

Aus der Universitäts-Nervenklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. H. JACOB)

Zentralnervöse Zell- und Gewebsdysfunktionen bei tuberöser Sklerose*

Von
H. JACOB

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. August 1964)

Unsere derzeitigen neuropathologischen Kenntnisse über die *Bournevillesche* Krankheit lassen unschwer eine Vielzahl ungeklärter Befunde und offener pathogenetischer Fragen erkennen. Das betrifft in erster Linie die zentralnervöse Cyto- und Gewebspathologie, zumal in bezug auf den Krankheitsverlauf. Hier erscheinen nicht nur Vergleiche von Fallkollektiven wertvoll, sondern — wie schon mehrfach erwiesen — auch Untersuchungen besonders gelagerter und repräsentativer Einzelbeobachtungen. Um eine solche handelt es sich in dem folgenden von uns zu erörternden Falle, einem 1½ Jahre alt gewordenen Mädchen mit *Bournevillescher* Krankheit unter klinisch außerordentlich *foudroyantem* Verlauf mit *finalem* Dezerebrationszustand im Anschluß an einen epileptischen Status.

Aus der Krankengeschichte der klinischen Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie, welche ich der Freundlichkeit von Herrn Professor STUTTE verdanke, ergibt sich die folgende Zusammenfassung:

Krankheitsverlauf und Befunde

Gra. E., geb. 22. IV. 1959 — gest. 26. XI. 1960 (Kr. Nr. 209/60 — Neuropath. Nr. 1/61).

Vorgeschichte. Zweites Kind aus einer gesunden Familie. Mutter während des 7.—8. Schwangerschaftsmonats mit Fieber und Schnupfen für 1 Woche erkrankt.

Komplikationslose Geburt von 2 Std Dauer. Geburtsgewicht: 3300 g. Kleines Hämangiom über dem re. Scheitel. Bis zum 5. Monat gestillt. Keinerlei Krankheiten während der ersten Lebensmonate. Sitzen: 6. Monat, Stehen: 8. Monat; Laufen: 1. Jahr.

Spezielle Krankheitsgeschichte. Im 7. Lebensmonat unter einer hochfieberhaften Angina catarrhalis und Otitis catarrhalis zunächst halbseitige, später generalisierte Krämpfe wechselnder Intensität, die unter Luminomedikation sistierten (Universitäts-Kinderklinik Frankfurt). Nach fünfmonatigem freiem Intervall erneut unter fieberhaftem Infekt rechtsseitige Halbseitenkrämpfe, welche nunmehr eine rechtsseitige spastische Parese des re. Armes und schlaffe Parese des re. Beines zurückließen. Scheitelhämangiom inzwischen auf Markstückgröße gewachsen.

* Herrn Professor Dr. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag in Verehrung zugeeignet.

Schädelröntgenaufnahme: o. B. Augenhintergrund: o. B. Suboccipitale Encephalographie: Hydrocephalus internus und externus mit geringer Asymmetrie (li. weiter). Liquor: o. B. Arteriographie der A. carotis li.: normaler Gefäßverlauf. Anticonvulsivtherapie mit $3 \times \frac{1}{2}$ Tabl. Comital. Langsame inkomplette Rückbildung der Hemiparese. Rückgang der postparoxysmalen Antriebslosigkeit und Apathie und Wiedererwerb der allgemeinen Bewegungsfunktionen. Nach 3 Monaten unter erneutem Infekt schwerste generalisierte Krämpfe, abwechselnd mit lokalen Krampfbetonungen von Statusverlauf und zwischenzeitlicher Bewußtlosigkeit. Die anfängliche Hemispastik re. entwickelte sich zu einer Tetraspastik mit Schluckstörungen, Spasmus der Kaumuskulatur, Speichelfluß und ständigem leichtem myoklonischem Zucken in den Händen, tonischen Propulsionen des Oberkörpers. Beim Versuch, das Kind aufzurichten, fällt der Kopf kraftlos zurück; dabei heftiges Weinen. Psychische Auffälligkeiten in Richtung des apallischen Syndroms (akinetischer Mutismus): mit weit geöffneten Augen daliegend ohne möglichen Blickkontakt und ohne Reaktionen auf sensorische Reize. Starke Hypertrichose an den Streckseiten der Extremitäten, markstückgroße Vitiligoeflecke am Rumpf und Hämangiomgeschwulst re. neben der Sagittalnaht (2×2 cm). Therapeutische Versuche mit Ospolot, Succinatin ohne Dauererfolg. Dreimalige EEG-Kontrollen ergaben ausgeprägte Krampfaktivitäten, zumal über rechtsseitigen Parietalregionen, die trotz Therapie konstant blieben. Während der letzten 10 Tage allmählicher Temperaturanstieg bis auf $40,6^{\circ}\text{C}$ unter bronchialkatarhalischem Infekt. Liquorkontrolle (26. XI. 1960): o. B. Zwischenzeitlich — außer anhaltenden Konvulsionen — Zustände von Zwangsweinen und Erbrechen bei allmählichem Übergang des apallischen Syndroms in tiefe Bewußtlosigkeit. Exitus letalis 26. XI. 1960.

Der *Sektionsbefund* bestätigte die schleimig-eitrige Tracheobronchitis mit zahlreichen Atelektasen in beiden Lungen und Hypostasen paravertebraler Lungenabschnitte. Innerhalb der re. und li. Kammerwände des Herzens fanden sich mehrere bis linsengroße Knoten, die sich histologisch als typische Rhabdomyome mit großen, stark vacuolisierten Zellen erwiesen.

Die *makroskopische Betrachtung des Gehirns*, für dessen Überlassung — ebenso wie für die Daten des Sektionsprotokolls — ich Herrn Professor GEDIGK an dieser Stelle danken möchte, ergibt den typisch ausgeprägten Befund einer tuberösen Sklerose. Das gesamte Windungsrelief des Großhirns ist von zahlreichen derben, weißlichen tuberöse Sklerose-Knoten durchsetzt, die fast keine Region verschonen, wenngleich sie an der Schläfenlappenbasis häufiger zu sein scheinen als etwa an der Medianfläche des Hirns. Aus dem Mittelteil des li. Caudatum wölbt sich ventrikelfwärts ein weicher kirschkerngroßer Tumor, während sich am re. Caudatumkopf lediglich eine streifenförmige, weißliche Zone findet, die sich nicht in den Ventrikel wölbt. Kleinhirn und Hirnstamm unauffällig.

Neuropathologischer Befund

An Hand von Lupenübersichten der frontalen, centroparietotemporalen und occipitalen Hemisphärenschnitte bestätigte sich die Vielzahl stellenweise dicht beieinanderliegender *Rindenknöten*. Relativ verschont von Knotenbildungen erschienen lediglich die Rindengebiete der Frontalhirnbasis, der 1. Temporalwindung, der Inselrinde und teilweise der medianen Hemisphärenfläche.

In unmittelbarer Nachbarschaft einzelner Rindenknöten sieht man oft erhebliche Verschmälerungen der benachbarten Windungen und Markkegel, die an manchen Stellen zu prolapsartigen Herausragen der Kuppen der offenbar herausgepreßten *druckgeschädigten Windungen* führen; dies zumal dort, wo zwei Knoten benachbart liegen (Abb. 1). Daß es sich hierbei um druckatrophische Vorgänge

handelt, zeigt das vergrößerte Rindenbild, in dem sich bei noch erkennbarer Stratifikation erhebliche Nervzellausfälle innerhalb der verschmälerten Rinde finden. Innerhalb der Rinde im Furchental sieht man hingegen nicht selten einen cystisch-wabigen Gewebszerfall mit zelligen, erheblich fettbeladenen Gliosen.

Die *Struktur der Rindenknotten* selbst ist überall typisch: auf eine starke kuppenständige marginale Fasergliose folgt eine Zone status spongiosus-artiger Gewebsauflockerung, darunter die intensitätswechselnden, von atypischen großen Ganglien-

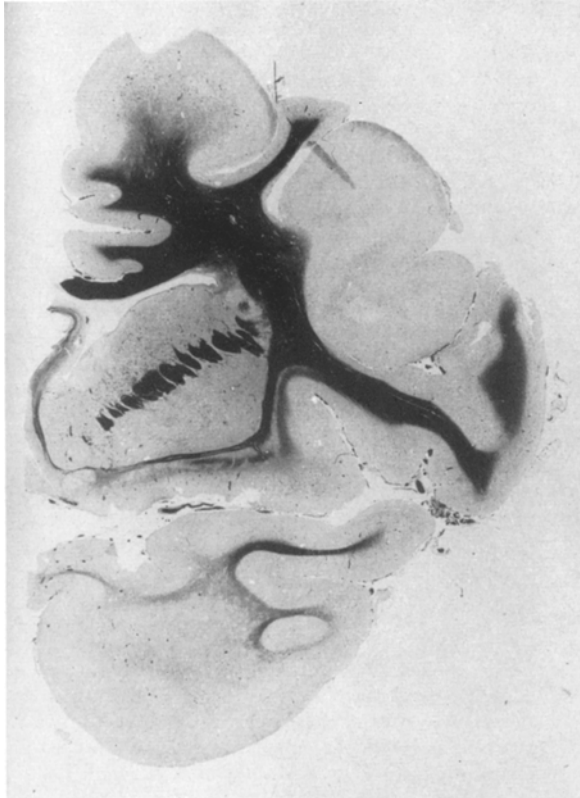


Abb. 1. Überblick über die Verteilung der tuberösen Rindenknotten mit Verdrängungserscheinungen, Verschmälerung und prolapsähnlicher Hervorwölbung der benachbarten druckatrophischen Windungen (Markscheiden-Heidenhein-Wölke)

und Gliazellen, sowie von ausgeprägter Stäbchenzell- und Astrocytengliose durchsetzten, aufgetriebenen Rindenbezirke mit erheblichem Verlust an Nervzellen. Markwärts pflegen sich die „großen Zellen“ teils gruppen- und streifenförmig, teils singulär oder gefäßbenachbart zu verdichten. Ebenso wie der Rindenanteil ist auch der subcorticale Bezirk markfaserentblößt. Hier können sich der Gliafaserfilz verdichten, die faserbildenden Astrocyten sich vermehren; ortsweise wechselnd finden sich verschieden angeordnete große Zellen. Bemerkenswert erscheinen regionale Unterschiede in der Dichte der großen Zellen. Wenn auch die Riesenganglienzellen

mitunter überwiegend in den oberen Rindenschichten, die Riesenglia hingegen in den unteren und im Mark liegen, gibt es — meist singuläre — Abweichungen hiervon. Vor allem trifft man gelegentlich auf Zonen, die bei starker Proliferation und Verfettung der Glia des Grundgewebes nur selten atypische große Zellen, zumindest nur vereinzelt, erkennen lassen (Abb. 8). Wiederum zeigen benachbarte wohl erhaltene Rindengebiete vereinzelt „große Zellen“ ohne die für die Rindenknotten typische Grundgewebsveränderung.

Ähnliche Unterschiede im Verhältnis der atypischen großen Zellen und der übrigen Zellvorgänge am veränderten Grundgewebe lassen sich nicht nur innerhalb der subcorticalen Zonen der Rindenknotten, sondern auch im Gebiete der unabhängig davon an verschiedenen Stellen entwickelten „heterotopen Markherde“ erkennen. Diese wurden speziell im Occipital-, Temporal- und Präzentrallappen untersucht. Hierbei zeigt sich, daß auch einige im tiefen Mark liegende Herde den subcorticalen auch dann in der Gesamtstruktur gleichen, wenn sie bis in Subependymalzonen reichen. Die das Grundgewebe der „heterotopen“ Markherde durchsetzenden Gliazellen betreffen hier entschieden stärker die Astroglia, wenngleich auch Mikroglia deutlich proliferiert scheint; aber auch hier in ortswechselnder Intensität. Auch hier gibt es, fernab von Markherden liegende große Glia in einzelnen Exemplaren oder in kleinen Gruppen.

Hiervon unterscheiden sich eindeutig die schon makroskopisch erkannten *Ventrikeltumoren*, die teilweise nur diskret in das Ventrikellumen vorgewölbt sind, teils deutlicher, an einer Stelle jedoch nur mit einer schmalen Brücke in die Subependymalregion an der Umschlagstelle des Seitenventrikels verbunden waren, während sie ihre Extremitätenfaltung am Austritt der inneren Kapsel erfahren hatten.

Der Vergleich einiger speziell untersuchter Tumoren ergibt zwei Strukturtypen. Die ventrikelnahen Gebilde setzten sich aus dicht aneinanderliegenden großen Zellen, teils fortsatzreichen vielkernigen Zellen zusammen. Die Herdbildung wirkt hier verdrängend; zwischengewebliche Zellen sind demgegenüber — meist in Form rundlicher oder länglicher chromatinreicher Kerne — nur spärlich entwickelt. In der Tumorbildung der inneren Kapsel mit Fortsatz in Richtung Seitenventrikel überwiegen hingegen längliche große Zellen mit oft stark elongierten Fortsätzen und dichter Lagerung und mehr fasciculärem Wachstumstyp. Mit Klüver-Barrera lassen sich dickfaserige Züge in Form von Faserbündeln blau anfärben, welche allmählich in die mehr violett gefärbten Zellfortsätze überzugehen scheinen. Mitunter haben sich aber auch die neurospongioblastischen Elemente blau getönt. Im Markscheidenpräparat hat sich dies jedoch nicht angefärbt. Schließlich findet sich in einigen Tumoren abnorme Gefäß- und perivasale Bindegewebsentwicklung, sowie Ablagerung von Pseudokalk.

Die Durchuntersuchung des übrigen Nervensystems an Hand von Situationschnitten ergab, mit Ausnahme singulärer atypischer großer Ganglienzellen innerhalb der Brückenkerne und der Substantia nigra sowie tuberöser Rindenknotten an der Kleinhirnbasis, keine Auffälligkeiten, insbesondere waren Hirnstamm und Umgebung des 4. Ventrikels frei von tuberös-sklerotischen Veränderungen. Unabhängig vom tuberösen Prozeß fanden sich als Krampfschäden zu deutende Nervenzellausfälle und dichte Ersatzwucherungen im lateralen Thalamus und im Sommerischen Sektor des Ammonshornes; im letzteren fand sich allerdings im Gebiete der Fascia dentata eine typische tuberöse Herdbildung.

Hinsichtlich der Zellhistopathologie und Cytochemie kann auf das nun Folgende und auf die Tabelle verwiesen werden, welche auch Auskunft über die durchgeführten Färbemethoden gibt.

Diskussion

I. Zelldysgenesien (Blastomatosen) und Grundgewebsveränderung

Bekanntlich kennzeichnet sich das eigentümliche Zellinventar im tuberös-sklerotisch veränderten Hirngewebe durch mehrfache Auffälligkeiten. Nach topischen und gewebsstrukturellen Gesichtspunkten bilden die tuberösen Rindenknoten, die heterotopen Markherde und die Ventrikeltumoren eine krankheitstypische Trias, wenngleich gelegentlich die eine oder andere Komponente vermißt wird. Alle drei Bildungen unterscheiden sich unter anderem recht maßgeblich durch die Art und Weise, wie sie sich in das Gewebe, aus dem sie hervorgehen, strukturell einfügen. Sicherlich kommt den Ventrikeltumoren mit ihrer teils retikulären, teils fasciculären, neurospongioblastischen Struktur und ihrem eher verdrängenden als gewebsinfiltrierenden Charakter eine quasi-organoide Eigenschaft zu; gelegentlich sind sie von Monstreglia durchsetzt. Völlig anders liegen die Dinge hinsichtlich der tuberösen Rindenknotten. Allerdings kann man auch hier — wie unser Fall zeigt — ein verdrängendes Wachstum mit Kompressionsatrophie der benachbarten Rindenteile sehen (Abb.1). Doch erscheint dies kaum als Folge einer Expansion der dysgenetisch-blastomatösen Elemente selbst möglich. Die atypischen großen Zellen bilden lediglich eine Teilkonstituente des Gewebsgesamts innerhalb der Rindenknotten, meist in Form locker eingestreuter kleiner Gruppen, streifenförmiger oder gefäßgebundener Bildungen oder singulär. Außerdem gilt zu bedenken, daß die dysgenetisch-blastomatösen Elemente unter Umständen unabhängig von tuberösen Rindenknotten auftreten können. Sie finden sich gelegentlich — wie auch in unserem Falle — innerhalb sonst unauffälliger Rinde oder jenseits der Markherde, ja singulär innerhalb der Brückenkerne und Substantia nigra.

HALLERVORDEN u. KRÜCKE (1956) hatten über einen Fall berichtet, in dem sich lediglich vereinzelte atypische große Zellen in der Rinde ohne tuberöse Rindenknotten mit lediglich einzelnen Markherden und einem singulären Ventrikeltumor fanden. Das aber zeigt, daß die Ubiquität des zelldysgenetischen blastomatösen Prozesses weit über die Multiplizität der Rindenknotten, Markherde und Ventrikeltumoren hinaus in Richtung einer generalisierten dysgenetisch-blastomatösen Tendenz gehen kann. Umgekehrt aber können größere Rinden-Markpartien einzelner typischer Rindenknotten so überaus spärlich von atypischen großen Zellen durchsetzt sein, daß die übrigen „grundierenden“ Gewebsstrukturen das Gesamtbild von sich aus maßgeblich zu bestimmen scheinen (Abb.8). Demnach können sich beide Prozeßkonstituenten weitgehend voneinander lösen.

Ähnliches gilt für die Markherde, die eine Art Mittelstellung zwischen Ventrikeltumoren und Rindenknotten einnehmen; auch hier sowohl

dicht gelagerte „heterotope“ Einlagerungen atypischer großer Zellen mit nur geringfügiger Teilhabe des Grundgewebes und eher verdrängender Wirkung und umgekehrt ausgeprägte Grundgewebsveränderungen mit Entmarkung bei lediglich geringer Zahl eingestreuter atypischer großer Zellen.

II. Grundgewebsveränderung

Die Grundgewebsveränderungen mit Nervzelluntergang, zelliger und faseriger Gliose und Status spongiosus-Bildung werden gemeinhin als

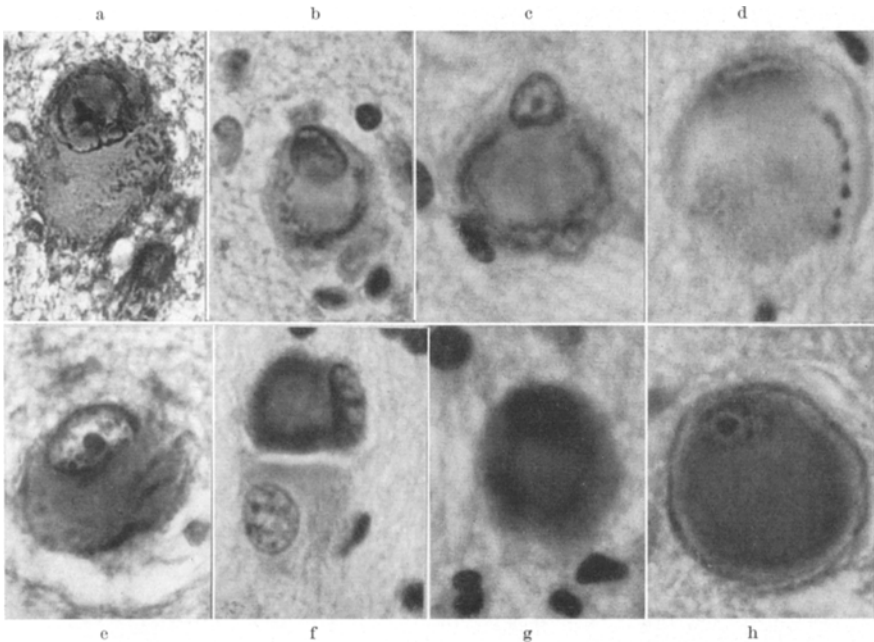


Abb. 2a—h. Kranz- bzw. ringförmige Einlagerung von Glykogengranula in der Peripherie des Plasmaleibes atypischer großer Gliazellen aus Rindenknötchen und Markherden (gleiche Vergrößerung 700fach). a Mallory; b Best-Carmin; c PAS; d PAS; e Mallory; f Kresylviolett; g Shimizu; h Scharlachrot-R-Färbung (Kernfärbung Hämalaun Meyer)

Folge der dysgenetisch-blastomatösen Zellinfiltration angesehen. Doch dürfte manches gegen die Annahme einfacher regressiver Gewebeschädigungen sprechen: 1. der erhebliche Gewebsdruck und die progressive Expansion der Rindenknötchen, die zu erheblichen sekundären druckatrophischen Veränderungen an den benachbarten Rindenpartien führen können (Abb.1); 2. die massiven, über eine einfache Gewebssubstitution hinausgehenden faserigen Exzessivgliosen; 3. strukturelle Eigentümlichkeiten, wie die gelegentlichen Verklumpungen und Verzopfungen von Fibrillen, drusenähnliche Bildungen, Nervzellblähungen und ein gewisses Mißverhältnis zwischen fehlender Darstellbarkeit der

Markscheiden bei teilweise relativ gut erhaltenem Axon-Fibrillenstrukturen, was BIELSCHOWSKY (1924) auf eine Dysfunktion der Gliazellen als Markbildner zurückführte. Solche Struktureigentümlichkeiten im Verein mit dem quantitativ inkonstanten Verhältnis zwischen Grundgewebsveränderung und atypischen großen Zellen erscheinen pathogenetisch noch recht unklar. Jedoch ist angesichts gewisser histochemischer Befunde zu fragen, inwieweit nicht lokale Störungen des Gewebsstoffwechsels hierfür pathogenetisch mit wirksam erscheinen.

III. Histochemische Befunde

Allerdings scheinen weiter zurückliegende Befunde das vornehmlich Regressive der Grundgewebsveränderung zu unterstreichen: Sowohl in den untergehenden „chronisch wabig-pigmentären Nervzelldegenerationen“ als in den Fettablagerungen in Nerv- und Gliazellen, sowie in ziemlich seltenen Körnchenzellen schien sich der allmähliche Gewebsuntergang und Zellschwund mit gliösen Abräumvorgängen und Stützgliosen zu erklären. Neue Gesichtspunkte brachte der bisher einmalige und nunmehr durch unsere Beobachtung gestützte Befund von HELMKE (1937).

Unter insgesamt 16 untersuchten tuberösen Sklerosen ließen sich in einem Falle (Fall 2) mit der *Bests*chen Methode tropfenförmige Glykogeneinlagerungen, seltener Diffusdurchtränkungen in atypischen großen Ganglienzellen, Gliazellen, perivaskulären „Lymphräumen“, Subarachnoidalräumen, aber auch „freie“ Glykogen-tropfen im Gewebe, zumal in den unteren Rindenschichten nachweisen. Spätere Nachprüfungen an primär formalinfixiertem Material von HALLERVORDEN u. KRÜCKE (1956) ergaben lediglich „zwischenzellige“ tröpfchenförmige Glykogenablagerungen, besonders intensiv innerhalb der Rindenknotten und heterotopen Markherde.

Unter Bezug auf den schon länger bekannten und regelmäßigen Glykogenreichtum in Chordomyomen, Nieren- und Ventrikeltumoren, hatte HELMKE (1937) auch in bezug auf die tuberösen Rindenknotten und Markherde geschlossen, es möchte sich um Speichervorgänge infolge einer allgemeinen Stoffwechselstörung handeln.

Auch HALLERVORDEN u. KRÜCKE (1956) schlossen auf einen abnormen Stoffwechsel innerhalb der fehlentwickelten Zellen, der „erkennbar wird an dem Gehalt von Glykogen, welches sich auch in seiner Erscheinung und in seinem Verhalten von dem normalen Glykogen unterscheidet“. Zweifellos genügen die beiden Befunderhebungen den heute zu fordernden Kriterien für Glykogennachweis im speziellen (es wurde lediglich die Best-Methode angewandt) und die histochemische Gesamtkonstitution der Zelleinlagerungen im allgemeinen nicht mehr, eine Lücke, die wir an Hand unserer Untersuchung bis zu einem gewissen Grade auszufüllen versuchten. Bemerkenswert ist jedoch, daß HELMKE (1937) mit Sudanfärbung an gleichem Ort lediglich eine „geringfügige

feinste Fettbestäubung einzelner Herde“ fand. Das aber steht im Gegensatz zu anders gelagerten Fällen, in welchen nicht nur die Zellen des Grundgewebes, sondern auch die atypischen großen Zellen — zumal solche

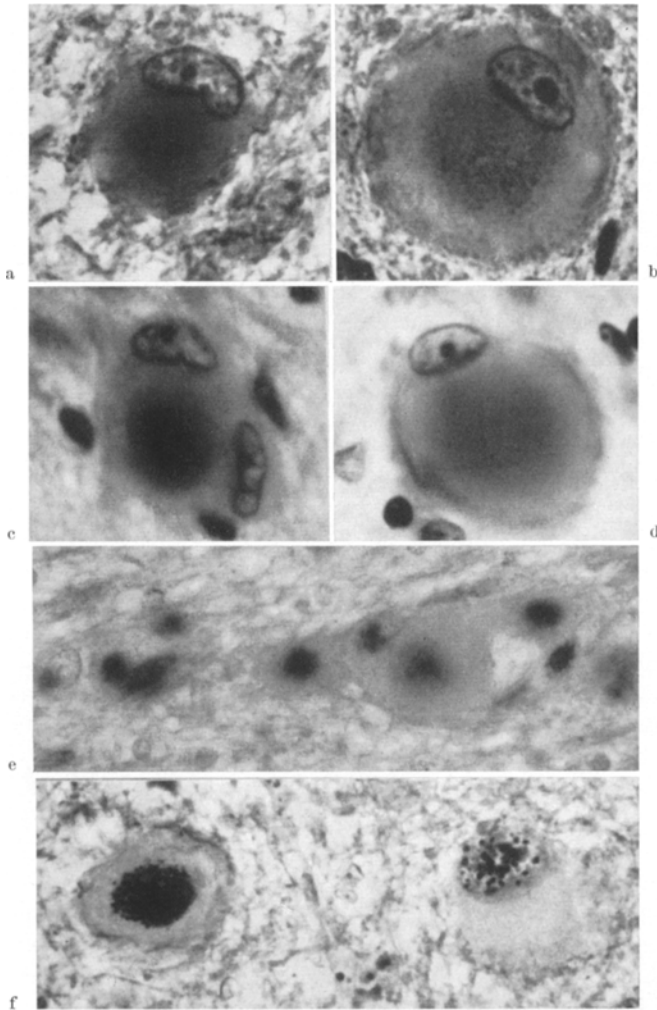


Abb. 3a—f. Zentrale Einlagerung von Glykogengranula im Plasmaleib atypischer großer Gliazellen aus Rindenknotten und Markherden (a—d Vergrößerung 900fach; e 560fach, f 720 fach). a Mallory; b Scharlachrot-R-Färbung (Kernfärbung Hämalaun Meyer); c PAS; d Klüver-Barrera (keine Körnelung erkennbar); e Shimizu (mehrere Zellen entlang eines Gefäßes); f Gliafärbung nach KANZLER

mit Protoplasmavacuolen — „mit Fett übersät“ erschienen (SCHOB 1930). In dieser Hinsicht gewinnt die Beobachtung NORMANS (1940) Bedeutung.

Er fand in einem sonst typischen Fall von tuberöser Sklerose atypische große Nervenzellen mit reduzierter Nissl-Substanz, deren geblähter Zelleib fein retikuliert,

von fein granulären Nissl-positiven Substanzen gefüllt und einem peripheren Fibrillenring umgeben schienen. Bemerkenswert war das Ergebnis der Scharlachrot-R-Färbung, welche die Granula lediglich rosa-orange tönte, während sie sich mit Nilblausulfat tief blau darstellten, mit Osmiumsäure (mit und ohne Chromierung) ungefärbt blieben und nach KULSCHITZKY-PAL gräulich angefärbt waren. Im Toluidinpräparat keine Metachromasie. Die Substanz war Äthyl-Methylalkohol, Aceton, Äther, Benzin, Chloroform (heiß und kalt)-unlöslich; anschließend schienen die Granula mit Scharlachrot „brillant orange“ gefärbt. Sie lösten sich auch nicht in 20% Trichloressigsäure (40° oder gekocht) und waren polarisationsoptisch nicht doppelbrechend; weder in den Astrocyten, noch in den atypischen großen Gliazellen waren derartige Lipoidgranula darstellbar, hingegen fanden sich in relativ seltenen Körnchenzellen teils Neutralfette, teils die gleichen Substanzen wie in den Nervzellen. Gleiches galt ziemlich ubiquitär für Nervzellen verschiedener Grisea.

NORMAN neigt bezüglich der unlöslichen „prälipoiden“ Substanzen eine Koinzidenz von juveniler Form der amaurotischen Idiotie (SPIELMEYER-VOGT) mit tuberöser Sklerose anzunehmen. Glykogendarstellungsmethoden wurden nicht durchgeführt.

IV. Deutung der Befunde

Hält man die bisher zitierten Untersuchungsergebnisse einander und speziell unseren Resultaten gegenüber, so dürften sich trotz der Unvollkommenheit der histochemischen Befunde auf jeden Fall erhebliche individuelle Unterschiede ergeben. Wenn auch aus HELMKES Darstellung nicht sicher erkennbar ist, ob auch die atypischen großen Gliazellen Glykogeneinlagerungen zeigten, so lag doch das Schwergewicht seines Falles sicherlich in der Glykogenablagerung in Ganglienzellen. Desgleichen fand NORMAN die atypischen großen Gliazellen frei von speziell „prälipoiden“ Substanzen. Demgegenüber hatte BIELSCHOWSKY gerade im Plasma der großen Glia argentophile und gelegentlich mit Kresylviolett anfärbbare Granula gesehen. Auch in unserem Falle erscheint das Schwergewicht der Glykogenablagerungen in der Riesenglia (Abb. 2, 3, 5 und 6) — wenn auch gelegentlich in Riesenganglienzellen — unverkennbar. Die aus der Tabelle ersichtlichen durchgeführten histochemischen Kontrollen lassen den Glykogennachweis so einwandfrei erscheinen, daß andere Polysaccharide, Mucoproteine oder Glykolipoide ziemlich ausgeschlossen werden können. In Übereinstimmung mit HELMKES Fall waren Lipide am Orte der Glykogenablagerung nur äußerst spärlich in Form feinsten Tröpfchen zu sehen. Hingegen waren einzelne Riesenganglienzellen gelegentlich dichter betroffen. Wir fanden sie scharlachrot-positiv, sudanschwarz-negativ und nilblau-positiv; differenziertere Fettuntersuchungen wurden bisher nicht durchgeführt. Andererseits ergaben sich mit einer Anzahl ziemlich unspezifischer Methoden mehr oder weniger deutliche Anfärbungen der Einlagerungen am gleichen Ort (Abb. 2 und 3): So ließ sich mitunter im Kresylviolettpräparat eine dunkelviolette Tönung der hier mehr flockenartigen Ab-

lagerungen erkennen. Mit Luxol-Fast-Blue differierte die hier gegen-
 teilig stets diffuse Tönung von hellem bis tiefdunklem Blau, das sich
 gleichermaßen zentral im Protoplasma erheblich verdichtete. Auch mit
 Hämalau (MEYER) waren gelegentlich flockenartige Ablagerungen
 dunkelgrauviolett angefärbt. Besonders deutlich und auffällig erschienen

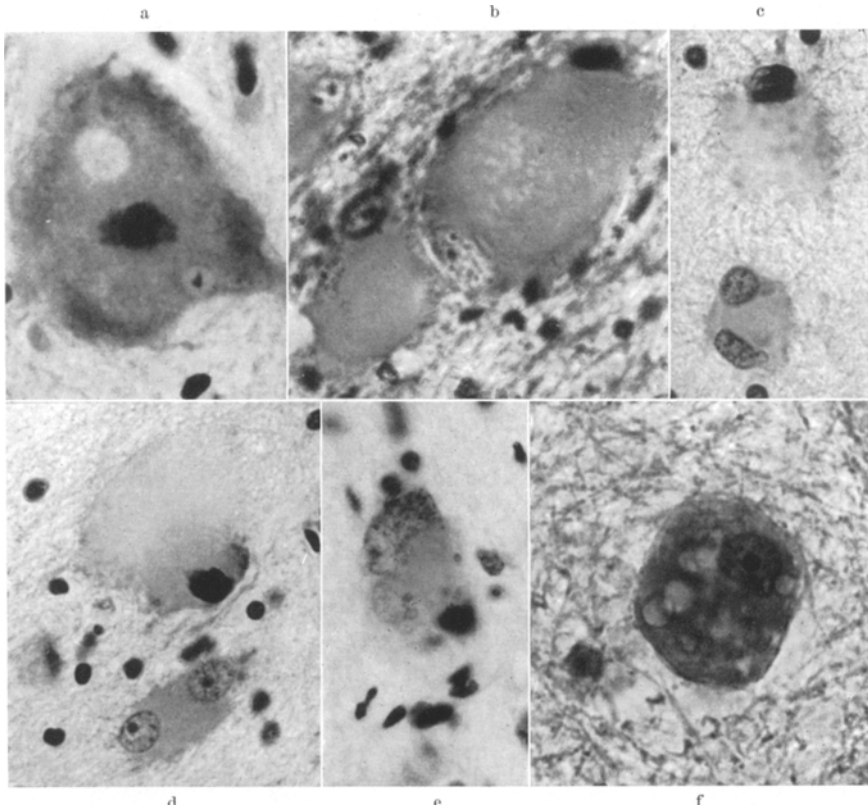


Abb. 4a—f. Untergangserscheinungen an Plasma und Kern atypischer großer Glia- und Ganglienzellen (a, b, f: Vergrößerung 700fach, c, d, e 450fach). a Riesenganglienzelle aus Substantia nigra mit Kernhyperchromasie und -pyknose, randständigen und zentralen Vacuolen und randständigen Nisslschollen, sowie einer Vacuole mit Einlagerung (Centrosom nach BIELSCHOWSKY) (Kresylviolett); b Jadegrün angefärbte im Plasma vacuolig aufgelockerte atypische große Gliazelle mit chromatin-aufgelockertem Kern (Klüver-Barrera); c abgeblaßte, in den Fortsätzen dichter angefärbte atypische große Gliazelle mit geschwellenem, teils hyperchromatischem, teils hydropischem Kern (Kresylviolett); d noch stärker abgeblaßte, sich in den Randkonturen verlierende atypische große Gliazelle mit geschwellenem hyperchromatischem Kern (Kresylviolett); e Chromatin- und Kernwandauf-
 lösung mit Partikelaustragung in das Plasma mit zweitem hyperchromatischem Kern (Kresylviolett); f zahlreiche größere und kleinere Vacuolen im Plasma einer atypischen großen Gliazelle (Scharlachrot-R-Präparat) mit Kernfärbung nach Hämalau (Meyer)

die meist protoplasmazentralen Granulanhäufchen im Kanzler-Glia-
 Präparat tief dunkelblau auch dort, wo sich im umliegenden Gewebe

Tabelle¹

Protoplasmaeinlagerungen	in atypischen großen Zellen		im Grundgewebe			
	Riesennervenzellen	Riesengliazellen	Stäbchenzellen	Astrocyten	Körnchenzellen	freie Partikel
<i>Färbungen:</i> Kresylviolett	Ø	Granula dunkelviolett	gelblich	gelblich	gelblich	Ø
Klüver-Barrera	diffus dunkelblau	diffus dunkelblau	gelblich	gelblich	gelblich	Ø
Markscheiden (Heidenhain-Woelcke)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Hämatoxylin-Eosin (MEYER)	Ø	Granula grauviolett	Ø	Ø	Ø	Ø
Mallory	Ø	stäbchen- bis kokkenförmig, schwarz	Ø	Ø	Ø	Ø
van Gieson	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Gliafasern nach KANZLER	Ø	körnig dunkelblau	Ø	Ø	Ø	Ø
Bodian (Versilberung)	diffuse Bestäubung mit grauen Körnchen (?)		Ø	Ø	Ø	Ø
<i>Fettdarstellungen:</i> Sudanschwarz-B*	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Scharlachrot-R (MICHAELIS)	feine Stäubchen +	feine Stäubchen +	Tröpfchen +++	Tröpfchen +++	Tröpfchen +++	Ø
Nilblausulfat (metachromatisch)	feine Stäubchen violett bis blau +		Granula: violett in Rindenbezirken blau in Markbezirken			

* Am Paraffinschnitt.

Polarisationsoptisch	Ø	Ø	—	—	—	Ø
<i>Glykogendarstellungen:</i> Besteches Carmin	gelegentlich Körnchen +	deutliche Körnchen +	Ø	Ø	Ø	Markherde ++++ Rindenherde +++
PAS-Reaktion (McMANUS)	Körnchen +	Körnchen +++	Ø	Ø	Ø	Markherde ++++ Rindenherde +++
PAS-Vorversuch (ohne Perjodsäure)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Shimizu und Kumanoto	Körnchen +	Körnchen +++	Ø	Ø	Ø	Markherde ++++ Rindenherde +++
<i>Kontrollversuche zu</i> <i>Shimizu und Kumanoto:</i>						
1. Hauptversuch ohne Oxydation	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
2. Diastase	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
3. Saliva-Reaktion	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
4. Reversible Acetylierungstechnik a) Acetylierung	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
b) Entacetylierung	feine Granula	Ø	Ø	Ø	Ø	Markherde ++++ Rindenherde +++
5. Ausscheidung von Glykolipoiden und an- deren fettlöslichen Sub- stanzen	feine Granula	Ø	Ø	Ø	Ø	Markherde ++++ Rindenherde +++

¹ Für die Durchführung der Histochemie bin ich der techn. Assistentin Frau RUTH RÜSSAM zu Dank verpflichtet.

keinerlei derartige Ablagerungen fanden. Im Bodian-Präparat war das Protoplasma feinst granulär bestäubt, was BIELSCHOWSKY auch mit seiner Methode gesehen hatte; doch schienen angesichts der Ubiquität Artefakte nicht sicher ausschließbar.

Gewisse Färbungsunterschiede betrafen zudem verschiedene *Untergangsstadien der großen Zellen* (Abb. 4 und 5). So verschwindet in kernpyknotischen großen Gliazellen die zarte Kresylviolettfröbung des mitunter bis zur Unkenntlichkeit verblassenden Plasmaleibes, der sich

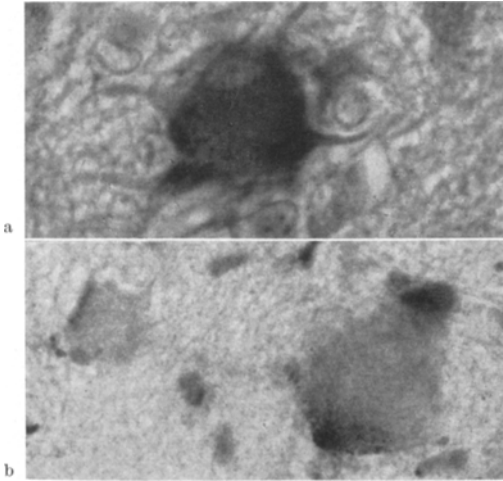


Abb. 5 a und b. Zwei Riesenganglienzellen mit Ablagerung von Glykogengranula in die Zellfortsätze. a Shimizu (Vergrößerung 900fach); b Best-Carmin (Vergrößerung ca. 500fach)

dann im Klüver-Barrera-Präparat jadegrün tönend und sich vacuolig auflösen kann. Doch gibt es unter solchem zunehmenden Zerfall auch Plasmaverdichtungen der schrumpfenden großen Glia- zumal auch großen Ganglienzellen, deren „pericellulärer“ Gewebesaum sich vacuolig zerklüftet. Dann zeigen sich nicht nur mit Kresylviolett, Hämalaun und Luxol-Fast-Blue, sondern auch mit den Glykogendarstellungsmethoden diffuse tiefe Anfärbungen oder es finden sich innerhalb der vacu-

oligen Peripherie zahlreiche dicke Glykogentropfen. Eine solche „Verlagerung“ des Glykogens sieht man übrigens gelegentlich auch an noch gut erhaltenen großen Ganglienzellen, in denen sich das Glykogen lediglich in den Fortsätzen verdichtet (Abb. 5).

Die *Kernveränderungen untergehender atypischer großer Zellen* gehen nur teilweise in Richtung einfacher hyperchromatischer Kernpyknosen (Abb. 4, 6); vielfach sieht man geblähte nur partiell hyperchromatische Kerne mit vacuolig-cystischen Auflockerungen, die eine Art Kernhydrops vermuten lassen und mitunter an die von KRYSPIN-EXNER (1941) beschriebenen vacuoligen Kerne erinnern. Auch finden sich jene länger bekannten Kernblähungen mit Chromatinauflockerungen und Zerfall der Kernmembran, aus welcher Partikel in das Plasma übergehen. Auch uns bestätigt sich der Hinweis HELMKES, daß sich im Zellkern niemals Glykogen fand. Das Plasma einzelner besonders großkerniger Zellen mit gelegentlich mehrfachen „Riesen“kernkörperchen erschien

nicht selten sehr spärlich ausgeprägt, jedoch nicht von anderen färberischen Qualitäten (Abb.7). Hingegen fand sich in manchen mit Luxol-Fast-Blue blau getönten großen Gliazellen das gesamte Plasma von parallel laufenden, gewellten membran- bzw. fibrillenähnlichen

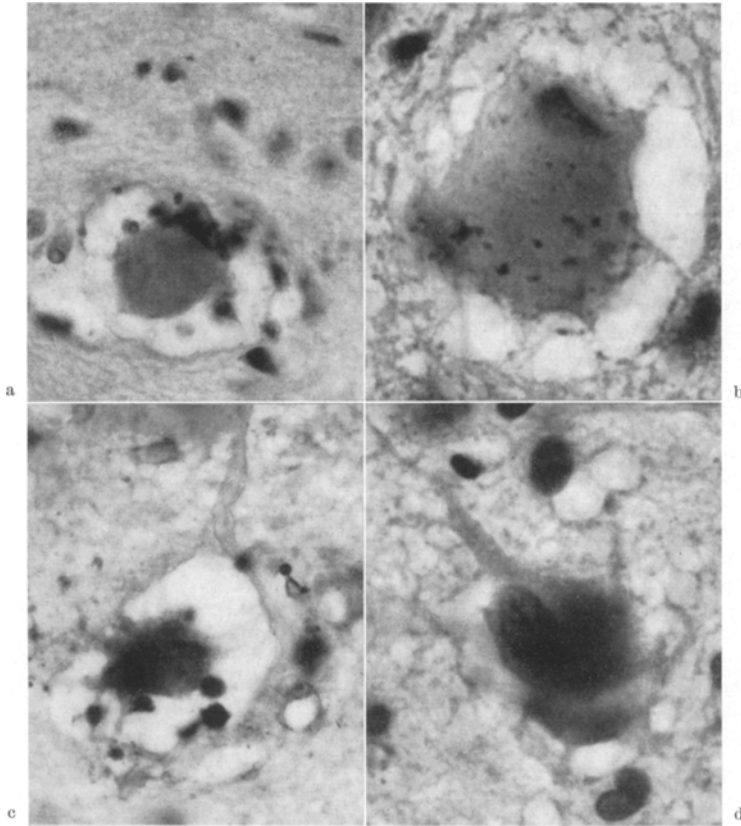


Abb. 6a—d. Atypische große Zellen im Untergangsstadium: a und b vermutlich Gliazellen, c und d vermutlich Ganglienzellen. a Untergehende große Gliazelle innerhalb pericellulärer vacuoliger Gewebsauflockerung mit zahlreichen pericellulären Glykogenkörnern und -tröpfchen (Best-Carmin-Vergrößerung 560fach); b untergehende große Gliazelle mit Kernpyknose und -auflösung und pericellulärem Schrumpfraum bzw. vacuoliger Gewebsauflockerung. Das Zellplasma durchsetzt von Glykogenkörnern, die auch in den Fortsätzen liegen (Best-Carmin, Vergrößerung 900fach); c stark geschrumpfte Riesenganglienzelle mit abgerissenem Fortsatz (oben), pericellulärem Schrumpfraum, diffuser Rottönung und gleichfarbigen Glykogenentropfen an den Fortsätzen innerhalb des Schrumpfraumes (Shimizu, Vergrößerung 560fach); d diffus glykogenpositiv getönte untergehende Riesenganglienzelle mit pericellulärer Vacuolisierung (Best-Carmin, Vergrößerung 900fach)

Streifen durchsetzt, die sich jedoch weder im Bodian-Präparat, noch mit Glykogenmethoden darstellten (Abb.7).

Vergleicht man an Hand der Tab.1 das Gesamt der Farbreaktionen und histochemischen Prüfungen, ergibt sich in erster Linie ein starker

Glykogengehalt im Plasma der atypischen großen Gliazellen in Form von teils zentralen, teils kranzförmig in der Peripherie, teils in Zellfortsatzstummeln gelegenen Körnchen (Abb. 2 und 3).

Erheblich seltener fand sich dies in den Riesenganglienzellen. Der Nachweis konnte durch Saliva- und Diastasekontrollen, durch Parallelversuche ohne Oxydation, reversible Acetylierungstechnik und durch Ausschluß von Glykolipiden und fettlöslichen Substanzen nach Methanol-Chloroform-Behandlung bei 60° über 24 Std abgesichert werden. Lediglich an vereinzelten großen Gliazellen ließen sich mit Scharlachrot-R und Nilblausulfat spärliche feinste Neutralfett- und Fettsäuretröpfchen nachweisen; dies sicher seltener als im Plasma der typischen großen Ganglienzellen. Doppelbrechung bestand jedoch polarisationsoptisch nicht.

Andererseits könnten die verschiedenartigen Tönungen mit unspezifischen Färbungen zusätzlich wiederum auf Proteine hinweisen, so etwa mit Luxol-Fast-Blue, das bei noch nicht bekannter chemischer Formel sicherlich nicht spezifisch für Phosphorlipide sein dürfte. Die Reaktion ist nach PUOTTLER u. PETERS (1963) ionisch und kann Proteine einbeziehen; Carbohydrate können zur Zeit nicht ausgeschlossen werden. Bei eindeutigem Überwiegen des Glykogens sind also zusätzlich andere Carbohydrate und Proteine etwa, nach Art eines Protein-Carbohydratkomplexes bei sicherlich nur geringfügigen Mengen von Lipiden nicht auszuschließen. Das gilt möglicherweise auch für die „frei“ im Gewebe der Rindenknotten und Markherde anzutreffenden Tröpfchen. Hier war auffällig, daß die cellodinierten Shimizu-Präparate wesentlich mehr freies Glykogen erkennen ließen, dies jedoch anscheinend auf Kosten der hierbei vielfach spärlicheren Ansammlungen innerhalb des Zellplasmas. Ganz im Gegensatz zu diesen Befunden an den großen Zellen ergab sich an der proliferierten Makro- und Mikroglia des Grundgewebes der Rindenknotten und Markherde eine starke Lipidablagerung im Protoplasma in Form von kleineren und größeren Tröpfchen, welche sich im Scharlach-R-Bild leuchtend rot, im Nilblaupräparat violett (vorwiegend in Rindenpartien) oder blau (vorwiegend in Markpartien) färbten, mit Sudan-Schwarz-B (Paraf.) ungefärbt blieben und nirgends positive Glykogenreaktionen zeigten.

Für die Deutung unserer Befunde werden jüngste Erfahrungen über gewisse Möglichkeiten des histochemisch erfaßbaren Glykogenauf- und -abbaues innerhalb der Zellen des Zentralnervensystems interessant, wie sie sich teils an humanpathologischem Biopsiematerial, aus der Umgebung von Tumoren [FRIEDE (1954, 1956), SHIMIZU u. HAMURO (1958), OKSCHE (1961), teils tierexperimentell in perifokalen Läsionszonen (OKSCHE 1961)] oder an Hand von Gewebsschäden durch Alpha-partikelbestrahlung (KLATZO, MIQUEL, TOBIAS u. HAYMAKER 1961) und schließlich durch Untersuchungen bei winterschlafenden Tieren bzw. unter Narkose- und Megapheneinwirkung ergeben haben. Unter diesen verschiedenartigen funktionspathologischen Bedingungen ließen sich übereinstimmend histochemisch Anreicherungen von körnigem Glykogen im Zellplasma ausmachen. Die Ergebnisse differierten allerdings bezüglich der betroffenen Zellart. Bemerkenswert erscheint, daß perifokal

um Hirntumoren und -läsionen, bei experimentellen Oberflächenalphabestrahlungen, sowie im natürlichen und künstlichen Winterschlaf vorwiegend die Gliazellen Glykogen speicherten.

Dem widersprechen allerdings die Untersuchungen FRIEDES an 40 Biopsien aus Tumorumgebung; hier fanden sich Glykogengranula im Nervzellplasma. Wichtig ist OKSCHES Hinweis, daß sich vorwiegend die Astrocyten, zumal „gemästete Formen“ betroffen zeigten. Das dürfte im Hinblick auf die überwiegende Glykogenanreicherung in den am ehesten der Makroglia nahestehenden atypischen großen Gliazellen unseres Falles interessieren, wenn dem auch HELMKES Glykogenbefunde speziell im Nervzellplasma neben der Gliabeteiligung gegenüberstehen.

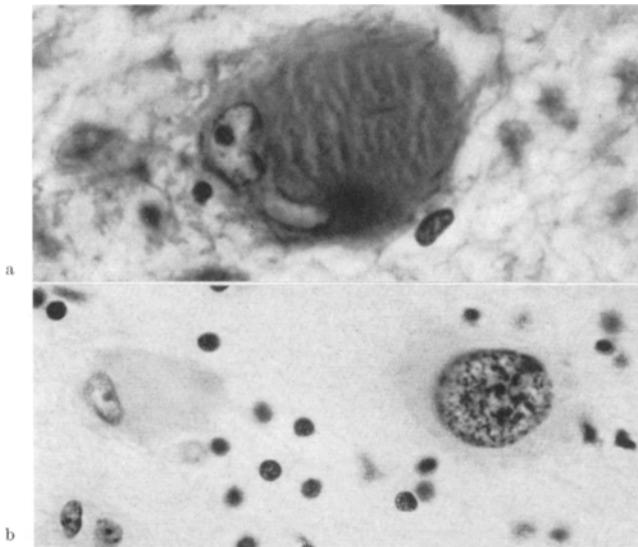


Abb. 7. a Atypische große Gliazelle mit großem Kern und Kernkörperchen und parallel-fibrillärer Struktur des Plasmas (Klüver-Barrera, Vergrößerung 900 fach); b chromatinhaltiger Riesenkern mit schmalen Protoplasmaleib (Kresylviolett, Vergrößerung 560fach)

OKSCHE vermutet, daß die Glykogenbildung unter solchen pathologischen Umständen in erster Linie auf die Tätigkeit der Gliazellen zurückzuführen sei. Allerdings hat sich bisher an gewebskulturell gezüchteten, aus Biopsiematerial gewonnenen Astrocyten und Tumorzellen histochemisch kein Glykogennachweis führen lassen (LUMSDEN 1958). Für unsere eigenen Befunde erscheint immerhin der Schluß OKSCHES nicht uninteressant, nach welchem offenbar die besondere Glykogenlokalisation einen Indicator für ein bestimmtes „Gefälle in der Glykogenlokalisation“ bzw. für den Stoffwechselstrom abgebe. Die Astrocyten stellten zufolge ihrer Gefäßbeziehungen einen entscheidenden Durchgangsort für den Glucosestrom dar, der auf die Ganglienzellen ausgerichtet sei. Durch örtliche Unterbrechungen könne es zu „Stauungen des glucosereichen Stoffstromes“ kommen, die von abnormer Glykogenbildung im Plasma der Astrocyten begleitet sei. Möglicherweise läge auch in den Ganglienzellen eine „funktionell bedingte Herabsetzung der Glucoseverbrennung vor, die von einer Glykogenbildung begleitet“ sein könnte, was „wiederum eine Stauung des Glucosestromes auch in den Leit-

bahnen der Glia verständlich“ mache. Unter anderen Umständen sei jedoch auch eine herabgesetzte physiologische Stoffwechselaktivität bzw. eine solche einiger wesentlicher Fermente des Kohlehydratstoffwechsels in der Glia denkbar. Nach KLATZO, MIQUEL, TOBIAS u. HAYMAKER ist damit zu rechnen, daß Glykogen aus dem fokal geschädigten Gewebe freigesetzt werde und sekundär Aufnahme in der Glia fände; oder aber es könne proteingebundenes Glykogen vorübergehend freigesetzt, von der Glia aufgenommen und erneut proteingebunden werden. Schließlich sei der Glykogenanstieg durch Hemmung der aeroben Glykolyse bei erniedrigtem Stoffwechsel denkbar. Daß sich Proteine mit Glykogen verbinden können, hatten STETTEN u. STETTEN (1960) wahrscheinlich machen können. Nach KUGLER u. WILKINSON (1960) ist es jedoch das „freie“ in Trichloressigsäure lösliche Glykogen, welches in Gewebsschnitten darstellbar wird¹.

Für unsere eigenen Befunde bei tuberöser Sklerose dürften die zitierten Befunde und Thesen nach mancher Richtung aufklärend sein. Natürlich ist die Ansicht HELMKES, der sich HALLERVORDEN u. KRÜCKE (1956) anschlossen, einleuchtend, nach welcher den atypischen großen Zellen ein veränderter Kohlenhydratstoffwechsel als Ausdruck des embryonalen Charakters dieser Zellen, zumal auch in den Herz-Nieren- und Ventrikeltumoren zukomme. Dem dürften nunmehr speziellere Deutungen im Hinblick auf das inzwischen bekannt Gewordene nicht unbedingt widersprechen. So ist auffällig, daß die atypischen großen Zellen gelegentlich in Gefäßnähe liegen; HALLERVORDEN (1952) hatte auf gewisse Entsprechungen zu den pathologischen Wachstumsverhältnissen bei Recklinghausenscher Krankheit hingewiesen. Andererseits zeigen die singulären, gruppen- oder streifenförmigen Nester der Riesenglia, daß sie in ihren stummelförmigen Fortsätzen blind endigen, sich jedenfalls aus dem Strukturgesamt des Grundgewebes gewissermaßen verselbstständigt haben; damit aber etwa als „normaler“ Durchgangsort für den Glucosestrom vom Gefäß zur Nervzelle — vergleichbar der Makroglia — herausfallen. Dies bedeutet zugleich eine Verselbständigung im Zellstoffwechsel, der gewissermaßen in den großen Gliazellen weitgehend selbst verbleibt. Die wesentlich selteneren Glykogenablagerungen in den Riesenganglienzellen unseres Falles könnten hierdurch begreiflich werden. Doch erscheint der gegenteilige Befund von HELMKE mit OKSCHES These allein ebensowenig vereinbar wie die Befunde FRIEDES über Glykogenablagerungen, auch in Nervzellen der perifokalen Tumorzonen. Insofern kommt man auch im Falle der tuberösen Sklerose ohne Annahme einer funktionell bedingten Herabsetzung der Glucoseverbrennung, die von Glykogenbildung begleitet ist, nicht aus. Übereinstimmend an den Befunden von HELMKE, HALLERVORDEN u. KRÜCKE und den unserigen sind frei im Gewebe liegende Glykogenkörnchen. Angesichts des hohen Molekulargewichts des Glykogens (zwischen 1—6 000 000) und

¹ Siehe hierzu die kritische Erörterung entsprechender elektronenmikroskopischer Befunde von H. HAGER: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. Stuttgart: G. Fischer 1964.

der sicher nur sehr geringen Wasserlöslichkeit erscheint eine etwa fixationsbedingte Gewebsdifffusion kaum annehmbar. Die nicht selten ziemlich großen „Glykogentropfen“ außerhalb des Perikaryons könnten aus der bekannten Quellfähigkeit des Glykogens begreiflich werden. Auch OKSCHE

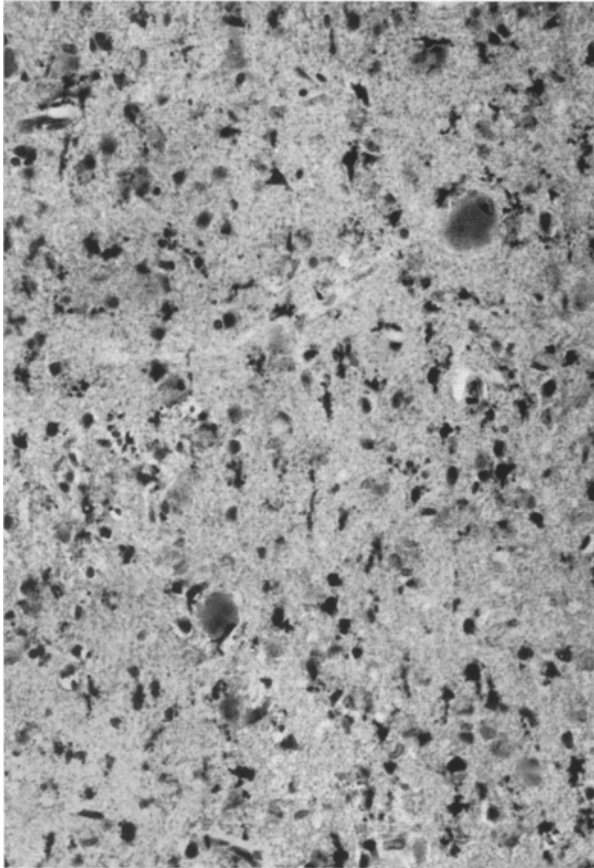


Abb. 8. Stark lipidbeladene Stäbchenzellen und Astroglia im Grundgewebe eines Rindenknoten, während die atypischen großen Gliazellen lipidfrei sind (Scharlachrot-R-Färbung, Vergrößerung 250fach)

fand in seinen Untersuchungen mit optimalen Fixierungsbedingungen Glykogenkörnchen „in lichtmikroskopisch nicht mehr auflösbaren Strukturbereichen“. Er weist speziell auf Glykogenablagerungen im Gefüge der Zellfortsätze hin. Aus dieser Erfahrung steht zu vermuten, daß die „freien“ feinsten Glykogenkörnchen — wenn auch nicht die größeren Tropfen im Grundgewebe der Rindenknotten und Markherde zumindest teilweise als Einlagerungen in das Neuropil durchaus intravita-

len Verhältnissen entsprechen können. Um so erstaunlicher erscheint — wenn auch wiederum nicht in HELMKES Fall —, daß die Mikro- und Makroglia des Grundgewebes in ihren lichtmikroskopisch erkennbaren Fortsätzen glykogenfrei, aber stark lipidbeladen erscheinen. In Zusammenhang mit einzelnen stärker lipidhaltigen Nervzellen und auch Riesenganglienzellen nähert sich unser Fall den Befunden SCHOBs mit starker „Verfettung“ der atypischen großen Zellen, geblähter Nervzellen und der gewucherten Grundgewebsglia. Von hier aus wiederum erscheint NORMANS Fall mit der Ablagerung von „prälipoiden Stoffen“ in allen Zellelementen bemerkenswert, wenngleich keine Glykogendarstellungsmethoden angewandt wurden und eine Koinzidenz mit juveniler amaurotischer Idiotie nicht auszuschließen war. Der Vergleich dieser wenigen bisher nach histochemischer Richtung durchuntersuchten Fälle läßt vermuten, daß sich die Differenzen aus unterschiedlichen Prozeßstadien einer gemeinsamen Stoffwechselstörung erklären. Diese aber betrifft offensichtlich nicht nur die dysgenetisch-blastomatösen Elemente, sondern auch diejenigen des strukturell so eigentümlich veränderten Grundgewebes der tuberösen Rindenknotten und Markherde, woraus sich möglicherweise die gliösfaserigen Exzessivwucherungen und der lokal gesteigerte Gewebsturgor begreiflich machen.

Zusammenfassung

Es wird über einen besonders stürmisch verlaufenden und bereits im Alter von 1 $\frac{1}{2}$ Jahren zum Tode führenden Fall von tuberöser Sklerose berichtet, der zell- und gewebsmorphologische, zumal histochemisch erfaßbare Besonderheiten zeigte. Unter den atypischen großen Zellen fanden sich vorwiegend in den atypischen großen Gliazellen körnige Glykogeneinlagerungen mit unterschiedlicher zellhistotopischer Verteilung. Sonstige Carbohydrate und Proteine konnten nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Wenn auch mit Glykogenablagerungen im Neuropil zu rechnen ist, schien demgegenüber eine extreme Lipidbeladung der mitunter stark gewucherten Mikro- und Makroglia und vereinzelter Nervzellen im geschädigten Grundgewebe der tuberösen Rindenknotten und Markherde bemerkenswert. Trotz der Vorläufigkeit, welche diesen histochemischen Befunden gegenüber den biochemisch bekannten komplexen Glykogenbildungs- und -abbauvorgängen zukommt, wurde unter Bezug auf jüngste humanpathologische und tierexperimentelle Glykogenstoffwechselstudien am ZNS und unter Vergleich mit wenigen gleichgerichteten Untersuchungen bei tuberöser Sklerose versucht, den histochemisch und histotopisch erkenntlichen Zell- und Gewebsstoffwechselstörungen nachzugehen und Klärungen für die lokale Expansion und Exzessivgliose der tuberösen Rinden- und Markherde zu finden.

Literatur

In bezug auf die neuropathologische Literatur über die tuberöse Hirnsklerose kann auf die zusammenfassenden Darstellungen in den folgenden Hand- und Lehrbüchern verwiesen werden:

- GREENFIELD, J. G.: Neuropathology. R. M. NORMAN: The tuberose sclerosis complex (Bourneville's disease), p. 342. London: Edward Arnold (Publ.) LTD 1958.
- HALLERVORDEN, J., u. W. KRÜCKE: Die tuberöse Hirnsklerose in: Hdb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. (O. LUBARSCH, F. HENKE, R. RÖSSLE). Hrsg. v. W. SCHOLZ. XIII. Bd. Nervensystem 4. Teil, S. 602. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. 31. Kap. Die tuberöse Sklerose, S. 319. Stuttgart: G. Thieme 1951.
- SCHOB, F.: Die tuberöse Sklerose. In: Hdb. d. Geisteskrankheiten (O. BUMKE) XI. Band, Spez. Teil VII, S. 864. Berlin: Springer 1930.
- Auf die folgenden Arbeiten wurde speziell eingegangen:
- BIELSCHOWSKY, M.: Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. Neue Beiträge. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **30**, 167 (1924).
- FRIEDE, R.: Die Bedeutung der Glia für den zentralen Kohlenhydratstoffwechsel. Zbl. allg. Path. path. Anat. **92**, 65 (1954).
- Glykogenbefunde und Hirnwellenfrequenz im EEG. Arch. Psychiat. Nervenkr. **194**, 213 (1955/56).
- HALLERVORDEN, J.: Bemerkungen zur zentralen Neurofibromatose und tuberösen Sklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **169**, 308 (1952).
- HELMKE, K.: Glykogenablagerung im Gehirn bei tuberöser Sklerose. Virchows Arch. path. Anat. **300**, 130 (1937).
- KLATZO, I., J. MIQUEL, C. TONBIAS, and W. HAYMAKER: Effects of alpha particle radiation on the rat brain, including vascular permeability and glycogen Studies. J. Neuropath. exp. Neurol. **20**, 459 (1961).
- KRYSPIN-EXNER, W.: Beitrag zur Histopathologie der tuberösen Sklerose. Arch. Psychiat. Nervenkr. **113**, 377 (1941).
- KUGLER, H., and W. J. C. WILKINSON: Glykogen fractions and their role in the histochemical detection of glycogen. J. Histochem. Cytochem. **8**, 195 (1960).
- NORMAN, R. M.: Nerve-cell swelling of the juvenile amaurotic family idiocy type. Arch. Dis. Childh. **15**, 244 (1940).
- OKSCHE, A.: Der histochemisch nachweisbare Glykogenaufbau und -abbau in den Astrocyten und Ependymzellen als Beispiel einer funktionsabhängigen Stoffwechselsaktivität der Neuroglia. Z. Zellforsch. **54**, 307 (1961).
- PEARCE, A. G. E.: Histochemistry, Theoretical and Applied. Boston: Little, Brown and Comp. 1960.
- PUCHTLER, H., and H. J. PETERS: Observations on the staining properties of Luxol Fast Blue MBSN. 39. Annual Meeting of the American Ass. of Neuropathologists 8./9. June 1963. The Garden Lounge, Hotel Dennis, Atlantiv City N. J.
- SHIMIZU, N., and Y. HAMURO: Histochemical studies on glycogen of the mammalian brain. Anat. Rec. **114**, 479 (1952).
- STETTEN, D. W., and M. R. STETTEN: Glycogen metabolism. Physiol. Rev. **40**, 505 (1960).

Prof. Dr. H. JACOB,
Universitäts-Nervenklinik, 355 Marburg, Ortenbergstr. 8