

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn  
(Direktor: Professor Dr. G. PETERS)

## Die Anwendung histochemischer Methoden zur Darstellung der Drusen am Gehirn\*

Von  
**ILSE C. BÜLOW**

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 5. April 1956)

Die pathomorphologischen Veränderungen des Gehirns im Senium und Präsenum sind seit Jahrzehnten der Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Neben der rein morphologischen Beschreibung ist die Frage nach der Pathogenese der Drusen am alternden Gehirn immer wieder aufgeworfen worden.

JACOB spricht von einer Umwandlung des gliös-protoplasmatischen Reticulums. SCHOLZ glaubt an ein Austreten von Substanzen aus den Hirngefäßen, wo sie den Kern der Drusen zu bilden scheinen. Durch die Anlagerung von innerhalb des Gewebes präcipitierendem Material vergrößern sich die Gebilde, um so „ihren Aufbau zur charakteristischen Plaqueform vollenden zu können“ (SCHOLZ, zit. nach JACOB).

v. BRAUNMÜHL hat die Argentophilie der senilen Plaques und ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen eingehend beschrieben. Er hat für ihre Entstehung den Begriff der „Synaeresis“ und „Hysteresis“ eingeführt und in zahlreichen Publikationen seine Ansicht zu beweisen versucht. DRVRY kam auf Grund der Jod-, Jodschwefelsäure- und Kongorotreaktion zu dem Schluß, daß es sich bei den Drusen um amyloidähnliche Substanzen handele. Gleicher Meinung sind MARINESCO u. HECHST, während STAEMMLER u. JACOB nicht an eine Amyloidose glauben. PICCHINI, FABRIS und auch KRÜCKE vertreten die Ansicht, daß es sich um eine Paramyloidose handele. MISSMAHL u. HARTWIG haben in neuerer Zeit (1954) diese Theorie durch polarisationsoptische Untersuchungen am Gehirn und an anderen Organen, die die Zeichen einer Paramyloidose trugen, zu erhärten versucht.

Der vornehmliche Zweck unserer Untersuchungen ist der Versuch, die Drusen bei der ALZHEIMERSchen und senilen Demenz mit neuen Methoden darzustellen. Angeregt zu diesen Untersuchungen wurden wir durch eine

\* Herrn Privatdozenten Dr. P. GEDIGK, Pathologisches Institut der Universität Bonn (Direktor Prof. Dr. HAMPERL), möchten wir an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung in technischen Fragen und die Ausführung der Basophiliebestimmung danken.

Arbeit von A. HESS (1953) über die Grundsubstanz des Zentralnervensystems. HESS hat im Laufe seiner Untersuchungen mit histochemischen Methoden interessante Feststellungen über die chemische Zusammensetzung dieser „terra incognita“ (CAMPBELL, 1905) gemacht, auf die im Laufe der Arbeit noch eingegangen werden wird.

Wir haben uns im Rahmen dieser Arbeit zunächst auf die Anwendung histochemischer Darstellungsmethoden für Kohlenhydrate und kohlenhydrathaltige Substanzen — vornehmlich die Perjodsäure-Schiff-Reaktion — beschränkt.

Es würde zu weit führen, die theoretischen Grundlagen der einzelnen histochemischen Reaktionen hier darzulegen. Wir verweisen daher auf die diesbezügliche Literatur:

Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS-R.): PEARSE, S. 141ff.; Acetylierungstest nach McMANUS-CASON: J. of Exper. Med. 91, 651, 1950.; Basophiliebestimmung: PEARSE, S. 149ff.; Alcianblau-Methode: PEARSE, S. 151ff.; Diastase-Reaktion: PEARSE, S. 330ff.; Perameisensäure-Schiff-Reaktion: GEDIGK, Klin. Wschr., 1952, 1057.

### Untersuchungsgut und Methodik

Fall 1, SN 76/55: Krankheitsdauer 6 Monate. Hochgradiger Verwirrheitszustand, psychomotorische Unruhe. Alter 66 Jahre.

Fall 2, SN 81/55: Krankheitsdauer 1 Jahr. Völlige Desorientiertheit. Alter 87 Jahre.

Fall 3, SN 82/55: Krankheitsdauer 6 Monate. Desorientiertheit, Euphorie. Alter 79 Jahre.

Fall 4, SN 71/55: Krankheitsdauer 3 Monate. Optische Halluzinationen, stuporös, mutistisch. Alter 65 Jahre.

Bezüglich der Technik der einzelnen histochemischen Reaktionen verweisen wir auf den methodischen Anhang bei PEARSE; „Histochemistry, Theoretical and Applied“, Churchill Ltd., London, 1954.

### Untersuchungsergebnisse

Zur besseren Orientierung haben wir unsere Untersuchungsergebnisse in der folgenden Tab. 1 zusammengefaßt:

Tabelle 1. Ergebnisse der angestellten Untersuchungen

Gehirn u. Region	PAS-R.	Acetylierungstest	Diastase	Perameisensäure	Basophil.	Alcianblau
SN 71/55						
frontal . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅
occipital . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅
SN 76/55						
frontal . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅
SN 81/55						
frontal . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅
occipital . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅
SN 82/55						
frontal . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅
occipital . . .	+	+	∅	∅	pH 4,17	∅

*1. Bei der PAS-R.:* Im PAS-Bild stellt sich die Grundsubstanz der Hirnrinde blaßrosa dar, während der Zelleib der Ganglienzellen hellblau, die Ganglien- und Gliazellkerne dunkelblau tingiert sind (Gegenfärbung mit Coelestinblau und Mayers Hämalaun).

Bevor wir auf die morphologischen Erscheinungsformen der Drusen eingehen, möchten wir erwähnen, daß wir den Fall SN 71/55 gesondert von den anderen drei Fällen beschreiben werden. Dieser Fall bietet hinsichtlich der Kürze der Anamnese und der ausgeprägten morphologischen Veränderungen manche Besonderheit. Im Blickfeld konnten wir bei diesem Fall (SN 71/55 occipital) bei 80facher Vergrößerung 94 Drusen, bei den anderen Fällen 22 (SN 82/55) und 34 (SN 76/55) Drusen in den am stärksten befallenen Rindenabschnitten feststellen. Nach GRÜNTHAL wäre somit der Fall SN 71/55 als „hochgradige senile Demenz“ zu bezeichnen, da die Anzahl der Drusen bei 80facher Vergrößerung größer ist als 40—50 Drusen pro Blickfeld.

Schon im Übersichtsbild heben sich die Drusen vom umliegenden Gewebe durch ihre intensive Rotfärbung ab. Die Betrachtung bei 320facher Vergrößerung läßt eine ganze Skala von morphologischen Erscheinungsformen erkennen, die von feinkörnigsten Niederschlägen bis zu homogenen Gebilden reicht.

Die feinkörnigen, frei im Gewebe vorkommenden Niederschläge fanden wir in zwei Fällen (SN 71/55, SN 81/55). Die Körnchen sind so scharf voneinander getrennt, daß man sie fast zählen kann. Es handelt sich sicherlich nicht um Lipofuscingranula, da einerseits im Bereich der Niederschläge keine Zellstrukturen gefunden wurden, und da andererseits auch der Farbton der Niederschläge von dem der Lipofuscingranula in den Ganglien- und Gliazellen deutlich differiert. Während nämlich die Drusen und die beschriebenen Niederschläge ein mehr blaustichiges Rot aufweisen, färben sich die intracellulären Lipofuscinablagerungen orange- bis ziegelrot. Um die unterschiedliche Herkunft der intercellulären Niederschläge und intracellulären Lipofuscingranula zu verifizieren, nahmen wir den Ferrichlorid-Ferricyanid-Reduktionstest (übliche Bezeichnung: CHÈVREMONT-FRÉDÉRIC-Test) vor. Das Lipofuscin der Zellen färbte sich blaugrün, während Drusen und intercelluläre Niederschläge nicht zur Darstellung kamen.

Auffallend erscheint uns, daß sich die eben beschriebenen feinkörnigen Niederschläge, die man den Drusen noch nicht gleichstellen kann, fast ausschließlich in Gefäßnähe feststellen lassen. Ob es sich bei diesen Erscheinungsformen um die „plaques trichosiques“ (DIVRY) handelt, möchten wir bezweifeln, da wir in ihrem Bereich keine fädchenförmigen Strukturen erkennen konnten.

Auch die Drusen, die wir mit DIVRY als „plaques séniles proprement dites“ bezeichnen möchten, weisen bei der PAS-Methode (siehe Abbildung)

kein einheitliches Erscheinungsbild auf. Sie haben einmal eine sehr aufgelockerte Form und scheinen aus einzelnen Tröpfchen zusammengesetzt zu sein (SN 81/55, occipital). Ein anderes Mal sind sie fast ausschließlich sehr homogen und ähneln in ihrer Form Amöben, die gerade ihre Pseudopodien ausgestreckt haben (SN 76/55, frontal). Gelegentlich kommt es zur Bildung von ausgesprochenen „Drusennestern“, die sich in tieferen Schichten einer Windungskuppe darstellen ließen (SN 82/55, frontal und occipital).

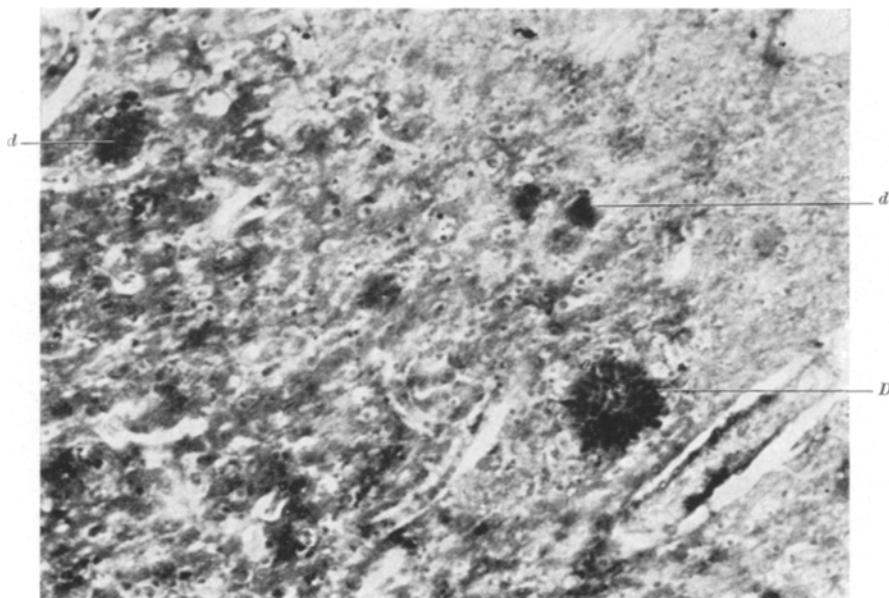


Abb. 1. SN 76/55. PAS-Reaktion. Vergr. 154fach. *D* plaque sénile proprement dite. *d* kleinere Drusen. Beschreibung siehe Text

Die Gefäße werden bei der PAS-R. ebenfalls dargestellt. Die Gefäßwand ist in dem gleichen blaustichigen Rot tingiert wie die Drusen selbst. Entsprechend der Gegenfärbung imponieren die Endothelkerne als dunkelblaue Gebilde. Eine Differenzierung der einzelnen Wandschichten ist in den offensichtlich pathologisch veränderten Gefäßen nicht mehr möglich. Sie kommen nur mehr als homogene Struktur ohne scharfen Übergang zum angrenzenden Gewebe zur Darstellung. Die zur Sicherung unseres Befundes bei der PAS-R. vorgenommene VAN GIESON-Färbung ergab einen Zustand der Gefäße, wie ihn SCHOLZ beschrieben und abgebildet hat. In allen Präparaten unseres Untersuchungsgutes konnten wir immer wieder beobachten, daß besonders die oben beschriebenen feinkörnigen Niederschläge und auch die Drusen bevorzugt in der Nähe von offenbar pathologisch veränderten Gefäßen auftreten.

In allen Fällen fanden wir Lipofuseinablagerungen in den Zellelementen der Hirnrinde. Teilweise war der Zellkern der Ganglienzellen von dem Lipofuscin an den Rand verdrängt worden. In einem Fall (SN 76/55) waren die Lipofuseinablagerungen in den Ganglienzellen weniger impionierend, hingegen waren die Gliazellkerne hier geradezu mit einem Kranz von Lipofuscin umgeben.

Der Fall SN 71/55 bietet hinsichtlich des morphologischen Erscheinungsbildes manche Besonderheit. Die Silberimprägnation nach v. BRAUNMÜHL ließ nur wenige Drusen und ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen zur Darstellung gelangen. Der Befund bei der Silberimprägnation schien also der Kürze der Anamnese (nur wenige Monate) zu entsprechen. Bei der PAS-R. erschien die Hirnrinde sowohl im frontalen Bereich wie auch im occipitalen Bereich (Area striata) geradezu übersät mit Drusen.

In der Frontalrinde lagen die Drusen sehr dicht beieinander und boten stellenweise das Bild einer beginnenden Konfluenz. Auch hier war die Gefäßabhängigkeit deutlich zu beobachten. Neben den Gefäßen der Hirnrinde fanden wir bei diesem Fall auch Markgefäße mit stark PAS-positiver Gefäßwand. Im Mark waren extravasale Veränderungen nicht nachzuweisen. Wohl fielen im Mark in der Nähe von Gefäßen gehäuft vorkommende kugelige homogene Gebilde auf, die Ähnlichkeit mit Myelinkugeln oder Corpora amyacea haben. Ob es sich bei diesen Erscheinungsformen tatsächlich um pathologische Gebilde oder nur um Artefakte infolge der Fixierung handelt, vermögen wir nicht zu sagen.

Ein besonders interessantes Bild ergab sich bei der mikroskopischen Betrachtung der Area striata. Die Drusen erscheinen hier mit einem blaßrosa tingierten, fädchenartigen Untergrund. An den Fäden „hängen“ bläulich-rot gefärbte Tröpfchen, so daß das ganze Gebilde wie ein Spinnennetz mit Tautropfen anmutet. Diese Drusen finden sich ausschließlich in der Nähe von Gefäßen, deren Wand homogen erscheint und stark PAS-positiv ist.

Erwähnen möchten wir noch, daß im Silberbild in allen Fällen ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen zur Darstellung gelangten. Im PAS-Bild waren trotz sorgfältigster Durchmusterung aller Schnitte keine Fibrillenveränderungen festzustellen.

Bei dem Fall SN 71/55 nahmen wir neben der beschriebenen PAS-R. noch einmal die gleiche Reaktion, jedoch ohne Gegenfärbungen (Coelestinstblau, Mayers Hämalaun), vor. Auch hierbei stellten sich die Drusen in einem leuchtenden Kardinalsrot dar; das Grundgewebe erscheint blaßrosa, während sich die Zellstrukturen nicht anfärben. Das in den Ganglien- und Gliazellen abgelagerte Lipofuscin war wiederum leuchtend rot gefärbt.

2. *Beim Acetylierungstest nach McMANUS-CASON.* Für den Acetylierungstest nach McMANUS-CASON verwendeten wir drei Schnitte, von

denen wir den ersten nach der normalen PAS-Methode behandelten. Auf den zweiten Schnitt ließen wir ein Essigsäureanhydrid-Pyridin-Gemisch einwirken, um so die Umwandlung der 1,2-Glykolgruppen bei der Behandlung mit Perjodsäure zu blockieren.

Die nachfolgende Vornahme der PAS-R. brachte keine Drusen mehr zur Darstellung. Auch das Grundgewebe tingierte sich kaum mehr. Hingegen imponierten die intracellulären Lipofuscinablagerungen in der gleichen Farbintensität wie bei der normalen PAS-R.

Der dritte Schnitt wurde zunächst auf die gleiche Weise wie Schnitt 2 behandelt; anschließend ließen wir dann noch eine 0,1-n-KOH auf den Schnitt einwirken. Bei der Anwendung von schwachem Alkali ist die durch das Essigsäureanhydrid-Pyridin-Gemisch erzielte Blockierung der 1,2-Glykolgruppen reversibel, d. h. es kommt bei der Behandlung mit Perjodsäure wieder zur Bildung von Aldehydgruppen. Im Schnitt 3 kamen erwartungsgemäß die Drusen wieder zur Darstellung. Auch die Gefäßwände waren intensiv PAS-positiv. Das Grundgewebe tingierte sich blaßrosa.

Durch den Acetylierungstest dürfte also erwiesen sein, daß es sich bei den PAS-positiven Substanzen in den Drusen um Verbindungen handelt, die entweder Glykogen, saure oder neutrale Mucopolysaccharide, Glykoproteide oder Mucoproteide enthalten.

3. *Bei der Basophiliebestimmung.* Bei  $p_{\text{H}}$  5,78 sind sämtliche Gewebsanteile blau gefärbt. Die mehr tropfenartige Zusammensetzung einzelner Drusen kommt hierbei besonders deutlich zur Darstellung.

Bei  $p_{\text{H}}$  4,49 bemerkten wir bereits eine deutliche Abnahme der Farbintensität. Die Drusen sind nur noch schwach angefärbt, während die Zellkerne noch in einem intensiveren Blau imponieren.

Bei  $p_{\text{H}}$  4,17 kommen die Drusen kaum mehr zur Darstellung. Auch die Intensität der Anfärbung der Zellelemente hat deutlich abgenommen.

Bei  $p_{\text{H}}$  3,59 erfolgt keine Anfärbung der Drusen mehr. Die Zellelemente sind nur noch sehr schwach angefärbt.

Bei  $p_{\text{H}}$  3,24 stellen sich auch die Zellelemente nicht mehr dar.

Der Grenzwert für das Methylenblau-Bindungsvermögen der Drusen liegt demnach bei  $p_{\text{H}}$  4,49 bis  $p_{\text{H}}$  4,17, also oberhalb des Wertes von  $p_{\text{H}}$  4,0. Die Drusen enthalten mit großer Wahrscheinlichkeit keine sauren Mucopolysaccharide.

4. *Bei der Alcianblau-Methode.* Die Hirnrinde färbt sich bei dieser Methode dunkelblau an, während das Mark nur stellenweise rosa tingiert ist. Die Zellkerne heben sich von dem umliegenden Gewebe durch eine stärkere Anfärbung ab.

Die Drusen waren genau wie das angrenzende Gewebe dunkelblau gefärbt und konnten von diesem nur durch die größere Gewebsdichte unterschieden werden.

5. Bei der Diastase- und Perameisensäure-Schiff-Reaktion. Die nach einer einstündigen Bebrütung der Schnitte mit Diastase vorgenommene PAS-R. zeigte, daß sich die Drusen nach wie vor anfärbten. Eine Veränderung der Farbintensität konnte nicht festgestellt werden.

Wir dürfen also annehmen, daß Glykogen in den Drusen überhaupt nicht oder wenigstens nur zu einem sehr geringen Prozentsatz enthalten ist.

Bei der Perameisensäure-Schiff-Reaktion waren sämtliche Strukturen im Schnitt blaßrosa tingiert. Lediglich die intracellulären Lipofuscinablagerungen hoben sich durch eine intensivere Rotfärbung ab.

### Diskussion der Ergebnisse

Während in den weiter zurückliegenden Veröffentlichungen über die Altersveränderungen am Gehirn das Hauptgewicht auf der Beschreibung der morphologischen Veränderungen lag, haben sich die Autoren in jüngerer Zeit immer mehr mit der Frage nach der Pathogenese der Drusen und ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen befaßt. Wollte man versuchen, die oft recht erheblich divergierenden Ansichten in ein Schema zusammenzufassen, so könnte man etwa folgende Einteilung vornehmen: 1. Die Drusen sind der Ausdruck einer Amyloidose bzw. Paramyloidose; 2. sie stehen im Zusammenhang mit Gefäßveränderungen; 3. ihre Entstehung beruht auf krankhaften Veränderungen des Grundgewebes.

Auf Grund histologischer Untersuchungen gelangten MARINESCO, DIVRY u. a. zu der Ansicht, daß es sich um eine Amyloidose handeln müsse. KRÜCKE (1950) und MISSMAHL u. HARTWIG (1954) vertreten den Standpunkt, daß die Altersveränderungen der Ausdruck einer Paramyloidose seien. Letztere Autoren haben mit polarisationsoptischen Methoden neben den Drusen im Gehirn auch amyloide Rundherde im Knochenmark, in der Milz und in der Nebenniere untersucht und dabei gefunden, daß sich diese Strukturen gleichen: „Es handelt sich nach unserer Ansicht bei den senilen Plaques ebenso wie bei den Fibrillenveränderungen und den Drusen der ALZHEIMERSchen Krankheit um den Ausdruck einer Paramyloidose“ (MISSMAHL u. HARTWIG).

Das Vorkommen einer drusigen Entartung der Hirngefäße beschrieb als erster SCHOLZ. Auch MARINESCO erwähnt in seiner Arbeit einen Zusammenhang zwischen den Gefäßen und den pathomorphologischen Erscheinungen am Gehirn: „Enfin, . . . il faut souligner la relation intime entre la genèse des plaques et l'altération des vaisseaux, . . .“ (MARINESCO, zit. nach KRÜCKE).

In seiner Arbeit über die cerebrale Sklerose veröffentlichte EROS 1951 die Ergebnisse seiner Untersuchungen an 52 Gehirnen. Bei 8 dieser Fälle fand er senile Plaques und ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen. 7 der 8 Fälle wiesen eine hypoplastische Degeneration der Hirngefäße auf.

EROS, der einen *hyperplastischen* und einen *hypoplastischen* Degenerations- typ unterscheidet, kommt zu dem Ergebnis, daß einmal ein gewisser Zusammenhang bestehe zwischen dem hyperplastischen Degenerations- typ und dem Hochdruck, auf der anderen Seite aber der hypoplastische Degenerationstyp mit den Altersveränderungen am Gehirn einhergehe. In den frühen Phasen der Erkrankung wird der *hypoplastische* Typ gekennzeichnet durch eine Pseudohypertrophie der elastischen Membran. Im weiteren Verlauf wird die Elastica durch eine dünne Schicht fibrösen Bindegewebes ersetzt. Bei fortschreitendem Prozeß kommt es schließlich zu einer hyalinen Degeneration, wobei die Gefäßwand starr wird. In weit fortgeschrittenen Stadien lassen sich die einzelnen Wandschichten nicht mehr gegeneinander abgrenzen.

Wie wir schon erwähnten, fanden auch wir in allen Fällen unseres Untersuchungsgutes stets stark PAS-positive Gefäßwände, bei denen eine Differenzierung in die einzelnen Wandanteile nicht mehr gelang. Die Gefäßwände imponierten vielmehr als ein homogenes Gebilde. In der Nähe der so veränderten Gefäße fanden sich stets Drusen, in dem Fall mit sehr kurzer Anamnese (SN 71/55) vorwiegend aber die oben beschriebenen perivasculären feinkörnigen Niederschläge. Wir möchten daher trotz der oft gegen diese Ansicht erhobenen Einwände an einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen dem Gefäßprozeß und den intercellulären Ablagerungen glauben.

Mit der möglichen pathogenetischen Bedeutung der Gefäßveränderungen bei der Entstehung der Drusen hat sich auch MOREL befaßt. Bei der Darstellung der sauren Phosphatase fand er diese nicht nur in den Gefäßen, sondern auch in deren unmittelbarer Nachbarschaft. Vergleichende Untersuchungen bestärkten ihn in der Ansicht, daß besonders die jüngeren Drusen eine hohe Fermentaktivität aufweisen, oder — um mit seinen eigenen Worten zu sprechen — "it is the relatively young plaques which manifest a very strong phosphatase activity. With time their argentaffinity increases inversely as their enzymatic activity" (MOREL). Der Autor gelangt schließlich zu der Ansicht, daß die von ihm als „dyshoric angiopathy“ bezeichnete „drusige Entartung“ (SCHOLZ) zusammen mit einer Paraproteinämie einen pathogenetischen Faktor bei der Drusenentstehung darstelle. Auf Grund der veränderten Gefäßpermeabilität können möglicherweise Proteine im nervösen Gewebe niedergeschlagen werden. MOREL glaubt, daß es bei ausschließlicher Dyshoria der Capillaren der grauen Substanz zur Bildung von senilen Plaques, bei gleichzeitiger Dyshoria der Präcapillaren und Arteriolen hingegen zur „drusigen Entartung“ (SCHOLZ) komme.

MOREL ist der Ansicht, daß die Drusen erst in fortgeschrittenen Stadien eine zunehmende Argentaffinität aufweisen. Wie wir bereits beschrieben haben, waren bei dem Fall SN 71/55, der nur eine 3 monatige

Erkrankungsdauer aufwies, im Silberpräparat (v. BRAUNMÜHL-Methode) nur wenige Drusen und ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen feststellbar. Dieser Befund hätte der Vorgeschichte entsprochen, zumal die klinische Diagnose „Verdacht auf Hirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor“ lautete; die Diagnose bestätigte sich aber weder bei der Körper- noch bei der Hirnsektion. Im PAS-Bild hingegen waren die Drusen sehr zahlreich. Sie wiesen allerdings nicht immer die charakteristischen Formen auf, sondern ließen daneben in der überwiegenden Mehrzahl die beschriebenen perivasculären feinkörnigen Niederschläge erkennen. Leider konnten wir die Phosphatasebestimmung nicht durchführen, da uns zu unseren Untersuchungen nur bereits in Formalin fixierte Gehirne zur Verfügung standen. Es war uns somit nicht möglich, festzustellen, ob in den feinkörnigen Niederschlägen Phosphatase nachzuweisen war.

SIMCHOWICZ (zit. nach v. BRAUNMÜHL) beobachtete an umschriebenen Stellen eine Verdichtung des Grundgewebes und hielt diese Verdichtung für ein Vorstadium der senilen Plaques. „Besonders in schweren Fällen mit sehr vielen Plaques lassen sich hier in der Rinde außer den typischen senilen Plaques mit Einlagerungen Inseln von verschiedener Größe und Form beobachten, die sich durch stärkere Imprägnation mit Silber vom Grundgewebe abheben, in denen aber die Einlagerungen fehlen“ (SIMCHOWICZ).

Auch PERUSINI, DIAS, UYEMATSU u. a. glauben, daß bei einem pathologischen Stoffwechsel fremde Substanzen im Gewebe präzipitieren und zu einer Grundgewebsverdichtung führen.

Ehe wir auf die mögliche pathogenetische Bedeutung einer Grundgewebsalteration für die Bildung der Plaques eingehen, möchten wir wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung die Untersuchungen von A. HESS (1953) ausführlicher erwähnen.

Die an frischen Gefrierschnitten vorgenommene PAS-R. ergab eine intensive Rotfärbung der weißen Substanz und eine dunkelrosa Anfärbung der grauen Substanz. Die dunkelrosa tingierte Substanz lag zwischen den Zellen; die Zellelemente selbst hatten sich nicht angefärbt. Die größeren Gefäße wiesen eine intensive Anfärbung der Elastica interna und eine mehr diffuse Darstellung der restlichen Wandelemente auf. Die kleineren Capillaren der grauen und weißen Substanz stellten sich ebenfalls dar. Nervenzellen, Axone, Myelin und Neuroglia kamen nicht zur Darstellung. HESS betrachtet die angefärbten Elemente als die Grundsubstanz des Gehirns: „This ground substance occupies the spaces between the neuroglia fibrils, axon terminations and dendrites and serves to fill the spaces seen in the neuropil . . .“ (HESS).

Die positive PAS-R. der Grundsubstanz führt zwangsläufig zu der Frage nach deren chemischer Zusammensetzung. Es kann sich um Polysaccharide, Lipocerebroside, Phospholipoide,  $\alpha$ -Aminosäuren, Mucopolysaccharide oder Mucoproteine handeln, die alle eine positive PAS-R. aufweisen. HESS stellte zahlreiche Untersuchungen an, um Genauereres über den Chemismus der Grundsubstanz aussagen zu können.

Nach der Anwendung von Saliva (zum Ausschluß von Glykogen) und Lipoidlösungsmitteln (Pyridin, Äthanol, Äther, heißes Methanol-Chloroform) blieb die PAS-R. weiter positiv. Demnach finden sich in der Grundsubstanz des Gehirns weder Glykogen noch Lipoide. Der Nachweis der  $\alpha$ -Aminosäuren mit der Fehlingschen Reaktion gelang nicht, so daß auch die  $\alpha$ -Aminosäuren nicht als chemische Bausteine des Grundgewebes betrachtet werden können.

Nach HESS kann es sich nur noch um das Vorliegen von Mucopolysacchariden oder Mucoproteinen handeln. Nach K. MEYER sind die Mucopolysaccharide Substanzen, die Hexosamin als Baustein enthalten und entweder frei oder als Schwefelsäureester auftreten. Sie sind meist in ihrer Esterform locker an Proteinstoffen gebunden. Die Mucoproteine sind Verbindungen, in denen ein hexosaminhaltiges Polysaccharid fest an ein Peptid gebunden ist. Der Hexosamingehalt beträgt mehr als 4%.

Zum Nachweis des Kohlenhydratcharakters des Grundgewebes wandte HESS den Acetylierungstest nach McMANUS-CASON an. Er erzielte das gleiche Ergebnis, das wir bei unseren Untersuchungen oben beschrieben haben: fehlende Anfärbung nach der Einwirkung von Essigsäureanhydrid-Pyridin, wiederkehrende Anfärbung nach zusätzlicher Einwirkung von schwachem Alkali. Obwohl der Ausfall dieser Reaktion für das Vorliegen einer Verbindung mit Kohlenhydratcharakter (Mucopolysaccharid) spricht, muß die Anwesenheit von Mucoproteinen noch ausgeschlossen werden. Die Proteasen (Pepsin, Trypsin, Pancreatin) und die Hyaluronidase vermochten die Intensität der PAS-R. des Grundgewebes nicht zu beeinflussen. HESS glaubt an Hand dieser zahlreichen Versuche aussagen zu können, daß die Grundsubstanz des Zentralnervensystems ein Mucopolysaccharid enthält. Nach HESS zeigte die Grundsubstanz keine Metachromasie und Basophilie.

Bei unseren Untersuchungen stellte sich das Grundgewebe in der gleichen Weise dar, wie sie HESS beschrieben hat. Die Anfärbung der Gefäße unterschied sich lediglich darin, daß uns an den pathologisch veränderten Gefäßwänden keine Differenzierung der einzelnen Wandbestandteile mehr gelang. Die Zellelemente färbten sich auch in unseren Präparaten bei der PAS-R. nicht an, bzw. wurden nur durch die Gegenfärbungen sichtbar gemacht.

Der Acetylierungstest nach McMANUS-CASON war an unseren Präparaten positiv; die Basophiliebestimmung ergab keine oder nur eine sehr geringe Anfärbung der Grundsubstanz (und der Drusen!) bei Werten von pH 4,49 und pH 4,17; die Diastase-Reaktion bot keinen Anhalt für das Vorliegen von Glykogen; die Perameisensäure-Schiff-Reaktion fiel negativ aus.

Wenngleich unsere Untersuchungen aus technischen Gründen (altes formalinfixiertes Material) auch nicht annähernd so ausführlich sind, möchten wir doch mit HESS die Meinung vertreten, daß die Grundsubstanz des Gehirns Mucopolysaccharide enthält.

Die Frage, ob die morphologischen Erscheinungen bei den Altersveränderungen auf einer Alteration des Grundgewebes beruhen, gewinnt wieder an Bedeutung: HESS konnte an Hand seiner Untersuchungen nachweisen, daß das Grundgewebe des Zentralnervensystems ein Mucopolysaccharid enthält. Unsere Untersuchungen ergaben ebenfalls eine

positive Kohlenhydratreaktion der Drusen. Wir glauben allerdings nicht, daß die Veränderung des Grundgewebes den alleinigen pathogenetischen Faktor bei der Entstehung der Drusen darstellt. Vielmehr sind wir der Ansicht, daß die Gefäßveränderungen zusammen mit Alterationen des Grundgewebes für die Drusenbildung verantwortlich zu machen sind. Die Frage, welcher der beiden Prozesse der primäre ist, läßt sich nur schwer beantworten. Tatsache ist, daß kein Fall des Untersuchungsgutes die Gefäßveränderungen vermissen ließ, während wir auch an den hier nicht angeführten Fällen nie Drusen ohne gleichzeitige Gefäßalterationen fanden — Gefäßveränderungen und Drusen gehören demnach also zusammen. Möglicherweise kommt es primär zum Austritt einer Substanz aus einem Gefäß, dessen Permeabilität pathologisch verändert ist. Daß ein Durchtritt von Kolloiden durch eine Capillarwand mit erhöhter Permeabilität möglich ist, haben amerikanische Autoren beweisen können, indem sie radioaktive Stoffe an Proteine banden und deren Weg im Kreislauf mit dem Geiger-Zählrohr verfolgten.

Auch GELLERSTEDT glaubt, „daß die Drusenbildung von vasalen Faktoren oder wenigstens sekundär von durch solche bedingten Ernährungsstörungen unter Umständen abhängig sein kann“.

Der im Grundgewebe abgelagerte Stoff kann den „Kondensationskern“ der Drusen darstellen. In der Folgezeit kommt es dann durch die „Reizwirkung“ des aus den Gefäßen stammenden Stoffes zu einer fortschreitenden Grundgewebsverdichtung.

Wir haben oben bereits des öfteren die feinkörnigen interzellulären Niederschläge beschrieben, die stets in Gefäßnähe zu finden waren. Wegen ihrer feinen morphologischen Erscheinungsform kann man sie kaum zu den „plaques séniles proprement dites“ (DIVRY) zählen. Sie sind aber möglicherweise mit den von SIMCHOWICZ erwähnten Grundgewebsverdichtungen identisch.

Wir sind allerdings der Meinung, daß es sich hierbei um „junge Drusen“ handelt, bei denen sich die Grundgewebsverdichtung noch in einem Frühstadium befindet. Die neben diesen „jungen Drusen“ auftretenden „plaques séniles proprement dites“ (DIVRY) stellen ein bereits weiter fortgeschrittenes Stadium dar. Die Drusen entstehen also nicht alle zu gleicher Zeit, sondern es kommt zu einem schubweisen Austritt einer Substanz aus den Gefäßen und somit zu immer neuen Niederschlagsbildungen im Grundgewebe. Es ist — sollte unsere Annahme bezüglich der pathogenetischen Bedeutung des Gefäßprozesses und der Mitbeteiligung des Grundgewebes richtig sein, — nicht verwunderlich, daß wir im mikroskopischen Bild Drusen von unterschiedlicher Größe bzw. unterschiedlichem „Alter“ finden.

Wir glauben, daß wir mit unseren bisherigen Untersuchungen die Ansicht von SCHOLZ unterstützen können: die primäre Ursache für die

perivasculäre Drusenentstehung ist das Austreten von Substanzen aus den Hirngefäßen. Erst nach der Präcipitation dieser Substanz kommt es im Grundgewebe durch Apposition zur eigentlichen Drusenbildung.

### Zusammenfassung

1. Es wurde der Versuch unternommen, mit histochemischen Methoden (PAS-R., Acetylierungstest nach McMANUS-CASON, Basophiliebestimmung, Alcianblau-Methode, Diastase- und Perameisensäure-Schiff-Reaktion) eine Darstellung der Drusen zu erzielen.

2. Die Drusen erwiesen sich bei der PAS-R. als stark PAS-positiv. Der Acetylierungstest nach McMANUS-CASON war positiv: fehlende Anfärbung bei Einwirkung von Essigsäureanhydrid-Pyridin, wiederkehrende Anfärbung nach zusätzlicher Einwirkung von 0,1-n-KOH. Die Basophiliebestimmung ergab für das Methylenblau-Bindungsvermögen einen Grenzwert von pH 4,49—4,17. Der Ausfall der Alcianblau-Färbung spricht gegen das Vorkommen saurer Mucopolysaccharide. Die Diastase-Reaktion ergab keinen Anhalt für Glykogen, die Perameisensäure-Schiff-Reaktion fiel negativ aus.

3. Die Wand der offenbar veränderten Gefäße war ebenfalls stark PAS-positiv. Im VAN GIESON-Bild ließ sich eine Gefäßhyalinose (SCHOLZ) feststellen. In den meisten Fällen ließ sich eine Gefäßabhängigkeit der Drusen nachweisen. Im Fall SN 71/55 überwogen in Gefäßnähe feinkörnige Niederschläge, die wir als „junge Drusen“ bezeichnet haben.

4. Unsere Untersuchungsergebnisse bestärkten uns in der Auffassung, daß die primäre Ursache für die Entstehung der Drusen der Austritt einer Substanz aus den Hirngefäßen ist. Der durch diese Substanz ausgeübte „Reiz“ führt sekundär zu einer Verdichtung des Grundgewebes und somit zur eigentlichen Drusenbildung.

### Literatur

- v. BRAUNMÜHL, A.: Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseniler Gewebsveränderungen. Das hysteretische Syndrom als cerebrale Reaktionsform. *Z. Neur.* **142**, 1 (1932). — Die psychischen Störungen des Rückbildungsalters. Anatomischer Teil. Vortr., 5. Jahresvers. d. Ges. dtsch. Neurol. u. Psych., Wiesbaden, 1939; ref. *Zbl. Neur.*, **94**, 339 (1939). — Herdparalyse mit Alzheimerschen Fibrillenveränderungen und Primitivplaques. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **188**, 209—217 (1952). — DRVRY, P.: Sécrétion ou dégénérescence colloïde au niveau de l'hypothalamus. *J. Belg. Neurol.*, No. 11, Nov. 1934. — La pathochimie générale et cellulaire des processus séniles et préséniles. Proc. of the 1st Intern. Congr. Neuropathol., Rom, Sept. 1952, Vol. 2, S. 313ff., Torino: Rosenberg u. Sellier. — EROS, G.: Observations on cerebral arteriosclerosis. *J. of Neuropathol.* **10**, 257 (1951). — GEDIGK, P.: Histochemische Darstellung von Kohlehydraten. *Klin. Wschr.* **1952**, 1057. — GELLERSTEDT, N.: Upsala Läkarefördernings förhandlingar N. F., Bd. XXXVIII, häft 5—6, 1933. — GLICK, D.: Techniques of histo- and cytochemistry. Interscience publishers, N. Y., 1949. — GOMORI, G.: Microscopic histochemistry. The University of Chicago Press, 1953. — HECHST, B.: *Arch. f.*

Psychiatr. **88**, (1929). — HESS, A.: The ground substance of the central nervous system revealed by histochemical staining. J. Comp. Neur., **98**, 69—91 (1953). — JACOB, H.: Beiträge zur Histopathologie präseniler und seniler Gewebsveränderungen des ZNS. II. Über „verkalkte“ senile Drusen (Pseudokalkdrusen). Z. Neur. **172**, 791 (1941). — KRÜCKE, W.: Das ZNS bei generalisierter Paramyloidose. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **185**, 165 (1950). — LISON, L.: Alcian Blue 8G with chlorantine fast red 5B. A technic for selective staining of mucopolysaccharides. Stain Technol., **29**, 131 (1954). — MARINESCO, Encéphale (Paris) **7**, 1 (1912). — Mschr. Psychiatr. **31**, (1912). — McMANUS, J., and J. CASON: Carbohydrate Histochemistry studied by acetylation techniques. J. of Exper. Med. **91**, 651 (1950). — MEYER, K.: Zit. nach PEARSE (siehe dort). — MISSMAHL, H., u. M. HARTWIG: Polarisationsoptische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen den Drusen und Fibrillenveränderungen im Gehirn bei Alzheimer'scher Erkrankung und drusenartige Ablagerungen amyloider Substanz in anderen Organen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 173 (1954). — MOREL, F., and R. WILDI: General and cellular pathochemistry of senile and presenile alterations of the brain. Proc. of the 1st Intern. Congr. Neuropathol., Rom. Sept. 1952, Vol. 2, p. 347, Torino: Rosenberg u. Sellier. — De la capacité des ventricules cérébraux en fonction de l'âge et de la présence de plaques séniles et d'altération d'Alzheimer. Schweiz. Arch. Neur. **72**, 211 (1953). — PEARSE, A. G. E.: Histochemistry, Theoretical and Applied, London: J. & A. Churchill Ltd. 1954. — PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems, Stuttgart: Thieme 1951. — SCHOLZ, W.: Zit. nach JACOB. — Persönliche Mitteilung. — SIMCHOWICZ: NISSL-ALZHEIMERS Arb., IV, 1—3, 1910. — Revue neur. 1, (1924). — STACEY, M.: Zit. nach PEARSE (siehe dort). — STEEDMAN, E.: Zit. nach PEARSE (siehe dort).

Dr. ILSE C. BÜLOW, Bonn, Wilhelmsplatz 7,  
Institut für Neuropathologie der Universität Bonn