

(Aus der Prosektur der Brandenburgischen Landesanstalten [Dr. *Hallervorden*]  
an der Landesanstalt Potsdam [Direktor: Dr. habil. *Heinze*].)

## Über Kleinhirnveränderungen bei tuberöser Sklerose und zentraler Neurofibromatose.

Von

Wilhelm Ammerbacher.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juli 1937.)

Seit *Bourneville* (1880) ist das pathologisch-anatomische Bild der tuberösen Sklerose durch die Arbeiten von *H. Vogt*, *Pellizi*, *Geitlin*, *Bielschowsky*, *Kufs* u. a. in ihren wesentlichen Zügen geklärt worden.

Auch die Diagnose bereitet heute kaum mehr Schwierigkeiten. Die früh einsetzende Entwicklungshemmung der geistigen Funktionen, die epileptischen Anfälle und die typischen Hautveränderungen weisen dem Arzt bald den richtigen Weg; die Tumoren der Nieren und der Netzhaut erleichtern in vielen Fällen die Diagnose. Trotzdem sind atypische Krankheitsbilder, bei denen erst die Sektion volle Klarheit schafft, nicht allzu selten. Meist weichen dann aber auch die pathologisch-histologischen Befunde vom gewohnten Bild ab. In fast allen Fällen ist das Gehirn beteiligt, vor allem der vordere Pol und die Zentralwindungen beider Großhirnhemisphären sowie die Stammganglien und die Ventrikelwand. Veränderungen in den übrigen Partien vor allem im Kleinhirn wurden bis jetzt wenig beschrieben.

Wenden wir uns zunächst den Veränderungen am Großhirn zu. Die beiden in ihrer äußeren Form verschiedenen Rindenherde, nämlich die umfurchten Knoten mit zentraler Delle und die verbreiterten Windungsabschnitte bei erhaltener Gesamtkonfiguration zeigen prinzipiell den gleichen Aufbau: Vermehrung der plasmatischen Glia und starke Gliafaserung, Orientierungsstörungen und Degeneration der Nervenzellen, sowie Verarmung an markhaltigen Nervenfasern. Entzündliche Erscheinungen dagegen sind höchstens symptomatischer Art.

Charakteristisch für die tuberöse Sklerose sind die „atypischen großen Zellen“, die sich in ihrem Bau zum Teil den Ganglienzellen, zum Teil den Gliazellen nähern, wobei letztere zahlenmäßig weit überwiegen. Neben diesen beiden Zellformen findet sich aber noch ein Typ, der eine solch ausgesprochene Mittelstellung einnimmt, daß eine Zuordnung zu der einen oder anderen Form nicht möglich ist. Die Markherde zeigen atypische Ganglienzellen in wechselnder Menge. Sie sind nach *H. Vogt* als Heterotopien anzusehen und weisen alle Stufen der Nervenzellent-

wicklung auf. Die Ventrikeltumoren bestehen aus einem Gemisch großer plasmatischer Gebilde mit zum Teil riesigen Kernen, hyperplastischen Astrocyten, schmalen und spindelförmigen Zellformen. Kalkkonkremente sind ein fast regelmäßiger Bestandteil. Außerhalb der genannten Veränderungen finden sich in der sonst normal gebauten Rinde hier und da mißgebildete Ganglien- und Gliazellen eingestreut.

Auf die Erblichkeit der tuberösen Sklerose haben als erste *Berg* und *Kufs* hingewiesen. Später wurde eine Reihe von Stammbäumen veröffentlicht, die für den dominanten Erbgang des Leidens sprechen.

Was nun das Wesen der tuberösen Sklerose betrifft, so glaubte *Bourneville* die sklerotischen Herde am Gehirn auf entzündliche Vorgänge zurückführen zu müssen, während um die gleiche Zeit *Hartdegen* bereits den Geschwulstcharakter der Krankheit erkannte. Er hielt die Tumoren für das Ergebnis von Mißbildungen, deren Entstehung er in den 7. Fetalmonat verlegte; allerdings hielt er die großen Zellen alle für Ganglienzellen. Trotzdem ist seine Auffassung grundlegend für die weiteren Forschungen der pathogenetischen Vorgänge geblieben. *Pellizi* nimmt primär eine Veränderung der Parenchymbestandteile an, die auf eine mangelhafte Evolutionskraft der spezifischen Zellelemente zurückzuführen ist, während er die Gliawucherung als sekundäre Erscheinung betrachtet. *Geitlin* sieht das Wesentliche in einer Hemmung der Neuroblasten, die nicht alle ihr Ziel erreichen, bzw. nicht zur vollen Reife kommen. Diejenigen, die der Ventrikelwand nahe bleiben, bilden die Ventrikeltumoren, in denen teils progressive, teils regressive Veränderungen die Oberhand gewinnen. Nach *Alzheimer* sind an der Entwicklungstörung Neuroblasten und Spongioblasten beteiligt, wobei die letzteren überwiegen. *H. Vogt* endlich legt besonderen Wert auf die Heterotopien im Mark, die er in engere Beziehung zu den Veränderungen der Rinde bringt.

*Bielschowsky*, der sich wohl am eingehendsten mit der tuberösen Sklerose befaßte, nimmt eine etwas abweichende Stellung ein, die aber die Pathogenese des Leidens am klarsten zur Darstellung bringt. Er weist an Serienschnitten nach, daß häufig ein genetischer Zusammenhang zwischen Ventrikeltumor, Heterotopie und Rindenveränderung besteht. Das blastomatöse Gliamaterial dringt zum Teil in den „Kielfurchen“ der bereits früher abgewanderten und in ihrer Migration und Differenzierung gehemmten Neuroblasten von der ependymären Matrix gegen die Rinde vor, zum Teil bleibt es an seiner ventrikulären Bildungsstätte liegen und bildet die bekannten in die Hirnhöhle hineinragenden Ventrikeltumoren. Das von ihnen gelieferte Material wird unendlich viel zell- und faserreicher als unter normalen Verhältnissen, vor allem bleiben Vegetationszentren bestehen, deren Wirksamkeit sich weit über das Fetalleben hinauserstreckt und eine Expansion der Herde noch lange nach der Geburt veranlassen kann.

Überhaupt sind die Herde bei tuberöser Sklerose nicht immer „ausgebrannte Krater“ (*Bielschowsky*), sondern machen oft den Eindruck eines ganz langsam fortschreitenden Prozesses, wie sich histologisch nachweisen läßt und wie auch in vielen Fällen die klinischen Erscheinungen zeigen, denn ein großer Teil der Kranken geht ja letzten Endes an den Folgen des fortschreitenden Prozesses zugrunde.

Wie schon erwähnt, ist über Befunde am Cerebellum verhältnismäßig wenig bekannt, lediglich die Arbeiten von *H. Vogt*, *Kufs*, *Bielschowsky* und *van Bogaert* enthalten genauere Beschreibungen. Da aber ihre Befunde teilweise weitgehend voneinander abweichen und sich auf ein zahlenmäßig sehr beschränktes Material erstrecken, lohnt es sich, bei einer größeren Reihe von Gehirnen mit tuberösen Veränderungen das Kleinhirn systematisch mitzuuntersuchen.

In der Prosektur der Landesanstalt Potsdam kamen bis jetzt 9 Gehirne mit tuberöser Sklerose zur Untersuchung, von denen alle Befunde am Kleinhirn aufwiesen. Die Veränderungen sind nicht immer besonders auffällig, zeigen aber doch, daß das Kleinhirn weitaus öfter am Prozeß beteiligt ist, als das bis jetzt angenommen wurde. Am Schnitt durch die frische Hirnsubstanz ist meist gar nichts zu sehen, auch ist die Sklerosierung der Rinde selten so ausgesprochen, daß sie der tastende Finger fühlen kann. Erst eine genaue histologische Untersuchung fördert die charakteristischen Veränderungen zutage.

Sehr instruktiv sind die Befunde bei einem 14jährigen Jungen, dessen Krankheitsverlauf hier kurz wiedergegeben sei.

1. Otto St., bereits mit 8 Wochen die ersten Krampfanfälle. Die körperliche Untersuchung mit 2 Jahren ergibt keinen Anhaltspunkt für das Leiden. Patient läuft stets munter umher, näßt viel ein, meldet aber nie. Übersteht eine Windpocken- und Scharlacherkrankung und neigt zu Bronchitis. Bleibt geistig und körperlich völlig zurück. Die Häufigkeit der Zuckungen wechselt stark. Mit 8 Jahren Diagnose durch Adenoma sebaceum sichergestellt. Krampfanfälle werden mit 10 Jahren zwar seltener, sind aber schwererer Natur. Am linken Ohr ein gut zweipfennigstückgroßer unregelmäßig geformter Naevus varicosus mit rauher Oberfläche. Am linken Auge ein Naevus angiosus. Exitus an Lungentuberkulose.

Sektion. Am Großhirn in der ganzen Rinde typische tuberöse Knoten und kleine Ventrikeltumoren.

Am Kleinhirn sind makroskopisch keine Veränderungen festzustellen, auf Durchschnitten sieht man lediglich an einer umschriebenen Stelle der Peripherie eine verwaschene Zeichnung der Lappchen und leichte gelbliche Verfärbung (Formol). Die übrigen Lappchen, das Markgebiet und die Ventrikel haben normales Aussehen. Die genannte Stelle fällt auch schon bei Lupenvergrößerung am Thioninpräparat (Abb. 1) durch eine beträchtliche Aufhellung der Körnerschicht auf. In dem mittleren Lappchen der betroffenen Gegend sieht man zahlreiche kleine Konkrementen liegen.

Bei starker Vergrößerung (Abb. 2) zeigen sich schwere Veränderungen der Molekularschicht, der *Purkinje*-Zellen und der Körnerschicht. Auch



Abb. 1. Fall Otto St. *Nissl*-Bild, Vergrößerung 5mal. Tuberöser Herd aus der Kleinhirnrinde mit starker Lichtung der Granularis, Verlust der *Purkinje*-Zellen und Kalkkonkrementen.

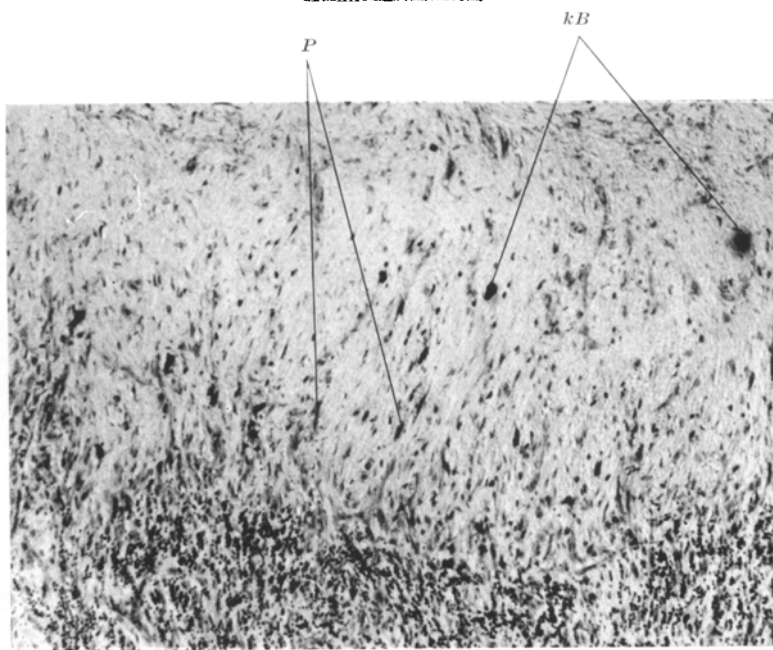


Abb. 2. Teilbild aus Abb. 1. *Nissl*-Bild. Vergrößerung 100mal. Molekularis und oberer Teil der Körnerschicht mit streifiger Anordnung der Glia. *kB* Verkalkte und unverkalkte konkrementartige Bildungen. *P* Mißgebildete und atrophische *Purkinje*-Zellen, zum Teil verlagert.

die Markstrahlen (die allerdings auf diesem Bild nicht zur Darstellung kommen), sind an der Störung beteiligt. Die Struktur des Aufbaues ist überall noch deutlich zu erkennen.

Die *Purkinje*-Zellen sind größtenteils unregelmäßig verstreut, sehr in die Länge gezogen, manchmal auf den Kopf gestellt und vielfach in die Molekularschicht verlagert. Zum großen Teil sind sie atrophisch und stark dunkel gefärbt. Die gewöhnliche birnenförmige Gestalt ist fast nirgends anzutreffen.

Die stark aufgelockerte Körnerschicht wird von zahlreichen plasmatisch veränderten Gliazellen durchzogen, so daß die wenigen noch vor-

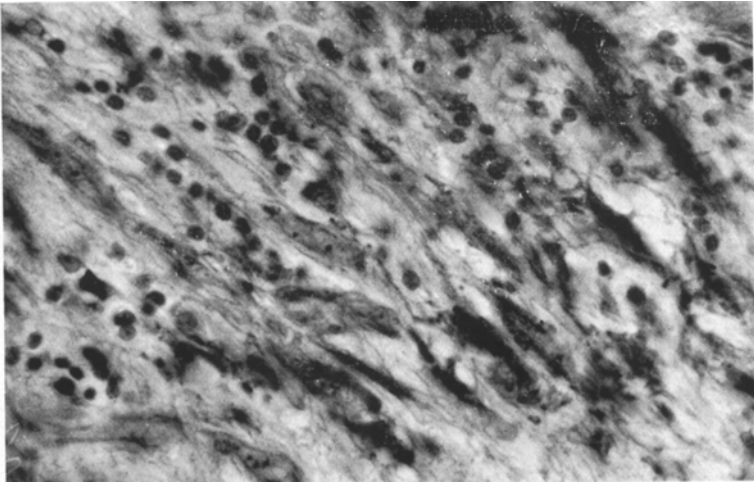


Abb. 3. Teilbild aus Abb. 2. Nissl-Färbung, Vergrößerung 500mal. Körnerschicht mit Wucherung blastomatöser spindelförmiger Gliazellen und reihenförmiger Anordnung der Körnerzellen.

handenen Körnerzellen nur noch als schmale einreihige Bänder zwischen ihnen Platz finden (Abb. 3). Meist sind es spindelförmige Zelltypen, die vom Mark aus senkrecht auf die Molekularschicht zustreben, aber über die Reihe der *Purkinje*-Zellen kaum vordringen. Ihre teils hellen teils dunkel gefärbten Kerne haben ovale bis stäbchenförmige Gestalt und übertreffen die gewöhnlichen Gliakerne an Größe bei weitem. Ihr schmaler Plasmasaum läuft an beiden Enden in einen feinen blaßgefärbten Faden aus. In der Nähe der Kalkkonkremente weichen sie manchmal von ihrer Zugrichtung ab und folgen der wirbelförmigen Anordnung der Gliafaserung. Die etwas breiteren und heller gefärbten Formen liegen oft so dicht gedrängt, daß sie bei schwächerer Vergrößerung zu einem einheitlichen plasmatischen Verband zu verschmelzen scheinen.

Diese blastomatös veränderten spindelförmigen Gliazellen finden sich auch, allerdings in geringerer Zahl, im Mark. Teilweise erscheint hier

das Zellplasma in der Zugrichtung wie ausgefranzt, so daß fackelartige Formen zustande kommen. An anderen Stellen herrschen astrocytenartige Gebilde vor. Ihr heller, großer Kern mit deutlichem Kernkörperchen ist von einem breiten Protoplasmasaum umgeben, der sich nach außen in ein feines Netz von Fäden verliert. Außerdem finden sich zahlreiche in Nestern angeordnete Zellen (Abb. 4), die in ihrer Form ihren bläschenförmigen Kern und ihrer an *Nissl*-Körperchen erinnernden Granulation sehr den Ganglienzellen ähneln, wenn auch keinerlei Fibrillen an ihnen nachweisbar sind. An der Körnermarkgrenze herrschen große, blasse, rundliche Gebilde vor, die zum Teil in plasmatischen Verbänden zusammenliegen und unzweifelhaft der Gliazellreihe angehören. An Stelle der *Bergmannschen* Gliazellen treten große, langgestreckte Formen auf, die zwischen den *Purkinje*-Zellen in die Molekularschicht hereinziehen.

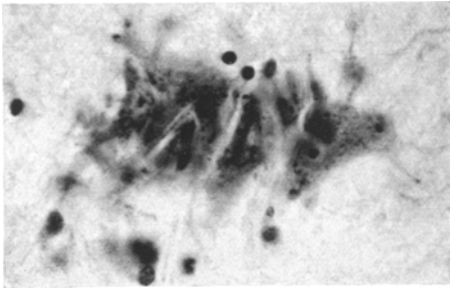


Abb. 4. Teilbild aus Abb. 1. *Nissl*-Färbung, Vergrößerung 500mal. Nestförmige Anordnung ganglienzellähnlicher Gebilde mit deutlichen *Nissl*-Körperchen, bläschenförmigem Kern und tiefingiertem Kernkörperchen.

In der Molekularschicht sind die Gliazellen viel weniger zahlreich; großen plasmareichen Zellen begegnet man dort viel seltener als in der Körnerschicht. Die meisten der hier liegenden Gliazellen sind kleine Formen mit langgestrecktem dunklem Kern und nur spärlichem Plasmaleib. In der Schicht unmittelbar unter der Pia sieht man kleinere und

größere Gliazellen, welche dieser parallel gerichtet sind und sich stellenweise zu ganzen Zellzügen zusammenfügen. Die Capillaren zeigen große Endothelien mit blaßem, hellem Kern und ausgebildetem Plasma.

Aus dem *Bielschowsky*-Präparat gewinnt man bei der guten Darstellung der Gliaformen einen lebhaften Eindruck von dem ungeheuren Faserreichtum der Glia, ganz besonders in der Molekularschicht. Überall brechen fontänenartig breite Straßen von Gliazellen und Fasern durch die Körnerschicht in die Molekularschicht und verlieren sich dort rechtwinklig nach beiden Seiten abstrahlend in einer dichten subpialen Faserzone. Von den Ausläufern der *Purkinje*-Zellen ist in diesem Fasergewirr nicht viel zu erkennen. Allenthalben fällt die beträchtliche Stärke der Gliafibrillen auf. Auch in der Färbung nach *Heidenhain* (Abb. 5) kommt diese Gliafaserung sehr prägnant zur Darstellung. An der Grenze zwischen Mark- und Körnerschicht und im Bereich der Kalkkonkremente zeigen die Fasern stellenweise eine Tendenz zur wirbelartigen Anordnung. Die Pia ist über dem erkrankten Gebiet nicht verändert.

Schon im Thioninpräparat, aber noch viel deutlicher im *van Gieson*-Schnitt sieht man vor allem in der Molekularschicht, etwas weniger in der Körnerschicht und in der Marksubstanz des erkrankten Gebietes, eigentümliche in ersterem grünlich, in letzterem bräunlich gefärbte Massen von rundlicher oder knolliger Gestalt frei im Gewebe und an den Gefäßen liegen. Stellenweise sieht es so aus, als ob das ganze Gewebe damit infiltriert wäre. Diese Knollen erscheinen bald heller, bald dunkler,

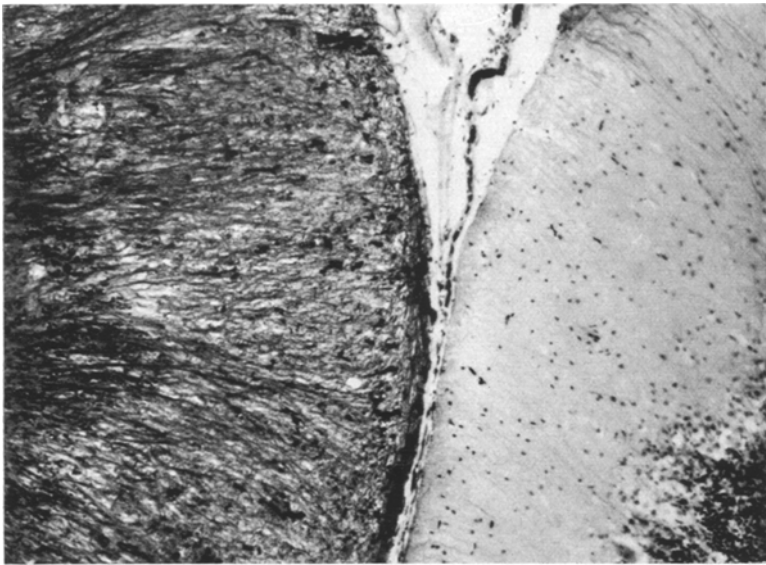


Abb. 5. Teilbild aus Abb. 1. Färbung nach *Heidenhain*. Vergrößerung 100mal. Ausschnitt aus dem Randgebiet des Herdes. Rechtes Lämpchen normal, nur im obersten Teil von einigen Gliafasern durchzogen. Linkes Lämpchen durch Faserwucherung schwer verändert. Die Fasern streben senkrecht auf die Pia zu und biegen hier seitlich in die subpiale Randzone ein.

zeigen gewöhnlich keine besondere Struktur, manchmal aber eine deutliche Schichtung. Bei der Silberimprägnation nach *Bielschowsky* treten diese Niederschläge sehr prägnant hervor, aber auch da ist eine Beziehung zu Zellen nicht feststellbar. Kalkkonkremente, die vor allem die Körnermarkgrenze bevorzugen, sind bei diesen Färbungen dunkler tingiert.

Im Markscheidenpräparat sind die erkrankten Gebiete stark entmarkt und zum Teil aufgehellt. Diese Aufhellung betrifft vor allem den mittleren Teil der Markschieht, während dicht neben der Granularis die Markstrahlen meist noch besser erhalten sind. Das Fettpräparat zeigt nichts Besonderes, insbesondere sind irgendwelche Abbauerscheinungen nicht wahrzunehmen.

Die beschriebenen Veränderungen betreffen besonders ein Lämpchen und die diesem benachbarten Teile der anderen Lämpchen. Gegen das

normale Gebiet hin ist die Grenze der pathologisch veränderten Teile verhältnismäßig scharf. Auf der einen Seite beginnt der Prozeß mit einem kleinen Einschnitt in die Molekularschicht und setzt sofort mit voller Stärke ein, auf der anderen ist die Grenze durch eine enorme Faser- und Zellmenge im Rindenbereich völlig verwischt, so daß man zwischen den Schichten kaum noch einen Unterschied erkennen kann. Innerhalb der Marksubstanz dagegen kann man deutlich das veränderte Gebiet vom normalen unterscheiden, nur einige wenige von den großen Gliafasern ragen in das benachbarte Gebiet über. Auch die subpiaie Faserzone setzt sich noch im Rindenbereich der gesunden Läppchen fort.

An der Übergangsstelle vom Nodus in die Ventrikelwand liegt in der Körnerschicht ein stecknadelkopfgroßer Tumor, der sich über die Ventrikelwand vorwölbt. Die Körnerschicht erscheint in der Randzone wie aufgequollen und verliert sich in dem diffusen Zellgewirr des Herdes völlig. Zwischen teils zugartig angeordneten, teils wirr durcheinander liegenden, spindelförmigen Zellen finden sich größere, rundliche und ovale blasse Typen mit hellgefärbten Kernen und wechselnd großem Plasmaleib. Die stark verschmälerte Molekularis zeigt unregelmäßig geformte Gliazellen. Das *Bielschowsky*-Präparat veranschaulicht die an der Basis des Tumors sich parallel zur Oberflächenkonfiguration ausbreitende Faserung, aus der sich mächtige Faserbüschel heraus entwickeln, die gegen die Oberfläche hinstreben, um hier seitlich abzubiegen.

Außer diesen tuberösen Herden gibt es noch andersartige Veränderungen in einigen Kleinhirnbezirken, und zwar in der Flocke und im dorsalen Teil des Lobus quadrangularis. Es handelt sich hier um kleine Haufen von Kernen, die am oberen Rand der Molekularschicht liegen. Zwischen ihnen findet man fast regelmäßig die eigentümlichen Gliazellen oder auch eine abartige Ganglienzelle. Die Häufchen liegen entweder ganz isoliert, oder sie stehen durch Züge von verstreuten Körnerzellen mit der eigentlichen Körnerschicht in Verbindung, so daß es manchmal so aussieht, als ob diese in die Molekularschicht ausstrahlt (Abb. 8 und 9).

In der Flocke finden sich solche Straßen genau gegenüber in den Windungen zweier Läppchen und dazwischen liegt in der Pia der Querschnitt eines Blutgefäßes. In der Hemisphäre sind diese Körnerheterotopien nur in einem keilförmigen Bezirk anzutreffen, der mit der Basis der Oberfläche, mit der Spitze dem Ventrikel zugerichtet ist.

Im Mark einzelner Läppchen finden sich mächtige Astrocyten, spindelförmige und blastomatöse Gliazellen von verschiedener Größe. Insofern bietet also dieses Bild eine gewisse Ähnlichkeit mit dem vorher beschriebenen tuberösen Herd, dagegen ist hier die Körnerschicht völlig unverändert geblieben. Auch die *Purkinje*-Zellen sind im großen und ganzen wenig geschädigt, wenn auch hier und da mehr Ausfälle zu sehen sind als in den ganz normalen Gebieten. Der blastomatöse Prozeß beschränkt



sich also hier vorwiegend auf das Mark; in der Körnerschicht dagegen sind nur vereinzelt blastomatöse Gliazellen anzutreffen.

Zusammenfassend handelt es sich also hier um 4 verschiedene Befunde, die zunächst keinerlei Beziehungen zueinander erkennen lassen.

1. Der Ventrikeltumor mit runden, ovalen und spindelförmigen Gliazellen, rein blastomatösen Zellen und massiver Gliafaserwucherung.

2. In der Rinde der einen Hemisphäre ein sklerotischer Herd mit Auflockerung der Granularis, Störungen in der *Purkinje*-Zellschicht umfassender Gliawucherung, Aufhellung der Markstrahlen, runden und spindelförmigen, blastomatösen Gliazellen und mit Kalkkonkrementen sowie Knollen, die sich nach *van Gieson* braun färben.

3. Subpiale Körnerhäufchen in einem keilförmigen Bezirk ohne nennenswerte weitere Störungen in diesem Bereich.

4. Bei normal gebauter Rinde riesige Astrocyten, spindelförmige und blastomatöse Gliazellen im Mark.

Einen weiteren das Bild der tuberösen Sklerose des Kleinhirns vorzüglich ergänzenden Befund zeigte das Gehirn eines 16jährigen Mädchens.

2. Olga W. Erste Zuckungen mit  $2\frac{1}{4}$  Jahren im Verlaufe einer Grippe. Zeitweilige Lähmung der rechten Körperseite, Sprachstörung. Die Entwicklung bricht plötzlich ab, Patientin bleibt unsauber und unruhig. Schwachsinnig, völlig stumpf, epileptische Anfälle, teilnahmslos. Körperliche Untersuchung ergibt keinen Befund außer Babinski links. Mit 13 Jahren Diagnose durch Adenoma sebaceum sichergestellt. Krampfanfälle wechselnd stark. Exitus im epileptischen Anfall.

Sektion. Hydrocephalus internus infolge Verschluß des Aquädukts durch einen Ventrikeltumor. Gleichmäßige starke Erweiterung aller Hirnhöhlen. Außer zahlreichen kleinen Ventrikeltumoren ein großer im vorderen Abschnitt der Stammganglien auf der linken Seite, von etwa Pflaumengröße mit deutlich progressivem Charakter.

Bemerkenswert sind die ausgeprägten Kleinhirnbefunde an einer bestimmten Stelle der linken Hemisphäre (Abb. 6) in Zusammenhang mit einem Tumor in der Nähe des Ventrikels. Der Bezirk des Kleinhirns, in dem sich diese Veränderungen befinden, ist wie im vorigen Fall angeordnet. Das keilförmige Gebiet liegt mit seiner Basis nach der Oberfläche im Bereich des Lobus quadrangularis superior, unmittelbar an den Wurm angrenzend, und zeigt mit der Spitze nach der Ventrikelecke hin, an der unmittelbar unter dem Ependym eine tumorartige Ansammlung großer blastomatöser Gliazellen liegt. Diese mit großem Kern und reichem Plasma ausgerüsteten Zellen sich fischzugartig in Richtung auf die Basis des Keils angeordnet und lassen sich bis in die Markzungen der Hemisphären verfolgen. Der Nucleus dentatus wird dabei teilweise durchbrochen, teilweise umgangen, ohne daß sein Zellbild eine wesentliche Störung erleidet. In der Gegend des Zahnkernhilus innerhalb der glösen Zellansammlung läßt sich an einem der Schnitte eine gut linsengroße Stelle mit zahlreichen kleinen Kalkkonkrementen feststellen. Das Ependym ist im Bereich der Zellansammlungen unversehrt, ein in den Ventrikel vorspringender Tumor ist hier nicht vorhanden. In der weiteren

Umgebung der Wand des 4. Ventrikels bis einschließlich zur Medulla oblongata finden sich allerdings verschiedene kleinste bis hirsekorngroße Ventrikeltumoren, zum Teil auch mit Kalkkonkrementen.

Die Veränderungen an der Basis des keilförmigen Bezirks sind weniger bedeutend als im vorhergehenden Fall, wenigstens soweit sie die Störung der Rindenarchitektonik betreffen. Das fontänenartige Ausstrahlen der Glia und die Wucherung spindel- und stäbchenförmiger Zellen beobachtet

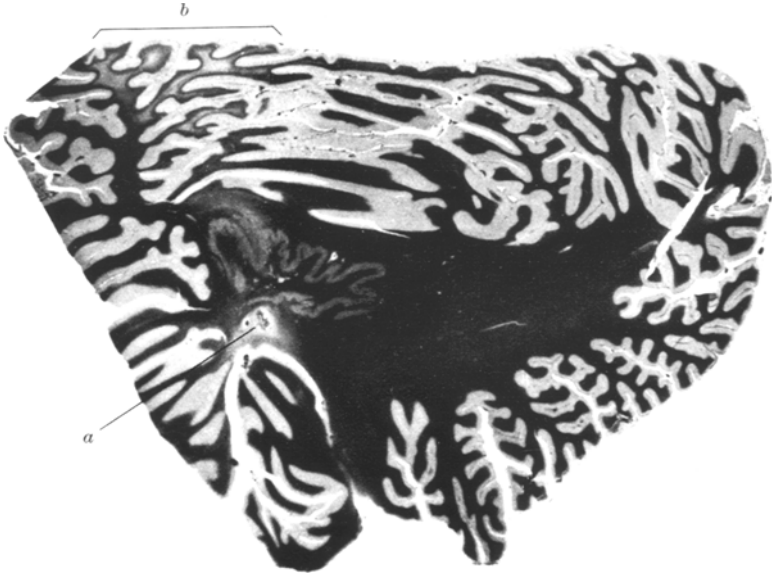


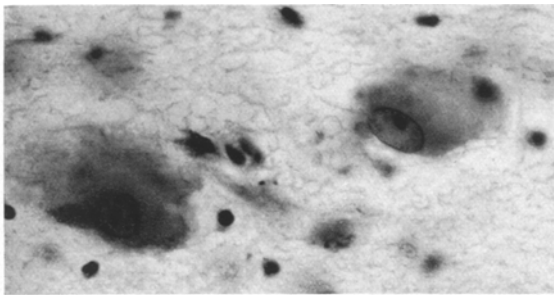
Abb. 6. Fall Olga W. Färbung nach *Heidenhain*, Vergrößerung 2mal. Schnitt durch die linke Hemisphäre. Entmarkung von der Ventrikecke (a) bis in den darüberliegenden keilförmigen Hemisphärenabschnitt (b) verfolgbar.

man hier viel seltener, wenn es auch an blastomatösen großen Zellen in Mark- und Körnerschicht nicht fehlt. Diese gehören unzweifelhaft der Gliareihe an und bestehen aus hellgefärbten großen Kernen mit einem breiten abgerundeten Plasmasaum (Abb. 7a), der aber manchmal in Zugrichtung der Zellen wie ausgefranst erscheint (Abb. 7b). Die Körnerschicht ist an einigen Punkten so aufgelockert (Abb. 8) und von Gliazellen durchsetzt, daß man von dem Beginn eines tuberösen Herdes sprechen kann. Die Faserwucherung der Glia zeigt keinen neuen Befund. Das Band der *Purkinje*-Zellen ist stellenweise in die Molekularis verlagert (Abb. 9), zwischen ihnen und gegen den pialen Rand zu finden sich zahlreiche Körner und einige große blastomatöse Gliazellen.

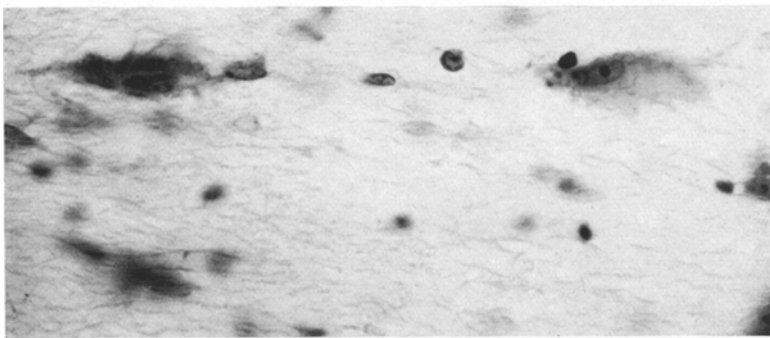
Am Markscheidenbild (Abb. 6) ist schon makroskopisch ein heller Markstreifen zu beobachten, der von dem beschriebenen subendymären Tumor ausgehend gegen die Peripherie hinzieht und sich in seinem Verlauf mit der Zugrichtung der blastomatösen Zellen deckt. Ein zweiter Ent-

markungsstreifen nimmt Richtung auf den unteren Teil des Wurms, der ebenfalls von der Störung ergriffen ist. Auch hier sind wieder die inneren Schichten der Markzungen an der Aufhellung stärker beteiligt als die dicht unter der Körnerschicht liegenden.

Im selben Hemisphärenabschnitt, teilweise aber auch in etwas seitlicher gelegenen Partien sind überall am pialen Rand der Molekularis Pakete von Körnerzellen anzutreffen (Abb. 8), die sich in der gleichen



a



b

Abb. 7 a und b. Teilbild aus Abb. 6. Nissl-Färbung, Vergrößerung 500mal. Blastomatöse Gliazellen im Mark. a Mit abgerundetem Zelleib. b Mit langgestrecktem in der Zugrichtung der Zellen ausgezogenem Plasmaleib.

Weise differenziert haben, wie die normalen Körner. In ihrem Bereich lassen sich regelmäßig einige große blastomatöse Gliazellen nachweisen, die in ihrer Gestalt denen der Markstrahlen gleichen. An einigen Stellen werden die Körnerhäufchen durch eine stark verbreiterte, subpiaie Gliafaserung gegen die tieferen Schichten der Molekularis abgeschlossen. An anderer Stelle wieder lassen sie ein deutliches Einstrahlen in die darunterliegende Granularis erkennen.

*Zusammenfassung.* Neben einer Reihe kleiner Ventrikeltumoren findet sich ein subependymärer Tumor, von dem aus fischzugartig blastomatöse Gliazellen in das Mark einstrahlen. Diese lassen sich auf Serienschnitten

bis in die Läppchen eines breiten Hemisphärenabschnittes verfolgen. Zu einem ausgesprochen tuberösen Herde ist es nicht gekommen, wohl sind aber Anzeichen für den Beginn eines solchen da. Im gleichen Hemisphärenabschnitt und lateral davon finden sich subpiaie Körnerhäufchen in großer Menge.

Es konnten also hier am Kleinhirn dieselben Beziehungen zwischen Ventrikeltumor und Rindentubera nachgewiesen werden, wie sie bereits *Bielschowsky* am Großhirn beschrieb. Beide Veränderungen gehen von einer Störung der ependymären Matrix aus. Diese lokalisiert sich aber



Abb. 8. Teilbild aus Abb. 6. Nissl-Färbung, Vergrößerung 30mal. Stellenweise stark aufgelockerte Körnerschicht, subpiaie Körnerhäufchen.

manchmal nur in den Rindenherden ohne einen Ventrikeltumor zu bilden, wie ja auch Ventrikeltumoren ohne Hemisphärenveränderungen vorkommen. Von der Störung wird sowohl das Neuroblasten- wie das Spongioblastenmaterial betroffen. Die Beteiligung der Neuroblasten hält sich in engen Grenzen und beschränkt sich auf rein dyskinetische Veränderungen in der Rinde und im Mark. Die Spongioblasten entarten blastomatös. Sie bleiben hier wie im Großhirn zum Teil an ihrer Bildungsstätte liegen und bilden bei genügender Proliferationsfähigkeit Ventrikeltumoren, zum Teil gelangen sie an ihren Bestimmungsort und beteiligen sich am Aufbau der Rindenherdchen. Nicht alle aber haben die nötige Migrationskraft, viele werden auf ihrem Weg im Marklager und in den Markleisten fixiert.

Soweit stimmen die Befunde mit denen am Großhirn überein. Am Aufbau des Kleinhirns ist aber noch eine zweite Keimschicht beteiligt, die vom 3. Embryonalmonat ab über die ganze Hemisphärenoberfläche

hinüber zu wandern beginnt und dort die embryonale äußere Körnerschicht bildet. Wahrscheinlich liefert diese das Spongioblastenmaterial für die Molekularis, sicher jedenfalls einen Teil der Körnerzellen für die Granularis. So ist es zu erklären, daß es bei einer mangelhaften Migration der Körnerzellen zu den subpialen Körnerhäufchen kommt, die wohl noch die Fähigkeit hatten, sich auszudifferenzieren, aber nicht mehr an ihren Bestimmungsort gelangten. An anderen Stellen ist teilweise eine Wanderung erfolgt, so daß sich eine Körnerbrücke zwischen Granularis und subpialen Körnerhäufchen bildet. Werden diese Körner in

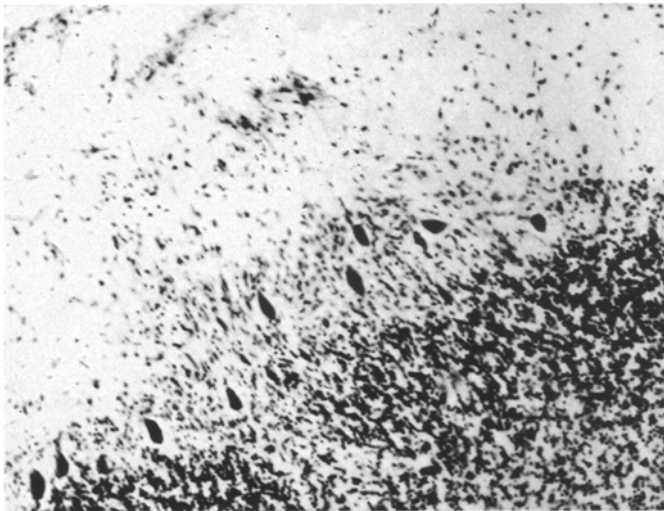


Abb. 9. Teilbild aus Abb. 6. Nissl-Färbung, Vergrößerung 100mal. In der Molekularis verlagerte Körner- und *Purkinje*-Zellen, darüber einige blastomatöse Gliazellen.

der letzten Phase dieser Wanderung fixiert, so ist die Körnerschicht an diesen Stellen zipfelförmig ausgezogen. Regelmäßige Begleiter dieser Körnchenheterotopien sind blastomatöse Gliazellen, die sicherlich aus der gleichen Keimschicht hervorgehen. Im allgemeinen scheint aber die blastomatöse Komponente in der äußeren Keimschicht nicht sehr ausgesprochen zu sein, denn die Rindenveränderungen stehen denen des Marks hinsichtlich ihrer blastomatösen Intensität im wesentlichen nach, wenigstens soweit sie mit dieser Keimzunge zusammenhängen.

Die von beiden Keimschichten ausgehenden Störungen scheinen weitgehend voneinander unabhängig zu sein, denn sie betreffen nur selten dieselben Läppchen, manchmal manifestiert sich die Störung nur in einer der beiden Keimschichten.

Die Keilform der erkrankten Gebiete ergibt sich aus der Gehirnentwicklung, wobei jedem Ependymteilchen später ein großer Hemisphären-

abschnitt entspricht, der vom Ventrikel in Richtung auf die Rinde an Breite zunimmt.

Die Entstehung der Kalkkonkremente erklärt man sich nach *Schminke* ähnlich wie bei alten Narben mit einer Störung der Gewebsatmung. Die mangelhafte Kohlensäurezufuhr der schlecht vascularisierten Gebiete reicht nicht aus, den Kalk der Gewebsflüssigkeit gelöst zu halten, es kommt zu Niederschlägen, die sich nicht selten um Gefäße bilden, die dann nachträglich zugrunde gehen. Auf die oben erwähnten im *van Gieson*-Schnitt braun gefärbten Knollen soll später bei einem anderen Befund eingegangen werden.

Die zentrale Entmarkung der Kleinhirnlamellen bei guterhaltenen Randfasern erklärt sich aus dem Aufbau der Marksicht. Die aus dem Marklager in die Läppchen heraufziehenden Fasern sind immer so angeordnet, daß die am zentralsten, also dem Marklager am nächsten gelegenen Läppchen, von den äußeren Fasern der Markzungen, die peripher, also der Kleinhirnoberfläche zu gelegenen Läppchen dagegen von den inneren Schichten der Markstränge versorgt werden. Deshalb kann auch ein nahe der Hemisphärenoberfläche liegender Herd immer nur eine Störung der inneren Markzone verursachen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, soll in den folgenden Befunden nur Wesentliches und Neues hervorgehoben werden.

3. Charlotte Sch., 31 Jahre. Die Mutter hatte bei der Geburt der Patientin Krämpfe, sonst ist aus der Familienanamnese nichts bekannt. Mit 8 Wochen bereits Krampfanfälle, die später zeitweilig wieder aussetzten. Psychisch stumpf, häufige Erregungszustände. Exitus an Infektionskrankheit.

Sektion. Multiple Nierentumoren beiderseits, Tumor des Uterus. Am Gehirn kleine Tumoren in den Seitenventrikeln. Charakteristische tuberöse Herde in der ganzen Rinde.

Kleinhirn. Die Veränderungen sind nicht sehr auffällig. Einige kleine Ventrikeltumoren und damit zusammenhängend große plasmareiche Gliazellen im Mark. In den aufgetheilten Markstrahlen eines Läppchens Nester mit großen blastomatös entarteten Gliazellen, die feine protoplasmatische Fortsätze in ihre Umgebung senden. An anderen Stellen, insbesondere im Bereich des Lobus quadrangularis sind kleine Häufchen der embryonalen Körnerschicht am pialen Rande der Molekularis fixiert. Manchmal stehen sie durch ein Band von Körnerzellen mit der eigentlichen Körnerschicht in Verbindung. Meist liegt im Bereich dieser Heterotopien eine plasmareiche Gliazelle mit einem wie ausgefranst erscheinenden Plasmaleib.

Atypisch sowohl in den klinischen Erscheinungen wie im anatomischen Bild war folgender Fall.

4. Herbert J., 26 Jahre. Eltern miteinander verwandt. Patient litt in der Jugend an Rachitis, Krämpfe beim Zahnen(?). Mit 14 Jahren längere Zeit heftige Migräne mit Erbrechen. Normale geistige Entwicklung, nur durch die Migräneanfälle in der Ausbildung etwas behindert. Mit 22 Jahren angeblich erster tonisch-klonischer Krampfanfall mit Bewußtseinsverlust. Später Häufung der Anfälle. Ein Jahr vor dem Tode Verwirrtheit und Erregungszustände, Wahnideen. Exitus im Schwächeanfall.

Der klinisch abweichende Fall bietet auch anatomisch Besonderheiten. Im linken Seitenventrikel findet sich ein kirschgroßer deutlich progressiver Ventrikeltumor. Weitere Ventrikeltumoren sowie Störungen der Rindenarchitektur

fehlen, jedoch finden sich Zellzüge im Mark, die vom Ventrikel zur Rinde streben. In ihnen beobachtet man einige Riesenganglienzellen und blastomatöse Gliazellen. Es liegt die Annahme nahe, daß es hier nicht zur Ausbildung tuberöser Rindenherde gekommen ist.

Am Kleinhirn sind die Veränderungen nicht sehr auffällig. An einigen Lappchen ist die Körnerschicht gegen die Molekularis deutlich zipfelförmig ausgezogen und verliert sich in dieser gegen den pialen Rand zu. Die *Purkinje*-Zellen machen diese Vorwölbungen mit. Die Molekularis und zum Teil auch die Granularis ist hier übersät von großen hellgefärbten Gliazellen mit breitem, zum Teil ausgezipfeltem Plasmasaum. An anderen Stellen sind Körnerheterotopien mit gut ausgebildeten Ganglienzellen zu sehen.

Daß Ganglienzellen in der Nähe von Körnerheterotopien aus der ventrikulären Keimzone stammen, ist kaum anzunehmen, es liegt hier viel näher, sie als Störungsprodukte der extraventrikulären Keimschicht aufzufassen.

5. Hans F., 20 Jahre. Krampfanfälle seit dem 5. Lebensmonat, Rachitis. Abnorm starkes Adenoma sebaceum an Wange, Kinn und Nase. Vollständige Verblödung. Zeitweilige Erregungszustände. Allmählicher körperlicher Verfall. Exitus an Herzschwäche.

Sektion. Nierentumoren. Am Gehirn zahlreiche derbe circumscripte und diffuse tuberöse Knoten in beiden Hemisphären, besonders an den Hinterhauptslappen.

Kleinhirn. Bereits makroskopisch fällt am Markscheidenpräparat im Lobus quadrangularis einer Seite ein keilförmig aufgehellter Bezirk auf, dessen Basis die Kleinhirnoberfläche bildet und dessen Spitze zentralwärts gerichtet ist. An dem entmarkten Gebiet sind mehrere Lappchen ganz, einige nur mit ihrer Spitze am Prozeß beteiligt. In der Mitte der erkrankten Zone liegt ein linsengroßer, schwarzer Fleck, der sich bei stärkerer Vergrößerung als Ansammlung von Kalkkonkrementen entpuppt, die, wie schon bei einem anderen Befund beschrieben, von maulbeerförmiger Gestalt sind und deutliche Schichtung zeigen. Der größere Teil liegt im Mark, jedoch sind auch in der benachbarten Körnerschicht einige zu finden. Das zentral gelegenste ist langgestreckt und von besonderer Größe, offenbar um ein Gefäß herum entstanden. Von diesem zentral gelegenen Konkrement strahlen große Mengen von Gliafasern aus, die sich in welliger Form durch die übrigen Konkreme drängen, die Körnerschicht durchbrechen und in der Molekularis den üblichen Verlauf nehmen. Die übrigen an dem Prozeß beteiligten Lappchen zeigen neben einer wilden Gliawucherung eine starke Vermehrung der *Bergmannschen* Gliazellen, welche die zum Teil atrophischen *Purkinje*-Zellen umlagern. Außerdem große plasmatische Gliaformen in Mark- und Körnerzone und an einigen Stellen in die Tiefe verlagerte Ganglienzellen.

Auf einem Medianschnitt durch den Wurm läßt sich sehr gut von der Ventrikelwand bis in die Lappchen des Tuber vermis ein entmarkter Streifen verfolgen. Die Schichtenfolge ist hier nicht gestört, nur eine starke Faserentwicklung zeigt hier den Prozeß an. Ein Ventrikeltumor im Bereich des 4. Ventrikels konnte an dem vorhandenen Material nicht festgestellt werden.

6. Georg H., 27 Jahre. Vaters Bruders Sohn litt an Hydrocephalus und Krämpfen, starb mit  $1\frac{1}{4}$  Jahren. Patient war in den ersten Lebenswochen sehr still. Bereits im ersten Lebensjahr zeitweilig häufige Krämpfe, keine geistige Entwicklung. Athetotische Bewegungsstörungen in Kopf und Armen. Adenoma sebaceum, Fibromata. Exitus an Lungenaffektion.

Sektion. Mischgeschwülste der Nieren, Netzhauttumoren. Am Gehirn kleine Ventrikeltumoren und typische Rindenherde.

Kleinhirn. Die Ventrikelwand ist streckenweise übersät mit kleinen, wenig über die Oberfläche erhabenen Tumoren, in deren Umkreis sich zahlreiche, blastomatische Zellen finden. Beide Marklager und teilweise auch die Nuclei dentati sind diffus aufgeheilt, ebenso mehrere Markzonen in der rechten Hemisphäre am Lobus semilunaris und Lobus amygdalae. Beide Herde umfassen mehrere Lobuli, die schon makroskopisch durch den fast völligen Verlust der Körnerschicht sichtbar werden. Die Gliawucherung scheint sich hier besonders auf kleine Teilgebiete der Herde zu konzentrieren, wenn sie auch die andere nicht verschont. An diesen Stellen ist die Körnerschicht am meisten reduziert, die *Purkinje*-Zellen sind weit in die Molekularis verlagert, zum Teil atrophisch. Mächtige Gliafaserbündel durchbrechen nun diese Schicht und biegen bogenförmig nach beiden Seiten in die Mole-

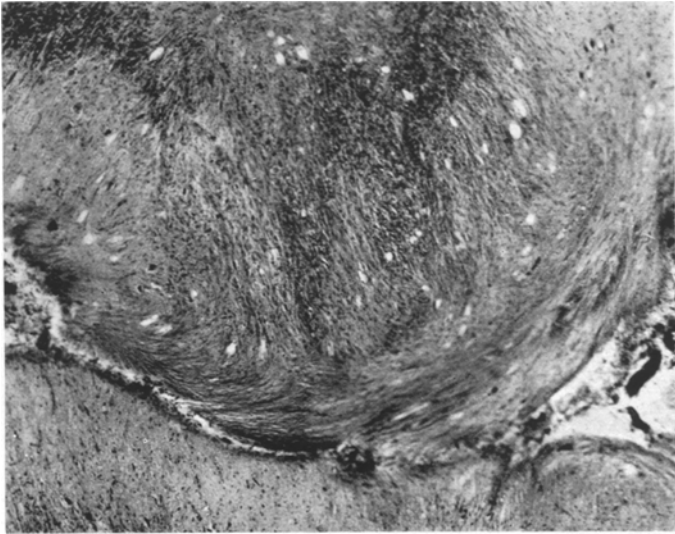


Abb. 10. Fall Georg H. Färbung nach *Heidenhain*, Vergrößerung 50mal. Teilbild eines betroffenen Lappchens. Die Gliafasern durchbrechen in breiten Bündeln die Körnerschicht und biegen in weitem Bogen in die subpiale Randzone ein.

kularis ein (Abb. 10). Das Bild ist hier insofern ein anderes als die bisher beschriebenen, als die Gliabündel nicht als einzelne Fasern senkrecht der pialen Grenze der Molekularschicht zustreben, um hier rechtwinklig abzubiegen, sondern in ihrer massiven Gesamtheit als breite Bänder ihren Verlauf nehmen. In der Zugrichtung dieser Fasern liegen nun riesige Mengen von Gliazellen von ovaler bis länglicher Gestalt mit hellerem und dunklerem Kern und zum Teil mit ausgezacktem Plasmahof. Diese Zellen finden sich in geringerer Zahl auch in der ganzen Markzone der Herde. Der Lobus semilunaris weist zentral eine hirsekorngroße Stelle mit Kalkkonglomeraten auf. Auch in der Umgebung dieser Konglomerate ist die Gliafaserwucherung und die Beteiligung der plasmatischen Glia besonders stark.

7. Frieda R., 15 Jahre. Geistig erheblich zurückgeblieben. Krampfanfälle, Adenoma sebaceum. Tod an Herzschwäche infolge gehäufter Anfälle.

Sektion. Im Gehirn die für die tuberöse Sklerose typischen Rindenveränderungen und Tumor im Seitenventrikel.

Am Kleinhirn ist makroskopisch nichts zu sehen. Mikroskopisch am Markscheidenpräparat Aufhellungen, die von beiden Nuclei dentati nach medial in den Wurm



ausstrahlen. Auch in anderen Teilen des Marklagers wolkige Aufhellungen. Am Ventrikel kleine Tumoren. Am Thioninpräparat lassen sich überall in den aufgetheilten Gebieten im Mark kleinere und größere blastomatös veränderte Gliazellen beobachten. In den zugehörigen Läppchen ist die *Purkinje*-Zellschicht teilweise zugrunde gegangen und zum Teil sind die Zellen in die Körnerschicht verlagert. Diese ist in ihrer Dichte wenig verändert, wird aber von zahllosen der Molekularis zustrebenden Gliabündeln durchzogen. Deshalb macht auch die Grenze von Granularis und Molekularis einen etwas verschwommenen Eindruck.

Einen besonderen Befund stellt noch ein Nest von gut ausgebildeten Ganglienzellen dar, das zentral in einem aufgetheilten Markstreifen des Wurmes liegt. Die benachbarten Rindenschichten zeigen glöse Veränderungen. Kalkkonkremente, oder die an anderer Stelle beschriebenen Häufchen von Körnerzellen konnten nirgends beobachtet werden.

8. Heinz L., 23 Jahre. Erste Krampfanfälle mit 6 Monaten, darauf Stillstand der geistigen Entwicklung. Körperliche Untersuchung mit 5 Jahren ergibt keinen Befund. Mit etwa 10 Jahren Adenoma sebaceum, Krampfanfälle wechseln mit langen anfallsfreien Zeiten, meist leicht erregbar. Exitus an Lungentuberkulose.

Sektion. Nierentumoren. Tuberkulose in allen Lungenlappen. Am Gehirn typische tuberöse Knoten und kleine Ventrikeltumoren.

Am Kleinhirn sind die Veränderungen sehr gering. Erst bei genauer Durchsichtung der Präparate finden sich im Mark einzelner Läppchen Gliazellen von blastomatösem Typ und einzelne Ganglienzellen, die stark an *Purkinje*-Zellen erinnern. Zu ausgesprochenen Rindenherden oder zu subpialen Körnerhäufchen ist es nirgends gekommen.

9. Heinz K., 15 Jahre. Mutter war nervenkrank, starb an Gehirnschlag. Patient mit 2 Jahren 10 Wochen im Krankenhaus, sollte am Kopf operiert werden. Nähere Angaben fehlen. Mit 6 Jahren Anfälle, völlig idiotisch. Spina bifida. Doppelte weich schwappernde Geschwulst in der Gegend der rechten Lendenwirbelsäule, die sich nach rechts schürzenartig herumzieht und reichlich mit Haaren bewachsen ist. Am rechten Rippenbogen eine knorpelharte, apfelgroße, ziemlich leicht bewegliche Schwellung, die im oberen Halbkugelteil zu umfassen und abzugrenzen ist. Mit 14 Jahren ein 3 Tage fortdauernder Status epilepticus, Exitus an Pneumonie.

Sektionsbefund fehlt. Am Großhirn in den weichen Häuten vor dem Balkenknie erbsengroße verhärtete Cyste. Balkenknie atrophisch und bräunlich verfärbt. Unter der Rinde im Mark kleine leicht verfärbte Geschwülste. Mikroskopisch typische tuberöse Sklerose.

Kleinhirn. Auf einem Schnitt durch die rechte Hemisphäre zeigt sich nahe dem Nucleus dentatus eine fast linsengroße grau verfärbte Stelle, die sich im Thioninpräparat dunkelblau von der Umgebung abhebt. Bei stärkerer Vergrößerung löst sich dieser Fleck in ein ringartiges Gebilde auf, das zum großen Teil aus geschwänzten an Kaulquappen erinnernden Zellen besteht. Auch im Zentrum des Ringes sind einige dieser Zellen zu beobachten, während sie nach außen eine ziemlich scharfe Grenze einhalten. Diese Zellen haben alle einen großen bläschenförmigen Kern, der nur selten von seiner abgerundeten Form abweicht. Das in seiner Struktur deutlich erkennbare dunkle Kernkörperchen hebt sich scharf vom hellgefärbten Untergrund ab. Die Kernmembran ist durch einige dicht anliegende Tigroidschollen deutlich unterstrichen. Auch der Zellleib ist von *Nissl*-Körperchen in wechselnder Menge erfüllt. An einigen dieser Zellen läßt sich im *Bielschowsky*-Präparat (Abb. 11) eine feine

Fibrillenstruktur zur Darstellung bringen, womit ihr Ganglienzellcharakter erwiesen ist. Zwischen diesen großen geschwänzten Typen liegen noch kleinere Zellen, welche die gleichen Eigenschaften aufweisen,

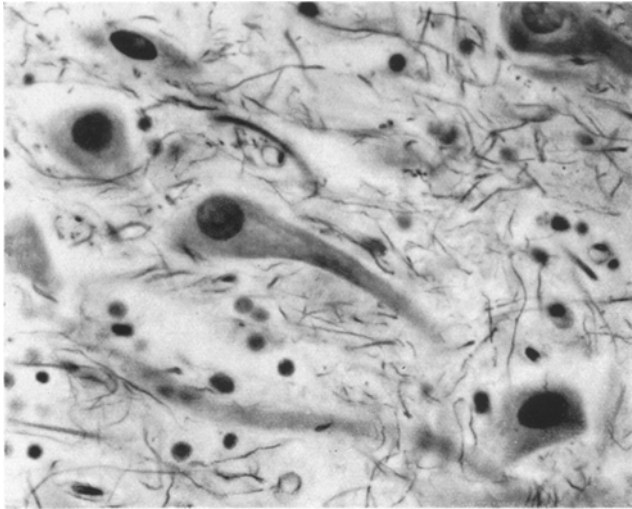


Abb. 11. Fall Heinz L. Fibrillenfärbung nach *Bielschowsky*, Vergrößerung 500mal. Geschwänzte Neuroblasten in einer Heterotopie im rechten Marklager. Intracelluläre Fibrillen, die in der Abbildung nicht deutlich zur Darstellung kommen.

an denen sich aber nur bei der Silberimprägnation hier und da dendritenartige Fortsätze nachweisen lassen. Die Glia läßt im Bereich dieser Heterotopie keine Veränderungen erkennen, auffallend dagegen ist der

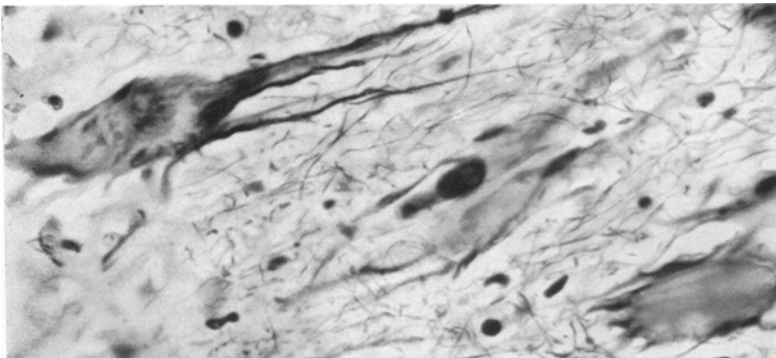


Abb. 12. Fall Heinz L. Fibrillenfärbung nach *Bielschowsky*, Vergrößerung 500mal. Unausgereifte Ganglienzellen im Mark eines Lappchens mit deutlichen Fibrillen.

Gefäßreichtum. Das ganze Gebilde ist von vielen kleinen und kleinsten Gefäßchen durchzogen, die aber in ihrer Wand keine Veränderungen erkennen lassen. Auf Serienschnitten erweist sich die Heterotopie als

ein kugelförmiges, in sich abgeschlossenes Gebilde. In der weiteren Umgebung des Marks zeigen sich, einzeln zerstreut oder zu kleinen Nestern angeordnet, an Astrocyten erinnernde Gliazellen mit fein verzweigtem Plasmaleib.

Symmetrisch dazu im Marklager der anderen Seite findet sich das gleiche Zellnest, das sich nur durch seine länglich gestreckte Form von dem oben beschriebenen Befund unterscheidet.

Auf Grund der Lage und der Zusammensetzung dieser beiden symmetrisch liegenden Heterotopien in der Umgebung des Nucleus dentatus läßt sich vermuten, daß es sich hier um versprengte Anlagen beider Zahnkerne handelt, die liegen geblieben sind und nicht mehr zur vollen Ausreifung kamen.

In der Ventrikelwand liegt ein kleiner, in die Hirnhöhle vorragender Tumor. Die Veränderungen in den Läppchen weichen weitgehend von den bisher beschriebenen ab. Zu ausgesprochenen Rindentubera mit starker Gliafaserung ist es nirgends gekommen. An vielen Stellen ist aber eine deutliche Störung der *Purkinje*-Zellen unverkennbar. Sie sind aus der Reihe geraten, mißgebildet und in ihrer Orientierung gestört. Auch die Körnerschicht zeigt nicht den gleichmäßigen Bau, wie im normalen Gewebe.

Im Mark eines makroskopisch kaum veränderten Läppchens sind im *Nissl*-Bild zahlreiche große Zellen mit gleichmäßig gefärbtem Zellplasma zu sehen, die sich in Zugrichtung der Markstrahlen in schwach erkennbaren Fortsätzen verlieren. Die Kerne dieser Zellen haben fast alle Bläschenform, ihre Kernkörperchen sind tiefdunkel tingiert, Tigroidschollen lassen sich nicht nachweisen. Bei der Silberimprägnation nach *Bielschowsky* (Abb. 12) sind viele dieser Zellen durch eine deutlich fibrilläre Struktur ihrer Fortsätze ausgezeichnet.

Einige andere Lobuli fallen makroskopisch durch ihre zu breit geratene Markzung auf, die in keinem Verhältnis zu dem kleinen Rindenabschnitt steht, den sie zu versorgen hat. Das Markscheidenbild solcher Läppchen, zeigt kleine diffus aufgehellte Flecke, die im *Nissl*-Präparat von eigentümlichen Zellen übersät sind. Vielfach sind es große rundliche Typen mit hellem Kern und weitem, sich nach außen unscharf begrenzendem Plasmahof, manchmal sind es aber auch kleine zu Nestern angeordnete Zellen, deren Plasma sich in feinsten Ästchen verliert. Ein großer Teil beider Formen hat bläschenförmigen Kern mit deutlich sichtbarem Kernkörperchen, Tigroidschollen lassen sich nicht nachweisen. Die Fibrillenfärbung bringt an einigen dieser Zellen eine deutliche fibrilläre Struktur, besonders an den ab und zu sichtbaren hirschgeweihartig verzweigten Dentrüten zur Darstellung. Zellen mit so ausgeprägtem Ganglienzellcharakter sind aber nur vereinzelt zu finden, der größte Teil der Zellen ist außen mit eigentümlichen bandartigen kurzen Fortsätzen besetzt, die am Ende ihres Verlaufs wie abgeschnitten erscheinen und an denen normale Fibrillen nicht mit Sicherheit festzustellen sind. Viele dieser Zellen zeigen amitotische Teilungsfiguren in allen Phasen (Abb. 13). Die Kerne färben

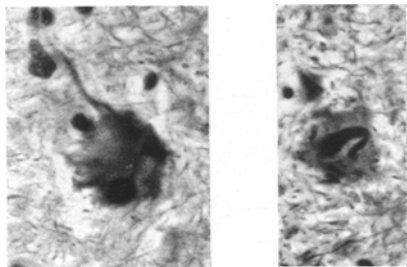


Abb. 13. Fall Heinz L. Fibrillenfärbung nach *Bielschowsky*, Vergrößerung 500mal. Amitotische Kernteilungsfiguren an indifferenten Zellen.

sich im *Bielschowsky*-Präparat vorwiegend dunkel an, und haben nicht das bläschenförmige Aussehen, wie es die Ganglienzellen charakterisiert.

### Zusammenfassung der beschriebenen Kleinhirnbefunde.

Die im Fall Otto St. vorgenommene Einteilung der Befunde nach Art der Veränderungen in 4 Gruppen läßt sich im allgemeinen auch bei den übrigen Fällen durchführen:

1. Die *Ventrikeltumoren*. Sie sind vielfach bereits makroskopisch am fixierten Material feststellbar. Ihre Zahl ist sehr variabel, manchmal findet sich nur ein einziges kleines Knötchen, in anderen Fällen ist das ganze Ependym davon übersät. Die Größe hängt von den Wachstumstendenzen des entarteten Gliamaterials ab, ein ausgesprochen exzessives Wachstum, das zu einem Verschuß des 4. Ventrikels führt, wird aber kaum beobachtet. Meist wölben sie sich als kleine Wärzchen in die Hirnhöhle vor, in seltenen Fällen wuchern sie aber auch in das anliegende Marklager hinein. An ihrem Aufbau ist nur die Glia beteiligt. Neben großen Kernen und plasmatischen Gebilden, finden sich kleine spindelförmige Typen, die in lockerem Verband oder in einem dichten Gliafilz eingepreßt liegen. Bei starker Beteiligung der faserbildenden Elemente sind die Ventrikeltumoren nicht selten in ihrem Zentrum weitgehend verkalkt.

2. *Rindenknotten* sind ein häufiger Befund. Am frischen Material fühlen sie sich derb an und sind leicht von dem umliegenden weichen Gewebe abzugrenzen. Schwieriger liegen die Verhältnisse nach der Härtung mit Formol. Auf dem ungefärbten Schnitt sind sie leicht gelblich verfärbt und fallen vor allem durch die verwaschene Rindenzeichnung auf. Am *Nissl*-Bild ist eine ausgesprochene Gliawucherung in allen Schichten unverkennbar. Das Mark ist erfüllt von plasmareichen Gebilden, die am Rand der Körnerschicht abgerundete Formen aufweisen, während sie im Zug der Markstrahlen längliche Gestalt annehmen. Da und dort liegen solche Zellen in kleinen Verbänden beisammen, verschmelzen aber selten zu einem einheitlichen Symplasma. Nebenher finden sich kleine spindelartige und astrocytenähnliche Typen in wechselnder Menge. In der Körnerschicht herrschen spindel- und stäbchenförmige Zellen vor, während abgerundete plasmatische Formen seltener beobachtet werden. Die *Bergmann*schen Gliazellen sind oft vermehrt und haben große, hell gefärbte Kerne. Weniger stark ist die Molekularis am Prozeß beteiligt, wenn es auch hier an protoplasmareichen Zellen nicht fehlt. Die derbe Beschaffenheit der Knoten ist auf die starke Beteiligung der Faserglia zurückzuführen. Die breiten Faserbündel lassen in der Markzone oft Zopf- und Wirbelbildung erkennen. Am Innenrand der Körnerschicht lösen sie sich in feine Bänder auf, die in welliger Form die Granularis durchziehen und senkrecht den pialen Rand der Molekularis zustreben. Hier biegen sie nach beiden Seiten fast rechtwinklig ab und verdichten sich zu einer breiten subpialen Randzone. Manchmal durchstoßen aber

auch breite Stränge die Körnerschicht und drängen sich bogenförmig in die Molekularschicht hinein.

Die nervösen Elemente sind im Bereich der Herde sehr gestört. Die *Purkinje*-Zellen sind verlagert, mißgebildet und in ihrer Orientierung beeinträchtigt. Infolge späterer Einflüsse sind sie teilweise atrophisch geworden und streckenweise ganz zugrunde gegangen. Die Körnerschicht ist stark gelichtet, stellenweise fast völlig geschwunden, wahrscheinlich aber auch teilweise sekundär. Im Mark der Tubera finden sich manchmal neben gut ausgebildeten, an *Purkinje*-Zellen erinnernden Typen, kleine Formen, die in ihrer Struktur sehr den Ganglienzellen ähneln, an denen sich aber keinerlei Fibrillen nachweisen lassen. Ist die Faserglia am Prozeß stark beteiligt, so sind die Herde meist verkalkt. Die Konkremeente liegen vor allem im Mark und vereinzelt auch in die Rinde eingestreut. Neben diesen Kalkablagerungen finden sich aber auch vorwiegend in der Molekularis heller gefärbte, längliche und abgerundete Knollen, an denen sich kein Kalkgehalt nachweisen läßt. Die Markfasern sind im Bereich der Tubera zum großen Teil zugrunde gegangen. Auf Serienschnitten läßt sich die Aufhellung bis ins Marklager verfolgen. Die Abgrenzung der betroffenen Läppchen gegen das gesunde Gewebe ist im allgemeinen scharf, lediglich die subpiaie Faserschicht schießt über ihr Ziel hinaus und verliert sich erst langsam in den angrenzenden Läppchen.

3. *Veränderungen von heterotopem Charakter.* Sowohl die Ventrikeltumoren wie die Rindenherde bestehen hauptsächlich aus blastomatös entarteter Glia. Es zeigen sich aber im Marklager wie in den Markstrahlen der Hemisphären manchmal noch andersartige Veränderungen, die eine deutliche Mitbeteiligung der Neuroblasten erkennen lassen. Es handelt sich entweder um gut abgegrenzte Nester von Ganglienzellen und deren Mutterzellen, oder um diffus zerstreute Neuroblasten, die auf den verschiedensten Entwicklungsphasen stehen geblieben sind, zum Teil aber noch deutliche Teilungsfiguren aufweisen. Das Mark ist im Bereich solcher Veränderungen nicht selten verbreitert und die *Purkinjesche* Zellschicht gestört. Schwerere Störungen der Rindenarchitektonik werden aber hier kaum beobachtet, es sei denn, daß diese Heterotopien mit blastomatöser Glia vergesellschaftet sind.

Ähnliche Bilder, aber mit ausschließlicher Beteiligung der Glia, sind häufig. Diese „Spongioblastenheterotopien“, wie man sie bezeichnen kann, lassen manchmal auch keinerlei Beziehungen zu ihrer Umgebung erkennen. An ihrem Aufbau sind meistens kleine Zellen mit fein verzweigtem Plasma beteiligt. Zwischen diesen Gliainseln und den tuberösen Rindenherden gibt es fließende Übergänge. Manchmal sind in ihrem Bereich die ersten Anfänge eines tuberösen Herdes erkennbar, manchmal sind sie ein Bindeglied zwischen Rindenherden und ependymärer Matrix.

4. Die auf *Störungen der äußeren extraventrikulären Keimzone* beruhenden Veränderungen wurden schon genauer erläutert. Sie beschränken sich auf kleine subpiaie Körnerhäufchen, von denen manchmal einzelne Körner

bis zur Granularis einstrahlten. In ihrer Umgebung liegen mit großer Regelmäßigkeit einige blastomatöse Gliazellen oder gut ausgebildete Ganglienzellen.

Eine Reihe von Autoren, darunter vor allem *Bielschowsky*, haben wiederholt auf die *Ähnlichkeit der histologischen Befunde bei tuberöser Sklerose und bei Morbus Recklinghausen hingewiesen*. Sie bezeichnen sie als das zentral bzw. peripher manifest gewordene Produkt desselben pathogenetischen Geschehens. Von anderer Seite wird das zwar bestritten, da sich im Erbgang noch nie mit Sicherheit beide Krankheiten zusammen nachweisen ließen, jedoch ist die Zahl der bis jetzt genau festgelegten Stammbäume bei beiden Erkrankungen so gering, daß hier noch kein abschließendes Urteil gesprochen werden kann. *Josephy* gibt zwar enge Beziehungen zwischen Neurofibromatose und tuberöser Sklerose zu, betont aber ihren biologischen Unterschied: Auf der einen Seite echte Geschwülste, auf der anderen herdförmige tuberöse Störungen mit knotig-geschwulstartigem Aussehen, aber ohne die Wachstumstendenz einer echten Geschwulst.

In den meisten Fällen ist die Neurofibromatose bekanntlich durch das Auftreten peripherer Veränderungen gekennzeichnet. Am häufigsten sind zahlreiche kleine Hautknoten, die sich gelegentlich zu starken lap-pigen Hautverdickungen (*Elephantiasis neurofibromatosa*) weiterentwickeln können; Pigmentierungen der Haut, sowie knotige, rosenkranz- und rankenförmige Verdickungen der peripheren Nerven des Sympathicus und der Gehirnnerven, besonders des 8. sind häufig. Vom Grenzstrang und den sympathischen Nervenverzweigungen nehmen Neurinome und Gangliogliome ihren Ausgang.

Zentrale Veränderungen sind selten. Meist beschränken sie sich auf kleine Häufchen blasser, wechselnd großer Gliakerne mit diffusum Plasmahof, die die mittleren und tiefen Schichten der Großhirnrinde bevorzugen, aber auch das Mark und die Stammganglien nicht verschonen. Diese gliösen Zellherdchen sind charakteristisch für die zentralen Veränderungen bei Neurofibromatose, werden aber auch ab und zu bei tub. Sklerose beobachtet. Den bekannten und häufig vorkommenden Acusticusneurinomen stehen zentrale Neurinome gegenüber, deren kausale Genese allerdings noch nicht völlig klargestellt ist. Spongioblastome, Gangliogliome und ähnliche Tumoren sind beschrieben worden. Verdickungen der Gefäße, sowie angiomatöse Veränderungen lassen eine Mitbeteiligung des Bindegewebes erkennen.

Ähnliche Erscheinungen kommen gelegentlich auch bei tuberöser Sklerose vor. *Sehr viel größer ist die Ähnlichkeit, die sich aus einem Vergleich der Kleinhirnbefunde beider Erkrankungen ergibt*. Auch die hier zur Besprechung kommenden Fälle von Neurofibromatose weisen darauf hin.

10. Gertrud P., 28 Jahre. War von Jugend auf idiotisch. Litt an allgemeiner Neurofibromatose. Ein Jahr vor ihrem Tode traten Hirndruckerscheinungen auf, die zur Erblindung führten. Es bestanden zuletzt Spasmen, Babinski, gesteigerte Reflexe, Ataxie und Gehstörungen. Todesursache Lungen- und Rippenfellentzündung.

Die Sektion ergab ein über faustgroßes Phäochromocytom der linken Nebenniere. Im Gehirn tumorartige Verdickung der basalen Pia, histologisch ein Ganglioglioneurom, kleiner Tumor in dem einen Seitenventrikel, Gliom im Bereich des Infundibulums und ein Ganglioglioneurom in den Stammganglien, das sich um eine angiofibromartige Geschwulst herum gebildet hatte.

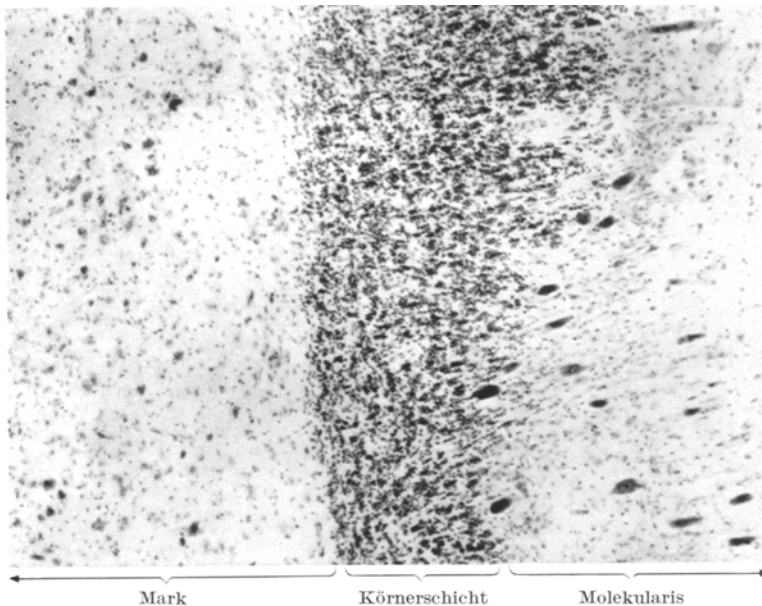


Abb. 14. Fall Gertrud P. Nissl-Färbung, Vergrößerung 100mal. Ausschnitt aus einer Kleinhirnlamelle. In die Molekularis verlagerte *Purkinje*-Zellen, eine besonders lang ausgezogen. Im Mark blastomatöse Gliazellen.

Am Kleinhirn war makroskopisch nichts zu sehen, erst auf Markscheidenschnitten durch verschiedene Teile des Kleinhirns ließ sich in der linken Hemisphäre ein entmarkter Bezirk feststellen, der vom oberen Teil des Wurms beinahe bis in den Kleinhirnbrückenwinkel herabzieht. Eine Aufhellung der Körnerschicht ist nicht zu beobachten. Bei schwacher Vergrößerung fällt zunächst auf, daß die Reihe der *Purkinje*-Zellen an einigen Stellen gestört ist. Hier (Abb. 14) sind sie teilweise in die Molekularis verlagert, haben abnorme Gestalt, sind langgestreckt oder klein und geschrumpft; besonders eine ist weit in die Molekularschicht vorgeschoben, schmal und nach beiden Seiten abnorm lang ausgezogen. In ihrer Umgebung sind die *Bergmannschen* Gliazellen stark gewuchert,

haben unregelmäßige knollige Gestalt, sind größer als im normalen Gewebe und dunkel tingiert. Im Mark und vereinzelt auch in der Körnerschicht finden sich im Bereich der Aufhellung kleine und große Gliazellen, bis zum ausgesprochen blastomatösen Typ, allerdings nur zerstreut und in kleinen Gruppen, nicht in so erdrückenden Mengen, wie sie bei Olga W. zu sehen waren. Öfter sind auch dazwischen einige kleine, gut entwickelte Nervenzellen, zu sehen. Am Kleinhirnbrückenwinkel findet sich eine größere Gruppe hell gefärbter Gliakerne mit einem breiten Plasmasaum. Merkwürdig ist die Verdickung der von der Pia aus eindringenden Gefäße im blastomatös veränderten Bezirk. Die anderen Kleinhirnläppchen zeigen alle normalen Bau. Nirgends im ganzen Kleinhirn sind liegengebliebene Reste der extraventrikulären Körnerschicht oder Kalkkonkremente zu sehen. Im Marklager der linken Hemisphäre fällt eine Aufhellung im oberen Bereich des Nucleus dentatus auf, dessen Ganglienzellen hier schwere Veränderungen aufweisen. Die Glia ist gewuchert, insbesondere finden sich im entsprechenden Bereich der Ventrikelwand große blastomatöse Gliazellen. Eine Verbindung dieses Herdes mit den Rindenveränderungen ließ sich nicht mit Sicherheit nachweisen.

11. Aloisia E., 22 Jahre. In der Kindheit Rachitis, Hasenschartenoperation, Angiom an der linken Lippe. Seit dem 12. Lebensjahr Krampf- und Schwindelanfälle und damit einsetzender geistiger Rückgang. Auffallend adipös am ganzen Körper. Exitus unter cerebralen Erscheinungen.

Sektion. Tomatengroßer Erweichungsherd im linken Temporallappen, Tumor in der Gegend zwischen Corpora mamillaria und 3. Ventrikel. Herdförmige Veränderungen in den Stammganglien.

Die Konsistenz des Kleinhirns ist äußerst derb, bei sorgfältiger Abtastung der einzelnen Partien fallen überall schwer abgrenzbare verhärtete Stellen auf, die sich am Schnitt als sklerotische Herde und Herdchen entpuppen. Da sie aber teilweise von normalen Rindenpartien überdeckt werden, sind sie von der Oberfläche aus nur als diffuse Resistenzen zu fühlen. Die Herdchen liegen über das ganze Kleinhirn scheinbar wahllos verstreut, und es läßt sich zwischen ihnen kein direkter Zusammenhang feststellen. Die betroffenen Läppchen der Hemisphären (Abb. 15) lassen eine deutliche Vergrößerung ihrer Form erkennen. Die Herde fallen bereits am ungefärbten Schnitt durch die verwaschene Rindenmarkgrenze auf. Am *Heidenhain*-Präparat ist eine diffuse Aufhellung in allen Rindenpartien zu sehen, von der nur wenige Läppchen ausgenommen sind. Fast völlig entmarkt ist der untere Pol beider Nuclei dentati. Am Ventrikelrand finden sich einige kleine Tumoren. Die Veränderungen in den Lobi und Lobuli zeigen das übliche Bild: Starke Gliawucherung, Verschmälerung der Granularis, jedoch nur wenig ausgesprochen blastomatöse Zelltypen. Einige Herdchen sind durch eine starke Vermehrung der *Bergmanns*chen Gliazellen ausgezeichnet, die hier größer und blasser erscheinen als im normalen Gewebe. An anderen Stellen zeigen die *Purkinje*-Zellen groteske Formen, auch in den Mark-



zungen einzelner Läppchen sind gut ausgebildete Ganglienzellen zu finden, die in ihrer Gestalt den *Purkinje*-Zellen nahekommen. Auf einem Schnitt durch das Mark der linken Hemisphäre fällt ein kleines Läppchen im Bereich des Lobus quadrangularis superior durch seine mächtig aufgeblähte Markzunge auf. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich im angrenzenden Marklager eine gelblich verfärbte, haselnußkerngroße, sich derb anfühlende Stelle, die zentral bis nahezu an den Nucleus dentatus heranreicht, sich peripher aber in den Markstrahl des oben beschriebenen Läppchens hineindrängt. Auf dem Markscheidenschnitt ist diese Stelle diffus aufgehellt, auch das Läppchen ist an der Entmarkung beteiligt.

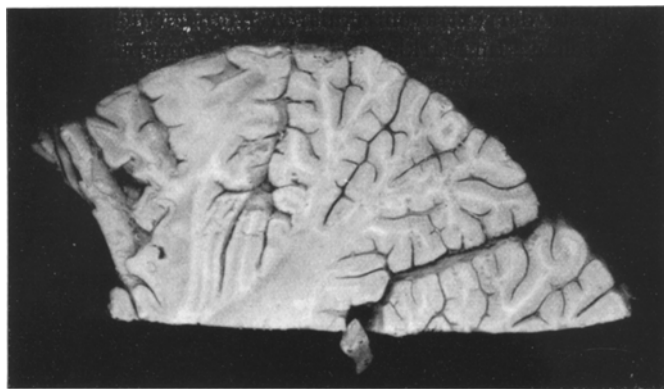


Abb. 15. Fall Aloisia E. Schnitt durch das ungefärbte Formolmaterial. Vergrößerung 2mal. Vergrößertes Kleinhirnläppchen mit verwaschener Rindenmarkzeichnung.

Im *Nissl*-Bild erscheint der Herd etwas dunkler als das umgebende Mark. Diese Verfärbung wird durch zahllose, bei schwacher Vergrößerung blaugrün erscheinende Knollen verursacht, die über das betroffene Gebiet ziemlich gleichmäßig verteilt liegen. Sie sind von ähnlicher Beschaffenheit, wie sie bereits im Fall Otto St. beschrieben wurden. Sie färben sich im *Bielschowsky*-Präparat braun an, während sie im *van Gieson*-Präparat hellbraun erscheinen. An vielen Stellen sind mehrere Knollen zu kleinen Klümpchen verbacken. Im ganzen Herdbereich ließen sich aber keine Kalkkonkremente nachweisen. Zwischen den Ablagerungen finden sich zahlreiche blastomatoöse Gliazellen mit großem ausgezacktem Zelleib und verschieden hell gefärbten Kernen. Manchmal lassen sie in ihrer Form und Anordnung die Zugrichtung der Faserbündel, die das ganze Gebiet erfüllen, ahnen. Ganglienzellen oder deren Vorstufen konnten nirgends festgestellt werden.

Das betroffene Läppchen zeigt die üblichen sklerotischen Erscheinungen und ist teilweise in Rinden- und Markzone von zahllosen plasmatischen veränderten Gliazellen durchsetzt.

Der Freundlichkeit des Herrn Professor *Scholz*, Forschungsanstalt für Psychiatrie in München, verdanke ich Material von einem Fall, dessen Befunde hier noch kurz angegliedert seien.

12. Patient 41 Jahre. Litt an Neurofibromatose und epiduraler Tuberkulose. Kleinhirn: Eine am Formolmaterial verhärtet erscheinende, linsengroße Stelle des Cerebellums erweist sich am *Nissl*-Präparat als Läppchenherd, der lediglich ein einziges Läppchen ergriffen hat. Die Körnerschicht ist stark gelichtet, die Reihe der *Purkinje*-Zellen ist auf lange Strecken ganz aufgehoben, selten wird die Schicht noch durch atrophisch geschrumpfte, tief tingierte Formen angedeutet.

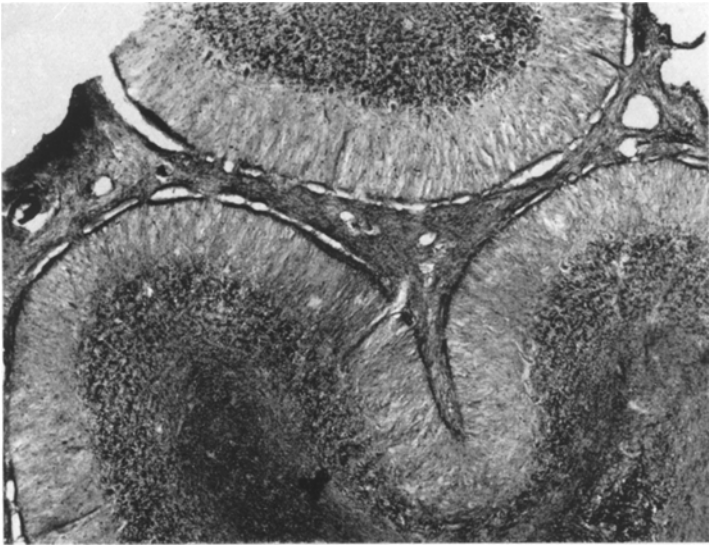


Abb. 16. Aus der Forschungsanstalt für Psychiatrie München, Prof. *Scholz*. Gliafärbung nach *Holzer*, Vergrößerung 40mal. Die mächtig entwickelte Gliafaserung wuchert überall durch Körnerschicht, Molekularis und subpiaie Faserzone in die Pia heraus.

Das Mark ist verarmt an markhaltigen Fasern, aber reich an Gliazellen. Rein blastomatöse Formen sind im Herd nicht festzustellen. Als abweichend vom gewöhnlichen Befund erwies sich das Gliafaserbild. Die abnorm starke Faserung in Mark, Körnerschicht und Molekularis findet hier keinen Abschluß mit einer subpialen, der Oberfläche parallellaufenden Randzone, sondern diese, wie die Pia, werden vielfach von Gliabündeln senkrecht durchbrochen (Abb. 16), die sich dann über derselben zu einem dicken Gliafilz verflechten. Am *van Gieson*-Schnitt ist dieses wilde Gliagewebe gut von dem rotgefärbten Bindegewebe der Pia abgehoben, die nur als feine rote Lamelle zwischen ihm erkennbar ist. An den benachbarten Läppchen konnte eine derartige Gliawucherung nirgends beobachtet werden. Ein Dentatumabschnitt derselben Seite erwies sich als atrophisch.

Vergleichen wir nun diese Befunde noch kurz mit den wenigen in Schrifttum behandelten Fällen, von denen die von *Struwe-Steuer*, *Gamper* und *Bielschowsky* eingehendere Schilderungen bieten: Im wesentlichen decken sie sich mit ihnen, nur konnte in keinen der hier untersuchten

Fälle eine derartig aktive blastomatöse Komponente festgestellt werden, wie sie *Stuwe-Steuer* und auch *Gamper* beobachteten. Nur bei einem einzigen Herd im Fall Aloisia E. ist es auf Grund geschwulstmäßigen Wachstums zu einer merklichen Aufblähung der Markzone eines Läppchen gekommen, aber auch dieser Herd macht nicht den Eindruck einer stark progressiven Geschwulst, wenn man ihn auch noch nicht als ausgebrannten Krater bezeichnen kann. Die blastomatöse Komponente steht vielmehr bei den meisten Veränderungen hinter denen bei tuberöser Sklerose (vgl. Otto St.) zurück. Stärker dagegen tritt der disgenetische Faktor in den Vordergrund. Die Vergrößerung der Läppchenform, wie sie bei Aloisia E. abgebildet wurde, ist mindestens teilweise eine Folge der Entwicklungshemmung; um sie auf einen geschwulstartigen Prozeß allein zurückzuführen, ist die Beteiligung der blastomatösen Glia viel zu gering. Zu einem vollständigen Stillstand des Prozesses scheint es allerdings auch hier nicht gekommen zu sein, vielmehr macht es den Eindruck, als ob es sich um einen ganz langsam um sich greifenden Prozeß handelt, dem die Möglichkeit einer geschwulstmäßigen Entartung nicht abgesprochen werden kann. Neurinomartige Herde im Kleinhirn, wie sie *Gamper* beschrieb, konnten nicht festgestellt werden. Das Übergreifen der Gliawucherung auf die weichen Hirnhäute wurde in noch ausgeprägterem Maße von *Gamper* beobachtet. Es erinnert an ähnliche Befunde bei Astrocytomen des Kleinhirns. Diese meist langsam wachsenden Geschwülste haben überhaupt Vieles mit dem progressiveren Typ der Tumoren beim Morbus Recklinghausen gemeinsam. Beiden ist die blastomatöse Entartung der Glia auf Grund einer Entwicklungsstörung eigen. Nur betrifft sie bei Astrocytomen vorwiegend die faserbildende Glia, während die übrigen glösen Elemente mehr in den Hintergrund treten. Lichtung der Körnerschicht und Ausfall an *Purkinje*-Zellen sieht man hier wie dort, nur ist es bei den echten Geschwülsten kaum mehr feststellbar, wie weit sie auf primäre Schäden und wie weit auf sekundäre Folgeerscheinungen zurückzuführen sind.

Die bei tuberöser Sklerose und der *Recklinghausenschen* Krankheit beschriebenen, im *Bielschowsky*-Präparat braun gefärbten Knollen finden sich in sklerotisch schwer veränderten Gebieten oft mit Kalkkonkrementen vergesellschaftet. Sie haben ähnliche Gestalt und versintern wie sie zu großen Konglomeraten. Auffallenderweise liegen sie aber vorwiegend in den besser vascularisierten Zonen der Rinde, also vor allem in der Molekularis, während sie sich nach der Innenschicht zu verlieren bzw. um funktionstüchtige Gefäße gruppieren. Auch der bei Aloisia E. beschriebene Herd am Rand des Marklagers mit zahlreichen und verkalkten Knollen ist in seiner Vascularisation nicht auffallend herabgesetzt. Die Kalkkonkremente dagegen finden sich vor allem über die schlechter durchbluteten Partien der sklerotisch veränderten Läppchen verstreut. Diese Feststellungen legen die Annahme nahe, die braunen Knollen als

Niederschlagsprodukte irgendwelcher Art, vielleicht des gestörten Eiweißstoffwechsels zu betrachten, die aber erst im Laufe der Zeit im Bereich der schlechter vascularisierten Gebiete zur Verkalkung kommen.

Wie aus den Kleinhirnbefunden beim Morbus Recklinghausen hervorgeht, muß die pathogenetische Entwicklung der Veränderungen im allgemeinen die gleiche sein, wie bei der tuberösen Sklerose, nur über den Zeitpunkt der Entstehung herrscht noch Unklarheit. Bei der tuberösen Sklerose nehmen die meisten Forscher als Manifestationspunkt der Schädigungen im Großhirn den 5. und 6. Monat an. Bei Morbus Recklinghausen liegt er sicher noch etwas später.

Bei einer zeitlichen Festlegung der Schädigungen am Kleinhirn ist vor allem die verschieden lange Entwicklung der einzelnen Teile zu berücksichtigen. Der Wurm eilt in seiner Gestaltung den Seitenpartien voraus; am spätesten kommt die Tonsille zur vollen Ausdifferenzierung. Weiterhin ist noch nicht völlig klargestellt, aus welchen Schichten sich die einzelnen Aufbauelemente heraus entwickeln. Als sicher kann man annehmen, daß sich die Hauptmenge der *Purkinje*-Zellen aus der Innenschicht entwickelt, die bereits sehr früh vom Ventrikel abwandert, aber bis in die letzte Fetalperiode ständigen Zuzug vom Ventrikelpendym erhält. Dieses früh abgewanderte Material arbeitet nun ungestört an dem Aufbau der Marklager und der Rinde. Erst im späten Fetalleben wird es zu einem kleinen Teil von der Störung betroffen. Solche Veränderungen (Abb. 9), die immer nur ganz kleine Partien betreffen, erinnern dann stark an Bilder, wie sie am normalen Gehirn des 5.—7. Embryonalmonats angetroffen werden. Die einzelnen Elemente der Ganglienzellschicht liegen hier ungeordnet kreuz und quer in einem breiten Band, die Dendriten lassen noch keine Orientierung erkennen, die Körnerschicht hat noch nicht ihre volle Dichte erreicht. Zwischen ihr und der Ganglienzellschicht zieht eine breite *Lamina dissecans*. Ähnliche Bilder sind in den Befunden verschiedentlich beschrieben worden. Sie variieren noch, je nachdem, ob an diesen Stellen die äußere Keimschicht an der Störung mitbeteiligt ist oder nicht. Es scheint hier also zu einem Entwicklungsstillstand gekommen zu sein, der allerdings in einer so späten Fetalperiode und bei so geringer räumlicher Ausdehnung keine auffälligen Störungen im Lappchenbau mehr hervorruft.

Wie ist es nun aber mit den Ganglienzellen und blastomatösen Gliazellen im Mark? Wie erwähnt, erhalten die Rindenschichten bis in die letzte Bildungsperiode ständigen Nachschub aus der Ventrikelwand. Je näher der Zeitpunkt der Störung rückt, desto mehr scheint diese Keimzone die Fähigkeit zu verlieren normales entwicklungsfähiges Tochtermaterial zu bilden. Da nun die Spongioblasten im allgemeinen später gebildet werden wie die Neuroblasten, so ist es verständlich, daß auch hier am Kleinhirn die Glia stärker am Prozeß beteiligt ist als das Parenchym. Immerhin kommen Fälle vor, wie auch bei Heinz F., die eine

deutliche Beteiligung des Neuroblastenabschubs erkennen lassen. Das sind jedoch Ausnahmen, im allgemeinen ist hauptsächlich die Glia beteiligt, die blastomatös entartet, in ihrer Migration aber nur teilweise gestört wird. Die migrationsfähigeren wandern bis an ihren Bestimmungsort, an dem es durch Massenproduktion von Fasern zu den sklerotischen Herden kommt. Diese Veränderungen überdecken nun größtenteils die oben beschriebenen Mißbildungen.

*Da nun im embryonalen Kleinhirn bereits im 8. Monat eine deutliche Ausrichtung der Purkinje-Zellen stattfindet und wahrscheinlich auch der Zuzug von Ganglienzellen aus tieferen Schichten beendet ist, muß die Störung noch vor diesem Zeitpunkt liegen. Andererseits kann aber die Schädigung kaum sehr viel früher angenommen werden, da sie sich sonst auf die Bildung der Kleinhirnlamellen auswirken müßte. So wird sie wohl für die meisten Fälle um das 6.—7. Embryonalmonat anzunehmen sein. Daß dieser Zeitpunkt starke Abweichungen aufweisen kann, geht schon aus der Verschiedenartigkeit der Befunde hervor. Einen zeitlichen Unterschied zwischen tuberöser Sklerose und Morbus Recklinghausen kann allerdings auf Grund des zur Verfügung stehenden Kleinhirnmateriels nicht angegeben werden, da die Veränderungen bald bei Morbus Recklinghausen, bald bei tuberöser Sklerose schwerer sind. Sicher aber ist jedenfalls, daß das Kleinhirn später ergriffen wird als die Großhirnhemisphären, worauf schon Gamber hinwies und was auch aus der geringen Beteiligung an der Mißbildung folgt.*

### Literaturverzeichnis.

- Berg, H.: Z. Neur. **19**, 191 (1913). — Bielschowsky: Z. Neur. **26**, 1 (1914). — J. Psychol. u. Neur. **24** 1919; **30** (1924). — Bielschowsky u. Gallus: J. Psychol. u. Neur. **20**, Erg.-H. 1 (1913). — Bielschowsky u. Henneberg: Zur Histogenese der zentralen Neurofibromatose. Festschrift für Cajal. Madrid 1922. — Bogaert, L. van: J. belge Neur. **33**, No 10—12 (1933). — Bonfigli: Mschr. Psychiatr. **27** (1910). — Bornemans, Dykmans et van Bogaert: J. belge Neur. **33**, 713 (1933). — Feriz, H.: Virchows Arch. **378**. — Gamber: J. Psychol. u. Neur. **39** (1929). — Globus, J. H. Strauß u. Selinsky: Z. Neur. **140**, 1 (1932). — Henneberg u. Koch: Arch. f. Psychiatr. **36**, 251. — Jakob, A.: Das Kleinhirn. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. 4. 1928. — Josephy, H.: Tuberöse Sklerose. Handbuch der Neurologie, Bd. 16. 1936. — Kujs: Z. Neur. **18** (1913); **144**, 562 (1933). — Orzechowski u. Nowicki: Z. Neur. **11** (1912). — Schob, F.: Pathologische Anatomie der Idiotie. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11. 1930. — Vogt, H.: Z. jugendl. Schwachsinn **2** (1908). — Mschr. Psychiatr. **24**, 106 (1908). — Winter, H.: Neurofibromatosis Recklinghausen kombiniert mit multipler primärer Blastombildung.