

Aus dem Psychiatrischen Landeskrankenhaus Wiesloch  
(Ärztlicher Leiter: Regierungsmedizinaldirektor Dr. HOFFMANN-STEUDNER)

## Zur pathologischen Anatomie der Pickschen Krankheit\*

II. Mitteilung:

Die feineren histologischen Veränderungen  
und die Frage der Lokalisation des Prozeßbeginns am Neuron

Von

**HERMANN JAKOB**

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. Juni 1961)

Die Schwierigkeit der Deutung degenerativer Phänomene bei Systemerkrankungen liegt oft in dem Mangel an eindeutigen morphologischen Kriterien am Parenchym. Selbst wenn relativ eindrucksvolle Veränderungen vorkommen, wie sie beispielsweise bei der Pickschen Krankheit bekannt sind, so haben diese insgesamt als degenerativer bzw. „atrophisierender“ Prozeß (SPATZ) heute zwar allgemeine Anerkennung gefunden; über die Pathogenese dieser Nervenzellveränderungen, über Prozeßbeginn und Ausbreitungsweg der Atrophie stehen sich jedoch noch völlig verschiedene Ansichten gegenüber. Während früher der Beginn der Atrophie in die Rinde verlegt wurde (SCHAFFER u. MISKOLCZY; MISKOLCZY u. CSERMELY), neigen heute viele Autoren unter dem Einfluß der Untersuchungen von SPATZ und seiner Schule der Auffassung zu, daß der Prozeß nucleo-distal, an der Peripherie des Neurons und somit im Mark beginne und zentripetal gegen das Perikaryon zu fortschreite, während andere eine mehr unabhängige oder auch gleichzeitige Erkrankung im Mark annehmen (v. MANSVELT; LOEWENBERG; M. NEUMANN u.a.). Gegen die Auffassung der bei der Pickschen Krankheit bekannten Nervenzellschwelungen als sekundär-retrograde Reaktion kann man mancherlei Einwände erheben. Jedenfalls lassen jene Zellveränderungen nicht ohne weiteres Schlüsse auf deren Pathogenese zu.

### A. Übereinstimmungen und Verschiedenheiten histologischer Befunde

Die in der I. Mitteilung an Hand von zwölf systematisch untersuchten Fällen behandelte Ausbreitung der Atrophie bei der Pickschen Krankheit soll hier durch die entsprechenden histologischen Befunde ergänzt werden.

Bei der Erörterung der *Nervenzellveränderungen* im Nissl-Präparat in den Atrophegebieten lassen sich im wesentlichen zwei grundverschiedene,

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

bekannte Typen hervorheben, die Atrophie und die sogenannte „Nervenzellschwellung“, wobei die erstere in den meisten Fällen weitaus überwog. Nur in einem Fall, Fall 2 Ra., waren in der Mehrzahl Schwellungszustände vorhanden, in vier anderen Fällen bestanden sie in geringerem

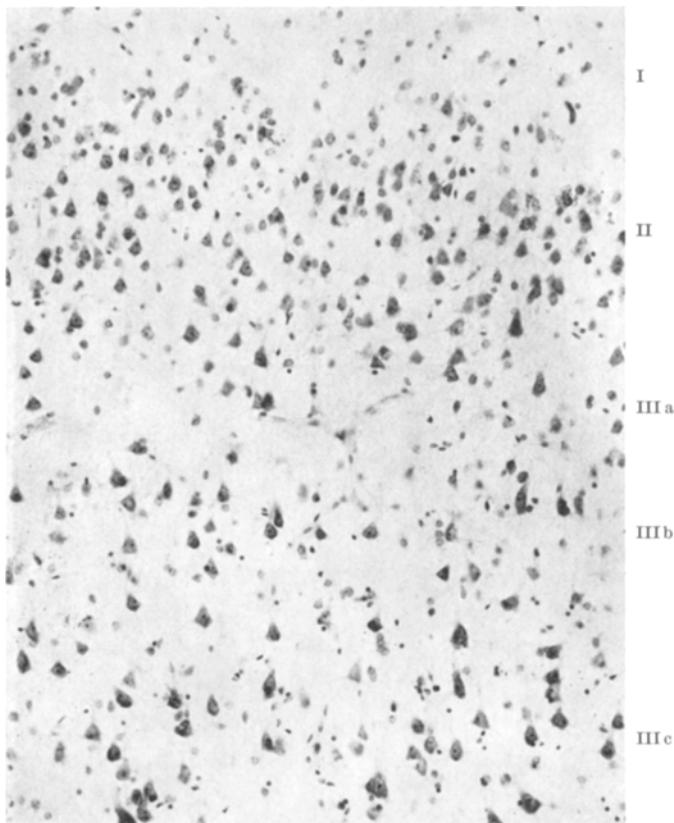


Abb. 1. Fall 1 Es. Rinde re. Schläfenlappen. Atrophie und Ausfälle von Nervenzellen in der II. und III. Schicht, vorwiegend in IIIa, im wesentlichen ohne Nervenzellschwellungen (Nissl-Präparat)

Ausmaß neben der Atrophie. In den übrigen sieben Fällen fand sich nur die Zellatrophie in den atrophenischen Rindengebieten.

Als Beispiel zeigt Abb. 1 die oberen Rindenschichten des rechten Schläfenlappens des Falles 1 Es. 48/58, wobei deutlich vor allem die Schicht IIIa, in geringerem Ausmaß auch die übrigen Unterschichten von III und, graduell noch geringer, die Schicht II an Nervenzellen (N.Z.) rarefiziert sind. Man sieht die Atrophie der N.Z. in allen Größenordnungen, wobei sich die atrophenischen Zellen häufig dunkel anfärbten, so daß manche wie geschrumpft aussehen. Ausgeprägte Nervenzellschwellungen haben sich bei diesem Fall nicht beobachten lassen. Lediglich eine Randstellung des Kerns bei leichter Homogenisierung des Plasmas war an einigen N.Z. zu sehen,

die aber wegen der Geringfügigkeit der Veränderungen nicht mit Zellschwellungen identifiziert werden können.

Demgegenüber kann man in Abb. 2, bei Fall 2 Ra. 62/57 Schwellungszustände stärkeren Ausmaßes an den N.Z. erkennen, die hier das Bild der in den betreffenden Schichten allgemein deutlicher atrophischen Rinde beherrschen. An einzelnen N.Z.

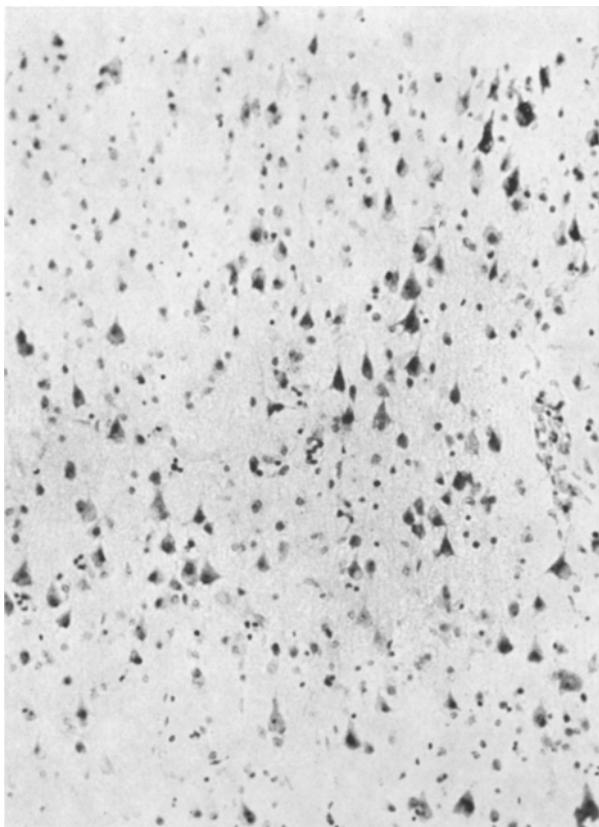


Abb. 2. Fall 2 Ra. Rinde re. Schläfenlappen. Hochgradige Nervenzellausfälle in der II. und III. Schicht mit zahlreichen Zellschwellungen und Zellblähungen (Nissl-Präparat)

ist bei Randstellung des Kerns das Plasma erheblich aufgebläht. Daneben finden sich wieder atrophische Zellexemplare aller Größenordnungen.

Beide Zellveränderungen konnten grundsätzlich in allen an dem Prozeß beteiligten, grauen Formationen angetroffen werden, wobei vor allem die Zellschwellung in morphologisch recht verschiedenen Erscheinungsarten beobachtet wurde: So trat im gleichen Fall im Ammonshornbereich, Subiculum und Praesubiculum die Aufblähung des Zellplasmas besonders stark in Erscheinung. Es haben sich größere, sackförmige Erweiterungen des Zellplasmas gebildet, die je eine oder zwei größere Vacuolen enthalten, der Kern ist dabei an den Rand gerückt. In den atrophischen Rindengebieten des Schläfenlappens, z.B. im Bereich des gyrus hippocampi und

fusiformis, war die Schwellung neben der Atrophie gerade in den oberen Rinden-schichten festzustellen.

Mancherorts kommen Schwellungszustände an den N.Z. in Regionen vor, die an der eigentlichen Atrophie anscheinend nicht beteiligt sind, wie im Ammonshornbereich des Falles 11 De. Die *polarisationsoptische Kontrolle* an Fett schnitten ergab jedoch — bei „Verfettung“ der N.Z. — einen Verlust der Doppelbrechung der Markscheiden im gesamten Bereich, außer im Endblatt und der fimbria hippocampi, wo noch feine, doppelbrechende Markscheiden vorhanden sind. Auch in der Brücke, im Bereich der Hirnvenenkerne, in der Medulla oblongata und im Rückenmark sind Schwellungen immer dann vertreten, wenn nach dem Gesamtbild eine Prozeßbeteiligung dieser grisea anzunehmen war.

An besonderen Veränderungen atrophischer Zellformen sei noch eine Schrumpfung, verbunden mit augenfällig stärkerer Tingierung der großen N.Z. der Schicht III e erwähnt, die sich in vielen Fällen verhältnismäßig konstant in der relativ resistenten Unterschicht fand. P. E. BECKER hat sie als „sklerosierende Zellerkrankung“ in der III. Schicht bezeichnet.

Wegen der stellenweise bestechenden Ähnlichkeit der Zellschwellungen mit der primären Reizung NISSLs hat man vor allem seit den Untersuchungen von WILLIAMS (1935) bekanntlich auch eine ähnliche Pathogenese dieser Schwellungsformen bei der Pickschen Krankheit angenommen. Doch abgesehen davon, daß bereits früher mehrmals auf die Unspezifität der primären Reizung hingewiesen (SPIELMEYER; P. SCHRÖDER, zit. nach SPATZ) und vor einer einheitlichen Auffassung ihrer Pathogenese neuerdings wieder gewarnt wurde (SCHOLZ; H. JACOB), ist in unseren Fällen die formale Ähnlichkeit der vorgefundenen Schwellungsformen mit der primären Reizung nicht immer überzeugend, vor allem nicht bei vielen Formen, die in der Großhirnrinde angetroffen wurden, wie sie beispielsweise Abb. 2 zeigt. Einzelne dieser Typen könnte man besser als „Zellblähung“ bezeichnen. Solche typischen Bilder primärer Reizungen an großen Nervenzellen, wie sie zum Beispiel sehr ausgeprägt und eindrucksvoll bei der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit an den Betzschenschen Pyramidenzellen der V. Schicht vorkommen, haben sich in unseren Fällen in keiner der regelmäßig untersuchten, vorderen Zentralwindungen trotz deren häufiger Beteiligung gezeigt. Außerdem ist nach SCHENK bei diesen Schwellungsformen in Degenerationsgebieten das Zellvolumen gegenüber Normalzellen auf Kosten der Protoplasmamasse im Gegensatz zur primären Reizung häufig vermindert. Auch v. BRAUNMÜHL hat vor einer Identifizierung beider Zellformen gewarnt, da das degenerative Moment bei der Schwellung im Vordergrund stehe. Daß diese Zellerkrankung auch kein Kriterium für die Akuität eines Prozesses sein kann, wie SCHNEIDER angenommen hat, läßt sich aus ihrem anscheinend wahllosen Fehlen oder Auftreten bei völlig unterschiedlichen Prozeßverläufen ersehen (siehe Tabelle, S. 554). Wir halten es auch auf Grund von Untersuchungen an Hand anderer Färbungen für wahrscheinlicher, daß diese Zellformen mit der primären Reizung NISSLs nichts zu tun haben, sondern

daß sie neben der eigentlichen Zellatrophie einen eigenen Typ *primärer Nervenzelldegeneration* im Rahmen der Systematrophie darstellen.

In Kontrollen mittels Fettfärbungen mit Sudan in der *Modifikation* nach ROMEIS sind die N.Z. in der Rinde in allen untersuchten Fällen mehr oder weniger verfettet, häufig ausgeprägt bei den großen N.Z. der III. und V. Schicht. Abb. 3 vermittelt einen Eindruck der Quantität der Einlagerung lipoiden Pigments in größeren

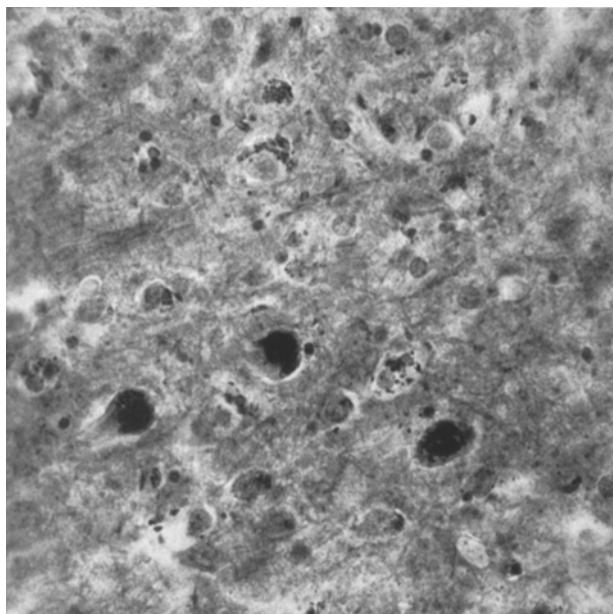


Abb. 3. Fall 4 Ha., „Verfettung“ von Nervenzellen der Schicht III c. Rinde links frontal. (Fettfärbung nach ROMEIS)

N.Z. der Schicht III c bei Fall 4 Ha. von 65 Jahren. Vielfach ist das gesamte Zellplasma oder nahezu die ganze Zelle von lipoiden Stoffen eingenommen, die sich mit Sudan deutlich rot anfärben, so daß nur noch der Kern ganz oder teilweise zu erkennen ist. Die Zellen können auch ganz mit diesen Stoffen vollgepfropft sein. In einigen Fällen ist diese Verfettung gerade in den unteren, noch besser erhaltenen Rindenschichten auffallend. Gewöhnlich geht sie weit über den im entsprechenden Lebensalter bei den verschiedenen Zelltypen und grisea zu erwartenden Lipofuscin gehalt hinaus. So zeigen auch Fälle jüngeren Lebensalters, wie Fall 6 II. mit 53 Jahren sehr ausgesprochene Verfettungen ihrer N.Z. in der Rinde.

Besonders bemerkenswert ist es, daß gerade in den Fällen mit vorwiegenden Zellschwellungen die Verfettung der N.Z. besonders hochgradig ist. Bei diesen vermehrten Einlagerungen lipoiden Substanzen bei gleichzeitig vorhandenen N.Z.-Schwellungen in Atrophiegebieten könnte man im Hinblick auf die eingangs beschriebenen Degenerationsformen an eine vorgeschaltete Plasmaschädigung denken (SCHOLZ). Warum in den

einen Fällen solche Schwellungen im Vordergrund stehen, in anderen hinter der Atrophie zurücktreten und in wieder anderen vermißt werden, muß vorläufig noch völlig ungeklärt bleiben.

Daß man schließlich die Zellschwellung auch nicht ohne weiteres mit Nervenzellen identifizieren kann, die argentophile Kugeln enthalten, darauf haben SPATZ und neuerdings auch HALLERVORDEN hingewiesen.

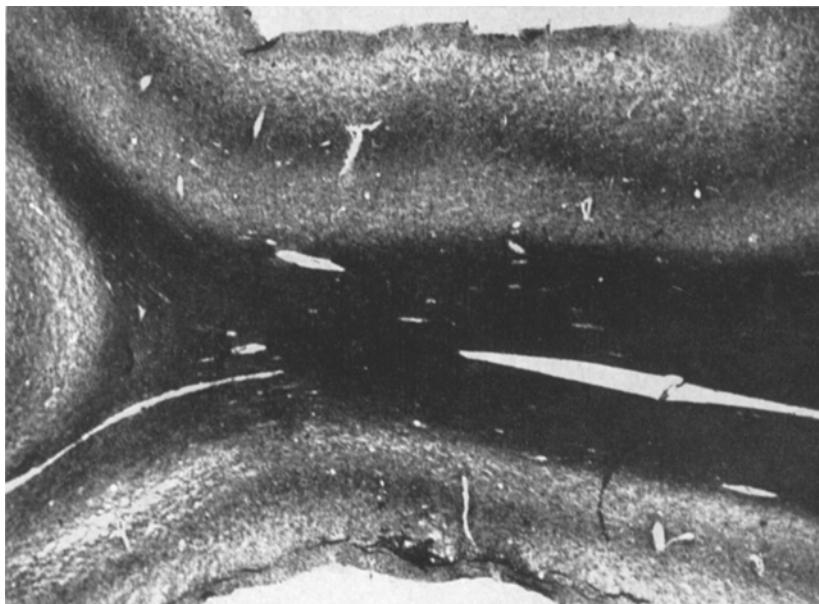


Abb. 4. Fall 2 Ra. Übersicht der 3. Stirnwundung li. mit Status spongiosus in den Schichten I bis IIIa und b, V und VI. (Fettfärbung nach ROMEIS)

In Regionen, die mit Vorliebe N.Z.-Schwellungen aufweisen, wie in den Brückenfußkernen, konnten in unseren Fällen in Silberpräparaten keine argentophilen Kugeln beobachtet werden. Außerdem haben sich gerade in dem oft zitierten Fall 2 Ra. mit den meisten N.Z.-Schwellungen nur vereinzelt argentophile Kugeln gezeigt; in dem Fall 4 Ha. mit vereinzelten Zellschwellungen fehlen argentophile Kugeln in den untersuchten Schnitten. Andererseits finden sich auch manchmal in Zellen, die nicht das Bild der Schwellung zeigen, argentophile Kugeln.

*Status spongiosus.* Als verhältnismäßig charakteristisches Merkmal im histopathologischen Syndrom der Pickschen Atrophie muß der Status spongiosus hervorgehoben werden, auf den SCHOLZ mehrmals hingewiesen hat und der auch in unseren zwölf Fällen nur einmal, nämlich bei dem nur gering atrophen Temporalfall 11 De. vermißt wurde.

Als Beispiel zeigt Abb. 4 einen laminär betonten Status spongiosus in den oberen und unteren Rindenschichten eines Atrophiezentrums, des Fußes der linken 3. Stirnwundung des Falles 2 Ra. Lediglich die Schichten IIIc und IV weisen keinen Status

spongiosus auf und lassen sich als dunkler Streifen in der Rinde erkennen. Die oberen und unteren, stark spongiös aufgelockerten Regionen der Rinde entsprechen den atrophischen Schichten I bis IIIa und b, V und VI.

An vielen Stellen ließ sich beobachten, daß der Status spongiosus etwa mit dem Ausmaß der Rindenatrophie parallel läuft, wobei er die Tendenz hat, der Verödung mehrerer Schichten zu folgen. Seine Genese ist noch als völlig ungeklärt anzusehen (SCHOLZ).

Warum der Versuch zur Defektdeckung durch die Glia bei dem sehr langsam ablaufenden Prozeß so ungenügend bleibt, hat bislang noch keine befriedigende Deutung gefunden (SCHOLZ). Jedenfalls ist auch der Status spongiosus, der durch den sichtbaren cellulären Ausfall kaum erklärbar ist, in seiner laminär betonten Ausprägung ein Anhaltspunkt für die Rinde als den Schwerpunkt der Atrophie.

*Gliaveränderungen.* Den laminären Parenchymenschäden der Rinde entsprechend ließen sich verschiedene Intensitätsgrade von Wucherung faserbildender Glia in den *Gliafärbungen* nach HOLZER erkennen, meist mit einer Akzentuierung in den oberen Rindenschichten und im subcorticalen Mark mit Übergreifen auch auf die unteren Rindenschichten.

Von einer leicht verbreiterten Gliadeckschicht oder einer verstärkten Randsklerose in den leichtensten Graden von Atrophie, gewöhnlich bereits begleitet von einer leichten, diffusen Gliose im Mark, fanden sich alle Gradabstufungen über eine erheblichere Wucherung von Faserbildnern in den oberen Rindenschichten bei mittelgradiger Atrophie bis zur erheblichen, meist immer noch laminär betonten Gliawucherung in den oberen und unteren Rindenschichten mit einem helleren Mittelstreifen in IV und einer dichteren Fasergliose im Mark. In Schrumpfungszentren sind jedoch auch total gliös sklerotische Verödungsgebiete anzutreffen, in denen die ganze Rinde etwa gleichmäßig dicht von Faserbildnern besetzt ist.

Wir haben nur immer diejenigen Gliosen gewertet, die sich mit einiger Sicherheit nicht als Folge zusätzlicher Komplikationen, sondern als mit dem systematisch-degenerativen Prozeß zusammenhängend erklären ließen. Bei der Verfolgung der Rinde über längere Strecken und beim Vergleich mit den entsprechenden Nissl-Präparaten zeigte es sich immer wieder, daß die Rindengliose den Grad der Rindenaußfälle in etwa wiedergab und daß auch die Markgliose in keinem Fall wesentlich über den Rindenbefund hinausging. In Übereinstimmung mit SPATZ und im Gegensatz zu M. NEUMANN (auch v. MANSVELT; HASSIN u. LEVITIN u.a.) haben wir nirgends eine sicher rindenunabhängige Markgliose feststellen können.

*Befunde an Markscheiden.* In Atrophiegebieten waren verschiedene Grade von Markscheidenschäden festzustellen, die sich, in gewisser Variationsbreite, nach dem Grade der jeweiligen laminären Rindenatrophie richten. Dabei fielen die ersten Veränderungen bei leichter Atrophie in der Myeloarchitektonik der Rinde auf, während sich das subcorticale Mark erst in höhergradig atrophischen Regionen als

geschädigt erwies. Sichere rindenunabhängige Markschäden waren ebenfalls nirgends zu beobachten.

In den leichtesten Graden von Atrophie lässt sich die Radiärfaserung der Rinde im Vergleich mit Normalpräparaten bereits deutlich schwächer, meist nur noch im

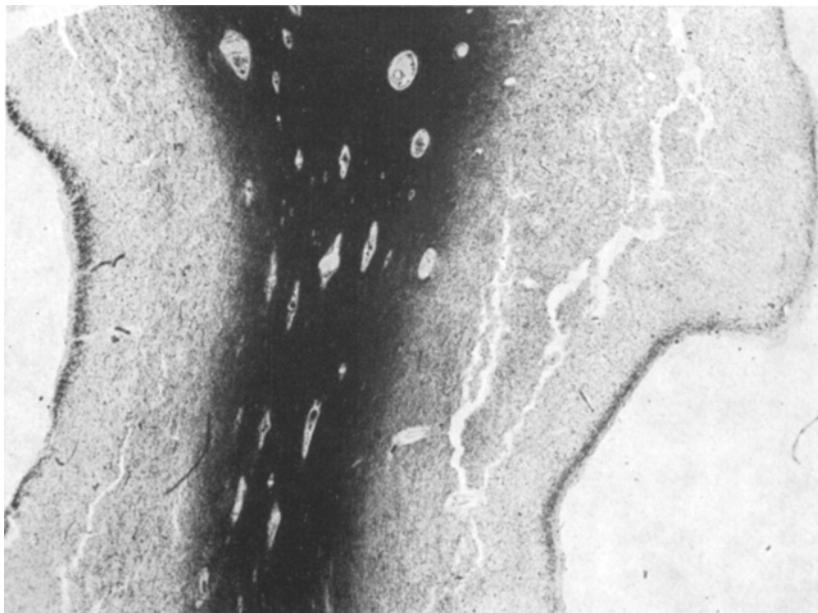


Abb. 5. Fall 6 II. Übersicht re. Regio temporopolaris. Markscheidendegeneration in der Rinde.  
(Heidenhain-Woelke)

unteren Drittel darstellen. Die Parallelfaserung ist gewöhnlich nur noch stellenweise als sehr fein zu erkennen.

Bei mittelschwerer Atrophie lassen sich die Markscheiden in der ganzen Rinde nicht mehr regelrecht, sondern nur noch in Bruchstücken darstellen, die Anzeichen von Degeneration bieten, vor allem an der Markrindengrenze (siehe unten). Einen dementsprechenden Atrophiegrad in der Markscheidendarstellung zeigt Abb. 5 in der Übersicht der rechten Regio temporo-polaris des Falles 6 II., bei dem die Markscheidendarstellung im wesentlichen an der Markrindengrenze endet. Trotzdem kommt, wie in der Abbildung zu erkennen ist, das Mark noch verhältnismäßig gut zur Darstellung. Auffallend ist hier auch eine deutliche Vergrößerung der sonst sehr feinen Faserung in der Molekularschicht, der lamina tangentialis nach C. u. O. VOGT, die sich architektonisch nicht begründen lässt, da sie nicht nur an der Basis, in der allocorticalen Rinde des Uncus, sondern auch in der gesamten Rinde des Schläfenlappenpols und, insgesamt in vier Fällen, in anderen, stärker atrophischen isocorticalen Rindenregionen vorhanden ist.

Dazwischen gibt es naturgemäß Übergänge und Variationen, wobei einmal das Mark verschont erscheint, während ein anderes Mal bei etwa gleicher Rindenatrophie das Mark bereits eine leichte Blässe aufweisen kann. Diese kann — mehr oder weniger ausgeprägt — auch in schwereren Atrophiegraden subcortical durchaus

lokal begrenzt oder in lokaler Betonung vorkommen, während wir in Atrophiezentren oder stärker atrophischen Schläfenlappen gewöhnlich diffus eine totale Entmarkung in Rinde und Mark angetroffen haben. Jedenfalls war die geschilderte Diskrepanz zwischen dem Zustand der Markscheiden in Rinde und Mark in den meisten Fällen vorhanden.

Eine Veränderung, die bei zwei Fällen in der *Fettfärbung* nach ROMEIS ebenfalls auf den Beginn des Degenerationsvorgangs in der Rinde hin-

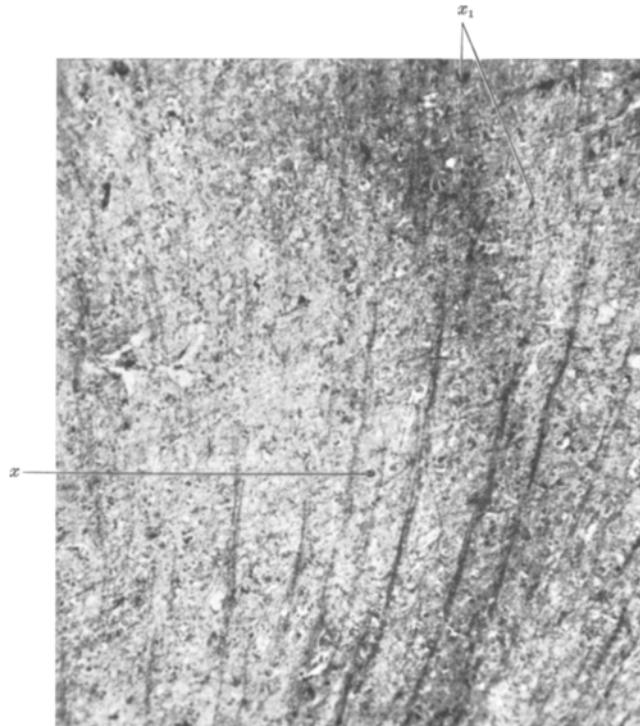


Abb. 6. Fall 2 Ra. Sudanophile Anfärbung der Markscheiden in der Rinde. 3. Stirnwundung li. Bei  $x, x_1$  verfettete N. Z. (Fettfärbung nach ROMEIS)

weist, ist das färberische und polarisationsoptische Verhalten der Markscheiden in noch nicht hochgradig atrophischen Rindenregionen.

Im Fall 2 Ra., am Fuß der 3. Stirnwundung, zeigen die Markscheiden in der Rinde eine auffallende Sudanophilie, wobei dieses Rot gegenüber dem sonst in der Rinde dargestellten Lipoid in den N. Z. oder dem Rot der hier und da perivaskulär vorhandenen, geringen Lipoidmengen im Rahmen des fixen Abbaus nicht wesentlich differierte (Abb. 6). Diese rote Sudanfarbe geht dann nach subcortical zu in eine mehr matt-bräunliche über, bedingt durch die Überfärbung mit Hämatoxylin; damit unterscheidet sie sich im Mark deutlich von der sudanophilen Anfärbung der subcortical perivaskulär vorhandenen Körnchenzellen.

Am ehesten dürfte es sich bei dieser Sudanophilie formal noch erhaltenen Markscheiden in der Rinde um die ersten, quantitativen Veränderungen der markscheidentypischen Lipoide handeln, „welche die eingreifenderen Umwandlungen der Zerfalls- und Abbauphase einleiten“. Diese kommen in einer verminderter Färbbarkeit mit Hämatoxylinlacken als Abbauzwischenstufen zum Ausdruck (SCHOLZ).

Diese beginnenden Degenerationserscheinungen im Bereich der Rinde sind um so wahrscheinlicher, als die Markscheiden in diesem sudanophilen

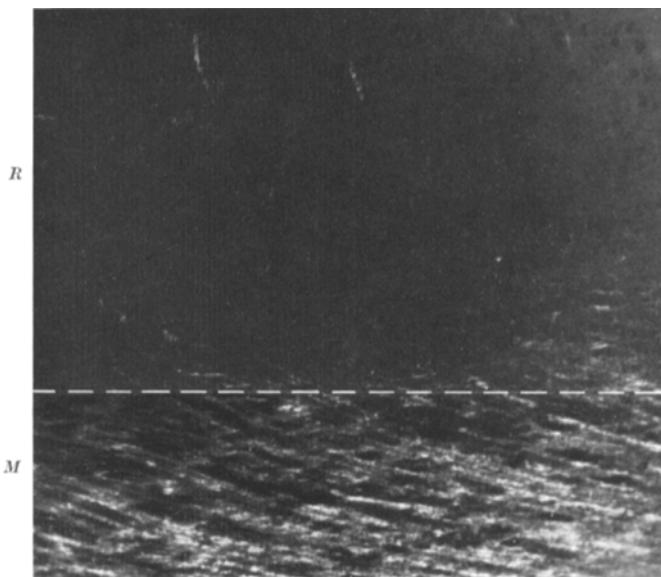


Abb. 7. Fall 1 Es. Markscheiden der Rinde im polarisierten Licht im Atrophiegebiet frontal. Verlust der Doppelbrechung an der Markrindengrenze. *R* Rinde, *M* Mark. (Färbung mit essigsaurem Kresylviolett nach v. HIRSCH u. PEIFFER)

Abschnitt im *polarisierten Licht* zwischen gekreuzten Nicols keinerlei Doppelbrechung zeigen; bereits an der Markrindengrenze und im Mark dagegen ist diese noch gut erhalten. Herr Prof. Dr. W. SCHOLZ hat uns auf dieses Phänomen aufmerksam gemacht. Polarisationsoptische Paralleluntersuchungen an Fettfärbungen von mittelgradigen Atrophiegebieten zehn verschiedener Fälle zeigten eine verhältnismäßig weitgehende Übereinstimmung in Hinsicht auf den vorwiegenden Rindschaden der Markscheiden.

Ein ähnliches Verhalten verdeutlicht Abb. 7 bei unserem Fall 1 Es. im Atrophiegebiet frontal. Die Doppelbrechung erscheint hier an der Markrindengrenze wie abgebrochen, nur noch Bruchstücke einzelner Radiärfasern in der Rinde oder einige größere Myelinballen an der Markrindengrenze sind noch doppelbrechend. Dieser Verlust der Doppelbrechung in der Rinde, auch der kräftigeren Radiärfasern im

Bereich der Windungskuppen, hat sich im Vergleich mit Fettpräparaten von Normalfällen, bei denen sich die Doppelbrechung meist bis in die oberen Rindenschichten verfolgen lässt, in unseren Fällen immer wieder bestätigt.

Dabei stellen sich auch an der Markrindengrenze, wie Abb. 7 zeigt, polarisationsoptisch manchmal noch keine normalen Markscheidenstrukturen dar. Die doppelbrechenden, nur verwaschen dargestellten Strukturen sind vielfach durch dunkle Stellen unterbrochen, die auch bei Drehung des Polarisators dunkel bleiben, während die anisotropen Stellen der Markscheiden und Markscheidenbruchstücke an einer bestimmten Stelle der Drehung einen Wechsel von hell und dunkel zeigen.

Normale, anisotrope Strukturen mit einer negativ einachsigen Doppelbrechung in bezug auf die Länge und radialer optischer Achse, im Querschnitt positiv doppelbrechend mit dem Malteserkreuz (W. J. SCHMIDT; SCHMITT u. BEAR; GÖTHLIN u.a.) waren erst in einiger Entfernung von der Rinde gegen das zentrale Mark zu gut zu erkennen.

Subcortical und gegen die Rinde zu zeigt sich demnach bereits eine beginnende physikalische Zustandsänderung des feinstrukturellen Aufbaus der Markscheide, die eine Änderung der Doppelbrechung zur Folge hat. Diese hat sich als ein sehr *feiner Indicator für eine beginnende Markscheidenbeschädigung* erwiesen (SPIEGEL; MARMIER; SETTERFIELD u. SUTTON u.a.) An anderen Schnitten und in stärker atrophischen Regionen ließ sich auch subcortical bereits keine Doppelbrechung mehr erkennen; weitaus am häufigsten ist allerdings in unseren Fällen die Rinden-Markgrenze eine deutliche Grenze der Doppelbrechung.

*Befunde an Achsencylindern.* Zur Klärung des Zustandes der Axone in den Atrophiegebieten wurden in insgesamt zehn Fällen an Hemisphären-Präparaten Silberfärbungen nach BODIAN und GLEES ausgeführt.

Aus den Ergebnissen dieser speziellen Silbermethoden waren am zuverlässigsten Anhaltspunkte für die Frage zu gewinnen, wie weit die Atrophie des Neurons in noch nicht ganz abgebauten Rindengebieten bereits fortgeschritten war und wie sich die Degeneration im Mark zu derjenigen in der Rinde verhielt. Nachdem Axonveränderungen bei Degeneration auch lichtmikroskopisch sichtbar zu machen sind, wozu bekanntlich die Färbung nach GLEES u. NAUTA entwickelt wurde, konnte man den Zustand der Axone in erhaltenen Regionen und Atrophiegebieten miteinander vergleichen und den Befund an Nervenzellen und Markfasern in den entsprechenden Nissl- und Markscheiden-Präparaten zum Vergleich heranziehen.

Es handelt sich dabei nicht um die sehr feinen, terminalen Verbindungen von Zelle zu Zelle oder die Terminalendigungen an den N. Z., nicht nur um die marklosen Endstrecken der Achsencylinder in der Rinde, sondern vorwiegend um die größeren markhaltigen Achsencylinder, die normalerweise in der Rinde, wenn auch feiner als im Mark, gut darstellbar sind.

Es ergaben sich dabei recht aufschlußreiche Unterschiede im Zustand der Achsencylinder in den verschiedenen Regionen, sowohl hinsichtlich der Verhältnisse in Rinde und Mark als auch des Vergleichs mit anderen Färbungen.

In total verödeten Gebieten, so in vielen Fällen im Bereich des Temporallappenspols oder in Atrophiezentren an der Schläfenlappenbasis ließen sich keine Achsenzylinder mehr darstellen.

In Hemisphärenpräparaten von vorwiegenden Schläfenlappenfällen sind die Axone an der Konvexität in Mark und Rinde allgemein kräftiger dargestellt, als im gleichen Präparat im Bereich des atrophischen Schläfenlappens oder anderer atrophischer Gebiete, wie beispielsweise des ventralen Abschnitts der Insel. Meist

handelt es sich dabei um eine Rarefizierung und Atrophie der Axone im zugehörigen subcorticalen Markbereich, während sie in der Rinde kaum mehr darzustellen sind. Die Verhältnisse in der Rinde lassen sich an Schnitten der weniger atrophen Hemisphäre, in der das Mark noch gut erhalten ist, am besten studieren.

So zeigen Nissl-Präparate der rechten Hemisphäre des Falles 9 Schm. lediglich eine mittelgradige Degeneration der oberen Rindenschichten, während das Mark in Vergleichspräparaten noch gut erhalten ist. Im entsprechenden Silber-Präparat nach BODIAN lassen sich in den oberen Rindenschichten, wo auch ein Status spongiosus besteht, nur sehr wenige und sehr feine Axone darstellen, wobei viele dieser extrem atrophen Axone mehr oder weniger geschlängelt verlaufen oder Spiralen bilden. Aber auch in den unteren Rindenschichten bestehen keine regelmäßigen Züge von Axonen mehr; diese scheinen vielmehr wirr durcheinanderzulaufen, sind vielfach kolbig aufgetrieben oder bandartig verdickt, stellenweise auch in feine Körnchen zerfallen. Im *Mark* dagegen besteht ein *wesentlich besserer Zustand der Achsen-cylinder*. Mit der Ölimmersion läßt sich dieser Unterschied im Zustand der Achsen-cylinder zwischen Rinde und Mark ganz deutlich beobachten.

Das Überwiegen der Degeneration der Achsenzylinder in der Rinde ließ sich vor allem im Übergangsbereich von cytoarchitektonisch unversehrten in leicht atrophen Rindenregionen erkennen, was beispielsweise beim *gyrus temp. sup.* in bestimmten Schnittebenen zutrifft. Im Fall 3 Ad. verschlechtert sich ziemlich genau entsprechend dem Beginn der laminären Atrophie an der Windungskuppe sowie an der Unterfläche auch die Darstellbarkeit der Axone in der Rinde, vor allem in den oberen und mittleren Rindenschichten. Diese Differenzen, die in der Darstellbarkeit der feinen Axone in der Rinde gerade auch im Vergleich mit anderen erhaltenen Rindenregionen deutlich sind, bestehen ausschließlich zwischen oberem und unterem Anteil der Rinde des *gyrus*, nicht dagegen im *Mark*. Auch die übrigen Färbungen der gleichen Gegend weisen auf intakte Markverhältnisse hin. Im Fall 7 Ur. erscheint ein Befund im *Mark* des gleichen *gyrus* besonders aufschlußreich: Hier zeigt sich bei ebenfalls mittelgradiger Rindenatrophie eine Rarefizierung der Axone und ein Zerfall in kleine Fragmente und argentophile Körnchen, ohne daß sich im Markscheiden-Präparat an gleicher Stelle eine sichere Schädigung hätte nachweisen lassen. Im Gegensatz dazu weist jedoch, offenbar empfindlicher, das *Glia-Präparat* nach HOLZER neben einer gliös-fibrillären Wucherung der äußersten Rindenschichten eine Gliose im *Mark* auf, ohne Zweifel als Reaktion auf die neuronale Rinden- und Markschäden.

Die bereits früheren Untersuchern von Vergleichsschnitten auf gefallene Diskrepanz zwischen einer erheblichen Markgliose und negativem Befund im Markscheidenpräparat könnte durch diese an mehreren Stellen erhobenen Befunde eine Erklärung finden. Der neuronale Schaden ist in seinem ganzen Ausmaß oft eben nur mit speziellen Silbermethoden annähernd festzustellen, während Zell- und Markscheidenpräparate allein manchmal nur einen ungenügenden Aufschluß darüber geben. Durch die häufig im *Mark* stärker ausgeprägte und besser darstellbare Gliareaktion (auf die Degeneration des Neurons) in Form einer Gliose kann wohl eine gewisse Diskrepanz zu dem noch anscheinend unauffälligen Markbefund zustande kommen, die aber nichts über den Beginn der Degeneration und deren wirklichen Schwerpunkt aussagen kann.

In der 3. Frontalwindung des Falles 1 Es., bei dem sich im Nissl-Präparat lediglich ein sicherer, systematischer Ausfall in IIIa und ein leichter Schaden in IIIb

zeigte, ließen sich an der gleichen Stelle in der Silberfärbung nach GLEES in der ganzen Rinde keine regelrechten Achsencylinder, in den untersten Schichten nur noch Bruchstücke darstellen. Im Mark dagegen sind die Axone gut erhalten.

Auch hier sind die Axone in der Rinde demnach bereits verhältnismäßig weitgehend degeneriert.

Immer wieder wurde der Zustand der Achsencylinder in der Rinde in den Atrophiegebieten mit demjenigen gut erhaltener Regionen im gleichen Präparat verglichen, wobei sich in leichten, kaum erkennbaren Atrophieregionen die Achsencylinder in der Rinde, vor allem in den oberen und mittleren Schichten als deutlich rarefiziert, manchmal auch kaum mehr oder nur sehr fein darstellen ließen. Oft boten sie, vor allem in den unteren Rindenschichten, Degenerationserscheinungen, die in stärkeren Atrophiegraden in einigen Fällen auch im Mark vorhanden sind. Unverkennbar liegt auch hier der Schwerpunkt der Veränderungen in der Rinde.

*Eisenbefunde.* In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen (C. SCHNEIDER; v. MANSVELT; v. BRAUNMÜHL, KUFS u. a.) konnten wir mit der Turnbullblaumethode nach TIRMAN und SCHMELZER in neun von elf untersuchten Fällen Eisen in vermehrter Menge und in feiner Verteilung in Degenerationsgebieten der Rinde nachweisen.

Das Eisen liegt dabei meist als Gefäßzelleisen in den perivasculären Räumen oder in feinster Verteilung in den Gefäßwänden, sowie intracellulär. Es ist fast ausschließlich in Oligodendrogliazellen aufgenommen, selten beteiligt sich auch die Hortexaglia an der Speicherung. Diese Gliazellen sind dann vollegefropft mit Körnchen, die sich wie Zellfortsätze noch in der Umgebung der Zellen darstellen lassen, wobei oft nur der Kern frei bleibt; andere bieten eine gleichmäßige Imprägnierung von Plasma und Kern. Im Putamen konnten wir manchmal auch jene extracellulären, eisenpositiven Konkremente um Gefäße oder frei im Gewebe beobachten, die sich mit der Nissl-Methode dunkel- bis hellbraun darstellen, wie sie GELLERSTEDT beschrieben hat. Im Eisenpräparat sehen sie manchmal inkrustierten Nervenzellen ähnlich. In den Atrophiegebieten der Rinde findet sich auffallend viel Eisen in den besser erhaltenen mittleren bis unteren Rindenschichten oder, in stärkeren Atrophiegraden, in der erhaltenen IV. Schicht zwischen zwei Verödungszonen. Stellenweise ist es im Mark subcortical um Gefäße anzutreffen. In einzelnen Fällen (Fall 1 Es., 2 Ra.) ließ sich an der Menge des Eisenvorkommens der Grad der Degeneration annähernd ablesen. Bevorzugt sind die noch nicht verödeten Gebiete.

Diese Art der Eisenspeicherung erinnert sehr an diejenige vermehrten Hirneisens bei normaler Altersinvolution (GELLERSTEDT). Es wird diskutiert, ob es sich dabei um Abbauprodukte von Markscheiden handeln könnte (GELLERSTEDT; v. MANSVELT).

#### B. „Typische“ und „atypische“ histologische Befunde und ihre Relation zu Art und Tempo des Krankheitsverlaufs

Im allgemeinen unterscheidet man zwischen „typischem“ und „atypischem“ Befund bei der Pick'schen Atrophie. Während den chronischen Verläufen die typischen Veränderungen eines atrophisierenden Prozesses zugeordnet werden, sollen den atypischen klinischen Formen mit frühem

Beginn und beschleunigtem Verlaufstempo die „atypischen“ histologischen Syndrome mit akutem Parenchymuntergang entsprechen (ONARI u. SPATZ; LÜERS u. SPATZ; FRIEDRICH; C. SCHNEIDER; v. BAGH u.a.). Wir haben bei der Übersicht über die histologischen Befunde eines größeren Materials nicht den Eindruck, daß man diesbezüglich nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten zwischen „typisch“ und „atypisch“ eine scharfe Trennung vornehmen kann.

In der *Tabelle* wurden die wesentlichsten Befunde unserer 13 Fälle zusammengestellt, die in Zusammenhang mit Fragen nach Kriterien eines typischen bzw. atypischen Befundes von Interesse sind. Diese haben wir der Art und dem Tempo des klinischen Verlaufs gegenübergestellt, um entsprechende Vergleiche mit gesicherten klinischen Daten zu ermöglichen. Als *typische Verlaufsart* haben wir diejenigen Krankheitsverläufe angesehen, die im großen und ganzen den in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten herausgestellten, besonders charakteristischen Zügen der Klinik der Pickschen Krankheit entsprochen haben (LÜERS; SPATZ; MALLISON; KLAGES u.a.). Ohne auf die recht interessanten Einzelheiten der klinischen Verläufe in diesem Rahmen eingehen zu können, sei darauf hingewiesen, daß die typischen Fälle in gewissen Punkten eine erstaunliche Übereinstimmung zeigen: Dazu gehören vor allem die von SPATZ erwähnten Störungen des Charakters und der Persönlichkeit und, oftmals als initiale Veränderungen, der Verlust ausgesprochener Routineleistungen (MALLISON), unsinnige Handlungen, bei Frauen vielfach das Versagen im Haushalt. Sprachstörungen waren nahezu in allen Fällen vorhanden, später häufig in Form von „stehenden Redensarten“ mit zunehmender Sprachverödung; Gedächtnisstörungen waren im allgemeinen erst später auffallend.

Abbauerscheinungen in Form von Zerfalls- und Degenerationszeichen an den Markscheiden waren nicht nur bei „atypischen“ Fällen mit kurzer Verlaufsdauer als Ausdruck vehementen Prozeßverlaufs zu beobachten, sondern fanden sich in zehn anatomisch und in fünf klinisch gesicherten typischen Fällen von großenteils längerer Verlaufsdauer in noch nicht ganz atrophischen Gebieten der Rinde, manchmal auch verstärkt subcortical (siehe Tabelle).

Die Markscheiden sind dabei oft bis zur doppelten oder dreifachen normalen Breite unregelmäßig aufgequollen, in kürzere oder längere Bruchstücke zerfallen, bandartig, keulenförmig oder kugelig aufgetrieben, wobei zwischen den unregelmäßig zerfallenen Markscheiden Myelinkugeln oder Tröpfchen oder teils feinere, teils gröbere Markballen umherliegen. Die Myelinkugeln sind manchmal auch doppeltkonturiert angetroffen worden. Damit sind alle Kriterien vorhanden, die erfüllt sein müssen, um von einer *echten Degeneration* der Markscheiden sprechen zu können (SCHOLZ). Daß diese Myelinkugeln und -ballen kein Kunstprodukt darstellen, schließen wir aus dem Vorkommen ausschließlich in den betreffenden Atrophiegebieten und bei verschiedenen Färbeverfahren sowie aus ihrem oft sichtbaren Zusammenhang mit veränderten Markscheiden.

Dabei bestehen hinsichtlich der Degenerationszeichen tatsächlich *nur quantitative Differenzen*, was durch Gegenüberstellung des „atypischen“ Falles 1 Es. mit  $1\frac{1}{2}$ jähriger Verlaufsdauer und des typischen Falles 9 Schm. mit  $6\frac{1}{2}$ jähriger Verlaufsdauer verdeutlicht werden soll. Beide Fälle bieten Degenerations- und Zerfallserscheinungen an den Markscheiden

Tabelle

Fall	Alter bei Krankheitsbeginn	Krankheitsdauer Art und Tempo des Verlaufs	N. Z. Schwel-lungen	Argento-phile Kugeln	Überlagerung durch sensible Plaques, Fibrillenveränderungen u. a.	Degenerations- und Zerfallsprozesse an den Marksecheiden und Zellen des Gehirns	Mobiler Lipoid-Abbau
1	Es. 48/58 55 Jahre	1½ Jahre typisch; außergewöhnlich rasch progredient	—	+	Plaques + sonst —	++	++
2	Ra. 62/57 60 Jahre	5 Jahre typisch; zunächst langsam progredient, im letzten Jahr rasch	++	++	—	++	++
3	Ad. 110/54 55 Jahre	6 Jahre typisch; langsam progredient	—	+	lokal durch Arteriosklerose überlagert	++	++
4	Ha. 108/54 58 Jahre	7 Jahre typisch; zunächst langsam progredient, in den letzten 2–3 Jahren etwas rascher	+	+	Plaques + sonst —	+	+
5	Tr. 87/56 77 Jahre (?)	nicht sicher atypische Verlaufssart, durch Arteriosklerose überlagert	—	+	Plaques + Fibrillenveränderungen +. Drus. Entartung der Hirngefäße Arteriosklerose +	+	+

6	Il. 47/57 51 Jahre	etwa 2 Jahre ohne ganz sichere klinische Daten; im letzten Jahr relativ rasch progredient	-	+	+	-		++	+
7	Ur. 61/55 52 Jahre	2 Jahre atypisch; erst langsam pro- gredient, dann sehr rasch	-	+	+	-		+	+
8	Lu. 66/55 61 Jahre	3 Jahre atypisch; relativ stürmisch progredient	+	+	+	Plaques + Fibrillenveränderun- gen +. Drus. Ent- artung der Hirngefäße	+	+	+
9	Schm. 14/54 61 Jahre	6½ Jahre atypisch; langsam progredient	-	+	-	Plaques + Fibrillen- veränderungen +	+	+	+
10	Du. 21/56 72 Jahre	etwa 1 Jahr atypisch; zuerst langsam, zuletzt relativ stürmisch	-	+	-	Plaques + Fibrillen- veränderungen ++	-	+	+
11	De. 22/56 etwa 63 Jahre	etwa 2 Jahre ohne ganz sichere klinische Daten, frühzeitige Sprach- verödung	+	+	+	-	-	-	-
12	Ba. 56/58 ?	keine verwertbaren klinischen Daten	+	+	+	-	-	+	+
13	Se. 44/59 etwa 64 Jahre	nicht sicher atypisch; langsam pro- gredient (räumliche Des- orientiertheit und Charakterveränderungen)	+	+	+	-	-	+	+

der unteren Rindenschichten in mittelgradigen Atrophieregionen des rechten Schläfenlappens; massenhaft Zerfallserscheinungen an den Markscheiden in Form von kleinen Myelinballen und -kugeln sind vor allem bei Fall 1 Es. vorhanden (Abb. 8), aber auch bei Fall 9 Schm. zeigt sich der Markscheidenzerfall in quantitativ geringerer Ausprägung

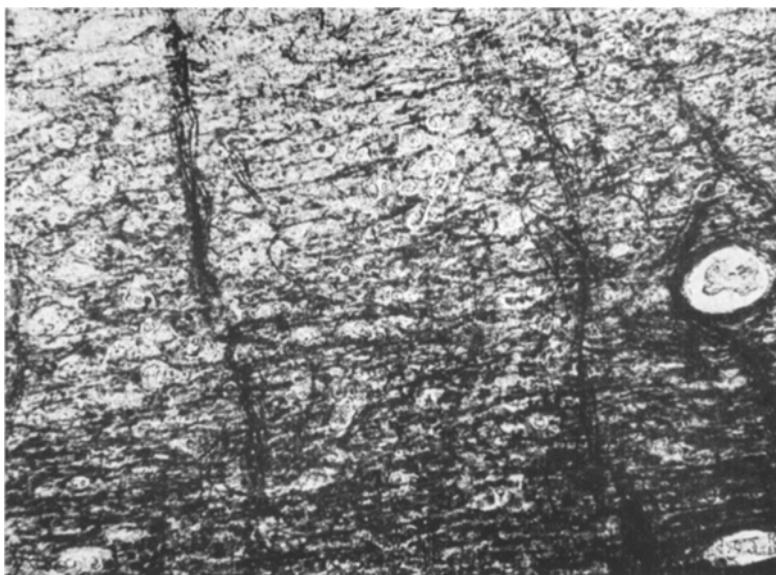


Abb. 8. Fall 1 Es. Re. Temporalregion. Degenerationserscheinungen und hochgradiger Zerfall von Markfasern in den unteren Rindenschichten und an der Markrindengrenze. (Markscheidenfärbung nach SCHRODER)

(Abb. 9). Im Mark waren hier daneben temporal massenhaft teilweise doppelt-konturierte Myelinkugeln anzutreffen.

Von den beiden Ausnahmefällen ohne augenfällige Degenerationszeichen an den Markscheiden ist der Fall 10 Du. durch Plaques und Fibrillenveränderungen überlagert, bei Fall 11 De. war in den Atrophiegebieten temporal nur eine leichte Atrophie vorhanden.

Besonders bemerkenswert sind die *Befunde von Lipoidabbau*, wie sie sich mittels der *Fettfärbung* nach ROMEIS in insgesamt 13 Fällen ergeben haben.

In allen Fällen ist der beim Pick bekannte, *fixe Lipoidabbau* in der Rinde in diffuser Verteilung in den Atrophiegebieten vorhanden, in der charakteristischen Form einer diskreten Ansammlung von Lipoid um die Capillaren und kleinen Rindengefäße. Häufig ließ sich das Lipoid im Sinne des fixen Abbaus auch in statioären Gliazellen, meist Makroglia, in feiner Verteilung nachweisen. Besonders auffallend ist jedoch ein *mobiler Abbau* in Form von Körnchenzellen im Mark in Gebieten noch nicht vollständiger Atrophie. Man trifft solche Abbauerscheinungen gerade in

Rindennähe an; hier und da waren auch vereinzelt Körnchenzellen um einzelne Gefäße in den unteren Rindenschichten zu beobachten. In der Rinde selbst fehlen zwar gewöhnlich mobile Abbauerscheinungen, doch war auch hier oft sehr reichlich Lipoid um größere Gefäße anzutreffen.

Der *mobile Lipoidabbau* beschränkt sich nun keineswegs auf Fälle mit aceleriertem Verlauf, sondern ist in allen unseren Fällen vorhanden mit nur einer Aus-



Abb. 9. Fall 9 Schm. Re. Temporalegion. Markscheidendegeneration in den unteren Rindenschichten und an der Markrindengrenze. (Markscheidenfärbung nach SCHRÖDER)

nahme, dem mehrfach erwähnten Fall 11 De., bei dem ja auch akute Zerfallserscheinungen an den Markscheiden vermißt werden (siehe Tabelle). So konnten selbst in sehr stark atrophischen Fällen, wie in Fall 9 Schm. noch mobile Abbauerscheinungen im Mark festgestellt werden und auch im Fall 3 Ad. zeigen sich im Atrophiegebiet frontal sehr reichliche Lipoidmengen um ein größeres Rindengefäß (Abb. 10).

Dabei färbten sich diese Körnchenzellen bei Fettfärbung mit Sudan III meist nicht so leuchtend rot an wie bei Markscheidenzerfall anderer Erkrankungen (z. B. Erweichung, multiple Sklerose), sondern bieten gelegentlich eine mehr gelblich-rötlich-orangefarbene Tonabstufung. Diese Farbnuancen sind von mehreren Autoren bereits beschrieben worden und geben zu verschiedenen Theorien Anlaß (v. BRAUNMÜHL; POLSTORFF; SCHMITZ u. A. MEYER).

Vergleicht man die Fälle in der tabellarischen Übersicht hinsichtlich ihrer Abbau- und Degenerationserscheinungen miteinander, so sind sie sich hierin wesentlich ähnlicher, als nach der jeweiligen Akuität des Krankheitsprozesses zu erwarten gewesen wäre.

In den Fällen mit längerer Verlaufsdauer (Fall 3, 4 und 9) sind sie *quantitativ geringer ausgeprägt*. Im Fall 6 II. fanden sich außerdem einmal eine Neuronophagie

und einmal eine neuronophagieähnliche Gliazellansammlung um eine Nervenzelle, im Fall 3 Ad. ein mobiler Lipoidabbau im Bereich einer Pyramidenbahn in der Medulla oblongata (sekundäre Degeneration nach Atrophie der linken Zentralregion).

Zu erwähnen ist noch, daß von acht untersuchten, unkomplizierten Fällen sechs Fälle einen diskreten, meist fixen Lipoidabbau im Bereich der Stammganglien (N. caudatus, Putamen) aufwiesen; von diesem zeigte der mehrmals erwähnte Fall 9 Schm. auch einen mobilen Lipoidabbau im Bereich des stark atrophischen N. caudatus.

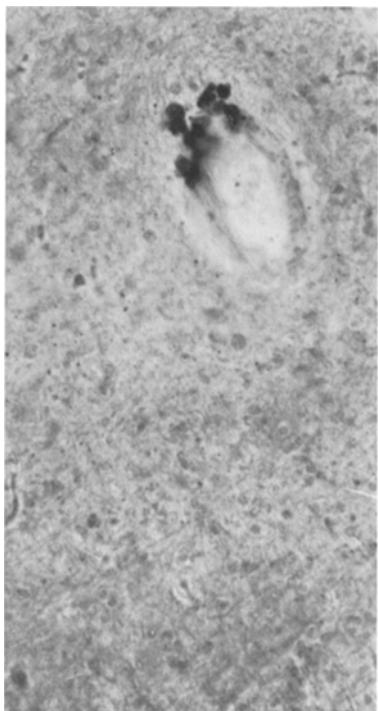


Abb. 10. Fall 3 Ad. Atrophiegebiet frontal. Reichlich Lipoid perivasculär in der Rinde. (Fettfärbung nach ROMELS)

Nach diesen Befunden kann man kaum mehr von „atypischen“ Fällen Pickscher Krankheit sprechen, wenn Zerfallserscheinungen an den Markscheiden oder mobiler Lipoidabbau in irgendeiner Atrophieregion beobachtet werden; es mag deshalb auch in Einzelfällen schwierig sein, allein vom histologischen Befund her auf das Verlaufftempo zu schließen. Es gibt zweifellos vehemente Prozeßverläufe, wie unseren Fall 1 Es., die auch im histologischen Präparat in Form quantitativ besonders ausgeprägter Zerfalls- und Abbauerscheinungen ihren Ausdruck finden; grundsätzlich können diese jedoch in der oder jener noch nicht völlig abgebauten Atrophiegegend auch in protrahierten, typischen Prozeßverläufen vorkommen.

Letztlich wird es deshalb auch mehr eine Frage der Intensität der Abbauerscheinungen sein, ob man diesen oder jenen Fall anatomisch als atypisch mit beschleunigtem Prozeßverlauf bezeichnen soll. Dies wird sich, da gewöhnlich ausreichende histologische Vergleichsmaßstäbe fehlen, meist nur dann beurteilen lassen, wenn gleichzeitig gesicherte klinische Daten vorliegen. Auch hier wird man sich demnach besser nach relativen, als nach prinzipiellen Maßstäben richten.

Wenn SPATZ schließlich den „atrophisierenden“ Prozeß mit Abwesenheit von Nekrose, Degeneration und entzündlicher Reaktion charakterisiert hat, so erscheint es berechtigt, auch in typischen Fällen den der Pick-schen Krankheit zugrunde liegenden Prozeß als *degenerativ* zu bezeichnen.

*Zur näheren Analyse der Lipoidbefunde.* Bei zehn unkomplizierten Fällen wurden mittels der von v. HIRSCH u. PEIFFER angegebenen Methoden mit essigsaurem oder gepuffertem Kresylviolett sowie der Scharlach-R-PAS-Färbung Untersuchungen vorgenommen. In allen Fällen ergaben sich dabei im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse. Zunächst war zu untersuchen, ob nicht gewisse Beziehungen zu den Lipoidosen oder dem außergewöhnlichen Lipoidabbau der metachromatischen Leukodystrophien (Typ SCHOLZ) gesichert werden könnten, da sich im Hinblick auf die beschriebenen „Verfettungen“ und Lipoidbefunde gewisse Anhaltspunkte dafür anzudeuten scheinen.

Es konnten jedoch nirgends mit Sicherheit Speicherstoffe, wie Sphingomyeline oder Gangioside, auch keine typischen Prälimpoide nachgewiesen werden. Nirgends zeigte das mit Sudan III meist rötlich angefärbte, perivasculäre Lipoid im gepufferten Kresylviolett, im alkalischen Milieu von pH 7–9 die für Praelipoide charakteristische Gelbfärbung. Desgleichen fanden wir in den N.Z. nirgends das von v. HIRSCH u. PEIFFER bei Leukodystrophien beobachtete braunmetachromatische Lipoid. Die lipoiden Stoffe innerhalb der N.Z. färbten sich mit saurem Kresylviolett nur sehr schwach in einem schmutzig-grauen Farbton an.

Sehr instruktive Bilder von Degeneration und Abbau der Markscheiden in Form von Abbauzwischenstufen vermittelten Färbungen mit der Scharlach-R-PAS-Färbung.

Während im Fall 1 Es. die Markscheiden im Mark und in der Gegend der Markrindengrenze noch eine positive PAS-Reaktion geben, verlieren sie den kräftigen violett-roten Farbton innerhalb der Rinde und zerfallen. Die Zerfallsmassen erweisen sich zum großen Teil, vor allem im unteren Teil der Rinde, stellenweise als kleine Myelinballen oder Tröpfchen um einzelne Rindengefäße, ebenfalls noch als PAS-positiv. Daneben finden sich in der Rinde in deutlichem Farbkontrast dazu in feiner Verteilung Lipoidmengen um kleine Rindengefäße und Capillaren, die nahezu alle Farbstufungen vom hellen, kaum wahrnehmbaren Gelb über ein mattes Orange zu einem ebenfalls matten, Scharlach-R-positiven Rot zeigen. Dabei besteht im allgemeinen die Tendenz, daß das schwache Gelb der feinen lipoiden Abbaustoffen in der Rinde gegen das Mark zu in *rötlichere Farbnuancen übergeht* und daß erst die Lipoidballen oder Körnchenzellen um einzelne größere, subcorticale Gefäße scharlachpositiv sind. Das in den N.Z. vorhandene Lipoid gibt großenteils eine positive PAS-Reaktion.

*Die polarisationsoptische Kontrolle* dieser Farbabstufungen des Lipoids ergab, daß sich nur ein kleiner Teil dieser scharlachpositiven Lipoidtröpfchen um größere Markgefäße subcortical in insgesamt vier Fällen als doppelbrechend in typischer Sphaerokristallform als Cholesterinester darstellte. Alle übrigen, feinen Lipoidmengen geben keine Doppelbrechung.

Bemerkenswert ist bei Fall 9 Schm. der *Befund des Lumbalmarks*, dessen Atrophie im Grau in der I. Mitteilung beschrieben wurde. Hier zeigen die Markscheiden in einer Scharlach-R-PAS-Färbung ebenfalls Zerfallserscheinungen im Grau; die teilweise frei im Gewebe umherliegenden Markballen geben durchwegs eine positive PAS-Reaktion. Die restlichen, verfetteten und atrophen N.Z. färben sich teils mit Scharlach R an, teils geben sie ebenfalls eine positive PAS-Reaktion. Im Markweiß ist auch hier lediglich eine leichte Aufhellung im Bereich der Hinterstränge zu erkennen, es bestehen aber keinerlei Abbauerscheinungen.

In der *polarisationsoptischen Kontrolle* zeigen die Markscheiden im Mark eine normale Doppelbrechung, ebenso diejenigen der Hinter- und Vorderwurzeln; im atrophenischen Grau jedoch haben sie ihre Doppelbrechung, ähnlich wie in der Rinde, im allgemeinen verloren, nur noch einzelne kurze Bruchstücke erweisen sich als doppelbrechend. Zu erwähnen ist noch, daß auch die Markscheiden der vorderen und hinteren Commissur keine Doppelbrechung mehr zeigen.

Eine Übersicht über diese Befunde vermittelt somit ein differenzierteres Bild der Abbauvorgänge bei der Pickschen Atrophie. Je nach dem Tempo des Degenerationsprozesses fanden sich an den Markscheiden mehr oder weniger ausgeprägte Degenerationserscheinungen, in frühen Stadien noch mit positiver PAS-Reaktion. Die im Rahmen des teils fixen, teils auch mobilen Abbaus in der Rinde und im subcorticalen Mark angetroffenen, geringen Lipoidmengen zeigen in der Scharlach R-PAS-Färbung verschiedene Farbnuancen von hellgelb bis zur scharlachpositiven, etwas matten Rotfärbung, die meist erst im Mark subcortical, häufig auch außerhalb von Körnchenzellen angetroffen wurde. Nur selten konnten minimale, Scharlach R-positive Lipoidmengen perivaskulär im Mark mit Hilfe der Polarisation als Cholesterinester identifiziert werden.

In der Färbung mit saurem Kresylviolett bleiben diese Zwischenstufen farblos und geben nicht den für Praeliipoide bei Leukodystrophie typischen Farbumschlag ins Braun-Rötliche (v. HIRSCH u. PEIFFER). Im Fall 2 Ra. zeigen die perivaskulären lipoiden Stoffe im unteren Teil der Rinde teils noch die positive PAS-Reaktion, teils eine Metachromasie nach Gelb. Über die Natur dieser lipoiden Substanzen, die im histologischen Präparat als *Abbauzwischenstufen* imponieren, sowie darüber, ob es sich hier um einen pathologischen Abbauvorgang oder lediglich nur sehr langsam ablaufenden Prozeß handelt, kann noch nichts Sichereres ausgesagt werden. Ob sich schließlich noch „nosologische Berührungen“ (SCHOLZ) mit anderen Erkrankungen im Hinblick auf die recht eindrucksvollen Lipoid- und Abbauerscheinungen ergeben, müssen Untersuchungen mit anderen Methoden erbringen.

*Plaques und Fibrillenveränderungen.* Als eine extrem seltene, atypische Komplikation des anatomischen Substrats wird allgemein das Auftreten von senilen Plaques und Alzheimerschen Fibrillenveränderungen bei der Pickschen Atrophie angesehen (LÜERS u. SPATZ; SJÖGREN; SJÖGREN u. LINDGREN u.a.). Wenn das Fehlen oder Vorkommen argentophiler Kugeln keineswegs mehr als Kriterium gegen oder für die Picksche Erkrankung verwandt werden kann, so sollte umgekehrt das gleiche von der Rolle der senilen Plaques und Alzheimerschen Fibrillenveränderungen gelten, deren Auftreten zur Diskussion von sogenannten „Mischfällen“ mit der Alzheimerschen Krankheit geführt hat (MOYANO; BERLIN; BINI; Mc. MENEMY und LAFORA, zit. nach SEITELBERGER u. JELLINGER; MARCHAND; BERTRÁN u. BALMES u.a.). In nicht weniger als 6 von

unseren mit verschiedenen Silbermethoden untersuchten 13 Fällen haben wir diese Veränderungen gefunden (siehe Tabelle).

Gradmäßig ist diese Überlagerung bei dem Fall 8 Lu. (64 Jahre) und vor allem im Fall 10 Du. (73 Jahre) ausgeprägt, wozu bei dem ersten Fall noch die drusige Entartung der Hirngefäße kommt. An manchen Stellen atrophischer Regionen ist in Nissl-Präparaten die Cytoarchitektonik infolge der disseminierten Veränderungen derart überlagert, daß sich ein detailliertes Studium der ausgefallenen Rindenschichten hier nicht durchführen ließ. Es sind dabei jedoch stärkere regionale Differenzen vorhanden. Andere Gebiete, wie die Heschlischen Querwindungen, sind wiederum cytoarchitektonisch völlig unversehrt geblieben. Beide Fälle sind nach makroskopischem Befund und histologischer Kontrolle typische, seitens- und basisbetonte Schläfenlappenfälle (siehe Mitteilung I, Abb. 1 b).

In geringerem Ausmaß fand sich diese Überlagerung bei dem stark atrophenischen Fall 9 Schm., bei Fall 4 Ha. und überraschenderweise auch bei Fall 1 Es. (57 Jahre) in Form vereinzelter seniler Plaques. Diese bevorzugen hier die am stärksten verödeten, oberen Rindenschichten.

Überlagerungen durch Plaques, Fibrillenveränderungen und vereinzelt auch die drusige Entartung der Hirngefäße können demnach auch bei sonst durchaus typischen Fällen vorkommen, ohne daß deren nosologische Stellung innerhalb der Pickschen Atrophie in Zweifel zu ziehen wäre, wenn die wesentlichen Kriterien der Systematrophie — in gewissen Grenzen konstante, eunomische Folge laminärer Rindenatrophie in lokaler Betonung und Begrenzung — gegeben sind. Dabei kann diese Überlagerung an einzelnen Schwerpunkten durchaus einmal den systematisch-atrophenischen Grundprozeß so weit verwischen, daß es hier zu einer *histopathologischen Imitierung eines Alzheimer-Syndroms* kommt. Dies ist jedoch kein Grund, in derart gelagerten Fällen „Mischfälle“ anzunehmen, da dem Auftreten dieser Phänomene keine unmittelbare diagnostische Bedeutung zukommt. Es ist zweifellos ein Verdienst v. BRAUNMÜHLS, in seinem letzten Handbuchbeitrag besonders eindringlich auf solche Fehlbeurteilungen hingewiesen zu haben. HALLERVORDEN hat Plaques und Fibrillenveränderungen als fakultative Merkmale des atrophisierenden Prozesses bezeichnet. Sie können, wie bei anderen Systemerkrankungen, so eben auch im Rahmen der Pickschen Atrophie bei verhältnismäßig jugendlichen Individuen gelegentlich auftreten<sup>1</sup>. Ist die Überlagerung der durch Plaques und Fibrillenveränderungen verursachten disseminierten Ausfälle an Prädilektionsstellen stärker, dann müssen diese durch ausgedehntere Untersuchungen, durch Verfolgung der Rinde über längere Strecken oder mit Hilfe des Vergleichs mehrerer Färbungen von dem eigentlichen systematisch-atrophenischen Grundprozeß abgehoben werden.

Trotzdem können durch diese oder jene Überlagerung bei einzelnen Fällen zweifellos erhebliche Schwierigkeiten in der Diagnostik auftreten, vor allem wenn

<sup>1</sup> In einer neueren Arbeit über biochemische Aspekte verweist E. ALBERT auf die Rolle der Zellatrophie als wahrscheinlichen Faktor für die Entstehung von Eiweißfällungen in Form der senilen Drusen und Fibrillenveränderungen, bedingt durch versagende Zelleistung.

die Möglichkeit zu ausgedehnteren Untersuchungen fehlt. Dabei ist ein systematisch anmutender Schaden in der III. Rindenschicht, vielleicht auch in der Unterschicht IIIa an sich durchaus noch kein absolutes Kriterium für die Picksche Atrophie, da die Schicht bekanntlich sehr anfällig ist: Kreislaufprozesse, heredodegenerative Erkrankungen, wie die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit, perniciöse Involutionssyphosen (H. JACOB) können die III. Schicht bevorzugen, wenn auch bei diesen Schichtausfällen das systematische Gepräge der Pickschen Atrophie gewöhnlich vermißt wird.

Es ist schließlich zu fragen, welche Veränderungen im Gesamtbild des histopathologischen Syndroms der Erkrankung nur fakultativ sind und welche als obligat und wesentlich für die Diagnose angesehen werden müssen.

Die degenerativen Phänomene des Markscheidenabbaus und Lipoidtransports können, ebenso wie argentophile Einschlüsse im Silberbild, für sich isoliert betrachtet, auch bei anderen Prozessen vorkommen und können deshalb nicht als beweisend angesehen werden. Ferner stellen Zellschwundungen im Sinne der primären Zellreizung und der Status spongiosus „lediglich variable und fakultative Komponenten im Rahmen außerordentlich unterschiedlicher Basisprozesse dar“ und sind auch nur im Rahmen des Gesamtbildes zu werten (H. JACOB). Umgekehrt ist das Auftreten von Plaques und Fibrillenveränderungen wiederum kein Kriterium gegen die Picksche Atrophie. Entscheidend dafür ist die systematische, örtlich vielfach ohne Rücksicht auf lobäre Regionen begrenzte Atrophie der Rinde, die sich gewöhnlich nach bekannten Atrophiezentren zu verstärkt. Dabei greift sie allmählich auf mehrere Rindenschichten über, wobei sie eine „Systembezogenheit“ (H. SPATZ) mit Bevorzugung gewisser Schichten zeigt, die sie in annähernd konstanter, eunomischer Reihenfolge erfaßt. Die „praeatrophische Phase“ der Erkrankung wird, da sich die allerersten Veränderungen in der Rinde eben in jener systematischen Schichtatrophie zeigen, anatomisch wohl nicht zu fassen sein. Über die nosologische Stellung eines von DELAY, BRION u. SADOUN beschriebenen, derartigen Falles hat sich kürzlich H. JACOB geäußert. Die laminäre Atrophie der Rinde mit lokaler Auswahl und Betonung dürfte deshalb eine conditio sine qua non für die Diagnose der Pickschen Atrophie darstellen.

### C. Zur Frage der Lokalisation des Prozeßbeginns am Neuron

Zur Aufklärung des Schwerpunktes und des Beginns der Atrophie bei der Pickschen Krankheit beizutragen, stellt ein Hauptanliegen unserer Untersuchungen dar. Man kann dieses Problem von zwei Seiten aus beleuchten, indem man einmal von negativen und dann von positiven Befunden her an die Fragestellung herangeht. Gegen die Auffassung eines nucleo-distalen Beginns des Prozesses mit Schwerpunkt im Mark, die die Veränderungen in der Rinde als sekundär-retrograd deutet, sind bereits

wesentliche Einwände erhoben worden. Nach SCHOLZ können die N.Z.-Veränderungen bei der Pickschen Krankheit kaum als einfache retrograde Reaktion angesehen werden, nachdem ähnliche Schwellungszustände und Arten von N.Z.-Untergang bei Rindenisolierung durch schwere Markprozesse, wie man sie bei encephalitischer Zerstörung der Hemisphärenmarklager oder bei dem Markprozeß der Leukodystrophie findet, nicht angetroffen werden<sup>1</sup>.

In seinem 1925 veröffentlichten, äußerst chronisch verlaufenden Fall einer familiären, metachromatischen Leukodystrophie waren die nervösen Strukturen der Marklager außer den fibrae arcuatae einschließlich der Axone im Mark bis auf minimale Reste, die schwere Degenerationszeichen boten, völlig zugrunde gegangen. Es handelte sich hier um einen totalen Zerfall der Nervenfasern im Mark. Trotzdem waren am Parenchym der Rinde nirgends sichere Ausfälle, auch keine stärkeren Veränderungen an den Nervenzellen festzustellen. Erstaunlich sind auch die geringen Veränderungen an den Markfasern der Großhirnrinde in Form einer mäßigen Lichtung der radiären Faserung, während die Parallelfaserung auffallend gut erhalten war. In dem 1932 zusammen mit v. BOGAERT beschriebenen Fall ließen sich nur vereinzelt Nervenzelluntergänge feststellen, die zudem pathogenetisch als akute Krampfschäden aufzufassen waren. In den jüngst von PEIFFER veröffentlichten fünf Fällen metachromatischer Leukodystrophie fanden sich, abgesehen von vereinzelten Kernpyknosen und ischämischen Veränderungen, nur bei einem Fall „ab und zu aufgeblähte Nervenzellen vom Typ der akuten Schwellung“.

In keinem dieser Fälle bestanden ein Status spongiosus oder Nervenzellausfälle in systematischer Ausbreitung in der Rinde, worauf auch H. JACOB vor kurzem hingewiesen hat.

Hinzu kommt, daß sich, wenn man die negativen Aspekte unserer bisher an insgesamt 13 Fällen erhobenen Befunde berücksichtigt, in Regionen leichter und stellenweise auch mittelgradiger laminärer Schichtausfälle in der Rinde im Mark weder an den Markscheiden noch an den Achsenzylindern eine sichere Beteiligung nachweisen ließ. Umgekehrt waren in der Rinde auch bei hochgradiger Mark- und Rindenatrophie in sechs Fällen keine Zellschwellungen, sondern nur mehr oder weniger atrophische Zellformen vorhanden (siehe Tabelle). Auf den in drei Fällen negativen Befund an der Pyramidenbahn trotz nachgewiesener Atrophie der Zentralregion wurde bereits in der I. Mitteilung näher eingegangen.

An positiven Hinweisen für eine vorwiegende und primäre Rindenbeteiligung sind in erster Linie anzuführen die Befunde von Degeneration und Zerfall der Markscheiden in leichten bis mittelschweren corticalen Atrophieregionen, wobei sowohl die Radiär- als auch die Parallelfaserung betroffen waren, meist als Anzeichen einer beginnenden Schädigung in der Rinde ohne entsprechende Markbeteiligung. In einigen

<sup>1</sup> Nach einer persönlichen Mitteilung konnte SCHOLZ nur einmal bei einem Fall von frontaler Leukodystrophie mit einer Verlaufsdauer von mehreren Jahren einige wenige Zellschwellungen in der Rinde beobachten, keineswegs jedoch eine Atrophie der Rinde trotz kompletten subcorticalen Markschwunds.

Fällen hat sich selbst an den formal erhaltenen Markscheiden in der Rinde mittels färberischer Effekte und der polarisationsoptischen Kontrolle eine beginnende Schädigung nachweisen lassen. Endlich haben polarisationsoptische Untersuchungen den vorwiegenden Rindenschaden in zehn typischen Fällen bestätigen können. Ähnliche Ergebnisse der Schwerpunktsuntersuchungen an Hand anderer Färbungen, vor allem derjenigen der Achsencylinderdarstellung, wurden bereits eingehend erörtert.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit läßt sich aus der Gesamtübersicht dieser Befunde *folgender Degenerationsablauf* bei der Pickschen Krankheit erschließen.

Die Degeneration beginnt in der Rinde, nach den bisherigen Befunden in der Schicht IIIa in Form von Atrophie unter fakultativer Beteiligung formal unterschiedlicher Schwellungszustände sowie von Ausfällen der Nervenzellen. Diese Atrophie erfaßt kontinuierlich in annähernd konstanter, eunomischer Folge auch die übrigen Rindenschichten im weiteren Verlauf der Erkrankung, wobei es im Nissl-Präparat den Nervenzellen oft noch nicht anzusehen ist, wie weit die Degeneration des Neurons bereits fortgeschritten ist. Verhältnismäßig frühzeitig, der morphologisch auffallenden Atrophie der Nervenzelle gewissermaßen voraus, geht das Axon in der Rinde zugrunde. Dem Untergang des Axons folgend (SPIEGEL u.a.) verfällt die Markscheide ziemlich rasch der Degeneration, wobei sie in der Rinde zunächst ihre Doppelbrechung einbüßt. Der Abbau der Markscheidenlipide vollzieht sich sehr langsam auf dem Transportwege zu den Gefäßen. Der Degenerationsprozeß beginnt nach den erhobenen Befunden an einem umfangreicheren Material in basalen Ganglien des Großhirns, in der Medulla oblongata oder im Rückenmark prinzipiell genauso im Grau und hat ebenfalls die Degeneration des betreffenden Neurons zur Folge.

### Zusammenfassung

Zur Diskussion stehen die histopathologischen Veränderungen an Nervenzellen, Glia, Markscheiden und Achsencylindern in den Fällen Pickscher Krankheit, deren Atrophieausdehnung in der ersten Mitteilung beschrieben wurde. Von den Nervenzellveränderungen kommen neben der weitaus überwiegenden Atrophie sogenannte Nervenzellschwelungen in verschiedenen Erscheinungsformen vor. Sie sind formal der axonalen Reaktion nicht immer ähnlich und erweisen sich in Fettfärbungen vielfach als mehr oder weniger verfettet, d.h. erheblich mit lipoiden Stoffen angereichert. Auf die Schwierigkeit ihrer pathogenetischen Deutung wird hingewiesen. In Einzelfällen mögen sie der morphologische Ausdruck einer axonalen Reaktion sein. Daß dies jedoch für die Mehrzahl der Zellschwelungen in den Atrophiegebieten zutrifft, ist nach den dargelegten

Befunden unwahrscheinlich. Diese sprechen dafür, daß es sich, ebenso wie bei der Nervenzellatrophie, um einen primären Degenerationsvorgang handelt. Mit der Akuität eines Prozesses geht ihr Auftreten nicht konform.

In den Atrophiegebieten der Großhirnrinde wird fast regelmäßig ein laminär betonter Status spongiosus beobachtet, dessen Ausdehnung sich annähernd nach dem Grade der Atrophie richtet. Auch die Stärke der Gliawucherung und das Ausmaß der Markscheidendegeneration geht mit dem Atrophiegrad der Rinde etwa parallel. Vergleiche an Hand der Glia-, Markscheiden- und Achsenzylinderdarstellungen ergeben einheitlich die Rinde bzw. das Grau als den Schwerpunkt der Atrophie. Ebenso verdeutlicht der polarisationsoptisch in insgesamt zehn Fällen an verschiedenen Fettfärbemethoden festgestellte Verlust der Doppelbrechung formal noch erhaltener Markscheiden an der Markrindengrenze und in der Rinde, daß sich hier der primäre Degenerationsvorgang abspielt. Hinzu kommt, daß bei anderen Erkrankungen mit schweren Markschäden, beispielsweise den Leukodystrophien, ähnliche corticale Atrophien vermißt werden.

Wägen wir dies alles gegeneinander ab, so müssen wir annehmen, daß die Degeneration bei der Pickschen Atrophie *nucleo-proximal* bzw. *im engeren Bereich der Nervenzelle beginnt*. Verschiedene Zwischenstadien des sehr langsam verlaufenden Lipoidabbaus konnten in der Scharlach R-PAS-Färbung festgehalten werden.

In Gegenüberstellung dieses degenerativen Syndroms zu den entsprechenden klinischen Daten wird zur Frage „atypischer“ Befunde Stellung genommen. Danach sind degenerative Phänomene, wie Anzeichen von Markscheidendegeneration oder -zerfall, fixer und mobiler Lipoidabbau, grundsätzlich bei typischen Fällen mit chronisch-protrahierter Verlaufsdauer ebenso anzutreffen wie bei atypischen, rasch verlaufenden Fällen mit frühem Beginn. Auch Überlagerungen mit senilen Plaques sowie vereinzelten Alzheimerschen Fibrillenveränderungen kommen vor, ohne daß derartige Fälle unbedingt als atypisch anzusprechen wären. Die atypische Stellung eines Falles ergibt sich mehr aus quantitativen histopathologischen Kriterien in Zusammenhang mit einem ungewöhnlichen klinischen Verlauf.

### Literatur

- ALBERT, E.: Das Altern, insbesondere die Hirnalterung als celluläres Problem und seine biochemischen Aspekte. Fortschr. Neurol. Psychiat. 28, 423 (1960).
- BRAUNMÜHL, A. v.: Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseniler Gewebsveränderungen. Das hysteretische Syndrom als cerebrale Reaktionsform. Z. ges. Neurol. Psychiat. 142, 1 (1932).
- BRAUNMÜHL, A. v.: Encephalitis epidemica und Synäresislehre. Arch. Psychiat. Nervenkr. 181, 543 (1949).
- BRAUNMÜHL, A. v.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Senile Involution. Senile Demenz. Alzheimersche Krankheit. Hdb. d. spez. path. Anat.

- Bd. XIII, Teil 1, Bandteil A, S. 337—529. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- BECKER, P. E.: Genetische und klinische Fragen bei Pickscher Krankheit. *Nervenarzt* 8, 355 (1948).
- BERTRÁN, P., y P. BALMES: Síndrome de Pick-Alzheimer, Observaciones clínicas. *An. Med. cir. (Barcelona)* 41, 4, 339 (1955); ref. *Zbl.* 138, 343 (1957).
- BOGAERT, L. VAN, u. W. SCHOLZ: Klinischer, genealogischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis der familiären diffusen Sklerose (familiäre, juvenile Leukodystrophie — Familie Ros). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 141, 510 (1932).
- DELAY, J., S. BRION et J. GARCIA BADRACCO: Le diagnostic différentiel des maladies de Pick et d'Alzheimer à propos de 12 observations anatomo-cliniques. *Encéphale* 44, 454 (1955).
- DELAY, J., S. BRION et R. SADOUN: Lésions anatomiques de la maladie de Pick à la phase préatrophique. *Rev. neurol.* 91, 81 (1954).
- FERRARO, A., and G. A. JERVIS: Pick's disease. Clinicopathologic study with report of two cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 36, 739 (1936).
- GELLERSTEDT, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. Aus *Upsala Läkareförenings Förfhandlingar*, H. 5—6, Uppsala: Almquist u. Wiksell 1933.
- GÖTHLIN, G. F.: Die doppelbrechenden Eigenschaften des Nervengewebes. *Svensk. Akad. Handl.* 51, 1 (1913).
- GROSCH, H.: Klinisch-hirnpathologische Studien bei der Alzheimerschen und Pick-schen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 179, 568 (1947).
- GRÜNTHAL, E.: Die Picksche Krankheit. In *Handbuch der Geisteskrankheiten*, Bd. XI, S. 484. Berlin: Springer 1930.
- HALLERVORDEN, J.: Picksche Atrophie. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* 57, 845 (1930).
- HALLERVORDEN, J.: Die extrapyramidalen Erkrankungen. In *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Bd. XI, S. 996. Berlin: Springer 1930.
- HALLERVORDEN, J.: Das normale und pathologische Altern des Gehirns. *Nervenarzt* 28, 433 (1957).
- HIRSCH, Th. v., u. J. PEIFFER: Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 194, 88 (1955).
- HOPE, A.: Über die Verteilung myeloarchitektonischer Merkmale in der isokortikalen Schläfenlappenrinde beim Menschen. *J. Hirnforsch.* 2, 36 (1955).
- HORN, L., u. E. STENGEL: Zur Klinik und Pathologie der Pickschen Atrophie. Über die nosologische Stellung der „Pickschen Krankheit“. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 128, 673 (1930).
- JACOB, HANS: Differentialdiagnose perniciöser Involutionsspsychosen, präseniler Psychosen und Psychosen bei Involutionspellagra. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 201, 17 (1960).
- JACOB, HANS: Sekundäre, retrograde und transsynaptische Degeneration. Hdb. d. spez. path. Anat. Bd. XIII, Teil I, Bandteil A. S. 266—336. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- JAKOB, HERMANN: Zur pathologischen Anatomie der Pickschen Krankheit. I. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen über Ausdehnung und Schwerpunkte der Atropie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 201, 269 (1960).
- KLAGES, W.: Zur Psychopathologie der Pickschen und Alzheimerschen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 191, 365 (1934).

- KUFS, H.: Beitrag zur Histopathologie der Pickschen umschriebenen Großhirnrindenatrophie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **108**, 786 (1927).
- LEHMANN, H. J.: Die Nervenfaser. Hdb. mikros. Anat. v. Möllendorff-Bargmann, Ergänzung zu Band IV/I, 4. Teil. Nervensystem. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.
- MALLISON, R.: Klinik der Pickschen Atrophie. *Nervenarzt* **18**, 247 (1947).
- MARMIER, C.: Doppelbrechung am Nerven bei der sekundären Degeneration. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **3**, C 24 (1945).
- NEUMANN, M. A.: Pick's disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **8**, 3 (1949).
- NICHOLS, I. C., and W. C. WEIGNER: Pick's disease. A specific type of dementia. *Brain* **61**, 238 (1938).
- PEIFFER, J.: Über die metachromatischen Leukodystrophien (Typ Scholz). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **199**, 386 (1959).
- PETERS, G., u. G. STRUCK: Pathomorphologische Befunde bei chronisch verlaufenden hirnorganischen Prozessen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **27**, 549 (1959).
- POLSTORFF, F.: Beitrag zur umschriebenen Großhirnrindenatrophie (Picksche Krankheit). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **112**, 221 (1941).
- SEITELBERGER, F., u. K. JELLINGER: Umschriebene Großhirnatrophie bei Alzheimer'scher Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 365 (1958).
- SJÖGREN, T., H. SJÖGREN and A. G. H. LINDGREN: Morbus Alzheimer and Morbus Pick. *Acta psychiat. (Kbh.)*. Suppl. **82**, (1952).
- SCHAFFER, K., u. D. MISKOLCZY: Histopathologie des Neurons. *Acta lit. ac scientiar. reg. univ. hung. francisco-josephinae*. Leipzig: Ambr. Barth 1938.
- SCHENK, V. W. D.: Premorbid phenomena of Pick's disease. *Verh. internat. neur. Kongr.* 1939, S. 548.
- SCHENK, V. W. D.: Lobair-atrophic Pick. *J. belge Neurol. Psychiat.* **39**, 581 (139).
- SCHMIDT, W. J.: Doppelbrechung und Feinbau der Markscheide der Nervenfasern. *Z. Zellforsch.* **23**, 657 (1936).
- SCHMIDT, W. J.: Über die Formdoppelbrechung der osmierten Markscheide des Nerven. *Z. wiss. Mikr.* **54**, 159 (1937).
- SCHMITT, F. O., and R. S. BEAR: The Ultrastructure of the Nerve Axon Sheath. *Biol. Rev.* **14**, 27 (1939).
- SCHMITT, F. O., and R. S. BEAR: The optical properties of vertebrate nerve axons as related to fiber size. *J. cell. comp. Physiol.* **9**, 261 (1937).
- SCHMITZ, H. A., u. A. MEYER: Über die Picksche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung der Erblichkeit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **99**, 747 (1933).
- SCHNEIDER, C.: Weitere Beiträge zur Lehre von der Pickschen Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **120**, 340 (1929).
- SCHOLZ, W.: Krankheitsprozeß und anatomisches Symptom, S. 1—26.
- SCHOLZ, W.: Degenerationsprozesse und ihre Ausbreitung im Nervensystem, S. 28 bis 40.
- SCHOLZ, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturphysiologische Daten, S. 42—238. Hdb. d. spez. path. Anat. Bd. XIII, Teil I, Bandteil A. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SCHOLZ, W.: Schlußbemerkung der Redaktion zu der Arbeit von H. SCHMIDT. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **200**, 342 (1960).
- SCHOLZ, W.: Klinische, pathologisch-anatomische und erbiologische Untersuchungen bei familiärer, diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. (Ein Beitrag zur Lehre von den Heredodegenerationen.) *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **99**, 651 (1925).

568 HERMANN JAKOB: Zur pathologischen Anatomie der Pickschen Krankheit. II

- SETTERFIELD, H. E., and T. S. SUTTON: The use of polarized light in the study of myelin degeneration. *Anat. Rec.* **61**, 397 (1935).
- SPIEGEL, E. A.: Die physikalischen Veränderungen der Markscheide im Beginn der Wallerschen Degeneration. *Beitr. path. Anat.* **70**, 215 (1922)
- VERHAART, W. J. C.: Over de ziekte van Pick. *Ned. T. Geneesk.* **74**, 5586 (1930); ref. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **59**, 485 (1931).
- VERHAART, W. J. C.: Meded. Dienst Volksgezh. Nederl.-Indie. **25**, 341—345 (1936); ref. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **86**, 287 (1937).
- WILKE, G.: Bericht über den 5. Kongreßtag des 1. Internat. Neuropathologenkongr. in Rom. *Z. Alternsforsch.* **7**, 85 (1953).
- WILLIAMS, H. W.: The peculiar cells of Pick's disease. Their pathogenesis and distribution in disease. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **34**, 508—519 (1935).
- Weitere Literatur siehe I. Mitteilung.

Reg.-Med.-Rat Dr. H. JAKOB,  
Psychiatrisches Landeskrankenhaus Wiesloch (Baden)