

(Aus der hirnhistologischen Abteilung der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. *Karl Schaffer*].)

Zur Histochemie und Histogenese der senilen Plaques.

Von

Béla Hechst.

(Mit 5 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 2. Mai 1929.)

Im Jahre 1892 haben *Blocq* und *Marinesco* in dem Gehirn eines alten Epileptikers unter dem Namen von „Veritables nodules de sclerose neurogligue“ kleine, runde Gebilde beschrieben, die — wie das von *Marinesco* in einem späteren Aufsatz festgestellt wurde — sich mit den senilen Plaques in jeder Beziehung identisch verhielten. Diese Entdeckung ist in Vergessenheit geraten und *Redlich* mußte diese Gebilde im Jahre 1898 auf Carminpräparaten von senilen Gehirnen sozusagen wieder entdecken. Er bezeichnete sie als „miliare Sklerosen“. Nach *Redlich* haben sich eine ganze Reihe von namhaften Verfassern bemüht, das Wesen und den pathognomonischen Wert dieser kleinen rätselhaften Gebilde zu erklären. Trotz vieler Bemühungen konnte sich bisher nur in Bezug auf einige rein deskriptive Probleme eine einheitliche Auffassung ausbilden, während viele Fragen des Plaqueproblems auch heute noch ungelöst sind. Wir haben keine bestimmte Kenntnis von der chemischen Natur der die Plaques bildenden Stoffe; wir wissen nicht, welche Bestandteile des Nervengewebes das Material zur Plaquebildung abgeben; wir können die Morphogenese der Plaques auf Grund befriedigender Angaben nicht verfolgen; es besteht ein Widerspruch bezüglich der von den Plaques hervorgerufenen gliösen Reaktion; auch ist es fraglich, inwieweit die Plaques einen pathognomonischen Wert besitzen. Ich beabsichtige nicht die historische Entwicklung des Plaqueproblems darzustellen, jedoch möchte ich die vom Wesen der Plaques im Laufe der Zeit entwickelten Auffassungen kurz zusammenfassen.

Blocq und *Marinesco* hielten ursprünglich die Plaques für sklerotische gliöse Knötchen. Dieselbe Meinung haben dann auch *Redlich* und *Miyake* geäußert. *Fischer* (1907) benannte den zur Plaquebildung führenden Vorgang auf Grund der großen Ähnlichkeit der Plaques zur

Aktinomycesdruse als „*Sphaerotrichia multiplex cerebri*“ und hat auch Zuchtversuche angestellt, ohne jedoch die von ihm als „Drusen“ bezeichneten Plaques ausgesprochen für pilzartige Gebilde zu halten. *Bonfiglio*, *Gierlich*, *Herzheimer* haben die Plaques als pathologisch veränderte, zugrunde gegangene Nervenzellen, *Sarteschi* hingegen als ihrer Form entstellte Astrocyten angesehen. Eine gewisse Verwandtschaft mit der alten Auffassung *Sarteschis* (1909) zeigt diejenige von *Löwenberg* (1925), der die Plaques aus zerfallenen Makrogliazellen ableitet. Im Gegensatz hinzu betrachten *Timmer*, sowie *Ureckia* und *Elekes* die Plaques als Zerfallsprodukte von Mikrogliazellen. *Schönfeld* führt die Entstehung der Plaques auf die primäre Erkrankung der plasmatischen Glia zurück, indem in die primär erkrankten Gliazellen sich dann sekundär eine chemische Substanz unbekannter Natur ablagert. Auch nach *Ciarla* wäre das primäre Moment der Entstehung der Plaques in einer Schädigung der plasmatischen Glia zu suchen, der zufolge die in ihrer Ernährung gestörten und zerfallenen Nervenzellen das Material zur Plaquebildung liefern. Nach *Uyematsu* wären die Plaques eine nekrotische Masse, entstanden durch den Gewebstod sowohl ekto-, wie mesodermaler Elemente. *Bielschowsky* will im Aufbau der Plaques den pathologisch veränderten Fibrillen eine große Rolle beimessen. Die meisten Anhänger fand die im Jahre 1909 mitgeteilte Meinung *Perusinis*, nach welcher sich an dem Ort der Plaques zuerst eine Verdichtung in dem Gliareticulum (bzw. in der „Grundsubstanz“) abspiele, in das auf solche Weise veränderte Gliareticulum sich dann ein näher nicht bestimmter Stoff ablagere und dieser sekundäre Veränderungen seitens der Neuroglia hervorrufe. Bezüglich der Genese der Plaques vertreten diese Auffassung: *Simchovicz*, *Oppenheim*, *Alzheimer*, *Hübner*, *Frey*, *Ziveri*, *Spielmeyer* usw. All diese, hier angeführten, voneinander ganz abweichenden Auffassungen haben eigentlich nur einen einzigen gemeinsamen Zug: d. i., daß der Neuroglia in der Entstehung der Plaques eine wichtige Rolle zukommt. Charakteristisch ist für das auf diesem Gebiete herrschende Chaos, daß auch diese, von der überwiegenden Mehrheit der Verfasser akzeptierte Meinung nicht ohne Widerspruch blieb: *Cowe* kam im Jahre 1915 in seiner Arbeit über die Rolle der Neuroglia in den Plaques zu der kategorischen Feststellung: „An den Aufbau der senilen Plaques sind Gliaelemente nicht beteiligt und die Ringe von Gliafasern in ihrer Umgebung . . . kommen zustande durch rein mechanisches Auseinanderdrängen bestehender Gliafasern.“

Aus dieser kurzen Übersicht ist es ersichtlich, welcher Nebel diese kleinen Gebilde auch noch heutzutage umhüllt. Daher schien es mir von Interesse zu sein, mittels moderner histotechnischer Methoden einen Einblick in das Plaqueproblem zu gewinnen. Ausgangspunkt unserer Arbeit bildete die Identifikation der die Hauptmasse der Plaques aufbauenden chemischen Substanz mittels histochemischer Methoden; im

Besitze diesbezüglicher Anhaltspunkte möchten wir dann die Morphogenese der Plaques in jeder einzelnen Phase verfolgen, wobei wir die Rolle, die die drei Arten der Neuroglia in der Entwicklung und dem Aufbau der Plaques spielen, mittels neuerer Methoden zu untersuchen haben. Unsere Arbeit teilt sich demgemäß in drei, miteinander in organischem Zusammenhang stehende Abschnitte: 1. Die Histochemie der Plaques. 2. Die Entwicklung der Plaques und 3. Der Anteil der Neuroglia in den Plaques.

I. Histochemischer Teil.

Von der chemischen Struktur der Plaques wissen wir kaum etwas Bestimmtes. Die Mehrzahl der sich mit diesem Problem beschäftigenden Verfasser haben sich mit Untersuchung von Übersichtsbildern begnügt. Allerdings fehlt es in der Fachliteratur nicht an Bestrebungen, welche auf die nähere chemische Umgrenzung der die Plaques bildenden Stoffe gerichtet waren. So haben *Simchovicz* und *Perusini* festgestellt, daß keine Teile der Plaques die Reaktionen des Hyalins, des Kolloids, des Fibrins geben; auch die Reaktionen des Calcium und Glykogens fallen nach diesen Autoren negativ aus. Ferner hat *Simchovicz* darauf hingewiesen, daß sich mitunter die ganzen Plaques mit Scharlach und Sudan leicht rötlich anfärben. Hierauf kommen wir später noch zurück. Nach *Perusini* geben die Plaques die Amyloidreaktionen nicht. Nach ihm bekommt man durch die Jodreaktion „nur seltene Spuren der Plaques“ zu Gesicht. Resultate der Anwendung von anderen Amyloidreaktionen führt er nicht näher an.

Von der chemischen Natur der plaquebildenden Stoffe haben nur wenige Verfasser eine Auffassung geäußert. Nach *Schönfeld* sollten die Plaques wegen der Anfärbung mit Sudan, Neutralrot und Nilblau aus einer Mischung von Cholesterin-Glycerin-Estern bestehen. *Ziveri* glaubt, daß in den Plaques das Amyloid als Grundsubstanz mit Calcium chemisch gebunden sei. *Bielschowsky* beschäftigte sich in seinem Aufsatz über die *Alzheimersche* Krankheit auch mit der Plaquechemie und er kam zu folgendem Schluß: „Hervorheben möchte ich von positiven Beobachtungen nur, daß die gewöhnliche Jodreaktion der amyloiden Substanz auch in den Drusen, wenn auch in abgeschwächtem Grade, erzielbar ist . . . Sonst verhalten sich die Drusen färberisch ziemlich indifferent“. Nach einer früheren Angabe *Marinescos* (1912) wären die Plaques aus Monoaminophosphatiden aufgebaut. Die Reaktionen, auf deren Grund er zu dieser Annahme kam, gibt er jedoch nicht an. In einem jüngeren, in dem vorigen Jahre mitgeteilten Aufsatz erwähnt er dann, daß das Plaquezentrum die Amyloidreaktionen gibt.

Aus diesen, viel zu spärlichen und unbestimmten Daten ist es ersichtlich, daß die Meinungen der Autoren nur in zwei Punkten übereinstimmen: 1. daß an dem Aufbau der Plaques Lipaide beteiligt sind, 2. daß die Plaque-substanz die Jodreaktion gibt.

Nun wollen wir auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen übergehen. Die Plaques nehmen basische Farben gut auf. In allen unseren Fällen zeigte sich das Plaquezentrum an Toluidinblaupräparaten, so bei Alkohol-, wie bei Formolfixation, als homogenes, scheibenförmiges Gebilde. In den nach *Mallory-Jakob* gefärbten Präparaten erscheinen die Plaques in blauer Farbe. Mit Hämatoxylin färben sich die Plaques nur undeutlich an. Desto größer ist ihre Affinität zu sauren Farben. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß der Stoff der Plaques weder von basischem, noch von saurem, sondern von amphoterem chemischem Charakter ist. Diese Tatsache bekommt bei den späteren Auseinandersetzungen eine gewisse Bedeutung.

Bei Scharlach- und Sudanfärbung nimmt der Plaquekern häufig, aber durchaus nicht immer, eine blaßrötliche Tönung an. Im Hofe der Plaque sind, teils frei, größtenteils aber in Mikrogliazellen, Lipoidkörnern zu finden, manchmal in so großer Menge, daß die Plaques schon bei kleiner Vergrößerung als ein von lipoiden Körnern gebildeter Kranz von der Grundsubstanz sich heraushebt.

Interessante Bilder liefern die *Turnbulls*chen Eisenpräparate. Die *Hortegas*chen Zellen, die in dem Plaquehof radiär angeordnet liegen, sind entweder diffus mit Eisen durchtränkt, oder sie enthalten in ihren Körper und in den Dendriten feine Eisenkörner, insbesondere in den dem Plaquezentrum näherliegenden Dendriten. Die Eisenspeicherung der Mikrogliazellen der Plaques war in einigen Exemplaren so hochgradig, daß die Mikrogliazelle mittels der Eisenkörner quasi imprägniert erschien. Außerhalb der Plaques fanden sich nur ganz vereinzelt Eisenkörner, größtenteils in *Hortegas*chen Zellen, manchmal auch extracellulär. Perivasculäre Eisenspeicherung, unabhängig von den Plaques, konnte ich nicht beobachten.

Calcium habe ich mittels *Kossascher* Silbernitrat- und *Macallumscher* Bleiacetatmethoden gesucht, jedoch stets mit negativem Erfolg. So könnte ich die *Ziverischen* Angaben in dieser Hinsicht nicht bestätigen.

Von besonderer Wichtigkeit ist neben diesen, bereits teilweise bekannten Angaben, daß *das Material der Plaques sämtliche bekannten Reaktionen des in der allgemeinen Pathologie als Amyloid bezeichneten Eiweißzerfallproduktes gibt*. Wir haben die folgenden Verfahren vorgenommen. 1. Jodreaktion. Methode: Die 20 μ dicken Gefrierschnitte (vom Alkohol- oder Formalinfixationsmaterial), oder die entparaffinierten eingebetteten Schnitte kommen in eine stark verdünnte *Lugolsche* Lösung, bis sie strohgelb werden. Untersuchung in Glycerin. Der Kern der Plaques färbt sich schön mahagonibraun. Das Verhalten des Plaquekranzes der Jodreaktion gegenüber ist infolge der verschwommenen Gewebkonturen mit Gewißheit nicht festzustellen. In einem Fall ergab sich die Jodreaktion nur ganz blaß, hingegen sämtliche andere Amyloid-

reaktionen in einer prägnanten Weise. Aus der allgemeinen Pathologie ist es jedoch bekannt, daß das Amyloid auch ein solches Entwicklungsstadium erfährt, in welchem es keine Jodreaktion, jedoch eine deutliche Methylviolett-Metachromasie aufweist. *Leupold* schreibt, wie folgt: „Jugendliches Amyloid pflegt gewöhnlich nur die Methylviolett zu geben, während sich die Jodreaktion erst nach einer gewissen Zeit einzustellen pflegt.“ Aus dem Fehlen der Jodreaktion kann man jedoch auf die Dauer des Vorganges schon deshalb keine Schlüsse ziehen, weil das Amyloid auch ein solches regressives Stadium hat, in welchem die Jodreaktion wieder verschwindet. Selbstverständlich weist die Jodreaktion in sich noch nicht auf Amyloid, da das Glykogen dieselbe Jodreaktion aufweist. Jedoch, während das Glykogen durch Wasser lösbar ist bzw. durch Verfaulen verschwindet, ist der Stoff der Plaques beiden Prozeduren sozusagen vollkommen widerstandsfähig. Auf Amyloid weist auch der positive Ausfall der 2. Jodschwefelsäurereaktion hin: Das Material der Plaques nimmt auf Jod + Schwefelsäure eine bläulich-schwarze Farbe auf. Die Jodschwefelsäurereaktion ist nicht an denselben Amyloidbestandteil gebunden, wie die Jodreaktion, wie wir das aus den Untersuchungen *Leupolds* wissen. Deshalb ist es ratsam, beide Reaktionen in allen Fällen vorzunehmen. Die Jodschwefelsäurereaktion gibt außer dem Amyloid auch das Cholesterin. Doch löst sich letzteres in Alkohol. Das Plaquematerial gibt selbst nach Kochen in heißem Alkohol gut die Jodschwefelsäurereaktion, verhält sich also ähnlich wie das Amyloid. Außer den erwähnten physikalischen Eigenschaften (Unlösbarkeit, große Widerstandsfähigkeit gegen den Verfaulungsprozeß) und Reaktionen macht die Identifikation des Plaquematerials mit dem Amyloid die prägnante Metachromasie ganz unzweifelhaft, die an Methylviolettpräparaten ersichtlich ist. Methode: Die Schnitte kommen von dem Mikrotommesser undeparaffiniert, unmittelbar auf 5 Minuten in eine 35–40° warme, 1% ige wässrige Methylviolettlösung. Kurzes Abspülen in destilliertem Wasser. Differenzieren in einer stark verdünnten Essigsäurelösung. Trocknen bei Zimmertemperatur. (Keine Entwässerung!) Xylol, Balsam. Durch diese Methode gibt der Kern und Kranz der Plaques eine rötlich-violette Farbe, was neben den obigen anderen Reaktionen die amyloide Natur des Kerns und des Kranzes der Plaques über jeden Zweifel erhebt. Es ist zwar wahr, daß auch das Hyalin die Methylviolettmetachromasie ergeben kann und wenn wir die Rolle, die wir den Gefäßen in der Entstehung der Plaques beimessen, bedenken, können wir leicht auf den Gedanken kommen, daß die ausschlaggebende Rolle bei dem Aufbau der Plaques vielleicht die hyalinös verdickten, obliterierten Gefäße spielen. Dies wird jedoch durch den Umstand vollkommen ausgeschlossen, daß das Hyalin nur durch saure Farben färbbar ist und keine basische Farbe aufnimmt. Die Plaques zeigen, der amphoteren Natur des Amyloids entsprechend, auch basischen Farben gegen-

über eine Affinität; anderseits und dies ist das entscheidende Moment, gibt das Hyalin keine Jod- und Jodschwefelsäurereaktionen. Wenn *Leupold*, einer der gründlichsten Kenner der Amyloidfrage, folgendes schreibt: „Bisher ist noch kein Körper im tierischen Organismus bekannt, welcher dieselben mikrochemischen Reaktionen (nämlich die Jod-, Jodschwefelsäure-, Methylviolettreaktionen. Autor) gibt, wie Amyloid“, dann können wir als mit Bestimmtheit festgestellt betrachten, daß sowohl der Kern, wie auch der Kranz der Plaques aus jenem Eiweißzerfalls-

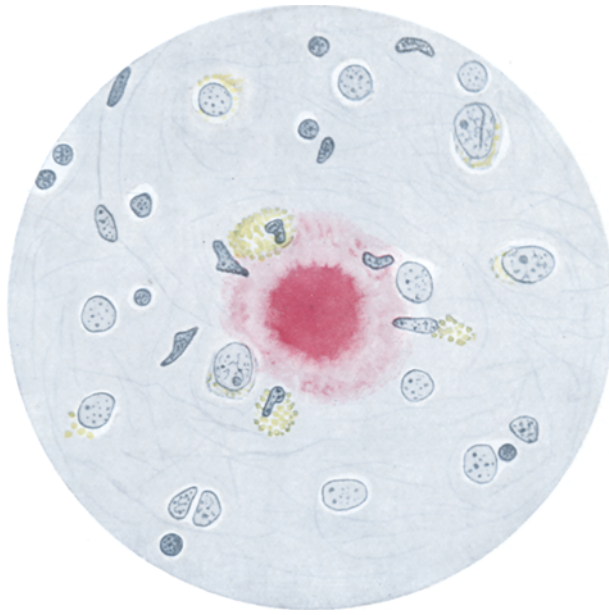


Abb. 1. Zeichnung nach einem Kongopräparat (überfärbt mit *Ehrlichschem* Hämatoxylin) einer senilen Plaque. Der Kern und in geringerem Grade auch der Kranz der Plaques nimmt die rote Farbe des Kongorotes auf. In den herumliegenden Mikrogliazellen sieht man Fetttröpfchen.

produkte besteht, das in der allgemeinen Pathologie unter der Bezeichnung Amyloid bekannt ist.

Neuerdings hat *Bennhold* eine spezifische Amyloidmethode in dem Kongorotverfahren angegeben. Durch seine Nachprüfer wurde die Spezifität unzweifelhaft mit der Beschränkung festgestellt, daß die elastische Membran der Gefäße die Kongorotreaktion geben kann (*Husten, Herzenberg*). Ich selbst habe zahlreiche Nervensysteme an ganz verschiedenen Krankheiten gestorbener Personen mit Kongo untersucht, jedoch nur in den senilen Plaques positive Resultate erzielt. (Auf die an Plexus chorioideus erhaltenen Resultate kommen wir später zurück.) Methode: Die Gefrier- und entparaffinierten Schnitte kommen

auf 15 Minuten in eine 1⁰/₀ ige wässrige Kongolösung. Kurzes Abspülen in destilliertem Wasser. Auf 20 Minuten in eine gesättigte wässrige Lithiumcarbonatlösung. Differenzieren in 80⁰/₀ igem Alkohol. Die Schnitte sind ganz farblos, unter Mikroskop nur die Plaques rot. Nachfärben in stark verdünntem *Ehrlichschen* Hämatoxylin. Das Bild ist überraschend: In dem mit *Ehrlichschem* Hämatoxylin blau gefärbten Nervenparenchym sind rote Tupfen verstreut und es ist bereits durch kleine Vergrößerung festzustellen, daß der Kern und Kranz der Plaques jene Teile sind, die sich durch Kongorot färbten (Abb. 1). Die Kongorotreaktion gaben alle Plaques, auch jene, die auf Jod negativ reagierten, also färbt das Kongorot jedes Entwicklungsstadium des Amyloids. Durch Kongorot färbt sich der Kern der Plaques auf eine intensive, homogen rote Farbe, teilweise mit tieferen Tönen im Zentrum. Der Kern erscheint unscharf abgegrenzt, von dem Kernrand laufen blaßrot gefärbte, radiär angeordnete Fortsätze aus. In vielen Plaques erinnert der Kern an einen Krystall mit radiärer Struktur. Diese krystallförmige Struktur des Plaquekerns ist schon längst bekannt. Schon *Simchovicz* machte folgende Beobachtung: „In einer beträchtlichen Zahl von senilen Plaques können wir um die zentrale Masse nadelartige Bildungen wie Radii angeordnet sehen, mitunter besteht auch der zentrale Teil der Plaques aus radiär angeordneten Nadeln, welche den Eindruck krystalloider Massen machen.“ Nach *Frey* besitzt der Kern „eine große Ähnlichkeit mit Krystalldrusen“. Ebenso erwähnt die krystallartige Konstruktion des Kernes *Spielmeyer* in seiner Histopathologie. Die krystalline Struktur des Plaquekernes würde ich als gut bekannte Erscheinung gar nicht erwähnt haben, wenn ich in den Arbeiten der allgemeinen Pathologie über das Amyloid nicht auf solche Bilder bzw. Beschreibungen gestoßen wäre, die ganz und gar an die Plaques erinnern. So hat bereits *Schmidt* in seinem über Amyloid gehaltenen Referat (1904) beschrieben, daß die erste Erscheinungsform des Amyloids eine krystalline Kugel radiärer Konstruktion ist. *Kuczynski* hat in Fällen experimental hervorgerufener Amyloidosen diese Erscheinung so prägnant gesehen, daß er, da ihn die radiäre Anordnung an die Aktinomycesdrusen erinnerte, die erste Entstehungsform des Amyloids „Amyloiddrusen“ benannte. Es ist bekannt, daß *Fischer* auf Grund derselben Analogie die Plaques „Drusen“ genannt hat. Ganz überraschend ist die Ähnlichkeit, die zwischen einer typischen Plaque (z. B. Abb. 201 der Histopathologie *Spielmeyers*) und zwischen den Abb. 38 und 39 des Aufsatzes *Kuczynskis* besteht, obwohl letztere Abbildungen nach Kongorotpräparaten aus der Leber eines experimental hervorgerufenen Amyloidosefalles gezeichnet wurden. Die Beschreibung *Kuczynskis* über die erste Entstehungsform des Amyloids in dem Organismus („Der Herd selbst zeigt in allerjüngsten Stadien etwa die Gestalt eines kleinen Fächers nadelförmiger Krystalle. In etwas späterer Entwicklungsstufe stellt er sich

typisch als eine drusenartige Zusammenlagerung nadelförmiger Krystalle dar“) könnte man ohne Schwierigkeit auf die Plaques übertragen. — Aus diesen Angaben ist es ersichtlich, daß die krystalline Struktur des Kernes der Plaques eine charakteristische Formation des Amyloidniederschlages ist, und kein morphologisches Element bei dem Zustandekommen dieser Struktur eine Rolle spielt. Auf Grund der vorangegangenen und unserer *Hortega*-Bilder können wir uns der Meinung *Timmers*, laut welcher „die radiären Ausläufer nichts anderes sind als Mikrogliazellen“, nicht anschließen. *Timmer* leitet nämlich aus dem Grund, daß sich im Plaquehofe *Hortega*-Zellenkerne befinden, und zwar zweifelsohne in radiärer Anordnung, die krystalline Struktur des Plaquekernes auf diese Verteilungsform der Mikrogliazellkerne zurück. Aus obigen Ausführungen ist es ersichtlich, daß die krystalline Konstruktion des Plaquekernes einer physikalischen Eigenschaft des aufbauenden Amyloids entspricht und nicht durch zellige Elemente bedingt wird.

Der Plaquekern wird, wie bekannt, von einem hellen Hofe umgeben. Manchmal war dieser Hof an Kongopräparaten mit feinen, blaßrötlichen Körnchen eingestreut. Ich möchte aber ausdrücklich betonen, daß ich in den, im Plaquehofe liegenden *Hortega*-Zellen, soweit dies an solchen nichtspezifischen Präparaten zu beurteilen ist, niemals Amyloidschollen finden konnte, d. h. das die Plaques aufbauende Amyloid, wenigstens in dieser Form, in das Innere der Mikrogliazellen nicht hineingelangen kann. Die dunklere Imprägnationstönung der im Plaquegebiet liegenden Mikrogliazellen ist als Degenerationserscheinung aufzufassen. In jenen Plaques, die wir komplette nennen, umringt der sog. Kranz den Hof. Dieser Kranz wird in Kongopräparaten von blaßrötlichen, dicht durcheinandergeflochtenen Fäserchen gebildet. Der Plaquekranz gab zu vielen Meinungsverschiedenheiten Anlaß. Die überwiegende Zahl der Verfasser sieht in dem Kranz eine Verdichtung des Gliareticulum (bzw. der „Grundsubstanz“). Ganz originell scheint *Timmers* Auffassung vom Plaquekranz zu sein. Auf Grund von *Hortega*-Bildern kommt er zu der Feststellung, daß der Kranz eigentlich durch ein Geflecht von Mikrogliazellendendriten gebildet wird, der Kranz „ein Netzwerk von Ausläufern“ sei. Seiner Meinung nach können sich die Protoplasmaausläufer der in den Plaques radiär angeordneten *Hortega*-Zellen auf der dem Plaquekern entgegengesetzten Seite der Zelle „als Reaktion auf die chemotaktischen Einflüsse verdicken und ein feines Netzwerk dicht durcheinandergeflochtener Fäserchen bilden, woraus sich der äußerste Ring der Plaques bildet“. An meinen Kongorot- und *Hortega*-Bildern konnte ich eine Bestätigung der *Timmers*chen Auffassung nicht finden. Ich habe zahlreiche Plaques gesehen, in welchen weder Mikrogliazellen, noch der von *v. Lehoczky* geschilderte Mikrogliaedetritus gefunden werden konnten, obzwar der von Fäserchen und Schollen gebildete Kranz vorhanden war. Andererseits ist es wohl bekannt, daß es Plaques gibt, die

keinen zentralen Kern enthalten, sondern die ganzen Plaques aus einem, dem Plaquekranz in jeder Hinsicht analogen Geflecht gebildet werden. Diese Plaques wurden von *Uyematsu* als diffuse Plaques benannt. In diesen diffusen Plaques beträgt die Zahl der Mikrogliazellen kaum mehr als ein, zwei, in vielen diffusen Plaques fand ich sogar keine einzige *Hortega-Zelle*: das Geflecht kann also nicht von Mikrogliaausläufern gebildet werden. Noch weniger kann man mit der *Timmerschen* Auffassung die insbesondere von *Creutzfeldt* und *Metz* unter dem Namen „Filtzwerk“ eingehend beschriebene sich auf ein größeres Gebiet ausbreitenden Plaques erklären, welche eventuell in Form eines Geflechtes mehrere Gesichtsfelder einnehmen. *Creutzfeldt* und *Metz* konnten in solchen „Filtzwerken“ eine Mikroglia Vermehrung nicht feststellen. An meinen Kongo- und Methylviolettpräparaten ist es mit größter Deutlichkeit zu sehen, daß den Kranz (bzw. die diffusen Plaques) extracellulär liegende, von jedem cellulären Element unabhängige Amyloidfäserchen und -schollen bilden. Die ausgesprochene Argentophilie des Amyloids (diese habe ich an amyloidischen Lebern, Milzen und Nieren kontrolliert) erklärt uns, warum der Kranz an Silberpräparaten so prachtvoll erscheint. Nach *Simchowicz*, *Spielemeyer*, *Uyematsu* entsteht der Kranz auf jene Weise, daß ein, bisher näher nicht bekanntes, pathologisches Stoffwechselprodukt an die Fäden des Gliareticulums ausfällt. Nun haben wir auf Grund des oben Ausgeführten zu dieser Auffassung nur so viel hinzuzufügen, daß dieser, an die Fäden des Gliareticulums ausgefallte Stoff alle bisher bekannten Reaktionen des Amyloids gibt. Diese Tatsache kann gut mit der Lehre der allgemeinen Pathologie in Einklang gebracht werden, laut welcher das Amyloid sich im Organismus immer um die Gefäße bzw. an die bindgewebigen Fäden niederschlägt, nur daß im Zentralnervensystem statt den mesodermalen bindegewebigen Fäden die Gliafäserchen als Gerüst der Ablagerung dienen. Übrigens ist die Analogie zwischen den Erscheinungsformen des Amyloids im Zentralnervensystem und jenen in anderen Organen um so größer, als sich das Amyloid auch im Zentralnervensystem als Plaques, wohl nicht in jedem Fall, um die Gefäße abgelagert (Abb. 2), wie dies von der Mehrzahl der Verfasser festgestellt wurde. So konnte bereits *Simchowicz* beobachten, daß „sehr oft, wenn auch durchaus nicht immer, eine Capillare oder ein kleines Gefäß die Plaque durchzieht“. *Uyematsu* beschrieb die vasculären Plaques als eine besondere Form. *Boumann* teilte in seiner Arbeit über die Entwicklung der Plaques zahlreiche Abbildungen mit, die die perivascularäre Entstehung der Plaques demonstrieren.

Auf Grund der obigen Auseinandersetzungen können wir als erwiesen betrachten, daß der Kern und der Kranz der Plaques aus Amyloid besteht. Nun taucht die weitere Frage auf, wo das Amyloid entsteht und von wo es an den Niederschlagsort gerät? Bezüglich des Ursprungs

des Amyloids müssen wir theoretisch mit zwei Möglichkeiten rechnen: 1. Die Plaquesbildung wäre nur eine Teilerscheinung einer, sich auf den ganzen Organismus ausbreitenden allgemeinen Amyloidose; in dem Fall würde es sich in anderen Organen bilden und erst sekundär, durch die Gefäße in das Zentralnervensystem gelangen. Für diese Möglichkeit dürfte man die perivaskuläre Anordnung der Plaques verwerten. 2. Man kann sich vorstellen, daß das Amyloid im Zentralorgan selbst entsteht und sich dann dort ablagert; in diesem Fall taucht dann die weitere Frage auf, ob das im Zentralnervensystem entstandene Amyloid die



Abb. 2.

Membrana perivascularis gliae, bzw. „Barrière hémocéphalique“ durchdringen und in andere Organe gelangen kann. Zur Entscheidung letzterer Frage haben wir die inneren Organe (insbesondere Leber, Milz, Nieren) zweier an seniler Demenz verstorbenen Personen — in allen zwei Fällen waren typische Plaques vorhanden — auf Amyloid sorgfältig untersucht; das Ergebnis war vollkommen negativ: Amyloid konnte außer den Plaques sonst nirgends im Organismus nachgewiesen werden. In Anbetracht der Wichtigkeit dieser Frage habe ich des weiteren 50 Sektionsprotokolle von senilen Dementen in der hiesigen Irren- und Nervenanstalt Lipótmézö durchgeprüft (für die Überlassung der Sektionsprotokolle bin ich Herrn Privatdozenten Dr. *Julius Nyirö* zu besonderem Dank verpflichtet), dennoch fand ich nur in einem einzigen Fall die Gegenwart von Amyloid in Leber und Milz erwähnt; jedoch trägt auch

in diesem Fall eine schwere kavernöse Lungentuberkulose an der allgemeinen Amyloidose Schuld. In allen unseren Fällen haben die Plexus chorioidei besonderen Gegenstand unserer Untersuchung gebildet. Es fanden sich jedoch an den Adergeflechten nur die von *v. Zalka* eingehend beschriebenen Altersveränderungen (von seiten der Epithelzellen die Vakuolen- und Pigmentbildung, von seiten des Bindegewebes die diffuse und herdförmige Sklerose, die Entwicklung der Plexuscysten und der Psammomkörperchen); wir haben in keinem Fall Amyloid gefunden. Nach diesen Daten unterliegt es keinem Zweifel, daß die Plaqueamyloidose der senilen Demenz keine Teilerscheinung einer allgemeinen Amyloidentartung darstellt, vielmehr, daß es sich um einen selbstständigen, circumscribten Vorgang des Zentralnervensystems handelt. Vom allgemeinen pathologischen Standpunkt aus ist diese Tatsache von größter Wichtigkeit, da eine solche, nur auf ein einziges Organsystem lokalisierte Amyloidose bisher noch nicht bekannt war. Die sog. lokalen Amyloid-erkrankungen (an der Conjunctiva, an der Schleimhaut des Kehlkopfes, in der Lunge) bilden zusammenhängende tumorartige Massen; eine Amyloidose, welche sich auf ein ganzes Organ in Form von kleinen Herdchen verteilt, war bisher nicht bekannt.

Um über das Vorkommen des Amyloids im Zentralorgan sichere Angaben zu erhalten, haben wir das Zentralnervensystem dreier, an allgemeiner Amyloidentartung gestorbener Lungentuberkulösen untersucht. Das Zentralnervensystem war in allen drei Fällen frei von Amyloid. In einem Fall fand sich in dem Plexus chorioideus des dritten Ventrikels, teils perivascular, teils an Bindegewebsfäden abgelagert, Amyloid in geringer Menge; im Zentralnervensystem selbst war auch in diesem Fall Amyloid nicht nachweisbar. [In Fällen allgemeiner Amyloidentartung haben auch andere Verfasser Amyloid in den Adergeflechten nachweisen können: so *Loeper* in einem, *Askanazy* in neun, *v. Zalka* in vier Fällen.]

Zusammenfassend können wir feststellen, daß *sich in der senilen Demenz eine, an das Zentralnervensystem lokalisierte Amyloidose findet.*

Wir erwähnten bereits, daß der Plaquekern häufig, jedoch durchaus nicht immer mit Scharlach und Sudan eine gelblichrötliche oder blaßrötliche Tönung annimmt. Dieser Umstand spricht schlechterdings nicht gegen den Amyloid-, also Eiweißcharakter der Plaques, bedeutet hingegen nur soviel, daß sich beim Fällen dem Amyloid auch lipoide Elemente beimengen können. *Aschoff* schreibt in seinem Lehrbuch*: „Auch alkohol-lösliche lipoide Stoffe sind dem Amyloid häufig beigemengt, so daß sich mit Scharlachfärbung an Gefrierschnitten eine hellrote Tönung einstellen kann.“

* *Aschoff*: Pathologische Anatomie, Bd. I, S. 378.

II. Die Entstehung und Entwicklung der Plaques.

In dem vorausgegangenen Kapitel konnten wir nachweisen, daß der Kern und Kranz der Plaques aus Amyloid gebildet wird; sehen wir jetzt den Mechanismus der Entstehung. Nach einer älteren Auffassung (*Schmidt* 1904) sind zur Entstehung des Amyloids drei Stoffe notwendig: irgendwelches Eiweißspaltprodukt (ob dies Aminosäure wäre, wie das insbesondere von *Domagk* vertreten wird, soll noch dahingestellt sein), Chondroitinschwefelsäure und ein gewisses Ferment, welches die Vereinigung dieser Stoffe katalysiere. Die neueren Untersuchungen von *Haussen* scheinen dies zu widerlegen: die Chondroitinschwefelsäure ist nach ihm kein wesentlicher Bestandteil des Amyloids. Wir sehen eine Amyloiderkrankung sich in solchen Fällen entwickeln, die mit einem hochgradigen Zellzerfall verbunden sind (Tuberkulose, Lues gravis, Malaria perniciosa; experimentell gelingt es, bei verschiedenen Versuchstieren, bei denen durch Staphylokokken wochenlang Eiterungen unterhalten werden, eine Amyloiderkrankung hervorzurufen, in ähnlicher Weise kann das parenterale Einspritzen von Casein wirken). Demnach gilt es als allgemein angenommen, daß starker Zellen-, in erster Linie Zellkernzerfall den Anstoß zur Amyloidentartung gibt. In den Fällen der allgemeinen Amyloidose sollen diese Zellkernzerfallsprodukte die Gewebssäfte sättigen und „die schwer löslichsten Abbauprodukte in dem Augenblick ausfallen, wo ihre Löslichkeit überschritten wird. Die diskontinuierliche Absonderung erfolgt zunächst an den Stellen, wo irgendwelche, im einzelnen noch unbekannte Vorgänge, das Auskrystallisieren übersättigten Materials herbeiführen“ (*Kuczynski*). Die außerordentlich interessanten experimentellen Untersuchungen *Domagks* haben bewiesen, daß den Übergang des im Solzustand vorhandenen Amyloids in Gelzustand Fermente katalysieren, welche Fermente größtenteils von Zellen des reticuloendothelialen Systems, insbesondere von Capillarendothelzellen geliefert werden. Die elementare Rolle der Capillarendothelzellen in der Krystallisierung des Amyloids erklärt die prädispositionelle Lokalisation des Amyloidniederschlages um die Gefäße herum. *Domagks* Meinung nach: „In der Umgebung dieser Zellen (d. h. phagocytierender, besonders der Capillarendothelien) findet bei Übersättigung der umgebenden Gewebssäfte mit Eiweißspaltprodukten eine Ausfällung dieser statt.“

Nun haben wir die Ergebnisse der allgemeinen Pathologie auf das Amyloid der Plaques zu übertragen. Wie wir sahen, kann das Amyloid der Plaques nur aus dem Nervenparenchym seinen Ursprung nehmen. Es ist aber mit aller Sicherheit nicht zu entscheiden, welcher Bestandteil des Nervengewebes dieses pathologische Stoffwechselprodukt liefert. Theoretisch genommen liegen zwei Möglichkeiten vor: das Amyloid konnte entweder aus dem Zerfall von Nervenzellen oder aber aus der

Nekrobiose der Neuroglia herkommen. Die erst erwähnte Annahme scheint durch den hochgradigen Zerfall der Nervenzellen, den wir bei seniler Demenz stets beobachten können, im Gegensatz zu der mehr proliferativen Tendenz der Neuroglia, wahrscheinlich zu sein; auch der Umstand dürfte in gewissem Grade für die Herkunft aus Nervenzellen sprechen, daß laut einheitlicher Meinung der Verfasser in ein und demselben Gebiet zwischen dem Grad des Nervenzellzerfalls und der Zahl der Plaques ein gewisser Parallelismus nachweisbar ist. So nach *Simchovitz* „zahlreiche Drusen in einer Gegend zeigen gleichzeitig schwere Veränderungen in Zellen“. *Rizzo* konnte in jenen Gebieten, welche viele Plaques aufwiesen, „eine starke Entblößung von Ganglienzellen, Vermehrung von Gliazellen“ feststellen. Nach diesen Angaben scheint mir die Annahme berechtigt, daß eine Veränderung vom Stoffwechsel der Nervenzellen im Sinne der Amyloidbildung das pathobiologische Charakteristicum der senilen Demenz darstellt.

Bei diesem Punkt erhebt sich die Frage, ob das die Plaques aufbauende Amyloid in loco, am Ort der Plaques entsteht (mit anderen Worten: ist eine circumscripte Nekrobiose am Ort der Plaques vorhanden), oder aber fällt das Amyloid an einem, von dem Entstehungsort eventuell weit entfernten Gebiet aus? Bei der Entscheidung dieser Frage müssen wir folgende Momente vor Augen halten. Erstens finden wir Plaques in beträchtlicher Zahl auch in der Lamina zonalis, wo Nervenzellen in recht geringer Zahl vorhanden sind. Das hier vorkommende Amyloid kann daher nicht das Produkt eines lokalen Zellzerfalls sein. Zweitens fällt mit großem Gewicht in die Wagschale jene Tatsache, daß, wie bekannt, die Struktur des Parenchyms manchmal auch im Gebiete der Ablagerung von Amyloidschollen erkennbar bleibt. Hierauf hat schon *Simchovitz* verwiesen, der folgendes schreibt: „Die im Innern der Plaques liegende Ganglienzelle weist gewöhnlich keinerlei stärkere Veränderungen auf, kann sogar ziemlich normal aussehen.“ Schließlich wissen wir, daß das Amyloid sich auch in den übrigen Organen von seinem Entstehungsort entfernt ablagern kann. All diese Umstände scheinen dafür zu sprechen, daß das Amyloid auch bei der Plaquebildung an einer anderen Stelle ausfallen kann, als die Nervenzelle liegt, durch deren chemischen Abbau es entsteht. Daher wäre anzunehmen, daß das aus Nervenzellen entstandene Amyloid in löslichem Zustand die Gewebssäfte sättige und sich dann im Augenblick der Übersättigung in Form eines Niederschlages größtenteils um die Gefäße herum ablagere. Die von *Domagk* erwiesene Rolle der Capillarendothelien bei dem Ausfall des Amyloids erklärt die perivaskuläre Entwicklung der Plaques. Wir konnten aber an Präparaten, die mittels *Bielschowskys* Blockimprägnation gefertigt waren, feststellen, daß die Ablagerung des Amyloids auch unabhängig von Gefäßen stattfinden kann. Welche Faktoren in diesem Fall tätig sind, wissen wir nicht. Die Gesetze der kolloidalen Phasenverände-

rungen im Organismus sind viel zu wenig bekannt, als daß wir auf diese Frage eine befriedigende Antwort finden könnten. Jene, die in der Mikroglia eine, mit dem reticuloendothelialen Apparat analoge Einrichtung erblicken, dürften vielleicht, in Anbetracht der Lehre der allgemeinen Pathologie, laut welcher die Zellen des reticuloendothelialen Systems den Ausfall des Amyloids katalysieren, die von Gefäßen unabhängige Ablagerung des Amyloids auf die Tätigkeit der Mikroglia zurückführen, welche Annahme in Anbetracht der unzweifelhaften Beziehung, die zwischen Plaques und Mikroglia besteht, vielleicht nicht jeden Grund entbehrt.

Im obigen haben wir gesehen, daß das erste Stadium in der Entwicklung der Plaques der Ausfall des Amyloids, meistens in krystallisierter Form, ist. Welche Umstände dann dafür verantwortlich zu machen wären, daß das Amyloid das eine Mal in Form eines Kernes, welcher auch von einem Kranze umgeben sein kann, das andere Mal aber größere Gebiete diffus imprägnierend in Erscheinung tritt, können wir nicht entscheiden.

Das ausgeschiedene Amyloid gilt für das Nervenparenchym als ein Fremdkörper, es ruft reaktive Erscheinungen seitens der drei Arten der Neuroglia hervor. Die prägnantesten und stürmischsten sind die reaktiven Erscheinungen der Mikroglia, auch sind diese nach der Zeitfolge die frühesten, daher möchten wir uns in erster Linie mit den Veränderungen der Mikroglia beschäftigen.

III. Der Anteil der Neuroglia in der Plaque.

Wie fast auf dem ganzen Gebiet des Plaqueproblems, so liegen auch bezüglich der Beurteilung der Mikrogliaveränderungen verschiedene voneinander wesentlich abweichende Auffassungen vor. *Timmer* beschreibt die Rolle der Mikroglia in der Entwicklung der Plaques wie folgt. „Im Cerebrum entstehen toxische Produkte. Die Mikroglia wird mobilisiert, um diese toxischen Produkte zu verarbeiten und abzuführen. Sie fängt also an, wie schon *Rio del Horte* in anderen Fällen hervorhob, aufzuschwellen und sich in die Richtung der toxischen Substanzen zu bewegen Da es sich hier jedoch um die Mikrogliazellen Seniler handelt, kann sie ihre Funktion nicht mehr so gut erfüllen wie bei einem jungen Individuum Die Mikroglia nimmt zwar die toxischen Produkte auf, verarbeitet sie aber nicht so schnell, sie bleibt liegen, ohne viel damit zu tun und zerfällt auch langsam. Ist nun die Mikrogliazelle im Zerfall begriffen, so ziehen von ihr abgeschiedene oder losgelassene toxische Produkte neue Mikrogliazellen heran. Wir bekommen dann eine Plaque, bestehend aus einer zerfallenen Mikrogliazelle, umgeben von neuen Mikrogliazellen.“ Ich habe die *Timmersche* Auffassung deshalb etwas ausführlicher wiedergegeben, weil *Timmer* das Wesen der Plaqueentstehung im Zerfall der *Horte*-Zellen sieht, abweichend von

Creutzfeldt, Metz und *Marinesco*. Nach *Urechia* und *Elekes* sollte der Plaquekern sich aus degenerierten, zu einer homogenen Masse verschmolzenen Oligodendro- bzw. Mikrogliazellen entwickeln. Nach *Creutzfeldt* und *Metz* besteht „die gliöse Reaktion in einer Abbautätigkeit von im Plaquehof liegenden *Hortega*-Zellen“. *Bolsi* hält die Veränderungen der Mikroglia für sekundäre Erscheinungen. *Marinesco* unterscheidet in der Entwicklung der Plaques drei Stadien: 1. Es gibt noch keine mikroglöse Reaktion um den Plaquekern. 2. Die in dem Plaquehof liegenden *Hortega*-Zellen beginnen anzuschwellen, die Zahl ihrer Ausläufer nimmt beträchtlich zu. 3. Die *Hortega*-Zellen verlieren die Fortsätze, nehmen amöboiden Charakter an. All diese Mikrogliaveränderungen sind rein sekundäre Erscheinungen.

Bei der Betrachtung unserer *Hortega*- und *Penfield*-Bilder bietet die am meisten auffallende Erscheinung die Vermehrung der *Hortega*-Zellen in dem Plaquehofe und deren überraschende radiäre Anordnung. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Zahl der Mikrogliazellen in den Plaques wesentlich größer ist, als die der Umgebung. Für die Erklärung dieser Tatsache liegen theoretisch genommen zwei Möglichkeiten vor: 1. Die Mikrogliazellen wandern aus der Umgebung zu den Plaques; für diese, zuerst von *Timmer* geäußerte Annahme spricht die radiäre Gruppierung der *Hortega*-Zellen. An unseren Präparaten haben wir auch außerhalb der Plaques schwere degenerative Veränderungen, insbesondere degenerative Atrophie (*v. Meduna*) an den Mikrogliazellen gefunden und wir können uns kaum vorstellen, daß diese, in ihrer Lebenstätigkeit schwer geschädigten Zellen eine so komplizierte Funktion wie die Wanderung ausüben könnten. Auch für diese Elemente gilt meines Erachtens *Schaffers* Behauptung, wonach, wenn eine *Hortega*-Zelle degenerative Veränderungen erleidet, so „handelt es sich in solchem Fall um schwer veränderte bzw. vollkommen dekomponierte Elemente, welchen man eine Wanderfähigkeit nicht zumuten kann“. Bei diesem Punkt muß in Betracht kommen, daß die Vermehrung der *Hortega*-Elemente sich auf die nächste Umgebung der Plaques beschränkt. Eine stufenweise Abnahme der Zahl der Mikrogliazellen, die mit der Entfernung von den Plaques proportional und zugunsten einer Zuwanderung zu verwerten wäre, konnte ich nie beobachten, hingegen ist außerhalb des die Plaques umgebenden Mikroglia ringes die Zahl der Zellen eine normale. Schließlich spricht unzweideutig für die lokale Vermehrung die Tatsache, daß wir an den Kernen der um den Plaquekern liegenden, degenerativen Veränderungen zeigenden *Hortega*-Zellen die verschiedenen Phasen der amitotischen Kernteilung beobachten konnten, vom einfachen biskuitähnlichen über den bilobulären Kern bis zu der zweikernigen Zelle (Abb. 3); es gibt Plaques, in deren Gebiet drei zweikernige Mikrogliazellen zu sehen waren, in anderen Exemplaren sind nur die Plasmakörper auf einer kürzeren oder längeren Strecke miteinander verbunden. Diese lokale

Vermehrung der Mikrogliazellen müssen wir als eine reaktive Erscheinung betrachten, hervorgerufen durch den Reiz, welchen das ausgefällte Amyloid als Fremdkörper entfaltet. Indirekte Kernteilung von Mikrogliazelle konnte ich nicht beobachten, was dadurch verständlich wird, daß diese Zellen im Gebiete der Plaques degenerativen Veränderungen anheimfallen. Wissen wir nun aus der allgemeinen Pathologie, daß der

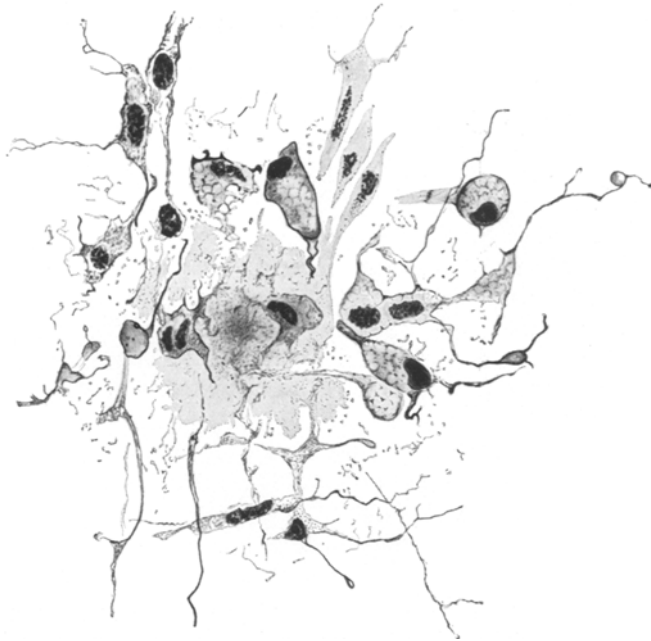


Abb. 3. Zeichnung nach einem *Hortega*-Präparat von einer senilen Plaque. Die Mikrogliazellen um die Plaque weisen starke regressive Veränderungen auf. Dabei sieht man als Zeichen der Proliferation der *Hortega*-Elemente zwei zweikernige Exemplare.

amitotischen Zellteilung selbst ein regressiver Charakter zuzuschreiben ist (*Krompecher*).

Wie sollte man nun die radiäre Anordnung der *Hortega*-Zellen erklären, wenn nicht durch Annahme einer Zuwanderung? Diesbezüglich ist folgende Beobachtung von großer Wichtigkeit. Die Kerne der zum Plaquekern radiär gruppierten Mikrogliazellen fanden sich sehr oft in dem zum Plaquekerne näher liegenden Teil des Zellkörpers. Hier sei es herangezogen, daß *Haberlandt* und *Korschelt* an tierischen und pflanzlichen Zellen nachgewiesen haben, daß der Kern, wenn die Zelle in einer bestimmten Richtung wächst, in jenen Teil des Zellkörpers gelangt, der in die Wachstumsrichtung fällt. Der Platz des Kernes zeigt also die Richtung des Wachstums an. Nach dieser Analogie dürfte die radiäre Anordnung der Mikrogliazellen auf die Weise zustande kommen, daß

die bei der lokalen Proliferation entstandenen *Hortega-Zellen* unter der Einwirkung des durch den Plaquekern erzeugten Reizes gegen das Plaquezentrum wachsen. Der Zellkern drängt sich dann gemäß der erwähnten Gesetzmäßigkeit in den dem Plaquekern anliegenden Plasmateil, wodurch die Zelle eine langgezogene, bipolare Form bekommt, wobei ihre Achse sich gegen das Plaquezentrum wendet.

Die amitotische lokale Proliferation ist nur die eine reaktive Erscheinung auf den, zweifelsohne sehr wirksamen Reiz, welchen das aus-

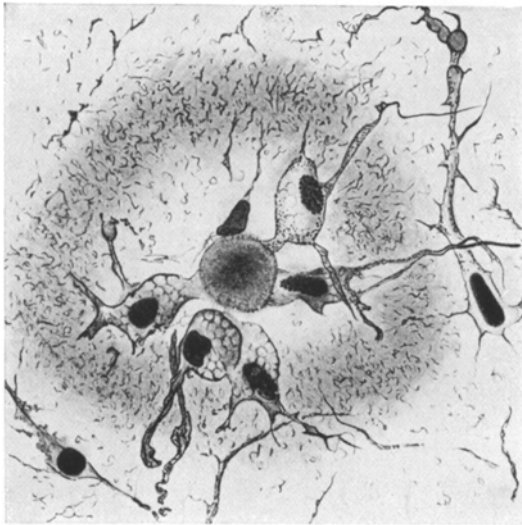


Abb. 4. Zeichnung nach einem *Hortega*-Präparat. Komplette Plaque; im Hofe des Kernes zeigen die radiär angeordneten Mikrogliazellen degenerative Veränderungen, wie Aufblähung und Vakuolisierung des Zelleibes, insbesondere in dem dem Plaquekern angrenzenden Teil. Die degenerativen Veränderungen der in größerer Entfernung liegenden Mikrogliazellen sind von viel leichterem Grade.

gefallene Amyloid, als ein für das Zentralnervensystem fremder Stoff, ausübt. Wir können jedoch in dem Gebiete der Plaques außerdem noch sämtliche, von *v. Meduna* eingehend beschriebenen degenerativen Veränderungen beobachten. Die Mikrogliazellen schwellen an, insbesondere sind die dem Plaquekerne anliegenden Fortsätze aufgebläht (Abb. 4); wir haben Bilder gesehen, wo nur der gegen die Plaques ziehende Ausläufer kolossal aufgeschwollen war bei fast vollkommener Verschonung der anderen und des Zellkörpers. Die Endigungen der Ausläufer zeigen sich in Form von umfangreichen Knollen, welche nach *v. Meduna* stets ein Degenerationszeichen bedeuten. Die zum Plaquekern näher liegenden *Hortega-Zellen* schwellen in ihrem gesamten Körper an. Wir dürfen in solchen Fällen nicht von einer Mikrogliahypertrophie sprechen, wie das aus den Untersuchungen von *v. Meduna* sich ergibt, sondern nur von einer

degenerativen Schwellung. Nach *v. Meduna* „stellt die Hypertrophie der Mikroglia . . . nur die erste Phase eines nekrobiotischen Prozesses dar“. Auch die Affinität dieser Zellen gegenüber dem Metallsalz wird erhöht, indem diejenigen Mikrogliazellen, welche innerhalb der Plaques liegen, stärker imprägniert werden, als die der Umgebung. Wir haben *Hortega*-Präparate mit Kongo überfärbt und hierbei konnten wir feststellen, daß im Innern der *Hortega*-Zellen kein Amyloid vorhanden ist. Dies beweist, daß das Amyloid, wenigstens in dieser Form, in das Innere der Mikrogliazellen nicht hinein gelangen kann. Wir müssen die dunklere Anfärbung der *Hortega*-Zellen bei der Silberbehandlung als Zeichen der Degeneration auffassen. Aus all diesen Gründen dürfen wir der Mikroglia in dem Abbau und Transport der Plaques eine Rolle nicht zumuten.

In den weiteren Phasen der fortschreitenden Degeneration verliert die kolossal aufgeblähte Mikrogliazelle den größten Teil ihrer Fortsätze, wodurch sie gleichsam entblößt erscheint. Die abgebröckelten Fortsätze zerfallen in einzelne Körnchen, die Klastose geht dann auch auf den Zellkörper über, der Zellkörper zerfällt entweder in feine, staubartige Körnchen (feinkörniger Zerfall), oder in gröbere Schollen (grobkörnige Fragmentation). Als Endresultat entsteht ein Detritus aus den zerfallenen *Hortega*-Zellen, welcher die Plaques verdichtet. Der Mikroglia-detritus imprägniert sich bei der *Bielschowsky*- und *Levaditi*-Methode nur selten, auf solchen Präparaten nimmt nur das stark argentophile Amyloid das Silber auf. Dieser Umstand erklärt uns die Inkongruenz, die an Plaques zwischen *Hortega*- und *Bielschowsky*-Bildern zu beobachten ist: an *Hortega*-Bildern erscheint die Plaque viel plastischer, dichter.

Die eben dargelegten Mikroglia-veränderungen bedeuten aber im Laufe der Mikroglia-reaktion nur das letzte Stadium. In den früheren Phasen der Plaque-entwicklung fehlt die Reaktion seitens der Mikroglia und erreicht nur stufenweise den hier geschilderten degenerativen Charakter. Wenn wir unsere Bilder aus dem Gesichtspunkte der Morphogenese der Mikroglia-veränderungen durchsehen, so läßt sich feststellen, daß in der Entstehung der Plaques das Primäre der Niederschlag des Amyloids ist und jede Veränderungen der *Hortega*-Zellen nur von sekundärem Charakter sind.

Von geringerer Wichtigkeit ist die Rolle der apolaren, bzw. Oligodendroglia. Die Zahl der apolaren Gliazellen nimmt mäßig zu, das Protoplasma schwillt an, es treten im Zellinnern argentophile Körnchen auf. In einzelnen Plaques vermehren sich die apolaren Gliazellen um die das letzte Stadium der Degeneration zeigenden *Hortega*-Elemente, sie liegen in den Einbuchtungen bzw. Zellinnern der Mikrogliazellen, d. h. sie zeigen jene Funktion, welche *v. Lehozsky* unter dem Namen „Mikroglionphagie“ beschrieben hat.

Von der Rolle der Makroglia in der Plaques herrscht noch keine einheitliche Auffassung. Die Mehrheit der Verfasser (*Simchovicz, Perusini, Frey* usw.) beschreibt als einzige Reaktion dieser Elemente bei der Entwicklung der Plaques eine sekundäre, reaktive Verfaserung um die Plaques herum. Im Gegensatz zu dieser Meinung glaubten früher *Sarteschi*, in jüngster Zeit *Löwenberg* selbst in der Entstehung und dem Aufbau der Plaques der Makroglia eine bedeutende Rolle beimessen zu können. *Löwenberg* beschreibt die Entstehung der Plaques bloß auf Grund von *Bielschowsky*-Bildern wie folgt: „Die Ausläufer der Zellen werden ungleichmäßig und plump, zerfallen in einzelne kleine Stücke . . . Dabei tingiert sich das Plasma immer stärker, man sieht darin schwarze Krümel und Kugeln, und schließlich sehen wir einen deutlichen runden oder ovalen nekrotischen Herd, um welchen die zerfallenen Ausläuferreste ring- oder bandartig in lockerem Verbande angeordnet sind. Aus dem zerfallenen Astrocyt ist eine senile Plaque entstanden.“ Abgesehen davon, daß man auf Grund von *Bielschowsky*-Bildern über das Verhalten der Makroglia kein abschließendes Urteil gewinnen kann, konnten wir an unseren *Cajalschen* Goldsublimat- und Silbergliapräparaten die von *Löwenberg* geschilderte Entwicklungsweise der Plaques nicht beobachten. An unseren Makroglia-Bildern haben wir zwar schwere Veränderungen, z. B. ausgesprochene Klastodendrosen beobachtet. Die Makroglia-Veränderungen sind aber diffus, was allein ihre Rolle in der Entstehung so circumscripiter Gebilde, wie es die Plaques sind, ausschließt. Auch ihr Zerfallsprodukt ist eine körnige Masse, welche die Form ehemaliger Gliazellen nachahmt, und Verklumpungen zu einer homogenen Masse sind nirgends zu sehen. Die Veränderung der Makroglia um die Plaques besteht in einer, manchmal hochgradigen Hypertrophie, in degenerativen Erscheinungen (Abb. 5), insbesondere in einer Verfaserung der um die Plaques liegenden Makrogliazellen, deren Ergebnis sich als ein faseriger Ring um die Plaques in dem letzten Stadium der Geschichte der Plaques kundgibt. Hierdurch wird das Amyloid vom Nervengewebe abgetrennt, unschädlich gemacht. Nach einigen Autoren soll es in der Entwicklung der Plaques noch eine Phase geben: der Stoff der Plaques soll durch Abbau verschwinden und nur der von Gliafasern gebildete Ring zurückbleiben. An meinen Glia- und Gliafasernpräparaten fand ich kein einziges Bild, das für diese Annahme sprechen konnte. Laut der Lehre der allgemeinen Pathologie besitzt der Organismus dem Amyloid gegenüber keine Abbaufähigkeit. Daher betrachten wir die Entwicklung der Plaques mit der Ausbildung des gliösen Walles als beendet.

Bekanntlich fanden sich Plaques auch bei normales Geistesleben zeigenden Greisen (*Simchovicz, Marinesco, Ley* usw.), allerdings in viel kleinerer Zahl als bei der senilen Demenz. Die das Amyloid erzeugende Stoffwechselstörung, als Qualität, ist daher für die senile Demenz nicht charakteristisch. Jedoch bildet ein Charakteristicum der

senilen Demenz einerseits das frühzeitige Eintreten, andererseits die größere Intensität dieses pathologischen Stoffwechsels. Demnach ist vom pathophysiologischen Standpunkt aus die senile Demenz ein frühzeitiges und an Intensität gesteigertes Altern. Die Plaques gelten als

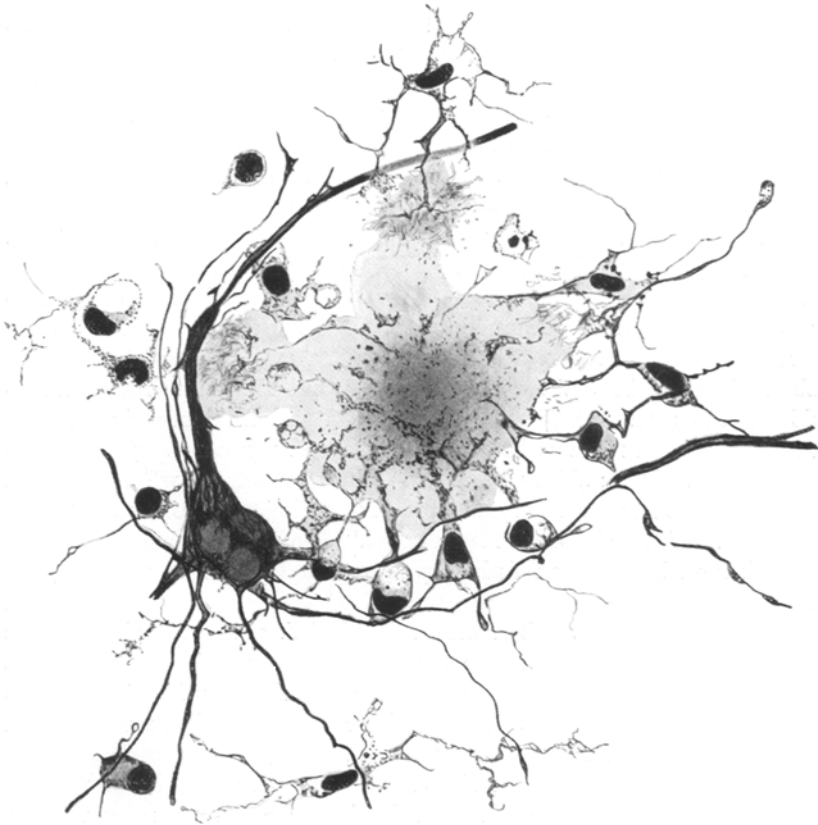


Abb. 5. Zeichnung nach einem *Hortega*-Präparat von einer senilen Plaque. Die zum Kern der Plaque ziehenden aufgeblasenen Ausläufer der radiär angeordneten Mikrogliazellen zeigen Zerfallserscheinungen. Ein großer Teil der Plaques wird von den verfaserten Fortsätzen einer Riesennakrogliazelle umarmt, deren Zellkörper drei Vakuolen in sich birgt.

Indikatoren des im Nervenparenchym stattfindenden pathologischen Stoffwechsels. Hieraus ergibt sich ihr pathognomischer Wert.

Amyloid konnte ich nur in Form von Plaques und nur in senilen Fällen finden. Die Plaques im Zentralnervensystem sind mit Senilität gleichbedeutend. Die Gültigkeit dieser These wird auch dadurch nicht erschüttert, daß einige Autoren in nicht senilen Fällen Gebilde beschrieben haben, die mit den Plaques eine große Ähnlichkeit, jedoch keine Identität, darboten. *Marinesco* sah in einem Fall von Rücken-

markkompression, *Bielschowsky* in tuberöser Rindenhypertrophie plaque-artige Gebilde; *Schönfeld* fand bei kongenitaler Encephalomalacie „Anhäufungen von krümeligen Massen und auch starre Fäden“, doch fügt selbst *Schönfeld* gleich zu, daß diese „jedoch nicht zu typischen Drusen und Plaques angeordnet waren“. Die strukturellen Verschiedenheiten, wie auch der Mangel an Identifikation des chemischen Stoffes führen uns zur Annahme, daß Plaque im Zentralnervensystem Senilität bedeutet.

Um eine Erklärungsmöglichkeit für den geschilderten Vorgang zu finden, haben wir sämtliche senile Fälle in bezug auf die Lokalisation der Plaques durchmustert. Zusammenfassend können wir so viel sagen, daß sich die Plaques in der Rinde in allen Fällen, außerhalb dieser aber nur in einem Fall, und zwar hier in dem Claustrum, auffinden ließen. [Es ist von Belang, daß in jenem Fall, in dem wir im Claustrum Plaques gefunden haben, in der Substantia innominata *Alzheimersche* Fibrillen-Veränderung (A.F.V.) vorhanden war, während alle übrigen Teile des Zentralnervensystems von dieser frei waren. In der Substantia innominata haben bisher meines Wissens diese *Visser* und *Frets*, neuerdings *Fünfgeld* und *Herz* gefunden.] In dem Striatum und Thalamus fanden sich in meinen Fällen niemals Plaques. So müssen wir der *Stiefschen* Auffassung beipflichten: „Es ist uns nicht recht verständlich, wieso *Boumann* und *S. T. Bok* in einem so hohen Prozentsatz bei ihren Untersuchungen Drusen im Striatum haben finden können.“ Die Topographie der Plaques liefert keinen bestimmten Anhaltspunkt bezüglich der Entstehung der Plaques.

Neben den Plaques haben wir in der A.F.V. ein histopathologisches Characteristicum für die senile Demenz anzusehen, jedoch nicht mit gleicher Dignität wie die Plaques, denn die A.F.V. bildet für die Diagnose der senilen Demenz keine unerläßliche Bedingung. Mehrere Autoren sehen zwischen den Plaques und der A.F.V. einen genetischen Zusammenhang. So nach *Marinesco* und *Minea* „in den Windungen, in denen weniger Plaques vorkommen, ist auch die *Alzheimersche* Veränderung weniger ausgebreitet, indem sie sich auf die den Plaques benachbarten Regionen beschränkt“. Der die Grundsubstanz der Plaques bildende Stoff ergießt sich nach diesen Autoren „in das benachbarte Gewebe und so auch über die Nervenzellen, daß sie es daher ist, welche den cellulären Stoffwechsel stört und die *Alzheimersche* Veränderung erzeugt“. Die A.F.V. erhält eine hohe Bedeutung, seitdem *Schaffer* in zwei Fällen der spastischen Heredodegeneration eine endogene Form der A.F.V. beschrieben hat und seitdem sich aus den experimentellen Untersuchungen von *Miskolczy* die höchst interessante Tatsache ergab, daß verschiedene äußere Einwirkungen in der Nervenzelle eine ähnliche Veränderung hervorrufen können, und die A.F.V. „als allgemeine, unspezifische Äußerungen der erkrankten Neuronen aufzufassen sind“.

Wir konnten an unseren Bildern irgendeine genetische Verbindung zwischen Plaques und A.F.V. nicht feststellen. Es genügt vielleicht zu erwähnen, daß in zwei unseren Fällen neben zahlreichen Plaques in dem ganzen Gehirn keine einzige A.F.V. zu finden war. An meinen Amyloidpräparaten war feststellbar, daß die dicken, groben Fibrillen der A.F.V. nicht durch Ablagerung des Amyloids entstehen. Die Plaque-entstehung und die A.F.V. sind zwei verschiedene, voneinander vollkommen unabhängige, miteinander in keinem genetischen Zusammenhang stehende Vorgänge.

Zusammenfassung.

1. Sowohl der Kern, wie der Kranz der senilen Plaques kann durch die gesamten Amyloidreaktionen (Jod-, Jodschwefelsäure-, Methylviolett-, Kongorot-Reaktionen) dargestellt werden; auch entspricht ihr Verhalten in anderen Beziehungen (Unlöslichkeit, große Widerstandsfähigkeit gegen Verfäulnis usw.) demjenigen des Amyloids, wie es aus der allgemeinen Pathologie bekannt ist.

2. Das Amyloid der Plaques entsteht im Zentralnervensystem selbst, höchstwahrscheinlich als Abbauprodukt des pathologischen Stoffwechsels von Nervenzellen.

3. In Fällen allgemeiner Amyloidose ist nur in den chorioidealen Plexus Amyloid zu finden.

4. Das primäre Moment der Plaquebildung ist die Fällung des gelösten Amyloids in Form von Krystallen, welche meistens um die Gefäße herum zutage tritt.

5. Das ausgefällte Amyloid entfaltet als Fremdkörper einen Reiz in erster Linie auf die Mikroglia. Die *Hortega*-Zellen zeigen um den Kern der Plaques eine Proliferation und radiäre Anordnung, sie können degenerativen Prozessen bis zum Zerfall unterliegen. Eine aktive Rolle in der Bildung der Plaques kommt diesen Zellen nicht zuteil, ihre Veränderungen haben reaktiven Charakter.

6. Die Reaktion der apolaren Glia spielt in der Plaque keine bedeutende Rolle.

7. Die Makroglia nimmt an dem Aufbau der Plaques keinen Teil; diese bildet um die Plaques einen faserigen Ring, um das Amyloid zu isolieren.

8. Die A.F.V. hat keine Beziehung zum Amyloid und ist daher sowohl in genetischer als auch in chemischer Hinsicht von der Plaquebildung streng auseinander zu halten.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Askanazy*: Verh. dtsch. path. Ges. 1914. — ² *Bennhold*: Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot. Münch. med. Wschr. 1922. — ³ *Bielschowsky*: Zur Kenntnis der *Alzheimerschen* Krankheit. J. de Neur. 18 (1911). — ⁴ *Bolsi, D.*: Sulla natura a genesi delle placche senili. Riv. di Path. 32. — ⁵ *Bouman*: Über die Entwicklung der senilen Plaques. Z. Psychiatr. 94. — ⁶ *Bouman* und *S. T. Bok*: Senile Plaques im Corpus striatum. Z. Neur. 85. — ⁷ *Ciarla*: Ein Beitrag zum histologischen Bild der senilen Hirnrinde. Arch. f. Psychiatr. 55 (1914). — ⁸ *Cowe*: Der glöse Anteil der senilen Plaques. Z. Neur. 29 (1915). — ⁹ *Creutzfeldt* und *Metz*: Über Gestalt und Tätigkeit der Hortegazellen bei pathologischen Vorgängen. Z. Neur. 106 (1926). — ¹⁰ *Davidsohn*: Arbeiten über Amyloid usw. Erg. Path. 1908. — ¹¹ *Domagk, G.*: Untersuchungen über die Bedeutung des reticuloendothelialen Systems usw. Virchows Arch. 253 (1924). — ¹² *Fischer*: Miliare Nekrosen usw. Mschr. Psychiatr. 22 (1907). — ¹³ *Fischer*: Die presbyoprene Demenz usw. Z. Psychiatr. 3 (1910). — ¹⁴ *Frey, E.*: Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie der *Alzheimerschen* Krankheit. Hirnpathologische Beiträge Bd. 1. — ¹⁵ *Frankhauser*: Zur pathologischen Anatomie der Dem. sen. Mschr. Psychiatr. 1909. — ¹⁶ *Herzenberg, H.*: Über vitale Färbung des Amyloids. Virchows Arch. 253 (1924). — ¹⁷ *Husten*: Virchows Arch. 248 (1924). — ¹⁸ *Hübner*: Zur Histopathologie der senilen Hirnrinde. Arch. Psychiatr. 46 (1910). — ¹⁹ *Kuczynski, Edusin Goldsmanns* Untersuchungen über celluläre Vorgänge usw. Virchows Arch. 239 (1922). — ²⁰ *Leupold, E.*: Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. Beitr. path. Anat. 64. — ²¹ *Ley, R.*: La sénilité. Etude anatomique. J. Neur. 1923. — ²² *Löwenberg*: Zur Histopathologie und Histogenese der senilen Plaques. Z. Neur. 95 (1925). — ²³ *Marinesco et Blocq*: Sur les lésions et la pathogenie usw. Semaine méd. 1982. — ²⁴ *Marinesco* und *Minea*: Untersuchungen über die senilen Plaques. Mschr. Psychiatr. 31. — ²⁵ *Marinesco*: Mecanisme de la sénilité. Rex. Neur. 1900. — ²⁶ *Marinesco*: Nouvelles recherches sur les plaques sen. Encéphale 23 (1928). — ²⁷ *Meduna, L. v.*: Beiträge zur Histopathologie der Mikroglia. Hirnpathologische Beiträge. Bd. 7. — ²⁸ *Miskolczy, D.*: Über die Frühveränderungen der Pyramidenzellen nach experimentellen Rindenverletzungen. Cajals Travaux Bd. 23. — ²⁹ *Minea*: Sur l'évolution des plaques séniles. Ref. Zbl. Psychiatr. 32 (1923). — ³⁰ *Miyake*: Beiträge zur Kenntnis der Altersveränderungen der menschlichen Hirnrinde. Obersteiners Arbeiten. Bd. 13. — ³¹ *Oseki*: Das Hirnrindenbild bei den senilen Psychosen. Obersteiners Arbeiten. Bd. 26. — ³² *Perusini*: Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. Histol. Arb. Großhirnrinde 3. — ³³ *Redlich*: Über miliare Sklerose der Hirnrinde bei seniler Atrophie. Jb. Psychiatr. 1898. — ³⁴ *Rizzo, C.*: Contributo all'istologia patologica usw. Riv. di Path. 29 (1924). — ³⁵ *Sarteschi*: Contributo all'istologia pat. della presbiofrenia. Riv. sper. Freniatr. 35 (1909). — ³⁶ *Simchovicz, T.*: Histologische Studien über die senile Demenz. Histol. Arb. Großhirnrinde 4. — ³⁷ *Simchovicz, T.*: Sur la signification des plaques seniles. Rev. Neur. 1924. — ³⁸ *Spielmeyer*: Über die Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Dtsch. med. Wschr. 1911. — ³⁹ *Stief, A.*: Beiträge zu Histopathologie der senilen Demenz, mit besonderer Berücksichtigung der extrapyr. Bewegungsstörungen. Z. Neur. 91 (1924). — ⁴⁰ *Schaffer, Karl*: Zur Histopathologie der idiotypischen Lateralsklerose oder spatischen Heredodegeneration. Hirnpathologische Beiträge Bd. 6. — ⁴¹ *Schaffer, Karl*: Über die Hortegasche Mikroglia. Hirnpathologische Beiträge. Bd. 6. — ⁴² *Schmidt*: Referat über Amyloid. Verh. dtsch. path. Ges. 1904. — ⁴³ *Schönfeld*: Über Vorkommen und Bedeutung der drüsigen Bildungen in der Hirnrinde. Mschr. Psychiatr. 26 (1914). — ⁴⁴ *Timmer*: Der Anteil der Mikroglia und Makroglia am Aufbau der senilen Plaques. Z. Neur. 98 (1925). — ⁴⁵ *Urechia et Elekes*: Contribution a l'étude des plaques seniles. Ref. Zbl. Psychiatr. 42. — ⁴⁶ *Uyematsu*: On the pathology of senile psychosis usw. J. of Neur. 57 (1923). — ⁴⁷ *Zalka, E. v.*: Beiträge zur Pathohistologie des Plexus chorioideus. Virchows Arch. 267 (1928). — ⁴⁸ *Ziveri*: Su di um caso usw. Ref. Zbl. Psychiatr. 6 (1913).