

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

Beitrag zum Vorkommen der „lecithinoiden“ Abbauprodukte im Zentralnervensystem.

Von

Dr. **Stefan Környey.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. August 1929.)

Das Vorkommen gewisser von *Alzheimer* als „prälipoiden“ Substanzen bezeichneter Abbauprodukte im Zentralorgan erschien viele Jahre hindurch als eine Eigenart der klinisch-anatomisch einheitlichen Gruppe der amaurotisch-familiären Idiotien. Als erster hat diese Substanzen *K. Schaffer* bei der infantilen Form als nach Chrombeizung alkohol- und ätherunlösbar, daher beim Vorgang der Celloidinbehandlung sich nicht lösende und zum Hämatoxylin eine jener der Markscheidenbestandteile ähnliche Affinität zeigende Degenerationskörnerchen in den charakteristisch aufgeblähten Nervenzellen beschrieben. Bald hernach hat *Spielmeyer* gezeigt, daß diesen chemisch nahestehende Körnerchen auch bei der juvenilen Form nachzuweisen sind. Die chemische Beschaffenheit letzterer zeigt insofern einen Unterschied von der beim infantilen Typ gefundenen, als sie zum *Weigertschen* Hämatoxylin selbst nach Chrombehandlung keine Affinität aufweisen, hingegen bei der *Heidenhainschen* Eisenhämatoxylinfärbung eine scharfe Tinktion gewinnen. Die Lehre von der Spezifität dieser prälipoiden Substanzen für die familiäre Idiotie entstammt von *Alzheimer*.

Einen Hinweis darauf, daß diesen verwandte, wenn auch nicht mit ihnen gleiche chemische Körper im Zentralorgan auch sonst vorkommen können, erhalten wir durch die alte Erfahrung, wonach sich das Fettpigment der Nervenzellen in selteneren Fällen bei den verschiedenen Hämatoxylinfärbungen tingiert. Diese Verwandtschaft hat *Spielmeyer* erkannt, der bereits in seiner ersten diesbezüglichen Arbeit behauptete, daß die Zelleinschlüsse der juvenil-familiären Idiotie „etwas mit der Pigmentbildung zu tun“ haben. Die *Alzheimersche* Lehre von der Spezifität der prälipoiden Substanzen haben jedoch bisher nur zwei Beobachtungen tangiert. Die erste entstammt aus der hiesigen Hirnforschungsanstalt, wo *v. Lehoczky* Degenerationsprodukte ähnlichen

histochemischen Verhaltens, wie es zum typischen Bilde der *Tay-Sachs-Schafferschen* Form der familiären Idiotie gehört, in einem Fall von Meningoencephalitis tuberculosa nachweisen konnte. Neuerdings beschrieb dann ähnliche Substanzen in zwei Urämiefällen *Uchida* im Wiener Neurologischen Institut. In diesen Fällen liegen die sich bei der *Weigert*-schen Markscheidenfärbung tingierenden Körnchen teils in Nervenzellen, teils aber extracellulär. „Es ist ein analoges Verhalten, wie man es bei der amaurotischen Idiotie zu sehen pflegt, und handelt sich wahrscheinlich um eine Anhäufung von prälipoiden Substanzen in den Zellen.“

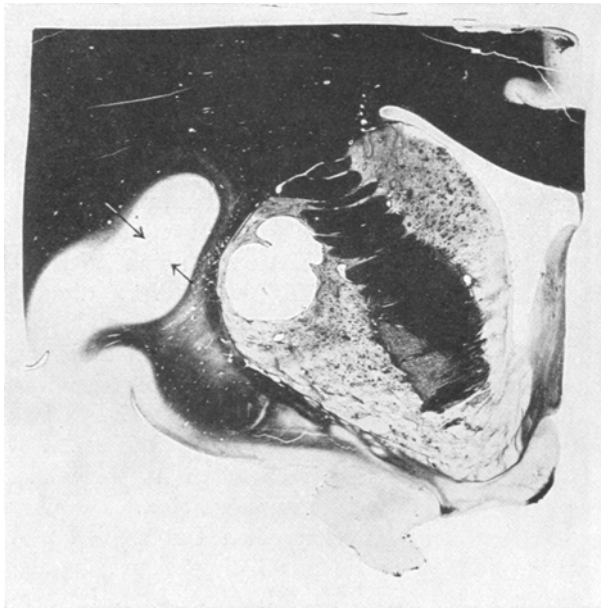


Abb. 1.

Die genauere Identifikation der Körnchen mit den verschiedenen Abarten der prälipoiden Substanzen mittels histochemischer Reaktionen scheint *Uchida* unterlassen zu haben.

Vorliegende Mitteilung wurde in erster Linie durch einen Befund veranlaßt, in dem ich ähnliche Stoffe im Zentralorgan einer an Tuberkulose gestorbenen Kranken gefunden habe. Die Bewertung dieser Beobachtung führt uns zu gewissen Fragen der prälipoiden Degeneration über, deren Behandlung auch für die Cytopathologie der *Tay-Sachs-Schafferschen* Idiotie nicht belanglos erscheint.

In der erwähnten Beobachtung handelt es sich um das Zentralorgan der Kranken E. K., die einer schweren Lungentuberkulose auf der einen internen Abteilung des hauptstädtischen St. Stephan-Spitals erlag, wo

außer ihrer Krankheit noch ein Situs inversus diagnostiziert wurde. Die Krankengeschichte bietet neurologisch nichts Erwähnenswertes. Jedenfalls fehlten ein psychischer Defekt oder irgendwelche auffallende neurologische Symptome. Der Obduktionsbefund lautet wie folgt:

Situs inversus viscerum totalis. Pneumonia fibrinosa lobi sup. pulmonis sin. Pneumonia carnicata lobi inf. pulmonis dextri. Amyloidosis lienis et nephrosis amyloidea. Cicatrices cruris dextri. (In der Tibia wird kaum eine Spongiosa gefunden; zumeist sieht man statt dieser eine dichte Knochensubstanz, in welcher kleinere Höhlen liegen. Geheilte Caries tuberculosa?)

Gehirn: Bei makroskopischer Betrachtung der Oberfläche, sowie auf einem durch die Corpora mamillaria geführten Frontalschnitt ist nichts Abnormes zu sehen. Auf letzterem erscheint der 3. Ventrikel als eine schmale Spalte und auch die Seitenventrikel sind nicht erweitert. Hingegen finden wir auf einer Schnittfläche, welche den oralsten Teil des Pallidum trifft, auf der rechten Seite in der dorsolateralen Ecke des Putamen eine Höhle (Abb. 1), deren größter Längsdurchmesser und Höhe etwa 1 cm, die Breite ungefähr 0,75 cm betragen. Die Höhle besitzt scharfe Ränder, in ihrem oralen Teil sieht man ein lamellenartiges Septum. Die andere pathologische Erscheinung, welcher wir in dieser Ebene begegnen, ist, daß in der Tiefe der *Sylvischen* Spalte die einander gegenüberliegenden Inselwindungen auseinanderklaffen. Hierdurch breitet sich der Sulcus circularis insulae zu einer Grube aus, deren größter Durchmesser von dorsomedial nach ventrolateral zieht, somit der normalen Furchenrichtung folgt und etwa 1 cm beträgt. Die Breite mißt ungefähr 0,5 cm. Bereits durch die makroskopische Betrachtung wird es höchst wahrscheinlich, daß wir es hier mit einer beträchtlichen Rindenatrophie zu tun haben, auf deren nähere Verhältnisse bei der mikroskopischen Beschreibung eingegangen wird.

Von den mikrotopographischen und faseranatomischen Verhältnissen ergaben die *Weigert-Woltersschen* Präparate folgendes:

1. *Inselrinde.* An der Stelle der Grubenbildung ist die graue Substanz ungefähr auf ihre Hälfte verschmälert. Die tangentielle Markfaserschicht, welche in den benachbarten Teilen eine beträchtliche Dicke hat, wird an der Lippe der Grube plötzlich äußerst schmal und faserarm und in den tiefsten Punkten der Grube erkennt man bei der Lupenvergrößerung keine Tangentialschicht mehr, sondern nur bei stärkerer Vergrößerung sind an der Oberfläche spärliche grobkalibrige Markfasern zu sehen, welche das Überbleibsel der Tangentialschicht repräsentieren. Unterhalb dieser folgt ein äußerst ärmliches Markfasergeflecht als Vertreter des Stratum supraradiatum. Die radiären Markbündel zeigen ebenfalls einen hochgradigen Ausfall und ihr Verlauf ist stark gewunden. Das Stratum radiatum selbst ist verschmälert. Die *Baillargerschen* Streifen fehlen hier fast völlig und ihre kümmerlichen Reste lassen sich nicht von dem Geflecht des Stratum radiatum abtrennen.

2. Die Höhle im *Striatum* ist scharf umrandet, in dem erwähnten Septum verläuft ein Gefäß. Sekundäre Degenerationen sind weder gegen die Capsula externa, noch gegen das Pallidum zu verfolgen. Diese Tatsachen lassen sich leicht erklären, wenn wir annehmen, daß es sich hier um eine *alte Erweichung* handelt¹ und der

¹ Es wäre sehr verlockend, nach den klinischen Beziehungen dieses Befundes zu fahnden. Nachdem ich aber in der Krankengeschichte keine neurologischen Symptome aufgezeichnet finden konnte, so wäre es nur möglich, den Fall in negativem Sinne, d. i. für die Symptomlosigkeit der kleinen Striatumerweichung zu verwerten. Dies wäre doch meinem Gefühl nach etwas gewagt, da ich nicht ausschließen kann, daß bei der schweren Tuberkulösen ein untergeordnetes neurologisches Krankheitszeichen der Beobachtung entgangen wäre.

Faserausfall sich infolge des Aneinanderrückens der intakt gebliebenen Faserung der Beobachtung entzieht. Hierfür spricht auch das feinhistologische Bild, in erster Linie die Tatsache, daß Zeichen des Abbaues nicht mehr zu beobachten sind. Dabei wird die Höhle, wenigstens stellenweise, von einem Gliafaserwall umgeben; sehr ausgeprägt ist die Verfaserung im Septum, welches außer dem Gefäß aus einem dichten Geflecht mehr minder grober Gliafasern besteht. Stellenweise ist es gut zu sehen, daß die Gliose um die Gefäße herum ihren Ausgang findet.

Wenn wir nun zum feinhistologischen Bild der Rindenatrophie übergehen, so wird in erster Linie die Störung der Cytoarchitektonik unser Augenmerk ergreifen. Während in der Umgebung die Rindenschichtung leicht als normal erkennbar

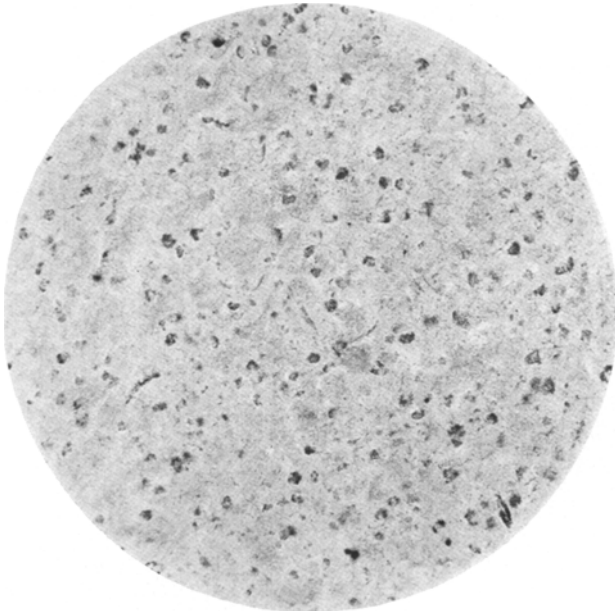


Abb. 2. Photographie eines *Weigert-Wollersschen* Präparates aus dem Gebiete der Rindenatrophie.

ist, finden wir auf dem affizierten Gebiete die 1. und 2. Schichten äußerst reduziert. Am wenigsten beschädigt ist die Schicht der Pyramiden. Die Verschmälerung ist seitlich scharf umgrenzt und wird auf jenen Stellen besonders deutlich, welche auf Abb. 1 mit Pfeilen vermerkt sind. Zu erwähnen ist noch, daß ich eine Gliose in der Rinde selbst an solchen Präparaten nicht bemerken konnte, an welchen dieselbe im Striatum gut zu beobachten war, ferner, daß die mannigfaltigsten Bilder des Markscheidenzerfalles sowohl in der atrophischen Rinde als auch in der benachbarten weißen Substanz zu sehen sind. Dies spricht dafür, daß die Rindenatrophie nicht mit der Striatumerweichung auf die gleiche Stufe zu setzen ist, sondern, während letztere ein Residualbild darstellt, erstere einem frischen Prozeß entspricht, welcher im Zeitpunkt des Todes noch im Laufe war.

Das feinhistologische Hauptinteresse des Falles liegt darin, daß auf den Weigert-Wollersschen Präparaten sich die Nervenzellen mit schwarzen Körnchen gefüllt erweisen. Abb. 2 veranschaulicht die Verbreitung dieser

prälipoiden Anhäufung im Bereiche der Rindenatrophie und zeigt, daß von dieser wahrscheinlich keine Nervenzelle frei geblieben ist. In größter Zahl sind sie in den Pyramiden enthalten, ziemlich proportional mit der Zellgröße. In den Zellen der Körnerschichten sind sie nur in geringer Menge vorhanden. Bei Immersionsvergrößerung können wir uns davon überzeugen, daß die Anhäufung der hämatoxylinaffinen Körnchen die normalen Konturen des Zelleibes respektiert, anders ausgedrückt, *von einer Zellschwellung keine Rede sein kann*. Der Zellkörper selbst ist zumeist dicht gefüllt mit hämatoxylinaffinen Körnchen, welche ganz fein sind und polygonale, seltener runde Formen besitzen. In vielen Ganglienzellen sind nur diese feinen und die Farbe ziemlich gleichmäßig dunkel annehmenden Körnchen zu finden. In anderen wiederum kommen außer diesen größere runde Tröpfchen vor, deren Größe zwischen beträchtlichen

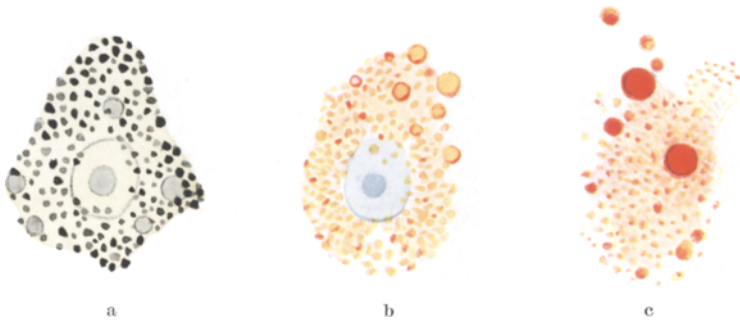


Abb. 3. *a* Nervenzelle auf Markscheiden-, *b*, *c* auf Sudonpräparat. In *b* wurde der Kern mit Ehrlichschem Hämatoxylin leicht angefärbt.

Grenzen schwankt, bis zur Größe eines Gliakernes. Letztere zeigen dann eine viel schwächere Affinität zum Markscheidenhämatoxylin, indem sie bei dieser Färbung nur eine aschgraue Tinktion annehmen (Abb. 3 *a*). Diese größeren Tropfen liegen meistens an der Peripherie der Zelle, selten findet man sie auch im Inneren des Zelleibes. Die Dendriten sind fast ständig frei von den hämatoxylinaffinen Substanzen, hier und da findet man nur ein Exemplar, dessen ein Dendrit durch lineäre Anordnung feiner schwarzer Körnchen ausgezeichnet ist. Hinsichtlich der intracellulären Anordnung ist also das Verhalten der prälipoiden Substanz ähnlich dem der banalen Fettkörnchen. *Das Fehlen der Zellschwellung sowie der Dendritenaufblähungen ist eben jenes morphologische Charakteristikum, welches die Nervenzellen von denjenigen der Tay-Sachs-Schaffer-schen Krankheit unterscheidet*. Dabei erweisen sich alle mit den Körnchen gefüllte Elemente ihrer Größe und Form nach als Nervenzellen, so daß man mit ziemlicher Sicherheit behaupten darf, daß die Gliazellen hämatoxylinaffine Körnchen nicht führen. Hingegen sieht man solche recht oft perivascular, wobei wir verschiedene Grade der Hämatoxylin-

affinität beobachten können. Neben vielen schwarz tingierten Körnchen bzw. Tröpfchen erscheinen nämlich auch solche, die nur eben grau angefärbt wurden (Abb. 4 a).

Es taucht nun die Frage auf, welche Teile des Gehirns es sind, in welchen die Anhäufung der hämatoxylinaffinen Körnchen vonstatten ging. Diesbezüglich konnte ich feststellen, daß diese in größter Zahl im Gebiete der veränderten Inselrinde zu finden waren. Wohl war ihre Anhäufung nicht nur auf dieses Gebiet beschränkt, denn sie sind auch in vielen anderen Rindenstellen, sowie auch in dem Striatum und Pallidum beider Seiten aufzufinden. Daher haben wir anzunehmen, daß diese Veränderung sich auf das ganze Großhirn ausdehnt. Über das Verhalten

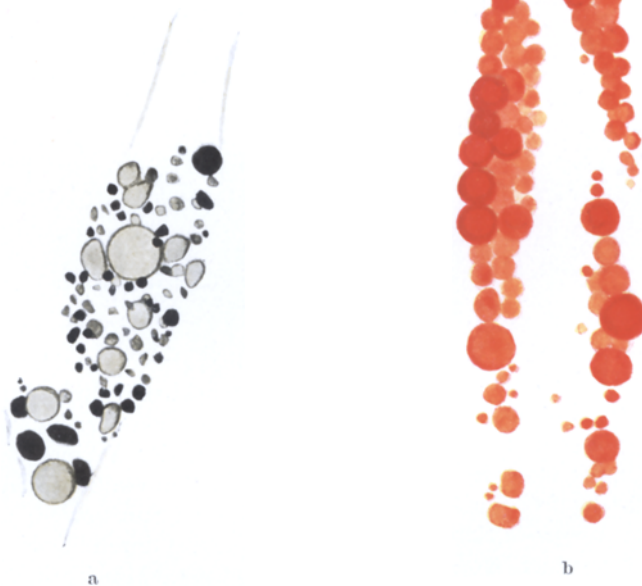


Abb. 4.

der caudaleren Segmente konnte ich infolge Mangels an Material kein Urteil gewinnen, nur soviel war festzustellen, daß das Kleinhirn von Weigert-affinen Substanzen frei ist. Allerdings muß ich bemerken, daß die Anhäufung außer in der Inselrinde eine viel bescheidenere war. So sah ich sie in dem Gyrus cinguli und rectus nur in den größeren Zellkategorien; auch ihre Menge ist hier geringer und in vielen Zellen färben sie sich nur grau an.

Nach diesem Befund hatten wir wichtige Aufschlüsse von der Untersuchung mit Fettfärbungen zu erwarten. Hierbei ließ sich beobachten, daß die Nervenzellen ungefähr in gleichem Maße wie auf den Weigertpräparaten mit Körnchen gefüllt sind, welche verschiedene Grade der Sudanaffinität aufweisen. Die feinsten von ihnen nehmen bei dieser Färbung nur eine Orangetinktion auf (Abb. 3 b, c), die größeren Tropfen hingegen erscheinen in der Mehrzahl leuchtend rot gefärbt. Das entgegengesetzte Verhalten der Substanzen bei den zwei Färbeverfahren ist auffallend und bezüglich ihrer Beurteilung äußerst wichtig. Wir sehen nämlich, daß die stark hämatoxylinaffinen Körnchen zum Sudan III nur eine geringe Affinität aufweisen und *dies entspricht vollkommen dem Verhalten der lecithinoiden Körnchen der infantil-familiären Idiotie*. Dieselben färberischen Eigentümlichkeiten kann man auch seitens der perivaskulären Lipoidtropfen beobachten. Abb. 4 a, Zeichnung nach einem Weigertpräparat, zeigt die Ansammlung von Tropfen verschiedener Größe in einem perivaskulären Raum; durchschnittlich wurden die kleineren Tröpfchen schwarz gefärbt, während die großen nur eine mehr minder helle graue Tinktion annahmen. Als Gegenstück dazu dient die Zeichnung eines Sudanpräparates (Abb. 4 b), auf welchem im perivaskulären Raum die kleinen Körnchen in Orangefarbe erscheinen und die großen die gewöhnliche Rosafärbung der Fettsubstanzen gewannen.

Diesem Verhalten der fettähnlichen Stoffe entsprechen vollkommen die Resultate, welche ich durch die Untersuchung mit *Marchis* Verfahren erhielt. Bei dieser Methode erscheinen die intracellulären feinen Körnchen kaum dunkler als der Grund, hingegen die größeren Tropfen in schwarzer Farbe. Diese erweisen sich somit osmioreductiv. Dieselbe färberische Verschiedenheit zeichnet auch die perivaskulären Tropfen aus, im gleichen Sinne, wie uns davon die Sudanpräparate belehren. Es sind hier also einerseits nicht osmioreductive, andererseits aber auch osmioreductive Substanzen vorhanden.

Aus dem geschilderten histochemischen Verhalten der in diesem Fall gefundenen Abbaustoffe ergibt sich somit folgendes. Teils in den Ganglienzellen, teils perivaskulär sind solche Substanzen vorhanden, welche bei der Markscheidenfärbung schwarz, mit Sudan III hellorange gefärbt werden und bei *Marchis* Methode keine Osmioreductivität aufweisen. Dieses dreifache Verhalten stimmt vollkommen mit dem der intragangliocellulären Körnchen überein, welche *Schaffer* bei der infantilfamiliären Idiotie entdeckt hat¹. Bemerkt sei, daß ein Teil der

¹ *Alzheimer* und neulich *A. Jakob* weisen darauf hin, daß das gewöhnliche Fettpigment der Nervenzellen bei den verschiedenen Markscheidenfärbungen tingiert wird. Über die Häufigkeit dieses Verhaltens machen diese Autoren keine Angaben. Sie dürfte nach meiner Erfahrung recht selten vorkommen und es ist jedenfalls möglich, daß in solchen Fällen dem Lipochrom „lecithinoide“ Substanzen im Sinne *Schaffers* beigemengt sind. Daher wäre es von Interesse, solche auf die verschiedenen Lipoidreaktionen am genauesten zu prüfen.

intracellulären Körnchen auch auf den paraffineingebetteten Heidenhainschnitten durch Hämatoxylin geschwärzt wird. Auch dies entspricht dem Verhalten der *Schafferschen* lecithinoiden Körnchen, wie ich mich davon auf den Präparaten des Herrn Prof. *Schaffer* überzeugen konnte. Außer den prälipoiden Substanzen sind aber noch gewöhnliche Fettstoffe, wie diese bei der fettigen Entartung erscheinen, sowohl in Nervenzellen als auch in den perivaskulären Räumen aufzufinden. Welches sind nun die Beziehungen dieser zwei Arten von Degenerationsprodukten zueinander? Die erste Möglichkeit, welche man in Erwägung ziehen muß, ist, daß sich die komplizierteren „prälipoiden“ Stoffe in einem späteren Stadium zu einfacheren Fettkörpern spalten. Andererseits aber ist nicht auszuschließen, daß letztere ohne die Einschaltung der prälipoiden Phase aus den chemischen Zellbestandteilen direkt entstehen. Aus einer rein *morphologischen* Betrachtung des Prozesses sind für diese Entscheidung kaum zwingende Beweise zu erhalten. Immerhin ist es aber als ein Fingerzeig zu betrachten, daß unter den intracellulären Einschlüssen immer die feineren Körnchen es sind, welche die chemischen Reaktionen der Prälipoiden aufweisen, während die fettigen Substanzen fast stets in Form von größeren Tropfen erscheinen. Dieser Umstand rückt die Annahme in den Vordergrund, daß sich die lecithinoiden Körnchen in einem späteren Stadium selbst in den Ganglienzellen zu größeren Tropfen, jetzt schon fettiger Natur, zusammenballen.

Durch diese Beobachtungen unterliegt es keinem Zweifel, daß in diesem Fall dieselben lecithinoiden Substanzen vorhanden sind, welche man bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* Krankheit typisch findet. Es besteht hier also eine *chemische Identität* der Abbauprodukte, welche aber die *morphologische Eigenart* der familiär-amaurotischen Idiotie keineswegs berührt. Für diese bleibt die *Schaffersche* Zellerkrankung charakteristisch, d. h. die Aufblähung des Nervenzellkörpers sowie der Dendriten. Von diesen Erscheinungen finden wir in meinem Fall nicht die leiseste Spur.

Dieser Fall ist also den seltenen Fällen der Fachliteratur anzureihen, in welchen prälipoiden Substanzen als degenerative Produkte nachweisbar waren. Aus den bisherigen Beobachtungen geht hervor, daß diese Substanzen in recht verschiedener Menge und verschiedenem Typ sich anhäufen können. In *v. Lehoczkys* erwähntem Fall erscheinen sie „nur in einer gewissen Gehirngegend, nämlich im vorderen Teil des Gyrus rectus“, auch hier in ziemlich geringer Anzahl, in verschiedener Größe und ungleichmäßiger Verteilung in den Nervenzellen. Dabei legen sich einzelnen Zellen solche Substanzen auch als „pericelluläre, massig verklumpte Degenerationsprodukte an“. „Außer den Nervenzellen sind auch die gliösen und adventitiellen Bestandteile mit ähnlichen Körnchen gefüllt ..“. Mein Fall bietet in mehreren Hinsichten Abweichungen von diesem Verhalten dar. Erstens ist die prälipoiden Entartung viel

ausgedehnter; haben wir doch gesehen, daß die Körnchen in den verschiedensten Regionen aufzufinden waren, wobei allerdings das Gebiet der Rindenatrophie ihr reichlichster Fundort ist. Ferner erscheinen sie stets in Form von ziemlich gleichmäßigen, feinen Tropfen und findet man sie — wenigstens im Bereich der Rindenatrophie — in viel beträchtlicherer Menge, indem hier die Pyramiden mit ihnen gefüllt sind. Eine weitere Eigentümlichkeit meines Falles liegt darin, daß in denselben Zellen außer den feinen prälipoiden Körnchen, wie geschildert, auch einfachere Fettsubstanzen vorkommen. Ein übereinstimmender Zug mit *v. Lehoczkys* Fall ist, daß die Prälipoiden in beiden auch perivascular nachzuweisen sind; hingegen konnte ich solche in Abweichung von *v. Lehoczky* in den glösen Elementen nicht auffinden. In den Fällen von *Uchida* kamen sie ebenfalls in mehreren Rindenregionen vor, teils intracellulär, teils als „drusenähnliche“ extracelluläre Körper.

Die nächste Aufgabe ist, der Entstehungsweise der prälipoiden Substanzen in diesem Fall, soweit dies die vorhin wiedergegebenen histologischen Daten ermöglichen, nachzugehen. Eine Entstehungsmöglichkeit bietet sich uns aus dem Umstand dar, daß unsere Kranke an einer schweren Tuberkulose gestorben ist. Von vornherein wäre es daher nicht von der Hand zu weisen, daß die tiefgreifende Stoffwechselstörung, bedingt durch eine zur Amyloidose führende Krankheit, den Boden für das Auftreten pathologischer Stoffwechselprodukte in den Ganglienzellen vorbereitet hat, was sich in der Entstehung der prälipoiden Substanzen kundtut. Hierbei muß jedoch in erster Linie das Moment erwogen werden, daß diese *in größter Zahl* in einer umschriebenen Stelle der Rinde, an der der Rindenatrophie, zur Beobachtung kommen. Diese sehr ausgeprägte lokale *Akzentuation* spricht dafür, daß hier die Hauptrolle ein spezieller Faktor spielt, welchen wir in der zur hochgradigen Rindenatrophie führenden Erkrankung des Nervenparenchyms zu erblicken haben. Hieraus folgt, daß es *die Degeneration der Nervenzellen ist, welche die Ausbildung der prälipoiden Stoffe bewirkt*. Wenn wir nun, dies vor Augen haltend, die Frage nach der Herkunft der Prälipoiden aufwerfen, so ist es am meisten auf der Hand liegend, diese aus dem Zerfall der chemischen Bestandteile der Ganglienzelle herzuleiten. Diese Betrachtungsweise schließt sich der viel diskutierten Frage an, auf welche Weise diese Substanzen bei der familiären Idiotie entstehen. Hier möchte ich auf *Schaffers* Untersuchungen verweisen, in welchen er wiederholt und auch neulich dieses Problem zu ergründen bestrebt war. Sein wichtigster Befund für die Beurteilung der Dinge besteht im Nachweis der reinen Schwellungsbilder, welchen eine Anhäufung von prälipoiden Substanzen erst *später* folgt. Wohl hat *Spielmeier* in seiner neuesten Arbeit gegen die Beweiskraft dieser Befunde Bedenken erhoben. Er glaubt nämlich nicht ausschließen zu können, daß in den letzterwähnten Ganglienzellen außer den auf Weigertpräparaten

zu Gesicht kommenden auch andere Einlagerungsstoffe vorhanden seien. Ich hoffe, daß es mir gelingen wird, diese Annahme wenigstens zum Teil durch mikroskopische Bilder zu entkräften, auf welchen sowohl die prälipoiden wie die lipoiden Stoffe zugleich in genügender Klarheit dargestellt sind. Bei Herstellung der Präparate wurde die Markscheidenfärbung an Gefrierschnitten nach *Spielmeyer* mit Sudannachfärbung kombiniert und am zweckmäßigsten erwies sich, die Behandlung der Schnitte auf folgende Weise vorzunehmen:

1. Möglichst dünne Gefrierschnitte des Formolmaterials kommen in eine 2,5⁰/₁₀ige Eisenalaunlösung für 3 Tage.
2. Abspülen in destilliertem Wasser; 10—15 Minuten langes Weilen in 70⁰/₁₀igem Alkohol.
3. Färben mit der *Heidenhain-Spielmeyerschen* Hämatoxylinlösung 1 Stunde.
4. Auswaschen in Wasser; Differenzierung mit 2,5⁰/₁₀iger Eisenalaunlösung. (Durch die lang dauernde Beizung wird erreicht, daß sich die Schnitte ziemlich rasch differenzieren und der Grund fast ganz weiß wird.) Mehrstündiges Auswaschen in Leitungswasser.
5. Färbung mit einer Sudan III-Lösung, welche entweder nach der üblichen oder nach *Ciaccios* Vorschrift hergestellt wurde, 20 Minuten.
6. Auswaschen in mehreren Wässern; Einschließen in Glycerin.

Auf Schnitten, die ich auf solche Weise behandelt habe, ließen sich die einzelnen Arten der fettigen Abbauprodukte sehr schön erkennen. Die prälipoiden Substanzen sind wie individuelle dunkelblaue oder schwarze Körnchen zu sehen, während die einfacheren Fettstoffe in verschiedenen Nuancen von orange bis leuchtendrot erscheinen. Nun konnte ich in einem *Tay-Sachs*-Fall des Herrn Prof. *Schaffer* feststellen, daß die meisten Ganglienzellen mit hämatoxylinaffinen Körnchen dicht gefüllt sind. Dabei kann man aber, wohl in bedeutend geringer Zahl, auch Exemplare beobachten, in welchen sowohl dunkelblaue prälipoiden, als auch rote lipoiden Körnchen enthalten sind. Ähnliches hat auch *Alzheimer* bei Färbung mit *Ehrlichschem* Hämatoxylin und nachher mit Sudan gesehen. Aber was für die Beurteilung des Schwellungsproblems das Wichtigste ist, es sind nicht einmal allzuselten exzessiv geschwollene Nervenzellen zu finden, welche prälipoiden Körnung in wechselnder Menge einschließen, wobei aber ein beträchtlicher, manchmal der größte Teil des Plasmas frei von allerlei Abbaukörnern ist. Ich glaube, daß solche Bilder nur auf eine Weise gedeutet werden können, und zwar als Vertreter der *Schafferschen* reinen Quellungsphase, welcher erst die Phase der Fällung prälipoider Substanzen folgt. Man wird vielleicht dieser Auffassung entgegenhalten, daß möglicherweise auch eine dritte Art der „Ablagerungsstoffe“ in diesen Zellen vorhanden ist, deren Darstellung auch mit dieser Färbungskombination nicht gelingt; wer aber an dem mit unserer heutigen Methodik *tatsächlich* Nachweisbaren festhalten will, der wird die Beweiskraft dieser mikroskopischen Bilder kaum bezweifeln. Für viele Nervenzellen der reinen Quellungsphase kann

auch *Bielschowskys* mehrfach geäußerter Einwand nicht gelten, wonach diese Zellen die Ablagerungstoffe bereits abgegeben hätten und somit ein späteres Stadium darstellten; denn viele solcher Zellen zeigen sonst keine regressiven Merkmale, ihre Konturen sind gleichmäßig rund und auch der Zellkern ist nicht merklich beschädigt.

Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß das Primäre bei dem *Schaffer*-schen Ganglienzellprozeß eine Veränderung des kolloidalen Gleichgewichtszustandes der Nervenzelle ist, welche mit einer Flüssigkeitsaufnahme Hand in Hand geht. Erst hierdurch werden dann die Bedingungen für den chemischen Abbau gezeitigt, welcher letzterer im Erscheinen der prälipoiden Stoffe zutage tritt. Diese Auffassung hat auch *Bielschowsky* von einer anderen Seite her angefochten; er versucht nämlich die Zellschwellung aus den *kolloid-chemischen Eigenschaften* der Prälipoide zu erklären. Schon im Jahre 1920 sprach *Bielschowsky* von einer „Anhäufung abnormer hydrophiler Kolloide mit konsekutiver Flüssigkeitsaufnahme und Schwellung“. Dasselbe drückt er in einer neuen Arbeit folgendermaßen aus: „Durch die Anhäufung hydrophiler Kolloide wird das osmotische Gleichgewicht der Zellsubstanz zum Flüssigkeitsgehalt der Umgebung verschoben, was eine gesteigerte Wasseraufnahme und damit eine Vergrößerung des Zellvolumens zur Folge hat.“ Für die Beurteilung dieser Erklärungsweise scheint mein Fall insofern von Belang zu sein, als es sich hier um die Anhäufung von chemischen Substanzen gleicher Art wie bei der infantil-familiären Idiotie handelt, welche jedoch ohne bemerkbare Ganglienzellschwellung einherging. Und dies dürften wir mit Recht als Beweis dafür betrachten, daß es nicht die chemischen Eigenschaften der lecithinoiden Stoffe sind, auch nicht die „Einlagerung“ (*Bielschowsky*) letzterer, woraus eine Zellschwellung herzuleiten wäre. Für die Entstehung dieser Substanzen ist nach den verschiedenen Befunden der pathologische Stoffwechsel der Ganglienzelle bestimmend, welcher *im Falle* der Schwellung, wie bei der familiären Idiotie, eine Gleichgewichtsstörung der Protoplasmakolloide verausgeht. *Das Wesentliche für die Entstehung der Prälipoide ist aber in einer Spaltung der hochmolekulären Zellbestandteile zu sehen und dieses degenerative Moment ist allen Fällen der prälipoiden Anhäufung gemeinsam.* Das Moment der Schwellung spielt dabei keine Rolle, *folglich ist die prälipoide Anschoppung auch nicht als Ursache der Ganglienzellblähung zu betrachten.*

Charakteristisch für *Tay-Sachs-Schaffer* ist also nicht so sehr die intragangliocelluläre Prälipoidose als solche zu betrachten, sondern: 1. das allörtliche Vorkommen letzterer (vom Rindengrau bis zum Konusgrau hinab — *Schaffer*) und 2. die groteske und exorbitante Schwellung der Ganglienzellen samt Dendriten.

Eine weitere Übereinstimmung mit dem Verhalten der Prälipoide bei der infantil-familiären Idiotie bietet deren intragangliocelluläre

Spaltung zu einfacheren Fettsubstanzen. Das gleichzeitige Vorkommen sowohl prälipoider wie auch lipoider Stoffe hat bereits *Alzheimer* beobachtet; die Bedeutung dieser Tatsache hat aber *Schaffer* erkannt, der sie auf *Ciaccio*-Präparaten (Kaliumbichromat-Osmium-Sudan III-Behandlung) verfolgt. Seine Befunde faßt er wie folgt zusammen: „Nun sieht man an einzelnen Ganglienzellen, überwiegend an jenen der 1. und 2. Schicht der Großhirnrinde, zumeist an einer umschriebenen Stelle des Zelleibes, manchmal aber auch diffus, feinste, schwarze, *osmio-reduktive Körnchen* als Beweis der raschen Verfettung der intracellulären Degenerationsprodukte in einzelnen Ganglienzellen.“ Obige Ausführungen lassen kaum darüber einen Zweifel bestehen, daß in meinem Tuberkulosefall der intragangliocelluläre Abbau der lecithinoiden Stoffe zu verfolgen war. Aus all diesem erhellt, daß *der chemische Abbau der komplizierten prälipoiden Stoffe sowohl bei der familiären Idiotie, wie auch bei sonstigen Erkrankungen selbst in der Nervenzelle vor sich gehen kann.*

Schließlich bleibt es zu erörtern übrig, wie die allgemein-histologische Bedeutung der prälipoiden Degeneration aufzufassen ist. Diesbezüglich können wir heute nicht einmal mehr-minder fundierte Hypothesen in Erwägung ziehen und bei der Natur der Dinge ist es recht fraglich, ob wir auch in der Zukunft über solche hinaus weiterkommen werden. Die eine Möglichkeit, mit welcher wir hierbei rechnen müssen, ist, daß der Natur für den Abbau der chemischen Zellbestandteile zwei verschiedene Wege zu Gebote stehen, und es heute noch unbekannte Bedingungen sind, welche die Wahl zwischen dem „lipoiden“ und dem „prälipoiden“ Abbau, „typ“ bedingen. Andererseits ist aber auch daran zu denken, daß es sich nicht um zwei verschiedene Wege des chemischen Zerfalles handelt, sondern, daß das seltene Vorkommen der prälipoiden Abbau-produkte nur dadurch bedingt ist, daß in den meisten Fällen dieses Stadium rasch überschritten wird. Und wenn wir vor Augen behalten, daß die komplizierten Baustoffe des Zellplasmas sich kaum direkt zu einfachen Fettsubstanzen spalten können, so gewinnt diese zweite Betrachtungsweise an Wahrscheinlichkeit. Dann haben wir das zu rasche *Tempo* des chemischen Zerfalles dafür verantwortlich zu machen, daß wir prälipoiden Substanzen so selten begegnen, worauf bereits *Schaffer* hinwies.

Zusammenfassung.

1. Im Zentralorgan einer an Amyloidose verstorbenen Tuberkulösen wurden in den Ganglienzellen feine Körnchen gefunden, welche sich bei *Weigerts* Markscheidenfärbung lebhaft tingieren, hingegen zum Sudan III eine leichte Affinität und auch keine Osmioreduktivität aufweisen. Dieses tinktorielle Verhalten beweist ihre Identität mit den *Schafferschen* lecithinoiden Körnchen, welche bei der infantil-familiären Idiotie stets vorkommen. Solche Substanzen ließen sich in meinem Fall auch perivascular nachweisen.

2. Bei der chemischen Gleichartigkeit der Abbauprodukte berühren derartige Befunde keineswegs die Sonderstellung des *Schafferschen* Zellprozesses, für welchen die Nervenzellen- und Dendritenschwellung charakteristisch bleibt; diese fehlten in allen sonstigen Fällen der prälipoiden Degeneration.

3. Die bisherigen seltenen Befunde deuten schon darauf hin, daß die Anhäufung prälipoider Stoffe außer der infantil-familiären Idiotie nach verschiedenen Typen stattfinden kann.

4. Für die Entstehung der Prälipoiden kommt in erster Linie ein degeneratives Moment in Betracht, welches allen Fällen, sowohl der familiären Idiotie wie auch den sonstigen zukommt, daher gemeinsam ist.

5. Der chemische Abbau der komplizierten prälipoiden Körper kann in allen Fällen selbst in der Ganglienzelle vor sich gehen.

Literaturverzeichnis.

- Alzheimer, A.*: *Nißl-Alzheimers* Histologische und histopathologische Arbeiten. Bd. 3. 1910. — *Bielschowsky, M.*: J. Psychol. u. Neur. **26** (1920); **36** (1928). — *Lehoczky, T. v.*: Arch. path. Anat. **261** (1926). — *Schaffer, K.*: Arch. f. Psychiatr. **64** (1922). — Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926. (Monographien Neur. **46**.) — Arch. f. Psychiatr. **84** (1928). — *Spielmeier, W.*: *Nißl-Alzheimers* Histologische und histopathologische Arbeiten. Bd. 2. 1907. — J. Psychol. u. Neur. **38** (1929). — *Uchida, K.*: Wien. Arb. **31** (1929).
-