auseinandergesetzt, ja damals sogar die Fragestellung für eine hier einzuführende erbbiologische Forschung gegeben (S. 24). Die vorliegenden Befunde liegen, so wenig sie für die Psychiatrie — wie sie heute ist — bedeuten mögen, ganz im Sinne dieser Analyse des Parenchymuntergangs im Rahmen der Gehirnentzündung. Freilich wird noch viel Arbeit nötig sein um andere entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems unter diesen Gesichtspunkten zu analysieren. Dennoch ist es ein sehr großer Gewinn, klar zu sehen, daß bei zwei der wichtigsten Entzündungen der grauen Substanz des Gehirns, der Encephalitis epidemica und der progressiven Paralyse, eindeutige synäretische Parenchymablüfe aufgezeigt werden können, die gerade für die Deutung der Ausbreitung und der sogenannten „Nachkrankheiten“ außerordentliche Bedeutung gewinnen.

Zusammenfassung.

Bei einer Herdparalyse wurden in einem umschriebenen gliösen Narbengebiet *eines* Ammonshorns — und zwar nur dort — ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen gefunden. Im Endblatt des gleichen Ammonshorns lagen sogenannte Primitivplaques. Die in ihrer Art bislang einzigen Befunde werden nach den Prinzipien von „Synäresis und Entzündung“ gedeutet.

Literatur.

v. BRAUNMÜHL, A.: Z. Neur. 148 (1933). — Arch. f. Psychiatr. 181 (1949). — Z. Neur. 122 (1929); 133 (1931); 142, 34ff. (1932). — FÉNYES, L.: Arch. f. Psychiatr. 96 (1932). — HALLERVORDEN, J.: Klin. Wschr. 12, 692 (1933).

Professor Dr. A. v. BRAUNMÜHL, (13b) Heil- u. Pflegeanstalt Haar b. München.