

17. Derselbe, Untersuchungen über die Lokalisation der Bakterien, das Verhalten des Knochenmarkes und die Veränderungen der Knochen, insbesondere der Epiphysen bei Infektionskrankheiten. Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Kr. Bd. 69, H. 3, 1911. — 18. Derselbe, Über experimentell erzeugte Gelenkerkrankungen und Deformitäten. Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Kr. Bd. 72, H. 2, 1912. — 19. Kubo, N., Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Infektionskrankheiten. Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Kr. Bd. 72, H. 2, 1912. — 20. Mircoli, La mia teoria infettiva del rachitismo. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 69. — 21. Morpurgo, Über eine infektiöse Form der Osteomalazie bei weißen Ratten. Ziegl. Beitr. Bd. 23, H. 3, 1900. — 22. Derselbe, Über eine infektiöse Form der Knochenbrüchigkeit bei weißen Ratten. Verh. d. D. Path. Ges., 3. Tagung. — 23. Derselbe, Durch Infektion hervorgerufene malazische und rachitische Skelettveränderungen an jungen weißen Ratten. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 13, Nr. 4, 1902. — 24. Derselbe, Beobachtungen an Serienschritten von osteomalazischen und rachitischen Knochen. Verh. d. D. Path. Ges., 13. Tagung, 1909. — 25. Ribbert, Krankheit, D. med. Wschr. 1910, Nr. 40. — 26. Derselbe, Beitrag zur Rachitis. D. med. Wschr. Nr. 1, 1913. — 27. Seemann, Zur Pathogenese und Ätiologie der Rachitis. Virch. Arch. Bd. 77. — 28. Stoeltzner, Korreferat über Rachitis und Osteomalazie. Verh. d. D. Path. Ges., 13. Tagung. — 29. Schmidt, M. B., Allg. Path. u. path. Anat. d. Knochen. Lubarsch-Ostertag 1897, 1899. — 30. Derselbe, Referat über Rachitis und Osteomalazie. Verh. d. D. Path. Ges., 13. Tagung. — 31. Schmorl, Über die Knorpelverkalkung bei beginnender und heilender Rachitis. Verh. d. D. Path. Ges., 9. Tagung, Meran 1905. — 32. Derselbe, Über die Beziehung der Knorpelmarkkanäle etc. Verh. d. D. Path. Ges., 13. Tagung. — 33. Virchow, Das normale Knochenwachstum und die rachitische Störung desselben. Virch. Arch. Bd. 5. — 34. Weichselbaum, Über die Veränderungen der Zähne bei Rachitis weißer Ratten. Verh. d. D. Path. Ges., 13. Tagung. — 35. Zander, Zur Lehre von der Ätiologie, Pathogenese und Therapie der Rachitis. Virch. Arch. Bd. 83. — 36. Zybelle, Die Entwicklung der Rachitisfrage im letzten Jahrzehnt. Beihefte z. Med. Klin. H. 12, 1910.

XXIV.

Zur Histopathologie der infantilen Form der familiär-amaurotischen Idiotie (Typus: Tay-Sachs-Schaffer).

(Aus dem hirnhistologischen Institute der Universität Budapest. Interakademisches Hirninstitut.)

Von

Dr. Ernst Frey,

Ordinarius der psychiatrischen Abteilung des hauptstädtischen Armenhauses.

Die grundlegenden Arbeiten von Sachs bzw. von Schaffer haben sowohl die Klinik als auch die Histopathologie der familiär-amaurotischen Idiotie in jeder Hinsicht geklärt. Es wäre daher die Veröffentlichung der zytopathologischen Befunde eines typischen Falles von keinem großen Interesse, wenn auch nicht ganz zwecklos. Trotzdem glaube ich, wird die nachstehende Publikation aus dem Grunde nicht belanglos sein, weil in dieser Arbeit die bisher nur von Sachs gewürdigten zellulären Veränderungen im Kleinhirn sowie jene der Spinalganglien geschildert werden. Die Besprechung des klinischen Teiles als auch der myelogenetischen Verhältnisse möchte ich mir einer späteren Abhandlung vorbehalten. Die Publikation der Befunde dieses Falles geschieht daher von rein histologischem Standpunkte.

Das Hirn und Rückenmark habe ich mittels der Nisslschen und Bielschowskyschen, Spinalganglien und Kleinhirn aber nur mittels der Biel-

s c h o w s k y'schen Methode untersucht. Ich will nur noch bemerken, daß sowohl am Hirn als auch am Rückenmarke keine makroskopischen Veränderungen zu finden waren.

A. Nissl'sche Methode. In den mittels dieser Methode behandelten Präparaten der Großhirnrinde (Gyrus centralis anterior) ist schon bei kleiner Vergrößerung auffällig, daß alle Zellen der verschiedenen Schichten stark gebläht sind, daß die Konturen der Zellen nicht die gewohnte Form haben; sie sind entweder ganz rund oder ballonförmig geworden. In der Schichtung der Zellen ist kein Ausfall wahrzunehmen. Schon bei dieser Vergrößerung kann die schwache Färbung aller Zellen, hauptsächlich aber der Zellen der Pyramidenschicht, festgestellt werden. Der Kern dieser Zellen ist zumeist verlagert und besonders häufig in den Spitzenfortsatz hineingedrängt.

Bei starker Vergrößerung kann sowohl an den Pyramidenzellen als auch an den Zellen der übrigen Schichten nur die ballonförmige Kontur gesehen werden; es ist kaum eine Zelle mit der Form eines Dreiecks zu finden. Aber nicht nur der Zelleib zeigt eine Blähung, sondern auch die Fortsätze; hauptsächlich der basale Fortsatz scheint stark geschwollen zu sein. Dieser Fortsatz geht meist von der Mitte der Basis ab; entweder geht der Zellkörper direkt ohne scharfe Abgrenzung in den Fortsatz über, oder der Fortsatz ist bei seiner Abgangsstelle noch normal und erweitert sich erst distal. Zumeist sind die Zellkonturen sehr blaß, doch sind die Zellgrenzen noch genügend erhalten. Vereinzelt sind Reste von zugrunde gegangenen Zellen zu finden. Wie ich schon erwähnt habe, ist die schwache Tinktion des Zelleibes sehr auffallend. Die Fortsätze zeigen eine stärkere Färbung, nur in seltenen Fällen scheint der Fortsatz weniger intensiv gefärbt zu sein als der Zelleib. Auffallend ist die sich intensiv färbende Schicht um den Kern herum. Bei dieser Vergrößerung scheinen die Zelleiber mit einem feinkörnigen Inhalt ausgefüllt zu sein. Die Immersionsanalyse zeigt, daß diese feine Körnung größtenteils retikulär ist. Die Knotenpunkte des Retikulums sind öfters durch die Einlagerung stärker tingierter Körnchen markiert. In vielen Zellen ist diese retikuläre Struktur noch angedeutet; überwiegend ist der ganze Inhalt fein staubförmig. Manchmal gelingt es, die retikuläre Struktur auch in den Fortsätzen festzustellen. Ab und zu sind in den Zellen Vakuolen zu bemerken. Nur sehr selten sind Zellen mit normalen Tinktionsverhältnissen zu finden, aber auch diese Zellen sind stark gebläht. Ganz sklerotisierte Zellen ohne jedwelche Struktur sind häufig zu sehen.

Die Zellkerne zeigen insofern Veränderungen, als sie exzentrisch verlagert sind; gewöhnlich sind sie an der Grenze des Zelleibes und des apikalen Fortsatzes zu finden, wo sie nicht selten ganz in diesen hineingedrängt sind. Die Konturen der Kerne sind schön oval, ohne größere Veränderungen. Die Tinktion des Kernes und der Tigroidsubstanz, welche den Kern in Kranzform umgibt, ist sehr kräftig. Nur sehr selten sind Zeichen des Zugrundegehens des Kernes festzustellen. Die Befunde dieser Rindenpartie sind mit denen der übrigen Hirnpartien identisch.

Nissl-Bilder des Rückenmarkes zeigen dieselben Verhältnisse als die des Hirnes, nur sind die zellulären Veränderungen noch eklatanter. Die Zellen der Vorderhörner sind enorm vergrößert und weisen konvexe Konturen auf. Die Zellen sind zumeist ballonförmig, abgerundet, und nur selten ist eine Zelle von normaler Form zu sehen. Die Zellgrenzen sind zwar nicht stark markiert, doch noch immer vorhanden. Schon bei kleiner Vergrößerung ist die schwache Tinktion des Zelleibes festzustellen, und nur um den Kern herum, der exzentrisch gelegen ist, ist eine sich stark färbende Substanz vorhanden. Bei starker Vergrößerung scheint der Zelleib von einem feinkörnigen Inhalt ausgefüllt. Die Immersionsanalyse löst die homogene, intensiv gefärbte, perinukleäre Substanz in eine retikuläre Struktur auf, deren Maschen sehr eng sind. Dieses Retikulum ist nicht nur im ganzen Zelleibe, sondern auch in den geblähten Dendriten sichtbar. Die Maschen dieses Retikulums vergrößern sich immer mehr und mehr gegen die Peripherie, am Rande des Zelleibes sind die Maschen am weitesten. Die Bälkchen des Retikulums sind sehr fein. An den Knotenpunkten dieser Maschen ist eine sich stärker färbende Substanz sichtbar. In den Dendriten ist noch häufig ein färberisch nicht verändertes Tigroid zu finden. In sehr vielen Zellen

sind Vakuolen sichtbar; in manchen sogar 2 bis 3 kleinere oder größere. Ganz zugrunde gegangene Zellen, die dann gar keine Struktur mehr haben, sind auch nicht selten.

Auf Grund der Nissl-Bilder will ich auch darauf hinweisen, daß diese keinen staubartigen Zerfall zeigen, sondern es läßt sich, übereinstimmend mit Schaffers Befunde, nur ein fortschreitender Schwund der chromophilen Substanz feststellen; ist dieser zum größten Teil beendet, so kommt das nackte spongioplasmatische Gerüst des Zellkörpers zu Gesicht.

B. Fibrillenbilder. Die Zellen des Rückenmarkes, welche mittels der Biel-schowsky'schen Methode behandelt wurden, geben folgende Bilder. Die Zellen des Vorderhorns sind enorm vergrößert, haben konvexe Konturen. Die Dendritenfibrillen verschmelzen mit dem endozellulären Netz; diese Verschmelzung kann nicht nur an der Grenze der Dendriten und Zellkörper ohne Zweifel festgestellt werden, sondern es ist ganz genau zu beobachten, wie sich die feinen endozellulären Fibrillen, welche den Zellkörper begrenzen, verbinden. Das endozelluläre Netz ist breitmaschig, und nur um den Kern herum verengen sich diese Maschen. Die Bälkchen des endozellulären Netzes sind sehr fein. Dieses endozelluläre Netz füllt aber nicht den ganzen Zellkörper aus, sondern gegen die Mitte des Zellkörpers beginnen sich einige Bälkchen des endozellulären Netzes loszulösen, zerfallen, und an der Stelle des Netzes ist eine grob- oder feinkörnige Detritusmasse zu finden. Am Rande des Zellkörpers ist das aus Fibrillen gebildete epizelluläre Netz zu sehen, welches im Verhältnisse zum endozellulären Netz aus viel derberen Bälkchen besteht. Die Dendriten sind auch verändert, sie sind entweder in toto erweitert oder erleiden nur stellenweise Blähungen, in welchem Falle ein Dendrit auch an vier bis fünf Stellen diese Blähung aufweist und die Form eines Rosenkranzes annimmt. In manchen Dendriten können die parallel verlaufenden Fibrillen durch feine anastomotische Fäden miteinander verbunden sein, hingegen aber zeigen die geblähten Stellen der Dendriten immer retikuläre Struktur. Der Achsenzyylinder dieser Zellen erscheint als glatter, im Kaliber unveränderter Strang, der vom Schwellungsprozeß vollständig unberührt bleibt.

Die Rindenzellen zeigen genau dasselbe Verhalten wie die Spinalzellen, daher ist eine spezielle Schilderung überflüssig.

Auch Abbildungen der geschwellten Zellen des Rückenmarkes und der Hirnrinde fand ich für überflüssig, da sie aus den Figuren der Schafferschen Arbeit genügend bekannt sind. Meine Befunde entsprechen vollkommen denen von Schaffer, und zwar in einem solchen Maße, daß die Zellen meines Falles eine reine Kopie der Zellen der Schafferschen Fälle sind.

Die Fibrillenbilder des Kleinhirnes sind in jeder Hinsicht sehr instruktiv; sie geben nicht nur Aufschlüsse über die Verzweigung der Dendriten der Purkinje'schen Zellen bis in die feinsten Details, sondern sie zeigen sehr schön den fibrillären Bau dieser Zellen. Vor allem ist auch an den Purkinje'schen Zellen der stark vergrößerte Zellkörper auffallend, welcher ovallänglich oder ballonförmig ist. Der Zellkern ist gewöhnlich exzentrisch am basalen Pole der Zelle zu finden; nicht selten ist er auch gegen die Grenze der Dendriten gedrängt. Um den Kern herum ist ein dichtes Fibrillennetzwerk vorhanden, mit tiefschwarz tingierten Fibrillen, hingegen im übrigen, also im geblähten Abschnitte, ist ein viel helleres, schwächer gefärbtes Netzwerk mit sehr weiten Maschen zu bemerken, wodurch dieser Teil der Zelle als wesentlich heller hervortritt. An den tangential abgehackten Zellen ist es deutlich wahrzunehmen, daß die Außenfibrillen sehr gut erhalten und stark imprägniert sind. Auffallend ist der Umstand, daß im Vergleiche mit einem normalen Präparate bei der Sachs-Schafferschen Idiotie die Purkinje'schen Zellen die charakteristischen Körbe entbehren. Die Verzweigung der Dendriten der Purkinje'schen Zellen weist jene oft nur lokale enorme ballonförmige Blähung auf, als die basalen Dendriten

der Großhirnrindenzellen. In dieser Beziehung stimmen meine Präparate mit der Schilderung von Sachs ganz überein.

Die Fibrillen des Zelleibes können auch in die Dendritenfortsätze verfolgt werden. An solchen Ästen, die keine Auftreibung oder Blähung erleiden, nehmen die Fibrillen einen parallelen Verlauf, ohne ihre Individualität zu verlieren. In den geblähten Dendritenabschnitten werden die Fibrillen auseinandergetrieben und an den Rand gedrückt. Das Innere dieser geblähten Dendritenabschnitte zeigt entweder ein aschgrau gefärbtes, breitleiniges Retikulum oder enthält eine feinkörnige Detritusmasse, welche aus dem Zerfall des endodendritischen Maschenwerkes her stammt. Vor und nach den Auftreibungen zeigen die Dendriten normal fibrilläre Struktur. Die feinen Endverzweigungen der Dendritenäste zeigen auch eine fibrilläre Struktur. Der Achsenzylinder der Purkinjeschen Zellen geht gewöhnlich vom basalen Pole des Zelleibes ab, als tiefschwarz imprägnierter Streifen, ohne sein Kaliber zu ändern. Doch gibt es aber, nicht selten, auch solche Purkinjesche Zellen, deren Achsenzylinder während seines Verlaufes kleine, spindelförmige Auftreibungen bemerken läßt. An diesen Stellen ist bei Immersionsanalyse mit Sicherheit festzustellen, daß die Fibrillen auseinandergedrängt werden, um dann wieder in einem kompakten Bündel weiter zu verlaufen. Auffallend ist die spärliche Anzahl der tangentialen Fasern der Rindenpartie des Kleinhirns. Die granuläre Schicht zeigt keine wesentliche Veränderung. Die genaue histologische Analyse der Fibrillenbilder des Kleinhirns erfolgt in einer später erscheinenden Arbeit Schaffers.

An den Schnitten der Spinalganglien, welche mit der Bielschowsky'schen Methode behandelt wurden, sind kaum einige solche Zellen zu finden, welche als normale betrachtet werden können. Fast alle Zellen, welche eine runde Form haben, haben sich von der Kapsel zurückgezogen. Der Raum, welcher daher zwischen Kapsel und Zellen entsteht, ist von einer größeren oder geringeren Anzahl der sogenannten Satelliten ausgefüllt. Doch gibt es eine nicht unbeträchtliche Anzahl solcher Zellen, wo dieser Raum noch ganz leer ist. Der Zelleib ist gewöhnlich rund, kann aber auch oval sein, ist im Verhältnis zu den ähnlichen Zellen eines normalen Spinalganglions stark vergrößert. Der Kern der Zelle ist im Zentrum gelegen, kann aber sehr häufig exzentrisch gefunden werden. Das Innere der Zelle zeigt eine retikuläre Struktur, das Retikulum ist breitleinig. Die Maschen dieses Retikulums werden um den Kern herum viel enger. Liegt der Achsenzylinder der Zellen in derselben Schnittebene, so kann beobachtet werden, daß er in der Gestalt eines breiten Bandes mit deutlicher fibrillärer Parallelstreifung entspringt, und bevor er die Kapsel der Zelle verläßt, bildet er sehr verschiedene Schlingentouren. Mit der Reduktion und Auftreten der Satelliten beginnt eine Nekrobiose der Zellen des Spinalganglions, welche so vorgeschrittene Stadien aufweisen kann, daß vom Zellkörper nur ein strukturloses Knötchen zurückgeblieben ist. Die Nageotteschen Restknötchen sind in den Spinalganglien der familiär-amaurotischen Idioten in sehr großer Anzahl vorhanden. Das Innere des Zelleibes zeigt deutlich retikuläre Struktur. In dem Maße, als sich die Ganglienzelle reduziert, wird die Anzahl der sogenannten Satelliten immer größer, sogar die ganze Zelle scheint von diesen Zellen ganz übersät zu sein. Sehr auffallend ist an diesen Zellen das Auftreten von einem feinfaserigen Knäuel, welches als dichtes Geflecht die ganze Ganglienzelle umgibt, ohne aber mit ihr in engere Beziehung zu treten. Dieses feinfaserige Knäuel, welches mit dem Knäuel von Dogiel identisch ist, ist durch die Satelliten von dem Zellkörper abgegrenzt. Gewöhnlich läßt dieses feinfaserige, dichte Geflecht keinen Einblick ins Innere des Zelleibes der Ganglienzelle, nur wenn es gelingt, ein dekaptiertes Restknötchen ins Gesichtsfeld zu bringen, kann beobachtet werden, daß im Innern noch ein Teil des Zellkörpers als eine breitleinige, retikuläre Substanz vorhanden ist. Die feinen Fäserchen zeigen häufig spindelförmige Anschwellungen. Die meisten Restknötchen zeigen die eben geschilderten Formen, doch gibt es, jedoch viel seltener, auch solche Zellformen, welche einen mehr fortgeschrittenen Grad der Nekrobiose zeigen, als bei der ersten Form. Hier ist der Zelleib stark reduziert, zeigt wohl noch stellenweise retikuläre Struktur, doch erscheint der Zelleib überwiegend feinkörnig oder ganz strukturlos. Jedoch ist dieses Restknötchen dadurch charakterisiert,

daß intrazellulär breitfaserige Fragmente wahrzunehmen sind, welche regellos im Innern des Zellkörpers verlaufen. Diese breitfaserigen Fragmente scheinen die Bruchteile des Achsenzylinders der zugrunde gegangenen Zelle zu sein.

Aus der Schilderung der einzelnen Zellveränderungen des ganzen Zentralnervensystems ist die Tatsache festzustellen, daß auch in diesem Falle, wie in allen Schafferschen Fällen, alle Zellen der familiär-amaurotischen Idiotie (infantile Form) eine Blähung oder Schwellung als auch eine Dekomponierung des endozellulären Netzes erleiden, welche Blähung nicht nur den Zellkörper, sondern auch die Fortsätze betrifft. Der Achsenzylinder bleibt meistens unverändert.

Sehr charakteristisch für diese Krankheit ist das Verhalten der Purkinjeschen Zellen im Kleinhirn. Bei diesen Zellen betrifft die Blähung außer dem Zellkörper noch die Dendriten, in der Form von enormen, ballonförmigen Schwellungen, wodurch die Purkinjeschen Zellen eine monströse Gestalt annehmen können. Bei diesen Zellen kann öfters eine Blähung auch am Achsenzylinder bemerkt werden.

Die Spinalganglien zeigen außer der Blähung der Ganglienzellen keine solchen Veränderungen, welche für die familiär-amaurotischen Idiotie spezifisch charakteristisch wäre, denn die Proliferation der Satelliten kommt bei allen krankhaften Veränderungen der Spinalganglienzellen vor.

Für die Überlassung des Falles und für die bei der Aufarbeitung dieses Falles mir gewährten Ratschläge drücke ich Herrn Prof. Schaffer meinen ergebensten Dank aus.

XXV.

Ein Fall von Alkaptonurie bei einem Tuberkulösen.

Von

Privatdozenten Dr. Franz v. Gebhardt,

Primararzt der Abteilung für Lungenkranke im hauptstädtischen St. Johann-Spitale zu Budapest.

Bei Harnuntersuchungen von Tuberkulösen sehen wir, daß ihr Urin öfters vom Normalen abweichende Eigenschaften zeigt. So ist es uns bekannt, daß unter normalen Verhältnissen nur in sehr geringer Menge Phenol und Kresol im Harne zu finden ist, während bei mit eitrigem Zerfall oder Darmgärung einhergehenden Prozessen, so z. B. bei Darmtuberkulose, Lungengangrän usw., größere Mengen von Kresol und Phenol im Harne auftreten.