

Aus der Nervenklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. K. KOLLE)

Subchronische Vorderhornzellerkrankung mit abnormer Pigmentbildung und Vacuolisierung*

Zur Morphologie und Histochemie atrophisierender Systemerkrankungen

Von
BERNHARD FERBER

Mit 4 Textabbildungen, davon 1 farbigen

(Eingegangen am 20. September 1960)

Es handelt sich um die feingewebliche Analyse einer subchronischen Vorderhornzellerkrankung, die im 7. Lebensjahrzehnt auftrat und nach etwa einjährigem Verlauf zum Tode führte.

Das Leiden verlief klinisch als myatrophische Lateralsklerose, allerdings mit einigen Abweichungen vom typischen Bild (kürzere Dauer, keine sicheren Pyramidenzeichen), die aber nicht unbedingt gegen das Vorliegen einer myatrophischen Lateralsklerose zu sprechen brauchen, da HEMMER gezeigt hat, daß die nicht familiären Fälle von m. L. S. meist einen kürzeren Verlauf haben und Pyramidenzeichen auch in typischen Fällen fehlen können¹³.

Kasuistik

Agatha Sch. (755/55) wurde im Alter von 66 Jahren in die hiesige Klinik eingewiesen. Etwa ein halbes Jahr zuvor hatte Sch. bemerkt, daß ihr das Sprechen schwerer fiel. Die Sprachstörungen verstärkten sich laufend, gleichzeitig wurden beide Hände, besonders die re., zunehmend schwächer. Hinzu kamen krampfartige Schmerzen im re. Arm und in den Beinen. Bei der Aufnahme war die Sprachstörung bereits so weit fortgeschritten, daß es Sch. kaum noch gelang, sich verständlich zu machen. Die anamnestischen Angaben — ergänzt durch Aussagen eines Bruders — sind daher nur sehr spärlich.

Ähnliche Erkrankungen in der Familie sind nicht bekannt.

Der internistische Befund des einweisenden Krankenhauses, in dem Sch. 7 Wochen stationär behandelt wurde, lautet: Allgemeine Arteriosklerose, besonders Cerebral- u. Coronarsklerose, Myokardschaden mit Linksdilatation des Herzens, Stauungsbronchitis, Bronchopneumonie.

Neurologischer Status. Etwas träge Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz. Starre Mimik ohne Innervationsstörungen des Facialis. Erhebliche Beeinträchtigung der Rachen- und Schlundinnervation (häufiges Verschlucken, die Gaumensegel hoben sich nur mäßig). Starke Atrophie und deutliche fibrilläre Zuckungen der Zungenmuskulatur; kloßige, verwischene, kaum verständliche Sprache. Triceps-Sehnen-Reflex beiderseits nur schwach auslösbar, Radius-Periost-Reflex

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

und Biceps-Sehnen-Reflex li. etwas lebhafter als re., Patellar-Sehnen-Reflex beiderseits sehr lebhaft mit Verbreiterung der reflexogenen Zonen, Achilles-Sehnen-Reflex li. etwas lebhafter als re. Die Bauchhautreflexe waren nicht auslösbar (mehrere Narben und Narbenbruch). Pathologische Reflexe waren nicht nachweisbar. Keine Sensibilitätsstörungen. Die grobe Kraft der Arme, besonders re., weniger die der Beine war gemindert. Beuger und Strecker waren gleich stark betroffen. Es fanden sich Atrophien im Bereich der Rücken- und Schultermuskulatur. Atrophiert waren ferner die kleinen Handmuskeln, re. mehr als li. Man sah fibrilläre Zuckungen der Schulter- und Rückenmuskelatur. Der Tonus war nur in den Beinen etwas erhöht.

Psychischer Befund. Sch. faßte alles, was man ihr sagte, richtig auf, doch konnte sie sich nicht verständlich machen, worunter sie sehr litt. Frau Sch. verhielt sich der Situation angemessen und war vermutlich bis zuletzt nicht desorientiert. Diagnose: myatrophische Lateralsklerose. Plötzlicher Tod durch Atemlähmung.

Die *Körpersektion* wurde im Pathologischen Institut der Universität München (Direktor: Professor Dr. HUECK) von Dr. HARTL ausgeführt.

Makroskopisch: ausgeprägte Atrophien der kleinen Handmuskeln beiderseits, besonders im Bereich der Daumenballen. Geringgradige Hypostase beider Lungen. Pleurakuppenschwielen beiderseits. Mäßige, fleckförmige Sklerose der Aorta mit vereinzelten Kalkherden im Bauchteil. Choleolithiasis: vier pfefferkorngroße Cholesterinpigmentsteine. Cholesterinose der Gallenblasenschleimhaut. Histologisch: Muskulatur aus dem M. pectoralis maior zeigte geringe, herdförmig stärker ausgeprägte Atrophie und Fibrose. Leber: Hyperämie, besonders Läppchenzentren nebst mittel- bis großtropfiger Verfettung. Mäßige Vermehrung des periportalen Bindegewebes.

Das *Gehirn* zeigte makroskopisch keine Auffälligkeiten, speziell keine Verschmälerung der vorderen Zentralwindung. Deutliche Atrophie des Rückenmarks, am stärksten im Bereich des Brustmarks. Die Schmetterlingsfigur ist auf den Schnitten nur noch eben erkennbar, im Brustmark nicht mehr sicher auszumachen.

Histologisch. Pathologische Befunde finden sich 1. im Bereich der Vorder- und Seitenhörner des Rückenmarks. Bei Markscheidenfärbungen (WEIGERT; HEIDENHAIN) zeigt sich auf den Rückenmarksquerschnitten eine Aufhellung der vorderen Wurzeln. Die Pyramidenbahnen sind intakt.

2. In der Medulla oblongata. Hier sieht man am Hypoglossus- und dem dorsalen Vaguskern die prinzipiell gleichen Veränderungen wie an den Vorderhornzellen des Rückenmarks, allerdings nicht so ausgedehnt und dem Schweregrad nach weniger einheitlich. Zellschatten z.B. sind in der Medulla wesentlich seltener.

Der Vorderhornprozeß

Auf den Übersichtspräparaten stellt man einen weitgehenden Schwund der Ganglienzellen in den Vorderhörnern fest. So schwankt die Zellzahl z.B. im unteren Brustmark auf einem Schnitt im Vorderhorn zwischen 15 und 21 Zellen. Weniger stark ist der Ausfall der Ganglienzellen in den Seitenhörnern und der Clarkeschen Säule. In denselben Höhen finden sich dort noch 19—24 bzw. 13—24 Zellen. Die Hinterhörner zeigen die

geringsten Veränderungen, sie sind noch zellreich und man findet nur einzelne veränderte Ganglienzellen. Alle Höhen des Rückenmarks sind ziemlich gleichmäßig betroffen, ohne Bevorzugung einer Seite.

Die Ganglienzellveränderungen

1. Das Nissl-Bild zeigt, daß der Prozeß bei der Mehrzahl der Zellen mit einer staubförmigen Auflösung der Tigroid-Substanz in Kernnähe — wie bei der primären Reizung NISSL — beginnt (zentrale Chromolyse). Zellgröße und -gestalt sind dabei kaum verändert, der Kern hat normale Form und Färbung, zentrale Lage. In der

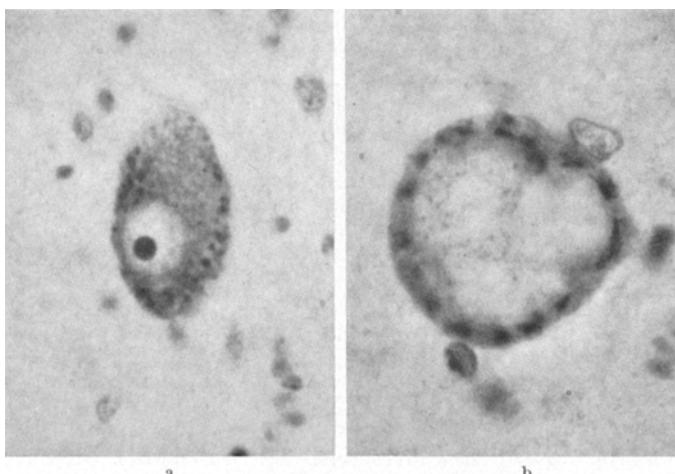


Abb. 1. a Vorderhornganglienzelle (V. Z.). Zentrale Chromolyse, beginnende Zellblähung und Verdrängung des Kerns an den Rand. 720fach vergrößert; b V. Z. Starke Zellblähung, Verlust der Fortsätze. Grobe Chromatinklumpen in einschichtiger Lage am Rand. 1100fach vergrößert (Nissl-Färbung)

Peripherie liegt häufig ein Pigmentfleck, der meist wohl noch nicht pathologische Ausdehnung hat, in einzelnen Fällen aber auch einmal bis in den Fortsatz hineinreichen und ihn auftreiben kann. Die Mehrzahl der Zellen zeigt außer der zentralen Chromolyse eine Abrundung und einen Schwund der Fortsätze. Mit Fortschreiten der Chromolyse im Zentrum wird die Tigroid-Substanz in der Peripherie dichter, grobschollig, verklumpt. Die Zellmembran ist bei Nissl-Färbung nicht auszumachen. Sie imponiert deutlich bei Silber-Imprägnation und den verschiedenen Fettfärbungen als dunkler Rand. Um den Kern können sich Nissl-Schollen nach Art von Kernkappen¹⁷, die manchmal fast den ganzen Kern umschließen, verdichten. Die Zellen werden stärker gebläht, der Kern ist randständig, manchmal deformiert, meist jedoch blasig, hell, mit etwas vermehrter Fältelung der Membran. Das Kernkörperchen zeigt keine Besonderheiten. An der Aufreibung ist nur der Zelleib beteiligt. Von den Fortsätzen ist oft nur noch einer auszumachen, und auch dieser erscheint abnorm kurz und blaß. Beim Verschwinden der Fortsätze werden die abgeblaßten, teils auch wabigen Fortsätze meist von glüsigen Elementen begleitet, wobei die Struktur des Neuriten bzw. der Dendriten im Nissl-Bild verwischen, manchmal gar nicht mehr erkennbar ist. Bei Silber-Imprägnation sind die Fibrillen in den Fortsätzen meist noch weithin sichtbar, teilweise sind sie miteinander verbucken. Mit Fortschreiten des Prozesses wird die Nissl-Substanz immer weiter zum Rand

gedrängt. Der Kern wird ganz randständig (Abb. 1a), kann sich verkleinern und völlig verschwinden. An der Stelle, wo sich der Kern zuletzt befunden hat, ist die Zellmembran häufig zerstört. Viele Zellen verlieren ihren Kern auch schon im Stadium der Chromolyse. Das Innere der Zelle lichtet sich mehr und mehr, bei mehreren Zellen bleibt in der Peripherie nur noch eine einschichtige Lage von groben Nissl-Schollen liegen, die der Zelle das Aussehen eines Kugellagers geben (Abb. 1b). Bei anderen Zellen bleibt eine krümelige, sich blaßblau oder grünlichgrau anfärrende Substanz, die von stärker färbbaren Septen durchzogen ist (Abb. 2a).

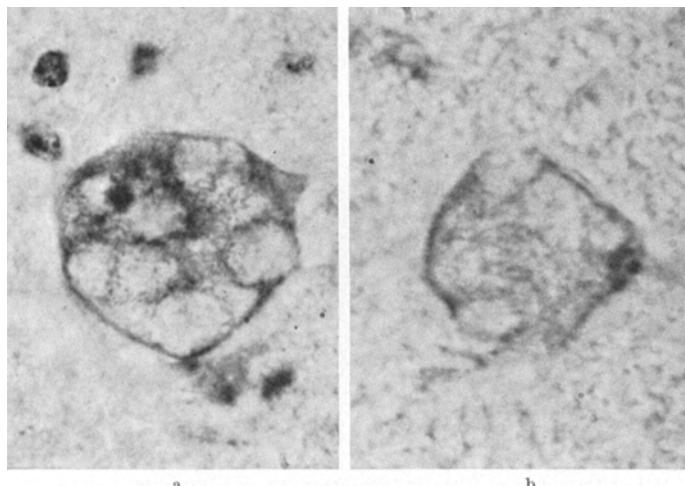


Abb. 2. a V. Z. Zellblähung, Vacuolenbildung im Plasma. 1150fach vergrößert; b V. Z. Zellschattenbildung, Vacuolen nur angedeutet. 1350fach vergrößert (Nissl-Färbung)

So entstehen Vacuolen, die bei der Nissl-Färbung zum Teil leer aussehen. Als Endstadium findet man ziemlich blasse, feinkrümelige Zellschattenbildungen mit Vacuolen (Abb. 2b).

2. Abweichend von diesem Verlauf können sich die Zellen auch von der Peripherie her verändern (Abb. 3a).

Diese Veränderung scheint meist von der Stelle der Pigmentablagerung, die häufig in der Gegend des Neuriten zu finden ist, auszugehen. Der benachbarte Fortsatz ist aufgetrieben und wabig, die Zellmembran nicht mehr glatt und gespannt, sondern eingekerbt und zerklüftet. Der Kern liegt am entgegengesetzten Zellpol und färbt sich oft etwas dunkler an. Die nicht wabig veränderten Partien dieser Zellen zeigen manchmal eine Verklumpung der Tigroid-Substanz, so daß man die einzelnen Schollen nicht mehr voneinander trennen kann.

Andere Zellen werden von Anfang an diffus von der wabigen Veränderung befallen. Sie heben sich nicht mehr so deutlich von der Umgebung ab und zeigen kleinere Vacuolen, Nissl-Substanz und Kern verschwinden. Die Dendriten sowie die Zellen selbst sind von Gliazellen umwuchert. An einigen Stellen ähnelt das Bild dem Gliastrachwerk der Purkinje-Zellen. Auffällig ist jedoch, daß einzelne Dendriten noch lange Zeit regelrechte Chromatinstrukturen zeigen. Schließlich bleibt nur noch ein glioses Geflecht. Diese primär wabig veränderten Zellen (ohne Blähung) zeigen die stärkste gliose Reaktion. Diese ist sonst nur beim Verschwinden der Fortsätze geblähter Zellen deutlich.

Man hat den Eindruck, daß die Gliazellen die Fortsätze nicht nur als Trabanten begleiten, sondern auch in ihrem Innern liegen, oft gerade dort, wo der Fortsatz die Ganglienzelle verläßt (Abb. 3 b). Bei Silber-Imprägnation zeigt sich ein Abbruch des Fortsatzes vor einer solchen Gliazelle; der zellnahe Stumpf endet häufig kugelig gegen die Gliazelle, der distale Teil des Fortsatzes ist oft nicht mehr sichtbar, oder in seinem Verlauf liegen mehrere Gliazellen wie auf eine Schnur aufgezogen. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß man nur wenige regressiv veränderte Gliazellen

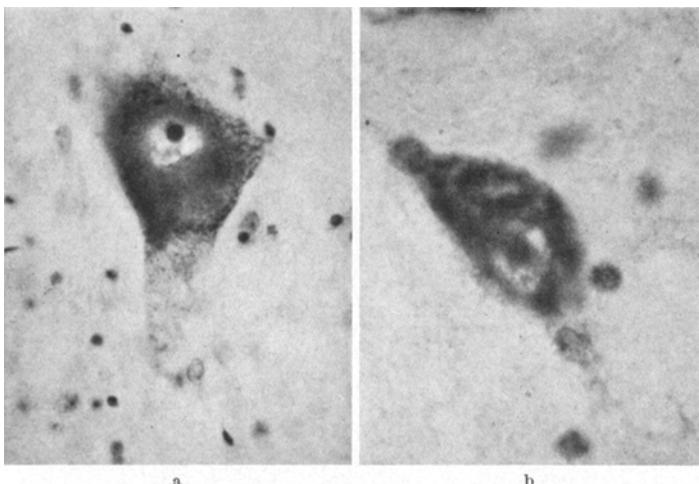


Abb. 3. a V. Z. Wabige Degeneration in der Zellperipherie, besonders deutlich im unteren Fortsatz. Daneben zentrale Chromolyse. 540fach vergrößert; b V. Z. Blasser aufgetriebener Fortsatz unten rechts mit Gliazelle (ähnlich oben links). 1100fach vergrößert (Nissl-Färbung)

findet; auch fehlen Körnchenzellen, deren Auftreten bei Pigmententartung sonst kaum vermißt wird¹⁸.

3. Neben diesen Degenerationsformen finden sich, besonders bei den kleineren Ganglienzellen, Schrumpfungsvorgänge, die zum Teil bis zur Sklerose führen. Einige dieser Zellen zeigen eine Inkrustation des Golgi-Netzes.

Alle Untergangsformen (zentrale Chromolyse, wabige bzw. vacuolare Degeneration, Sklerose) sowie die weiter unten zu besprechende Pigmententartung können isoliert oder am selben Zellindividuum auftreten, wobei sich ungewohnte und bizarre Läsionsphänomene ergeben¹⁶.

Die Befunde bei *Fettfärbung* mit Sudan III ergänzen die beschriebenen Veränderungen im Nissl-Bild. In den Vorderhörnern, den Clarkeschen Säulen und den Seitenhörnern fallen große, geblähte, blaßviolettfarbene Zellen mit randständigem hellen Kern auf. An dem Zellpol, der dem Kern gegenüber liegt, sieht man dunkelrot gefärbte Granula, der übrige Zelleib erscheint nahezu homogen. Die Granula können an der Zellperipherie, entlang der dunkel gefärbten Zellmembran bis in die Gegend des Kerns reichen. Interessant ist, daß die Einlagerung der sudanophilen Substanz immer an der Peripherie beginnt. Es ist anzunehmen, daß sie ebenso wie die Chromatinbrocken durch den erhöhten Zellinnendruck — dessen morphologisches Substrat die Blähung ist — dorthin gedrängt wird. Die Fortsätze sind höchstens in den zellnahen Partien noch angedeutet zu erkennen (Abb. 4).

Dieser Zelltyp findet sich bevorzugt in der Clarkeschen Säule, wo er nach SPIELMEYER noch nicht pathologisch zu sein braucht. Da jedoch Exemplare dieses Typus auch in den Vorder- und Seitenhörnern zu finden sind, muß man im Hinblick auf die degenerativen Veränderungen an den Fortsätzen im Nissl-Bild doch schon ein pathologisches Geschehen annehmen. Das wird noch deutlicher, wenn man die übrigen Zellen betrachtet. Die Mehrzahl zeigt nämlich nicht nur lipoide Einlagerungen in der Peripherie, sondern die ganze Zelle erscheint als eine Ansammlung rotgefärbter Körnchen, Kern und Zellmembran sind nicht mehr zu erkennen. Diesen Zellen entsprechen im Nissl-Bild die Zellschatten und die schwer vacuolig veränderten Zellen. Die lipoide Substanz kann dort wegen ihrer schwachen Anfärbung und deshalb, weil die Zellmembran und die Chromatinsubstanzen aufgelöst sind, leicht übersehen werden. Die völlig verfetteten Zellen überwiegen in Vorder- und Seitenhörnern bei weitem, Zellen ohne sudanophile Einlagerungen sind — auch in der Clarkeschen Säule — kaum zu finden.

Die Zellen der unteren Olive weisen nur altersgemäße Pigment-einlagerungen auf; auch der Nucleus dentatus hat sudanophile Einlagerungen, jedoch nicht in dem Maße, daß man von einer *Pigmentatrophie* sprechen könnte. Andere morphologische Veränderungen sind an diesen Zellen im Äquivalentbild nicht festzustellen.

Auf den Querschnitten des Rückenmarks findet man zahlreiche corpora amyacea, bei Silber-Imprägnation vereinzelt pathologische Endformationen.

Zur Histochemie *

Die Vermutung, daß es sich bei der sudanophilen Substanz um ein Pigment handelt, wurde durch verschiedene histochemische Färbe-methoden bestätigt (siehe Tabelle).

* Herrn Professor Dr. F. SEITELBERGER verdanke ich die Möglichkeit, unter seiner Anleitung am Neurologischen Institut der Universität Wien einen Teil der histochemischen Färbemethoden auszuführen.

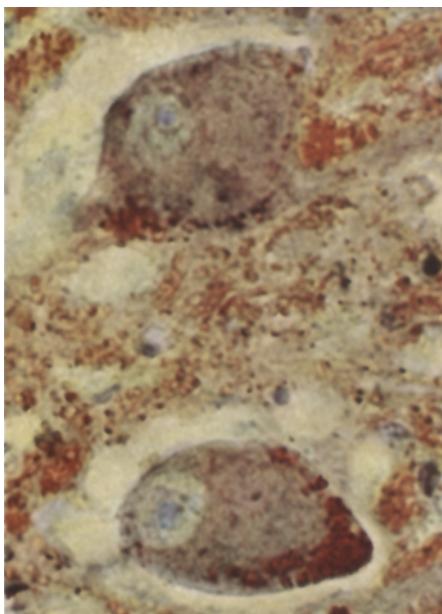


Abb. 4
Vorderhornzellen. Lipide Einlagerungen (dunkelrot) in der Zellperipherie. 460fach vergrößert (Sudan III)

Im einzelnen ergab sich: Das Pigment hat blaßgelbe Eigenfarbe, fluoresciert leuchtend gelb und ist optisch inaktiv. Prüfungen auf Metachromasie waren negativ: a) Kresylviolett-Essigsäure⁹: Das Pigment färbt sich dunkelviolett an. b) Toluidinblau (Standardmethode): Das Pigment färbt sich grünlich, was aus einer Kombination der gelblichen Eigenfarbe mit Toluidinblau zu erklären ist.

Löslichkeit. Die Färbung mit Sudan Schwarz B fiel sowohl nach einhalb-stündiger Vorbehandlung mit Pyridin wie auch nach Chloroform-Methanol (1 Std bei 70° C) positiv aus.

Säurefestigkeit. Wie die verlängerte Ziehl-Neelsen-Färbung (Methodik nach PEARSE) zeigt, ist das Pigment säurefest; die Anfärbung ist intensiv rotviolett.

Eiweißreaktionen. Zur Untersuchung des Eiweißanteils wurden folgende Proben ausgeführt: a) Millon (aus ROMEIS): Außer der gelblichen Eigenfarbe weist das Pigment eine rosa Tönung auf; die Reaktion ist als schwach positiv zu bezeichnen. b) Amidoschwarz 10 B: Außer der Eigenfarbe findet sich eine graue Tönung. (schwach positiv).

Untersuchungen des lipoiden Pigmentbestandteils:

1. Das Pigment färbt sich mit Sudan Schwarz B tiefschwarz. Die kräftige Färbung läßt daran denken, daß es sich um Phospholipoide handelt, da Cerebroside nicht so stark mit Sudan Schwarz B reagieren^{9,16}.

2. PAS (am Gefrierschnitt und Paraffinschnitt): Das Pigment färbt sich dunkelrot-violett an. Nach Acetylierung verliert es seine Fähigkeit, durch Perjodsäure oxydiert zu werden und Aldehydcharakter anzunehmen; die Schiffsche Reaktion fällt daher negativ aus⁹. Wird es jedoch nach Acetylierung mit KOH wieder deacetyliert, ist sie positiv. Kontrolluntersuchungen, bei denen Schnitte nur mit Schiffsscher Lösung gefärbt wurden (ohne vorherige Oxydation), zeigen keine Anfärbung, was den Schluß zuläßt, daß freie Aldehyde nicht vorhanden sind.

Schlußfolgerungen. Es muß sich um eine Substanz handeln, die α -glykosidisch gebundene Gruppen enthält. Die Möglichkeit, daß es sich bei dem lipoiden Pigmentanteil um Sphingomyelin handelt, scheidet daher aus. In Betracht kommen α -Ketole oder α -Glucole und Glucosen.

3. PFAS (Methodik nach PEARSE): Die Reaktion fiel deutlich positiv aus, im Gegensatz zu bromierten Kontrollschnitten, da hierbei die C=C-Bindungen, die für die Färbung verantwortlich zu machen sind⁹, blockiert werden. Damit wäre gezeigt, daß das Lipoid ungesättigte Fettsäure in größeren Mengen enthalten muß.

Silberreduktion. Da sich das Pigment bei der Silber-Imprägnation nach BIEL-SCHOWSKY schwarzbraun anfärbt (Argyrophilie), wurde zusätzlich mit der Fontana-Masson-Reaktion geprüft, ob es auch ohne Zusatz eines Reduktionsmittels ammonikalische Silberlösung reduziert (Prüfung auf Argentaffinität). Das ist jedoch nicht der Fall.

Zusammenfassung und Beurteilung der histochemischen Befunde

Daß es sich bei der zunächst sudanophil erscheinenden Substanz um ein Pigment handelt, zeigen folgende Merkmale: Die Substanz besitzt Eigenfarbe; sie ist in Fettlösungsmitteln unlöslich; es handelt sich um Lipoid-Eiweißverbindungen.

Wir haben also ein Lipopigment vor uns, das, wie aus dem folgenden hervorgeht, den Lipofuscinen zuzurechnen ist. PEARSE gibt für die Histogenese der Lipofuscine an, daß sie durch Oxydationsvorgänge aus Phospholipoiden und ungesättigten Fetten entstehen. Zuerst wären also

typische Fettreaktionen festzustellen, die sich im Verlauf der Oxydationsvorgänge allmählich verlieren. Bei den frühen Oxydationsstufen fallen die histochemischen Färbungen noch mehr im Sinne von Lipoid-

Tabelle

Reaktionen	Gefrierschnitt	Paraffinschnitt	Celoidinschnitt
H. E.		braungelb blaßviolett	
Azan			olivgrün
v. Gieson			grau
Heidenhain			blaugrau-
Nissl			blaugrün
Kresylviolett		rauchgrau	
Bielschowsky	schwarzbraun		
Masson-Fontana		neg.	
Sudan III	leuchtend rot	leuchtend rot	
Sudan III nach Bleichen mit H_2O_2		rot-orange	
Sudan-Schwarz-B	tiefschwarz	tiefschwarz	
Sudan-Schwarz-B nach 30' Pyridin		tiefschwarz	
Sudan-Schwarz-B nach 60' Chloroform-Methanol		tiefschwarz	
PFAS		rötlich	
PFAS nach Bromierung		neg.	
PAS	dunkelrot-violett	dunkelrot-violett	
PAS nach Acetylierung		neg.	
PAS nach Acetylierung und Deacetylierung		dunkelrot-violett	
Schiffssches Reagens		neg.	
Kresylviolett-Essigsäure	blauviolett		
Toluidinblau	grünlich		
Verl. Ziehl-Neelsen-Färbung		rot-violett	
Millon		gelblich-rosa	
Amidoschwarz 10 B		graugelb	
Eigenfarbe	blaßgelb	blaßgelb	
Fluoreszenz		leuchtend gelb	
Doppelbrechung	keine	keine	
Isoelektrischer Bereich		pH um 4,66	

reaktionen aus; am Ende steht ein Pigment, das durch kräftige Eigenfarbe und starke Basophilie ausgezeichnet ist, keine oder nur schwache Reaktionen mit PAS und PFAS gibt und Sudan-Schwarz-B-negativ ist. In unserem Fall zeigt die stark positive Sudan-Schwarz-B-Färbung, daß der lipoide Charakter noch vorhanden ist. Mit der PFAS-Färbung werden ungesättigte Fettsäuren nachgewiesen. In diese Richtung weist

auch die Säurefestigkeit bei der verlängerten Ziehl-Neelsen-Färbung⁹. Für die deutlich positive PAS-Reaktion sind α -glykosidisch gebundene Gruppen verantwortlich. Der positive Ausfall dieser Reaktion darf jedoch nicht unbedingt auf das Vorhandensein von Kohlenhydraten bezogen werden⁹, sondern frühe Oxydationsstufen irgendwelcher Lipoide können ebensogut dafür verantwortlich gemacht werden, was auch in unserem Fall zutreffen könnte. Die Fettreaktionen zeigen also an, daß es sich um ein Lipofuscin auf einer frühen Oxydationsstufe handelt, das Ähnlichkeit mit dem Ceroid aufweist, einem Pigment, das bei Vitamin E-Mangel gefunden wurde⁹. Vom physiologischen Alterspigment unterscheidet es sich in erster Linie dadurch, daß es sich lipoidähnlicher als dieses verhält. Zweitens deutet der schwache Ausfall der Eiweißreaktionen darauf hin, daß das Pigment noch nicht „alt“ ist, d. h., daß es sich noch nicht lange Zeit in der Zelle befindet. Bei „älteren“ Pigmenten, z. B. dem physiologischen Alterspigment ist der Eiweißanteil größer, wie die deutlich positiven Eiweißreaktionen zeigen¹⁶; in unserem Fall handelt es sich überwiegend um Lipoide bzw. deren Oxydationsprodukte (Lipo-fuscine). All das läßt mit einiger Vorsicht den Schluß zu, daß sich das Pigment rasch gebildet haben muß.

Besprechung der Ergebnisse und Diskussion

Folgende Degenerationsformen lassen sich unterscheiden:

1. Eine Form, die mit zentraler Chromolyse beginnt, über Zellblähung und Vacuolenbildung zum Zelluntergang führt, wobei Pigment angereichert wird. Hierbei findet sich eine gliöse Reaktion nur an den Fortsätzen.
2. Eine Form, die über periphere oder diffuse kleinwabige Veränderungen mit starker Gliareaktion zum Zelluntergang und Zellersatz durch ein gliöses Geflecht führt.
3. Schrumpfungsvorgänge bis zur Sklerose.

Die drei Formen können isoliert oder an ein und derselben Zelle gleichzeitig vorkommen. Der unter 1 angeführte Prozeß ist der weitaus häufigste; er scheint für das Krankheitsbild charakteristisch zu sein. Die Formen 1 und 2 sind oft nicht scharf voneinander getrennt. Es gibt Misch- und Übergangsformen, auch lassen die wabigen Veränderungen an den Fortsätzen bei der Form 1 an einen Zusammenhang mit den diffus-wabigen Veränderungen der Form 2 vermuten. Man könnte annehmen, daß die diffus-wabigen Veränderungen und die in der Peripherie beginnende wabige Veränderung (mit Verklumpung der Nissl-Substanz und Kernkappenbildung in der nicht betroffenen Zellpartie) raschere Verlaufsformen der Form 1 darstellen. Dafür spricht auch ihre Ähnlichkeit mit Bildern, die SPIELMEYER als „wabige Degeneration bei Zellverfettung“ deutete. Die stärkere gliöse Reaktion zeigt ebenfalls

ein akutes Geschehen an. Ob die Sklerose pathogenetisch auf die gleiche Schädigung zurückzuführen ist, oder ob andere Ursachen (Alter, Vascularisation) für ihre Entstehung verantwortlich zu machen sind, bleibt offen.

Alle diese Zellveränderungen zeigen zwar Ähnlichkeit mit denen bei myatrophischer Lateralsklerose^{3,4} und progressiver spinaler Muskeldystrophie⁶, doch spricht gegen erstere das Fehlen einer Pyramidenbahnbeteiligung, gegen letztere das Alter und die Veränderungen an Clarkescher Säule und Seitenhörnern⁶. Auch ist die Verteilung der Muskeldystrophien nicht für die progressive spinale Muskelatrophie typisch. Da sich für eine exogene Schädigung klinisch keine Anhaltspunkte finden, ist es problematisch, die Frage nach der Pathogenese ausschließlich unter Berücksichtigung des Zellbildes zu beantworten, weil „die meisten Noxen in gleicher Weise ihren Angriffspunkt an bestimmten cellulären Organellen und funktionellen Systemen finden und die Reaktionsmöglichkeiten der Ganglienzellen auf eine Vielfalt von Reizen überhaupt begrenzt sein dürften“¹⁴.

So findet sich zentrale Chromolyse bei Schädigung des Neuriten oder peripheren Nerven, Vitamin B-Mangel, einigen Viruserkrankungen (Poliomyelitis), Alkoholpsychose und schwerer Erschöpfung⁷. Vacuolenbildung sah SCHOLZ¹⁵ ebenfalls bei Neuritenschädigung, ferner bei Arsenvergiftung und Pemphigus. Abgesehen davon, daß wir auf Grund der Klinik diese Schädlichkeiten ausschließen können, bewirken sie ja auch nur Zellveränderungen, die einzelnen Zellbildern unseres Falles entsprechen; der durch sie bedingte gesamte Krankheitsprozeß ist aber auch morphologisch ein ganz anderer.

Was schließlich das Pigment betrifft, so wurde schon auf seine Ähnlichkeit mit dem Vitamin E-Mangel-Pigment hingewiesen. Andere Zustände von Pigmentanreicherung, z. B. bei extremen Hungerrustständen¹ lassen sich mit unserem Fall nicht vergleichen, da das dort gefundene Pigment histochemisch bisher nicht näher untersucht wurde. Ebenso gibt es noch keine histochemischen Untersuchungen des Lipopigmentes, das bei den endogenen Vorderhornzellerkrankungen (myatrophische Lateralsklerose, progressive spinale Muskelatrophie) auftritt^{2,4,11,19}.

Da die Vorderhornzellerkrankung bei unserem Fall weder eindeutig den ähnlichen endogenen Prozessen zuzuordnen ist, noch — aus klinischen und morphologischen Gründen — eine bestimmte exogene Schädigung für sie verantwortlich gemacht werden kann, sei eine Zellstoffwechselstörung zur Diskussion gestellt. Ihr morphologisches Substrat wäre zu Beginn die zentrale Chromolyse — nach GREENFIELD Ausdruck einer Erschöpfung der Nucleoproteide des Zellplasmas. Darauf folgt vacuolige Entartung bis zur völligen Zellauflösung unter Pigmentzunahme. Dieses

Zugrundegehen der Zellen bei Pigment-„Atrophie“ darf nach SCHOLZ¹⁵ nicht einfach als Folge abnormer Lipofuscinansammlung angesehen werden, sondern ebenfalls nur als Zeichen des gestörten Zellstoffwechsels.

Die engsten nosologischen Beziehungen des vorliegenden Falles dürften wohl zu den atypischen Formen der progressiven spinalen Muskelatrophie bestehen, speziell zu ihrem bulbären Typ. Andererseits fehlt hier klinisch der dabei charakteristische Verlauf im Sinne einer aufsteigenden Paralyse vom Landryschen Typ. In unserem Fall gehörten die bulbären Symptome zu den initialen Störungen.

Zusammenfassung

Es wird eine degenerative Vorderhornzellerkrankung beschrieben, die unter Vacuolenbildung und Pigmentanreicherung verlief. Das Pigment wurde histochemisch näher untersucht, es ergab sich eine Zugehörigkeit zu den Lipoiden vom ceroiden Typ.

Herrn Professor Dr. J.-E. MEYER danke ich für die große Hilfe, die er mir bei der Auswertung der Befunde zuteil werden ließ.

Literatur

- ¹ AINGER, J., u. E. NEUMAYER: Über ungewöhnliche neurologische Zustandsbilder und Verlaufsformen infolge der Hungerperiode 1945/46. Arch. Psychiat. Nervenkr. **186**, 483—495 (1951).
- ² BÉNARD, R.: Sur une Forme particulière de la Maladie Familiale du système nerveux apparentée aux Maladies de Friedreich et de Charcot-Marie. Deux observations anatomo-cliniques. Rev. neurol. **86**, 800—818 (1952).
- ³ BERTRAND, J., et L. VAN BOGAERT: Rapport sur la sclérose latérale amyotrophique (anatomie pathologique). Rev. neurol. **32**, 779 (1925).
- ⁴ BODECHTEL, G., u. A. SCHRADER: Die Krankheiten des Rückenmarks. In MOHR-STAEHELINS Hb. der Inneren Medizin, Band V/2. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- ⁵ COLMANT, H.-J.: Die myopathische Lateralsklerose. In: Hb. spez. pathol. Anatomie und Histologie XIII, 2, B. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- ⁶ FRIEDRICH, G.: Die chronisch progressiven spinalen Muskelatrophien. In: Hb. spez. pathol. Anatomie und Histologie. XIII, 1, A. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- ⁷ GREENFIELD, J. G.: Neuropathology. London: Arnold 1958.
- ⁸ HEMMER, R.: Beitrag zur Krankheitsdauer bei amyotrophischer Lateralsklerose. Arch. Psychiat. Nervenkr. **190**, 131 (1953).
- ⁹ PEARSE, A. G. E.: Histochemistry Theoretical and Applied. London: Churchill 1954.
- ¹⁰ PEIFFER, J., u. TH. v. HIRSCH: Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **194**, 88—104 (1955).
- ¹¹ PETER, C.: Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der hereditären Nervenkrankheiten. Z. ges. Neurol. Psychiat. **108**, 543—561 (1927).

- ¹² ROMEIS, B.: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München, Berlin: R. Oldenbourg 1943.
- ¹³ ROSTOWSKI, J.: A Case of Amyotrophic Lateral Sklerosis, complicated by Progressive Lipodystrophy. Edinb. med. J. **15**, 281—293 (1953).
- ¹⁴ SCHOLZ, W.: Krankheitsprozeß und anatomisches Symptom. In: Hb. spez. pathol. Anatomie und Histologie, XIII, 1, A. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- ¹⁵ SCHOLZ, W.: Allgemeine Daten zu den Degenerationsprozessen. In: Hb. spez. pathol. Anatomie und Histologie, XIII, 1, A. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- ¹⁶ SEITELBERGER, F.: Persönliche Mitteilung.
- ¹⁷ SPATZ, H.: Über die Kernaufklagerungen der Nervenzelle. Anat. Anz. **57**, 160 (1923).
- ¹⁸ SPIELMEYER, W.: Histologie des Nervensystems, Bd. 1. Berlin: Springer 1922.
- ¹⁹ TEICHMANN, E.: Über einen der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehenden Krankheitsprozeß mit psychischen Symptomen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **154**, 32—44 (1936).

BERNHARD FERBER,
Krefeld, Waldhofstraße 123