

Über das morphologische Verhalten des zentralen Nervensystems bei der systematischen Heredodegeneration.

Von

Karl Schaffer, Budapest.

(Eingegangen am 15. September 1922.)

Aus der Schar der organischen Hirn-Rückenmarkskrankheiten ragt eine Gruppe hervor, die in ihren Einzelvertretern symptomatologisch wohl recht verschieden ist, jedoch in ihrer Gesamtheit durch gemeinsame biologische Merkmale hervorsticht und durch diese ein eigenes Gepräge erhält; solche Kennzeichen sind die Heredität, Familiarität, Konsanguinität und Rassendisposition. Dieser Gruppe gab *Jendrassik* den Namen der heredodegenerativen Krankheiten, innerhalb derselben man eine in anatomischer Beziehung recht interessante Sondergruppe, jene der *systematischen* heredofamiliären Krankheiten unterscheiden kann. Es sind dies Formen, für welche auf Grund der klinischen Erscheinung die Affektion gewisser Abschnitte bzw. Neuronensysteme des zentralen Nervensystems anzunehmen ist; diese Typen erregten in letzterer Zeit das Interesse der histologisch tätigen Neurologen in besonderem Maße und führten somit vermöge der histopathologischen Analyse zu einer allgemeinen Charakteristik der fraglichen Krankheiten.

Die recht verschiedenen Typen klassifizierte *E. Bing* wie folgt:

1. *Formen mit vorwiegend motorischen Ausfallserscheinungen*, die also spastisch-paretischer, schlaff-paralytischer und amyotrophischer bzw. dystrophischer Natur sind; hierher gehören die familiäre spastische Spinalparalyse, die nuclearen Amyotrophien (progressive bulbo-spinale Muskelatrophien), endlich die diversen Formen der Dystrophia muscularum. Anatomisch sind diese Formen an das zentrale bzw. periphere motorische Neuron gebunden.

2. *Formen mit vorwiegend sensiblen Ausfallserscheinungen*, deren Vertreter die spinale Heredoataxie oder *Friedreich*sche Krankheit und die cerebellare Heredoataxie oder *Mariesche* Krankheit sind; anatomisch kommt erstere in der Affektion des sensiblen Proto- und Deuteronuron des Rückenmarks, d. h. in der Degeneration der Hinterstränge und der *Flechsig*schen Kleinhirnstrangbahn, letztere in der Affektion des Kleinhirns zum Ausdruck.

3. *Formen mit vorwiegend psychischen Ausfallserscheinungen*, die sich auf die sog. familiäre Idiotie im weitesten Sinne beziehen; anato-

misch bedeuten diese die tiefgreifende Degeneration des Vorderhirns, in erster Linie der Großhirnrinde.

4. *Dyskinetische Formen*, wohin *Bing* die myotonischen, myoklonischen, choreatischen, tremorartigen und sonstigen Bewegungsstörungen zählt. Diese Gruppe der heredofamiliären Krankheiten ist bislang relativ am wenigsten erforscht, doch steht sie vermöge ihrer striären Natur momentan im Vordergrund des klinisch-anatomischen Interesses.

Das anatomisch-pathologische Substrat obiger Erkrankungen wollen wir in den nachfolgenden Erörterungen einer *allgemeinen Analyse* unterwerfen, d. h. wir suchen jene gröbere und feinere Morphologie, die für die systematischen heredofamiliären Krankheiten charakteristisch sein dürfte. Denn ebenso, wie diese Krankheitstypen vermöge der Heredität, Familiarität, Konsanguinität und Rassendisposition klinisch spezifisch charakterisiert erscheinen, wodurch sie sich als *endogene* Typen von den *exogenen* scharf unterscheiden, besteht auch in *anatomischer* Richtung die berechtigte Erwartung, daß eine eigenartige Charakteristik für dieselben gefunden werden darf.

Bevor wir uns aber in eine derartige Analyse einließen, wären gewisse Strukturprinzipien des zentralen Nervensystems summarisch anzuführen, denn nur mit Rücksicht auf letztere sind die heredofamiliären Krankheiten morphologisch verständlich.

Das erste, dem zentralen Nervensystem eigene Strukturprinzip bekundet sich im histologischen Bau, und zwar im Sinne einer *räumlichen Trennung der Konstitutionselemente gemäß deren Keimblattnatur*. Die ekto- und mesodermalen Elemente stehen im Aufbau des zentralen Nervensystems einander als *artfremde* Elemente gegenüber, welcher Umstand sich darin zu äußern scheint, daß die genannten zweierlei Elemente sich keineswegs vermischen, sondern voneinander getrennt bleiben. Diese gegenseitige Absonderung besorgt die strukturolose gliöse Grenzmembran *Helds*. Bekanntlich betrachtete *Nißl* diese Membran als eine biologische Grenzscheide, und wenngleich diese dazu nicht genügt, exogene, durch das Gefäßsystem vermittelte Noxen auf dieses, also auf die mesodermalen Elemente zu beschränken, so scheint umgekehrt unter pathologischen Verhältnissen die Beschränkung der Affektion auf die ektodermalen Elemente stattfinden zu können. *Es gibt also eine Erkrankungsform, gemäß welcher ausschließlich die neuronalen und neuroglösen Elemente als förmlich elektiv ergriffen sind*, indem allein diese fortschreitend degenerieren. In diesem Fall überschreitet die Erkrankung die gliöse Grenzmembran nicht, denn die mesodermalen Gefäße und Häute des zentralen Nervensystems bleiben vom Prozeß ganz unberührt. Eine solche rein auf ektodermale Elemente sich beschränkende Degeneration beruht auf deren entwicklungsgeschichtlich bedingten Schwäche, die sich in gewisser mangelhafter Ausbildung der

neuronalen wie neurogliösen Elemente kundgibt; diese angeborne Schwäche bildet den Ausgangspunkt bzw. Grund zur fortschreitenden Degeneration von solchen als labil veranlagt zu betrachtenden Elementen. Aus dieser Sachlage ergibt sich, daß die elektive ektodermale Degeneration eine solche Form der zentralen Veränderung darstellt, die nicht durch eine von außen einwirkende Schädlichkeit (Gift, Infektion usw.) verursacht wird, denn man sieht diese auf Grund einer, dem ektodermalen Gewebe angeborenen schwächeren Lebenskraft — *Abiotrophia*, *Gowers* — infolge einer anhaftenden Protoplasmaschwäche entstehen, woraus der unaufhaltsame Untergang des ektodermalen Gewebes in der Form einer *Wahlaffektion* sich ergibt. Diese Erkrankungsform des zentralen Nervensystems nennen wir die *endogene Form*, denn sie entwickelt sich aus inneren Gründen. Dieser steht die *exogene Form* gegenüber; letztere wird immer durch von außen einwirkende Schädlichkeiten verursacht, die zumeist entlang der Blut- und Lymphbahnen ihren Weg zum zentralen Nervensystem finden. In diesem Fall kommt es zur Erkrankung der ekto- wie der mesodermalen Elemente, somit handelt es sich um eine *wahllose Erkrankung*. In der Entstehung letzterer spielen toxische, infektiöse, traumatische oder neoplastische Schädlichkeiten eine Rolle; die Genese der Wahlerkrankung oder endogenen Form, wohin eben die heredofamiliären Krankheiten gehören, ist noch strittig. So gibt es eine Auffassung, wonach ausschließlich erbliche Faktoren, die das Ergebnis der Variation der vererbaren Eigenschaften der Erzeuger sind, von Bedeutung wären (*v. Monakow* und dessen Schule); im Gegensatz hierzu behauptet eine andere Meinung, daß jede krankhafte Vererbung in letzter Linie der Ausfluß einer äußeren Schädlichkeit ist, welche in den meisten Fällen durch Alkohol oder Syphilis gegeben ist. Die toxischen und infektiösen Noxen entfalten eine degenerative Wirkung auf das Keimplasma; aus der exogenen Schädigung der Vorfahren entsteht ein krankhaftes Keimplasma, das zu einem angeboren hinfälligen Nervensystem führt. Auf Grund letzterer Auffassung erscheinen die endogenen Krankheiten in letzter Instanz doch exogen (*Higier*). Bekannt man sich zur ersten oder letzten Meinung, so besteht immerhin die Tatsache, daß die endogene Erkrankung hinsichtlich ihres histologischen Bildes von der exogenen *wesentlich* absticht, indem letztere eine *gemischte Keimblatterkrankung* (ekto- und mesodermal), während erstere eine *reine Keimblatterkrankung* (allein ektodermal) bedeutet.

Das zweite dem zentralen Nervensystem eigene Strukturprinzip äußert sich im *Segmentbau*, worunter wir die bekannte Gliederung des embryonalen Nervensystems in Pro-, Meso- und Rhombencephalon sowie Medulla spinalis verstehen. *Der segmentäre Bau des zentralen Nervensystems hat unter pathologischen Verhältnissen die Bedeutung, daß*

es Erkrankungen gibt, die sich auf ein gegebenes Embryonalsegment beschränken, so z. B. auf das Rhombencephalon, in welchem Fall die Kleinheit des Rautenhirns auffallend ist, woraus auf eine gewisse Unterentwicklung (Hypogenese) dieses Segments zu schließen ist; letzterer Umstand weist auf einen *angeborenen* abnormen Zustand des Rhombencephalon, welchem sich früher oder später eine daselbst ablaufende Degeneration anschließt.

Das dritte, dem zentralen Nervensystem ureigenste Strukturprinzip besteht in dem *systematischen Bau*. Dieser bedeutet so viel, daß die sog. langen Neuronen das zentrale Nervensystem im Sinne einer doppelseitigen Symmetrie aufbauen, wobei sie wohlcharakterisierte Neuronkomplexe sog. *Systeme* bilden. Diese Systeme können in zweifacher Art erkranken. Entweder auf exogene, zumeist vasculäre Schädlichkeit, wo dann die sich entwickelnde Degeneration des Systems fast immer *einseitig* ist; ereignet sich *höchst selten* eine doppelseitige Affektion, so erscheint diese in den beiderseitigen Systemen ungleich stark. Da auf exogener Grundlage die bilaterale Läsion eines Systems niemals gleichzeitig erfolgt, gibt es somit auf der einen Seite eine ältere, auf der anderen Seite eine jüngere Systemdegeneration. Oder aber erkrankt ein System auf endogener Grundlage, in welchem Fall die Degeneration des betreffenden Systems *immer gleichintensiv auf beiden Seiten* erscheint, und da ist die Systemerkrankung gleichzeitig *systematisch*. Um es zu wiederholen: Die exogene Noxe ruft durch zufällige, daher einseitige Lokalisation eine einseitige Systemdegeneration als Zufallsaffektion hervor, hingegen erscheint auf endogener Grundlage die Systemerkrankung bilateral gleichstark, stellt daher eine *systematische* Affektion eines oder mehrerer Systeme dar, die daher als eine Wesens- oder Wahlaffektion zu betrachten ist. Systematische Erkrankungen sind daher immer endogener Natur; es handelt sich um eine angeborene Schwäche eines Systems, die zu bilateraler Degeneration führt. Systematische und Systemerkrankung sind nicht zu verwechseln: Eine systematische Affektion ist zugleich eine Systemaffektion, hingegen ist letztere keine systematische.

Wenden wir uns nun den histopathologischen Kennzeichen der heredofamiliären Krankheiten zu, und trachten wir mit Bezugnahme auf die oben angeführten Strukturprinzipien, d. h. auf die räumliche Absonderung der Bauelemente gemäß der Keimblattnatur, auf den Segment- und Systembau einer allgemeinen histopathologischen Bestimmung nahezukommen.

Überblickt man die gröbere und feinere Anatomie der vererbaren und familiär auftretenden organischen Hirn-Rückenmarkskrankheiten, so ist es ziemlich leicht bemerkbar, daß dieselbe durch entwicklungs geschichtliche Momente beherrscht wird, namentlich zeichnen sich diese

Krankheiten durch drei bestimmende Faktoren embryologischen Charakters aus.

1. Vor allem ist bereits makroskopisch auffallend, daß *die Affektion sich auf gewisse, entwicklungsgeschichtlich bestimmte Segmente der cerebrospinalen Achse ausbreitet*, indem bald das Rückenmark, bald das Rautenhirn, bald das Vorderhirn die Stätte der Veränderung ist; hinzuzufügen wäre aber, daß auch eine Kombination solcher Segmente stattfinden kann, entweder so, daß sich von den genannten drei Segmenten irgendwie zwei zusammenfinden, oder so, daß alle Segmente betroffen sind. Auf Grund dieses Verhaltens ist es klar, daß die systematischen hereditären Nervenkrankheiten hinsichtlich ihrer Ausbreitung den Typus der embryonalen Segmentierung befolgen; dieses Moment nennen wir das *morphogenetische*, welches auch als *Segmentwahl* zu bezeichnen wäre. Beispiele: a) *Rein segmentär* ist eine Dystrophie oder eine spinale Heredoataxie; b) *kombiniert-segmentär* ist die Krankheit, wenn sich zu einer spinalen Heredoataxie eine cerebellare gesellt; c) *ubiquitär, all-segmentär* ist die infantil-familiäre Idiotie (*Tay-Sachs*), da sämtliche Segmente fast gleichstark, jedenfalls gleichartig erkrankt sind.

2. Ein weiteres bemerkenswertes Moment besteht darin, daß *innerhalb des ergriffenen Segments gewisse Fasersysteme* bzw. Zentren *betroffen werden*, die sich zumeist, jedoch nicht ausschließlich dadurch auszeichnen, daß sie *in der phylo-ontogenetischen Reihenfolge die jüngsten Bahnen bzw. Zentren darstellen*. So erweist sich z. B. im Fall von cerebellarer Heredoataxie das phylogenetisch jüngere Neocerebellum als die Hauptstätte der heredodegenerativen Veränderungen, hingegen das Palaeocerebellum (*Flocke* und *Wurm*) entweder als intakt oder viel weniger erkrankt; dies ein Beispiel für die phylogenetische Sukzession. So sieht man ferner bei den verschiedenen Idiotien im Vorderhirn die spätmarkreifen Assoziationsgebiete (frontales, temporo-occipitales Zentrum) samt zugehörigen Markmassen hochgradig degeneriert bzw. in der Markentwicklung gehemmt, während die frühmarkreifen motorisch-sensoriellen Zentren und Projektionen fast unberührt erscheinen; dies ein Beispiel für die ontogenetische Sukzession. *Monakow*, *Brun* betrachten die spättausreifenden Bestandteile als labilere und zur Degeneration mehr veranlagte; in diesem phylo-ontogenetischen Moment kommt das *Systemgenetische* der Heredodegeneration zum Ausdruck. — Doch wäre hier darauf zu verweisen, daß die systematische Affektion nicht immer eine ontophylogenetisch gefärbte sein muß, denn es kann vorkommen, daß ontogenetisch *ältere* Systeme degenerieren, während jüngere unberührt bleiben. So sieht man z. B. bei der spätinfantilen Form der familiär-amaurotischen Idiotie den frühmarkreifen Bindearm degeneriert, während die spätmarkreife Pyramide normal markreif erscheint. In diesem Fall trifft man noch andere Systeme degeneriert

an, die sich durch ihre anatomisch-funktionelle Zusammengehörigkeit auszeichnen. So sah *Bielschowsky* außer dem Bindearm bzw. gezähnten Kern noch die olivocerebellare Bahn bzw. die untere Olive, dann den Dachkern und die cerebellotegmentale Faserung degeneriert. So sah ferner *Schaffer* bei cerebellarer Heredodegeneration nebst der Degeneration des Dachkerns und gezähnten Kerns die Atrophie der ponto-bulären sensiblen Protoneuronen (des absteigenden Trigeminus, Vestibularis, Vagus), die alle mit dem Kleinhirn Verbindung haben. Es handelt sich somit um die Degeneration von Systemen, für die gemeinschaftlich deren *paracerebellare* Natur ist; es sind dies anatomisch-funktionell, also organisch zusammengehörige Systeme, die in Gesamtheit einen affizierten Systemkomplex darstellen. — Eine eigene Form der Systematik äußert sich in der Erkrankung bestimmter Rindenschichten; so sieht man z. B. bei spastischer Heredodegeneration in der vorderen Zentralwindung die Lamina ganglionaris infolge einfachen Zellschwunds rarefiziert, die Lamina pyramidalis und multiformis im Sinne der *Alzheimerschen* Fibrillendegeneration verändert. Hieraus erhellt die Tatsache, daß die Erkrankung sich gemäß gewisser Schichten geltend machen kann, ein Verhalten, welches den Namen der *tektonischen Wahl* verdient. Ein besonderes Gepräge dürfte die tektonische Wahl nicht haben, da doch die verschiedenen Rindenschichten nur flächenartig ausgebreitete Systeme bedeuten, für deren Ergriffensein mehr anatomisch-funktionelle als entwicklungsgeschichtliche Umstände maßgebend sein dürften; die tektonische Wahl ist eine Systemwahl.

Aus obigen Beispielen ergibt sich die Tatsache, daß die Systematik in der Anatomie der Heredodegeneration in zwei Formen erscheinen kann: 1. kann es sich um eine *ontophylogenetische*, also *durch die Entwicklung bestimmte Systematik* handeln; 2. erscheint eine *anatomisch-funktionelle Systematik*, deren spezielle Form die tektonische Wahl darstellt. Das systematische Verhalten bei der Heredodegeneration kann man in größter Allgemeinheit als *Systemwahl* bezeichnen. — Kennzeichnend für diese Systemerkrankung ist ihre primäre Natur, d. h. das System erscheint ohne exogene Einwirkung, rein endogen, d. h. in seiner Gänze isoliert doppelseitig und fortschreitend zu degenerieren, womit eine systematisch veranlagte Neuronenschwäche dargelegt wird.

3. Ausschlaggebend ist schließlich der Umstand, daß *im Verlauf der Heredodegeneration allein die ektodermal-neuronalen und gliösen Elemente als embryologisch scharf definierte Elemente erkranken* nebst völliger Unversehrtheit der mesodermalen Hüllen und Blutgefäße bzw. nur mit sekundären Veränderungen in ihnen, wie Capillarfibrose, Wandverdickungen, „symptomatische Entzündung“ (siehe unten). So mit verlaufen die heredodegenerativen Erkrankungen im Sinne einer ektodermalen Elektivität, welches Moment man als das *histogenetisch*

bezeichnen kann; dies die sog. *Keimblattwahl*. Die ektodermale Ektivität kann auch eine engere sein, indem sie allein die neuronalen Elemente betrifft, wobei die neurogliösen unberührt bleiben bzw. nur eine Ersatztätigkeit (Gliose) entfalten.

Nach obigen Feststellungen ist es klar, daß die *Anatomie der systematischen Heredodegeneration*, weil durch das morpho-, system- und histogenetische Moment oder mit anderen Worten durch die Segment-, System- und Keimblattwahl charakterisiert, eine *entwicklungsgeschichtlichen Gesetzen gehorchende Erkrankung des zentralen Nervensystems* darstellt. Es handelt sich somit um ein *embryologisch gefärbtes Syndrom*, in welchem *pathomorphologische* und *pathohistologische* Entwicklungen zur Geltung gelangen. Erstere verraten sich durch *segmentale Unterentwicklung*, wodurch z. B. ein abnorm kleines Rückenmark oder Kleinhirn bzw. Rautenhirn oder Großhirn zustande kommt; letztere erscheinen als progressive Degeneration, die im unterentwickelten Segment verläuft. Somit ist bei der Heredodegeneration eine fixe *segmentale Hypogenese* gegeben, die den Boden für die fortschreitende Degeneration als eines krankhaften Prozesses darstellt. Das Moment der Hypogenese kann bei Formen von *anatomisch* nur angedeuteter Heredodegeneration verschwommen bzw. fehlend sein; so sieht man z. B. bei der familiären Diplegie oder Paralysis spinalis spastica ein normal entwickeltes Vorderhirn, während bei hereditärer Cerebellarataxie das Rhombencephalon auffallend klein erscheint. Im Fall der fehlenden Hypogenese vertritt letztere die *Dysgenese*, die sich in mikroskopischen Fehlbildungen kundgibt, in Zeichen, welche die gestörten feineren Ausbildungen bedeuten und von welchen sofort berichtet werden soll. *Hypo- und Dysgenese sind somit nur graduell verschiedene Störungen.*

Aus obigem Tatsachenbestand geht also hervor, daß die heredodegenerativen Nervenkrankheiten in ihrem Zustandekommen *entwicklungsgeschichtliche Gesetze* befolgen, und somit bedeutet die Heredodegeneration die *entwicklungsgeschichtlich bedingte krankhafte Veränderung des zentralen Nervensystems*, das in jedem Fall anatomische Zeichen der gestörten Architektonik, der sog. *Dysarchitektonik* darbietet. Solche dysarchitektonische Zeichen kann man unter dem Sammelnamen der *anatomischen Degenerationsstigmen* zusammenfassen, und sie stellen als unabänderliche Abweichungen von der Norm Zeichen eines ab ovo subnormalen Nervensystems dar. Durch die wechselnde Zahl dieser Zeichen wird ein geringerer oder höherer Grad der nervös-krankhaften sog. *neuropathischen Veranlagung* bedingt. Somit stellt das heredodegenerative Nervensystem einen subnormalen Boden dar, dessen diesbezügliche Qualität durch die anatomischen Degenerationsstigmen, die das Resultat der Dysgenese sind, gekennzeichnet wird. Diese Stigmen kommen in zweifacher Form vor, und zwar erstens seitens

der grobmakroskopischen, dann seitens der mikroskopischen Architektonik.

Die *makroskopischen Degenerationsstigmen* bedeuten a) Abweichungen von der für das menschliche Zentralnervensystem als charakteristisch erkannten Oberflächengestaltung, b) fötale Relikte. In der Ausbildung der Oberfläche können sich seitens der Furchung und Gyrifikation tierähnliche Zeichen melden, so die Operculisation des Occipitallappens, dann Furchenvariabilitäten seltener Art in größerer Zahl. Fötale Relikte stellen dar z. B. die klaffende *Sylvius* sche Spalte, dann pathologische Bildungen als Mikro-, Makrogyrie, endlich Hypoplasien besonders seitens des Rückenmarks (Mikromyelie) und des Kleinhirns.

Die *mikroskopischen Degenerationsstigmen* erscheinen a) an den einzelnen Elementen (Nervenzellen, Fasern, Gliazellen), b) an den durch diese gebildeten Formationen.

Die wichtigsten bzw. bekanntesten *elementaren Entartungszeichen* seitens der *Nervenzellen* sind: 1. die *abnorme Form*, d. h. die typische Zellenform wird durch eine atypische ersetzt, indem statt der Pyramidenform der Rindenzellen mehr spindelförmige oder kugelige Formen und dgl. mehr erscheinen, wie dies z. B. bei der genuinen Epilepsie und bei der tuberösen Sklerose zu sehen ist. 2. *Abnorme Lagerung*, indem Nervenzellen an atypischen Stellen besonders in der weißen Substanz vorkommen, dann mit Vorliebe entlang gliöser Septen im Rückenmark, doch kann die atypische Lagerung sich auch im Rindengrau melden, indem die Pyramidenzellen, statt unter sich parallel und zur Oberfläche vertikal zu liegen, eine regelwidrig horizontale oder schiefe Lage einnehmen (bei Mikrogyrie). 3. *Abnorme Struktur*, die sich in *Zweikernigkeit*, dann in regellos ausstrahlenden protoplasmatischen Fortsätzen und dgl. mehr äußern kann. 4. *Abnorme Kleinheit*, so kommen bei der Dystrophie regelwidrig kleine Vorderhornzellen vor. 5. *Abnorme geringe Zahl*, wie z. B. im Vorderhorn bei der Pseudohypertrophie; es erscheinen auf dieser Grundlage die *Kernaplasien*, besonders seitens des Facialis und der Augenmuskelkerne, wodurch die sog. angeborenen Lähmungen ihr anatomisches Substrat erhalten. 6. *Persistenz fötaler Nervenzellen*, worunter das Vorkommen der *Cajalschen Nervenzellen* des Randschleiers beim Erwachsenen, wie dies speziell bei Epilepsie vorkommt, zu verstehen ist.

Seitens der *Nervenfasern* kommt deren *abnorme Dünne* vor, wodurch überraschend dünne Stränge bzw. abnorme Kleinheit des Rückenmarks (z. B. bei *Friedreich*) entsteht.

Seitens der *Neuroglia* werden als Entartungszeichen die *abnorme gelappte Form* und auffallende Größe wie Helligkeit des *Kerns* betrachtet, wie man dies an den Astrocyten bei tuberöser Sklerose und Pseudosklerose sehen kann; ferner die *Mehrkernigkeit* (bei infantiler Paralyse

im Kleinhirn), endlich die atypische Verlagerung der Gliasubstanz (Heterotopie) wie z. B. Gliainseln der Pia mater spinalis.

Die ektodermalen Elemente können sich des weiteren zu abnormen Formationen, zu sog. *dysarchitektonischen Strukturen* als komplexe mikroskopische Degenerationsstigmen zusammengesellen. Aus der Schar derartiger degenerativen Bildungen sind zu erwähnen: 1. Die sog. *abnormen Bündel* des Rhombencephalon, worunter teils der abnorme Verlauf abgesprengter Bündelchen gewisser Bahnen (besonders der Pyramidenbahn), teils die abnorme Verbindung gewisser Zentren, endlich das Auftreten von feinen Strängchen im Aquäduktgrau verstanden werden. 2. Das „*Grau im Grau*“, d. h. das Vorkommen einer gelatinösen Insel im Hypoglossuskern (*Obersteiner*). 3. Die abnorme, *tierähnliche Faltung der Substantia gelatinosa Rolando* des Rückenmarks. 4. Abnorme Fortsätze grauer Rückenmarksubstanz in die Hinterstränge hinein als sog. Sporn- und Zungenbildung der Hinterhörner (*Sibelius*). 5. Aneinanderrücken der *Clarkeschen Säulen* innerhalb der verbreiterten hinteren Commissur (*Sibelius*). 6. *Kolonienbildung der Spinalganglienzellen*, worunter mehrere Ganglienzellen in einer Kapsel befindlich zu verstehen sind (*Sibelius*). 7. *Defekte Rindentektonik*, bestehend im Mangel gewisser Rindenschichten, besonders der 3. und 4. Lage, wie man dies bei Mikrogyrie sieht.

Nachdem wir im obigen die makro- und mikroskopische Charakteristik der systematischen Heredodegeneration gaben, bleibt uns die Probe aufs Exempel übrig, d. h. wir wollen an einigen Hauptformen der heredofamiliären Krankheiten die Gültigkeit der aufgestellten morphologischen Merkmale einer Prüfung unterwerfen. So wollen wir die uns persönlich wohlbekannte spastische Heredodegeneration, dann die cerebellare Heredodegeneration, ferner die familiäre Idiotie, endlich die Torsionsdystonie samt Chorea hereditaria — jede je ein Repräsentant der eingangs angeführten Heredodegeneration — hinsichtlich der generellen Merkmale analysieren.

1. *Spastische Heredodegeneration oder familiäre spastische Spinalparalyse (Erb-Strümpell).*

a) *Substrat.* An Weigertschen Markscheidenpräparaten findet sich eine Pyramidenlichtung im Lumbal- und Dorsalmark; vom Cervicalmark aufwärts bis zur vorderen Zentralwindung kein wahrnehmbarer Ausfall. Im Cervicalmark die *Gollschen Stränge* in angedeuteter Aufhellung. Die vordere Zentralwindung lässt am *Niβlpräparat* einen mäßigen Ausfall der *Beetzschen Riesenpyramiden* erkennen, welcher auf Grund des *Niβlschen Schwunds* bis zur Entwicklung von Zellschattenbildern erfolgte. Die über- und unterhalb der Riesenpyramiden liegenden Rindenschichten zeigen nichts Auffälliges; erst das Fibrillenpräparat lehrt, daß

in den Lagen 3 und 4 (Lamina pyramidalis und multiformis) an einzelnen Nervenzellen die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung entwickelt ist. Diese Zellenerkrankung überwiegt numerisch in der vorderen Zentralwindung, tritt in den Frontal- und Temporalwindungen wesentlich zurück, schließlich fehlt sie in dem Occipitallappen und Ammonshorn vollkommen. Spärlich bekommt man Nervenzellen aus der Sublamina magnopyramidalis zu sehen, die ganz an die basale, sackförmige Blähung der Rindenzellen bei der infantil-familiären Idiotie erinnern. — Keine Ersatzwucherung der Glia. Mesoderm vollkommen frei. Gehirn und Rückenmark makroskopisch normal.

b) *Charakteristik.* Bei der spastischen Heredodegeneration erweist sich die vordere Zentralwindung als die Stätte einer *tektonischen Elektiverkrankung* in dem Sinne, daß die Lamina ganglionaris (5) oder die Schicht der Riesenpyramiden als Ursprungsstätte der Pyramidenbahn einen fortschreitenden Zellschwund, während die Lamina pyramidalis (2) und multiformis (6) die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung erleidet. Somit steht die Schicht 5 den übrigen Schichten (3 u. 6) als andersgeartet erkrankt gegenüber. Da die *Alzheimersche* Nervenzellendegeneration ein charakteristisches Zeichen für das invalide Nervensystem ist und dieses in arealer Präponderanz eben in der vorderen Zentralwindung auftritt, so muß letztere durch die genannte Fibrillenveränderung im Sinne eines mikroskopischen Degenerationstigmas gekennzeichnet sein. Die vordere Zentralwindung, als ein heredodegenerativ stark veranlagtes Zentrum erkrankt in seiner Lamina ganglionaris, deren Riesenpyramiden durch progressiven Schwund eingehen, womit die anatomische Basis einer, im distalen Ende der Pyramidenbahn zum Ausdruck gelangenden Degeneration gegeben ist. — Überblickt man die Histopathologie der spastischen Heredodegeneration, so erkennt man auch in dieser: 1. die *Segmentwahl* auf Grund der herdformigen Erkrankung des Vorderhirns; 2. die *Systemwahl* infolge der Beteiligung des zentral-motorischen Neurons in der Form einer Pyramiden degeneration; 3. die *engere Keimblattwahl*, indem allein die neuronalen Elemente ergriffen sind. Zu bemerken wäre, daß bei der spastischen Heredodegeneration regelmäßig auch der *Gollsche* Strang eine leichte Degeneration zeigt, somit gesellt sich zur spinalen Pyramidenaffektion noch eine Hinterstrangdegeneration (Affektion des sensiblen Protoneurons), womit das Bild einer *kombinierten Systemerkrankung* gegeben ist.

2. *Cerebellare Heredodegeneration* (Hérédoataxie cérébelleuse — Pierre Marie).

a) *Substrat.* Makroskopisch ist die Kleinheit des Rautenhirns, besonders des Kleinhirns, auch der Brücke auffallend; so kann das Kleinhirn statt 160 g nur 81 — 120 g wiegen, und obschon dieses Organ oft als im

ganzen gleichmäßig verkleinert aussieht (Nonne), so kann man gelegentlich die Verminderung gewisser Kleinhirnabschnitte, wie die des Wurms, der Tonsille, des Lobus gracilis usw. beobachten. Je älter das Individuum ist, an dem die Krankheit erscheint, um so geringer sind die äußerlich sichtbaren Veränderungen, wo dann nur das Mikroskop über die vorhandenen schweren Ausfälle belehrt.

Das histopathologische Substrat einer reinen cerebellaren Ataxie ist insofern recht verschieden, als die verschiedensten nervenzelligen Bestandteile des Kleinhirns sowie deren verschiedensten Systeme in variabelster Kombination degeneriert sein können. Anatomisch erscheint als einfachste Form jenes Substrat, das in dem *isolierten Ausfall der Purkinjeschen Elemente* besteht, wobei die Molekular- und Körnerschicht unverändert ist. In diesem Fall sind die Korbgeflechte vorhanden, denn sie sind die Abkömmlinge der Sternenzellen in der intakten Molekularlage, doch sind sie leer infolge des Schwunds der Purkinjeschen Nervenzellen („leere Körbe“). Französische Autoren bezeichnen diesen Zustand des Kleinhirns als „*Atrophie lamelleuse des cellules de Purkinje*“, worunter sie den streckenweise stattfindenden Ausfall der genannten Elemente verstehen, mit welchen oft die Veränderung der Molekular- und Körnerschicht verbunden sein kann. Bielschowsky nennt diesen Degenerationstyp des Kleinhirns den *zentrifugalen*, da die Purkinjeschen Elemente die efferenten Neuronen sind im Gegensatz zum *zentripetalen Degenerationstyp*, der im Ausfall der mit den Purkinjeschen Nervenzellen artikulierenden afferenten Neuronen, wie der Kletterfasern und der Korbzellen gegeben ist, wodurch es zur Entstehung von *nackten Purkinjeschen Elementen* kommt. Bei beiden Degenerationstypen erscheint die Kleinhirnrinde auffallend verschmäler und an den betreffenden nervenzelligen Elementen verarmt. Der Hergang des Nervenzellschwunds läßt sich kurz folgend schildern. Es hat den Anschein, daß die Purkinjeschen Elemente anfänglich eine Phase der sehr bescheidenen Schwellung durchmachen, wobei die *Niβlschollen* schwinden, das protoplasmatische Zellkörperskelett schärfer zum Vorschein gelangt und nun teils Zellschatten, teils einfach atrophische Purkinje Elemente entstehen, die schließlich zum Zerfall bzw. zur Neuronophagie, somit zum endgültigen Schwund gelangen. Sträußler fand Veränderungen an den Purkinjeschen Elementen, die genau jenen bei der infantil-familiären Idiotie entsprachen: Blähung des Zellkörpers und der Dendriten (letztere lokal-ballonförmig), an den geblähten Stellen Ansammlung von osmioreduktiven Körnern. — Die Glia spielt im Sinne der Verfaserung entweder keine oder eine bedeutende Rolle; im letzteren Fall zeigt sich eine derbe Sklerose, und außer den *Bergmannschen* Fasern bemerkte man besonders an der gliösen Deckschicht der Kleinhirnrinde eine starke Verbreiterung. — Lipoidballen finden sich

in den Adventitialräumen nur spärlich vor; intensivere Verfettung der Nervenzellen fehlt, jedoch trifft manchmal auch das Gegenteil zu. — Sehr interessantes Verhalten zeigen die Markscheidenbilder, denn es läßt sich eine *Markdegeneration gemäß der Phylogenie* feststellen: nebst intaktem Markgehalt des Palaeocerebellum, d. h. des Wurms und der Flocke, erscheint das Neocerebellum, d. h. die Hemisphären hochgradig markarm infolge intensiver Degeneration. In solchem Fall sticht der tiefblaue Wurm und Flocculus von den aufgehellten bzw. defekt gefärbten Markästen der Hemisphäre sinnfällig ab. — Bindegewebe und Blutgefäße normal.

Komplizierter wird das histopathologische Substrat, wenn außer den geschilderten rein cerebellaren Neuronen noch die sog. *paracerebellaren Neuronen* ergriffen sind, worunter die grauen Kerne des Kleinhirns (Nucl. dentatus, emboliformis, globosus, tecti) sowie die pontobulbären Kleinhirnanteile im Sinne v. *Monakows*, d. h. das Griseum pontis, die untere Olive samt Nebenoliven zu verstehen sind. Dabei ereignet es sich, daß die zentralen Kleinhirnkerne schwer degeneriert sind bei intakten pontobulbären Kleinhirnanteilen, aber auch umgekehrt können letztere hochgradige Atrophie und völligen Markfaserschwund ihrer Systeme bekunden nebst unberührten zentralen Kleinhirnkernen. Besonderes Interesse erweckte letztere Klasse der Degeneration infolge der strengen Scheidung gemäß den einzelnen Neuronensystemen. So unterscheidet man eine *a) olivocerebellare Atrophie bzw. Degeneration*, die den Ausfall des im Strickkörper verlaufenden Tractus olivocerebellaris bedeutet. Dementsprechend ist die untere Olive ganz verödet, die trigeminale und Hilusfaserung fehlt, der Strickkörper erscheint reduziert ohne degenerative Spuren (er ist nämlich infolge von abgelaufener Degeneration in seinem Areale vermindert). Dabei kann von den Kleinhirnkernen der Nucleus dentatus verdünnt sein, zeigt spärlichen Nervenzellausfall und Mangel an Vliesfasern. Den Ausfall der nervösen Elemente ersetzt fasrige Glia, wodurch das Bild der Sklerose erscheint. In der unteren Olive findet ein intensiver Ausfall von Nervenzellen statt, und in engster Verbindung damit wuchert die Glia. Das Kleinhirn und Oblongata samt Brücke sind oft beträchtlich verkleinert; mikroskopisch trifft man Schwund der nervösen Elemente nebst Ersatzwucherung der Glia an. Tiefgehend kann das Stratum moleculare leiden, in welchem die Korbzellen samt Achsenzylinder vollkommen schwinden, daher erscheinen die vorhandenen *Purkinjeschen Elemente „nackt“*; übrigens sind letztere an Zahl reduziert und zumeist atrophisch. Zu diesen Befunden *Bielschowskys* wäre noch hinzuzufügen, daß der Ausfall der *Purkinjeschen Elemente* im Neocerebellum größer ist als im Palaeocerebellum. — *β)* Eine weitere Degenerationsform ist die *olivopontocerebellare Atrophie*; hier erscheint das ganze

Rautenhirn hochgradig verkleinert, die Kleinhirnwindungen sind hauptsächlich in den Hemisphären atrophisch, weniger im Wurm. Mikroskopisch zeigt sich die molekuläre und granuläre Schicht samt weißer Substanz in gleicher Weise affiziert, indem die Sternzellen und die Fortsätze der *Purkinjeschen* Elemente teils fehlen, teils atrophisch sind, die Körner geschrumpft und schlecht gefärbt erscheinen, endlich die *Purkinjeschen* Nervenzellen zum größten Teil geschwunden, während die vorhandenen degeneriert sind. Die weiße Substanz ist fast ganz geschwunden, jene des Wurms teilweise erhalten, zentrale graue Massen reduziert, obschon gewissermaßen auch erhalten. Brückenarme und Griseum pontis total degeneriert (siehe Fälle von *Dejerine-Thomas*, *Arndt*, *Cassirer*). — γ) Schließlich wäre die *olivorubrocerebellare Atrophie* zu unterscheiden, dessen anatomisches Substrat *Lejonne* und *L'Hermitte* in folgendem feststellten. Nebst auffallender Kleinheit des Kleinhirns war mikroskopisch die Atrophie der Körner- und Molekularschicht, Schwund der *Purkinjeschen* Elemente, die Gliaverfaserung der Kleinhirnrinde, ferner Atrophie der Hemisphären, der weißen Substanz, des Nucleus dentatus, der Bindearme, Schwund der Nervenzellen und Fasern des roten Kerns, endlich der Oliven und olivocerebellaren Fasern zu erkennen. Brückenarme und Kerne intakt, ebenso die Hämme und Gefäße. Die cerebellaren, bulbären wie mesencephalen Veränderungen tragen den Stempel von systematischer Affektion an sich.

b) *Charakteristik*. Zusammenfassend wären folgende Momente aus der Anatomie der cerebellaren Erkrankungen hervorzuheben. In fast allen Fällen spielt die Verkleinerung des gesamten Rautenhirns bzw. allein des Kleinhirns eine Rolle, deren Bedeutung eine doppelte ist. Grundlegend ist die Anlagestörung, die in erster Linie die Reduktion des Organs (Hypoplasie) bedingt; in zweiter Linie kommt die Degeneration als reduzierender Faktor in Betracht, wodurch die Atrophie sowohl des Organs wie der affizierten Systeme entsteht. Es handelt sich ferner um eine auf gewisse phylogenetisch bestimmte Abschnitte, dann auf gewisse anatomisch wie myelogenetisch definierte Systeme (z. B. Tractus olivocerebellaris, Bindearm usw.) sich beschränkende, also um eine Wahlaffektion bedeutende chronisch-parenchymatöse Degeneration, wobei allein die nervösen Elemente einen langsam fortschreitenden Untergang erleiden. *Keimblattwahl* und *Systemwahl* erhellen aus diesem Verhalten zur Genüge; fügen wir noch hinzu, daß die Beschränkung sowohl der Anlagestörung wie der Degeneration in distinkten Fällen allein das Rautenhirn, also einen embryologisch bestimmten Abschnitt betrifft, so haben wir auch die *Segmentwahl* in reinster Form vor uns.

3. *Familiäre Idiotie*.

a) *Substrat*. α) *Infantile Form*. Das zentrale Nervensystem zeigt bei oberflächlicher Besichtigung keine nennenswerten Veränderungen;

erst bei genauer Untersuchung fallen gewisse Degenerationsstigmen auf, wie z. B. klaffende *Sylvius*sche Spalte, pithekoide Operculisation des Occipitallappens, im Seitenstrang des Rückenmarks eine mehr-minder tief in das Gebiet der Seitenstrangpyramide einschneidende fötale Furche, der *Hiß*sche Sulcus cylindricus. — Das scheinbar normale Äußere birgt gewaltige mikroskopische Veränderungen in sich. *Sämtliche* Nervenzellen des zentralen Nervensystems, also vom Rindengrau bis zum Conusgrau hinab befinden sich in einem Schwellungszustand, für welchen charakteristisch die übertriebenen Dimensionen, die lokal ballonförmigen Aufreibungen der Dendriten, schließlich die wohl bescheidenere perlchnurartige Schwellung des Axons (besonders im Kleinhirn an den *Purkinjes*chen Elementen und im Rückenmarksgrau) sind. Auf die hochinteressanten Einzelheiten dieses Schwellungsprozesses können wir hier nicht eingehen und heben nur folgendes als prinzipiell wichtig hervor. Die Schwellung wird initial durch die *Quellung* des Hyaloplasmas im Zelleib, in den Dendriten und im Axon bedingt, wodurch die Lücken des wabig-fibrillären Baues klaffend werden. Bald darauf erfolgt die *Fällung* von Degenerationsprodukten aus dem gequollenen Hyaloplasma, indem die Wabenlücken mit lecithinartigen Körnern, die sich mit *Weigert*-Markscheidenfärbung intensiv blau färben, daher hämatoxylinaffine Körner darstellen, eng angefüllt werden. Auf Grund dieses tinktoriellen Verhaltens bekommt man auf den *Weigertschen* Myelinpräparaten einen genauen Aufschluß über die Ausbreitung des Prozesses, und besonders wird der Schichtenbau der Großhirnrinde mit einer Schärfe gegeben, die selbst ein normales *Nißl*-präparat aus derselben Stelle übertrifft. Somit gestattet die Markscheidenfärbung eine genaue Verfolgung der tektonischen Rindengliederung, wobei sich die interessante Tatsache ergibt, daß im Occipitallappen die *Area striata Brodmanns* insofern eine Affenähnlichkeit zeigt, denn sie breitet sich weit über die untere Calcarinalippe auf die ganze Breite des Gyrus lingualis aus. — Die Großhirnrinde weist einen sehr dürftigen radiären und einen fehlenden supr radiären Markgehalt auf, und besonders auffallend ist die Marklosigkeit des Sehhügels, welcher nur in seinem ventrolateralen Abschnitt vermöge der hier einstrahlenden normalmarkhaltigen Schleifenfasern und des *Fasciculus thalamicus Foreli* gefärbt erscheint. Der größte Teil des Sehhügels, namentlich der vordere, der innere, der äußere teilweise sowie der hintere Bezirk ist infolge der marklosen thalamocorticalen bzw. corticothalamischen Projektionen am Markscheidenpräparat leer. Die genannten Abschnitte des Sehhügels sind im Sinne v. *Monakows* Großhirnanteile, d. h. Bezirke, welche bezüglich ihrer normalen Struktur von dem gesunden bzw. entwickelten Zustand der Großhirnrinde direkt abhängig sind. Da nun letztere bereits im ersten Lebensjahr in toto degeneriert ist, kam es auch nicht

zur Myelinisierung der thalamocorticalen Verbindungen. Schließlich wäre auf die Marklosigkeit der Pyramidenbahn zu verweisen, eine Erscheinung, die ebenfalls in der Markhemmung ihren Grund findet.

Das Verhalten der Neuroglia ist interessant. Die multipolaren Gliazellen oder Astrocyten degenerieren in der Rinde ubiquitär, indem zuerst manchmal die Dimensionen der Monstergliazellen erreichende Schwellung des Gliazelleibs, dann die Abbröckelung der Fortsätze, schließlich die Ausbildung eines Gliadetritus erfolgt. Die apolaren Gliazellen entfalten einseitig eine allerdings nur gering entwickelte Neuronophagie, anderseits und überwiegend bekunden sie eine Transportfähigkeit, deren Endziel die perivasculären Lymphräume sind. Diese Zellen sind mit Lipoidkörnchen reich besetzt, und die Lymphräume enthalten Lipoidballen.

Besondere Aufmerksamkeit verdient das *Kleinhirn*, das so bei der echtinfantilen, wie bei der spättinfantilen Form durch seine Kleinheit und Derbheit sowie durch den ausgeprägten cellulipetalen Degenerationstyp von *Bielschowsky*, schließlich durch die hochgradige fasrige Wucherung der Glia in der Rinde (Molekularlage, *Westphal*) auffällt. Es kommt in ausgeprägten Fällen zu Kleinhirnveränderungen, die *Bielschowsky* in den Rahmen der cerebellaren Heredoataxie hineingehörig betrachtet, so daß es sich eigentlich um eine kombinierte Heredodegeneration handeln dürfte. Es sind nämlich Veränderungen anzutreffen, welche eine große Ähnlichkeit zu der olivorubrocerebellaren und der olivopontocerebellaren Atrophie haben, denn es finden sich auch bei der Spätform der infantilen Form die schweren Veränderungen der Kleinhirnrinde, der beiden Dentati, der Bindearme und der unteren Olive samt olivocerebellarer Faserung vor.

β) *Juvenile Form*. Bei dieser Form handelt es sich um ein äußerlich wohl entwickeltes Zentralorgan, an welchem sich belanglose Piatrübungen und mäßiger äußerer wie innerer Hydrocephalus nebst geringer Volumenverminderung der Hemisphären bemerkbar machen können. Gleich der infantilen Form gibt auch hier erst das Mikroskop Aufschluß. Es findet sich eine gleichfalls allörtliche Nervenzellschwellung des gesamten Zentralnervensystems vor, dessen Wesen in der totalen oder partiellen Aufblähung durch eine in dem Zellkörper entstandene körnig-pigmentöse Masse besteht; letztere färbt sich mit Scharlachrot und Sudan nur schwach, ist also eine mehr myelinoide Substanz; sie verdrängt häufig den Zellkern und besonders die Fibrillen zur Oberfläche und läßt am Silberpräparat Bilder entstehen, die dem Initialbild der infantilen familiären Idiotie entspricht, von der sie aber vermöge der Verschontheit der Dendriten lebhaft abstechen. Man findet die gliosen Begleitzellen vermehrt, und diese bewirken die Neuronophagie; der gliöse Grenzwall der Gefäße ist mit *Weigerts* Gliafaserfärbung deutlich ver-

größert. Doch finden sich im Nervenparenchym sonst nirgends gliöse Auffaserungen. Das Markscheidenbild läßt nur im supra- und interradiären Flechtwerk leicht Ausfälle erkennen; nirgends systemartige Fasererkrankungen. Gefäße und Bindegewebe normal (*Spielmeyer*).

Es gibt eine Varietät der juvenilen Form (*F. K. Walter*), deren Fibrillenveränderungen mit jener der infantilen Form übereinstimmen, von dieser höchstens graduell infolge etwas schwächerer Ausbildung differieren. Die Zellkörper- und Dendritenschwellung dieser Form weicht aber histochemisch dadurch ab, daß der körnige Inhalt nicht die Markscheidenfärbung mit Hämatoxylin gibt, sondern färbt sich mit Sudan und Scharlachrot gleich der juvenilen Form in opakgelblicher Tönung, endlich aber bekundet dieser körnige Inhalt insofern eine eigene Reaktion, da er sich mit Osmium intensiv schwärzt. Wir haben somit hinsichtlich der histochemischen Reaktion bei den drei Formen der familiären Idiotie mit folgender Skala zu tun: 1. die infantile Form gibt die lecithinoide Reaktion; 2. die juvenile Form die prälipoide Reaktion; 3. die erwachsene Form (*F. K. Walter*) läßt die Fettreaktion erkennen. Aus diesem Verhalten ergibt sich, daß das degenerierende Protoplasma eine lecithinartige, eine lipoide, endlich eine neutral-fettige Stufe erreicht; diese Reihenfolge dürfte mit dem Alter des Prozesses zusammenhängen, denn erst bei völliger Auswirkung des degenerativen endocellulären Prozesses kommt es zur Glycerinesterverfettung, wie wir dies bei der das höchste Alter erreichenden (über das 30. Lebensjahr) Form tatsächlich beobachten. — Wichtig ist der Umstand, daß die Nervenzellschwellung die gesamte Rinde nicht in gleichartiger Intensität besetzt, da der Hinterhauptlappen fast frei bleibt; ebenso ist hervorzuheben, daß im Stammhirn und in der Oblongata die Zellenkrankung mit osmioreduktiven Granulis und der charakteristischen Fibrillenveränderung (Zerfall des endocellulären Netzes bei Erhaltensein der Oberflächenfibrillen) obschon deutlich, doch im abgeschwächten Maß sich vorfindet. Oberstes Rückenmark ganz frei, und besonders bemerkenswert ist der normale Zellenbefund im Kleinhirn. — Sehnerv normal. — Am Markscheidenpräparat ist weder in der Rinde noch im Mark irgendwelcher Ausfall bemerkbar. Keine fasrige Gliawucherung; die gliösen Begleitzellen der Rindenervenzellen vermehrt (Neuronophagie?). — Die Reihen- und Schichtenbildung der Großhirnrinde hat besonders in den tieferen Lagen nicht unerheblich gelitten, und da keine gliöse Ersatztätigkeit hier anzutreffen ist, dürfte die Annahme naheliegen, daß es sich um einen kongenitalen Defekt, um eine Aplasie handelt.

b) *Charakteristik.* Überblicken wir das histopathologische Substrat der familiären Idiotien, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen. Es handelt sich bei der infantilen Form um ein, anthropoide Zeichen und

fötale Relikte aufweisendes, im übrigen makroskopisch normal impnierendes Zentralnervensystem, in welchem der Schwellungsprozeß der Nervenzellen eine führende Rolle spielt, welcher in einer initialen *Quellungsphase* mit bald darauf folgender *Fällungsphase* besteht. Letztere führt zur Entstehung von endocellulären Degenerationsprodukten. Für die einzelnen Formen der familiären Idiotie ergeben sich Differenzen 1. auf Grund des Schwellungsgrades, 2. vermöge der Verfettungsstufe der Degenerationskörper, 3. infolge der Ausbreitung der Zellendegeneration auf das zentrale Nervensystem. Die echte infantile Form (*Tay-Sachs*) als akut verlaufende weist wohl die maximalste Schwellung und die größte Ausbreitung, jedoch eine beginnende Verfettungsstufe seitens der endocellulären Degenerationskörper auf, hingegen bekunden die subchronische bzw. chronische Form der juvenilen Form geringeren Schwellungsgrad, einen von der Großhirnrinde gegen die tieferen Segmente abnehmende Ausbreitung mit fortschreitender bzw. beendeter Verfettung der degenerierten Nervenzellen. Somit wäre festzustellen, daß, je verzögerter der Ablauf der familiären Idiotie ist, um so mehr mildert sich der Schwellungsgrad und um so beschränkter ist die Ausbreitung, doch um so ausgereifter erscheint der Degenerationsprozeß vermöge der beendeten Verfettung. Dieser also charakterisierte Prozeß beruht auf primärer Erkrankung der neuronalen wie neurogliösen Elementen; mesodermale Veränderungen fehlen vollkommen. Somit ist alles Ektodermale ergriffen im Gegensatz zur Intaktheit von allem Mesodermale, und das ist, was wir oben *Keimblattwahl* nannten. — Die *Systemwahl* bekundet sich allein bei der echt- und spät-infantilen Form der familiären Idiotie; bei ersterer in der Hemmung der Markbildung ontogenetisch jüngster Systeme: im Gehirn seitens der cortico-thalamischen und cortico-spinalen Bahnen; bei letzterer durch die in anatomisch-funktioneller Hinsicht ein organisch Ganzes darstellenden paracerebellaren Neuronen. — Die *Segmentwahl* ist bei der erwachsenen Form durch die Ausbreitung auf das Prosencephalon und Verschonung des Rhomb- und Mesencephalon, bei der echt-juvenilen Form (*Vogt-Spielmeyer*), wie bei der *Tay-Sachs* schen Form, durch die allörtliche Ausbreitung (somit auf alle Segmente) des cytopathologischen Prozesses gegeben.

4. *Dyskinetische Heredodegeneration.*

Durch die grundlegenden Untersuchungen von *C.* und *O. Vogt* rang sich die Erkenntnis durch, daß die extrapyramidalen Bewegungsstörungen des Großhirns — die angeborene Muskelstarre, die chronisch-progressive Chorea, der Torsionsspasmus usw. — striär bedingte Erscheinungen sind; ihre Genese ist eine mehrfache. So gibt es Fälle, die familiär und erblich sind (*Huntington*), dann Fälle die arteriosklerotischen bzw. paralytischen Ursprungs sind, ferner Fälle auf

seniler Grundlage, schließlich hepatogene Fälle. Uns interessieren hier nur jene Fälle, deren rein endogene Herkunft also heredodegenerative Natur sichergestellt ist: wir suchen eine *striäre Heredodegeneration* in ihrer klinisch-anatomischen Erscheinungsweise festzustellen. Von klinischem Standpunkt repräsentiert die *Huntingtonsche Chorea* vermöge der identischen Vererbung in zwei, ja drei Generationen einen klassischen heredodegenerativen Typus; die Torsionsdystonie stellt auf Grund der Rassenauslese (es handelt sich um eine Kranke russisch-jüdischer Abstammung), ferner des endogenen Ursprungs, des Beginnes im infantilen Alter, des chronisch-progressiven Verlaufs ebenfalls ein Paradigma einer heredodegenerativen Krankheitsform dar. Das anatomische Substrat des *Huntington* schöpfe sich aus dem großangelegten Werk *C. u. O. Vogts*: „Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems“ (1920); den Fall von Torsionsdystonie beobachtete ich Jahre hindurch und anatomisch wurde er durch meinen Assistenten *Hugo Richter* in Verbindung mit andersgearteten striären Erkrankungsformen durchgearbeitet und veröffentlicht.

a) *Substrat.* α) *Huntingtonsche Chorea hereditaria.* Der mit der Chorea gepaarte Intelligenzdefekt macht es verständlich, daß die histopathologischen Veränderungen doppelt lokalisiert sind: im Striatum und in der Großhirnrinde. — Seitens des Striatum erscheint starke Schrumpfung bedingt durch den Untergang der meisten Nervenzellen und durch die starke Ersatzwucherung der Glia. Der Schwund der Nervenzellen wird nicht gefolgt vom Untergang der Nervenfasern, die groben Markfasern bleiben immerhin erhalten und somit rücken diese näher zueinander, womit der *Vogtsche Status fibrosus* entsteht. Die Striatumschrumpfung wird von Hydrocephalus internus begleitet. Im Pallidum ist eine weniger intensive Verkleinerung mit Gliose vorhanden; das Corpus Luysi verkleinert. Seitens des Großhirns: Verkleinerung mit schmaler, nervenzelldichter Rinde und in der Höhe der Lamina granularis interna (4) Kernvermehrung gliöser Natur. Auch das übrige Zentralnervensystem verkleinert, teilweise mit gleichzeitiger Gliose.

β) *Torsionsdystonie.* Makroskopisch fiel am Gehirn nichts auf. Mikroskopisch zeigten sich spärlich doppelkernige Nervenzellen im Putamen und im Hauptkern des roten Kerns. Ergriffen erwies sich allein das Striatum und der Nucleus magnocellularis vom roten Kern: Schwund (einfacher, progressiver Zellschwund *Niβls*) der meisten Nervenzellen im hinteren und mittleren Teil des Putamen; Caudatum nur angedeutet angegriffen. Ein Vergleich mit Normalpräparaten ergibt eine recht sinnfällige Rarefikation im bezeichneten Abschnitt des Striatum, welcher seitens der Glia keine nennenswerten Veränderungen aufweist. Gefäße in ihren Wänden *nicht* verdickt, doch bekunden sie

eine rundzellige, mehrzeilige Infiltration, der aber eine entzündliche Bedeutung nicht beigemessen werden kann („Symptomatische, reparative und nicht regenerative Entzündung“). Ziemlich bedeutende Erweiterungen des adventitiellen Gefäßraumes. Partieller Ausfall der strio-pallidären Faserung hauptsächlich im caudalsten Abschnitt des Putamen, in welchem der chronisch-progressive Nervenzellschwund am intensivsten entwickelt ist. Im großzelligen Abschnitt des roten Kerns ebenfalls chronisch-progressiver Nervenzellschwund, welchem anschließend sich in beiden rubrospinalen Trakten, namentlich in deren spinalem Teil, eine deutliche Marklichtung entwickelte.

b) *Charakteristik.* Zwei verschiedene Formen der dystonischen Heredodegeneration, wie Huntington und Torsionsdystonie, zeigen übereinstimmend: 1. die *Keimblattwahl*, indem bei ersterer alles Ektodermale, bei letzterer nur Neuronales chronisch-progressiv degeneriert. Gefäße nehmen rein passiv-sekundär teil. 2. Die *Segmentwahl*, indem das Prosencephalon die Stätte der Degeneration ist; bei Huntington erscheint das Großhirn schon makroskopisch verkleinert, bekundet eine Hypoplasie, während die Torsionsdystonie nur angedeutet dysplastisch ist (doppelkernige Nervenzellen). Ziehen wir die sekundäre Teilung des Prosencephalon in Di- und Telencephalon in Betracht, so haben wir bei der Torsionsdystonie eine kombinierte Segmentwahl vor uns: Striatum (Prosencephalon) + roter Kern (Diencephalon). Für die *Huntingtonsche Chorea* besteht eine einfache Segmentwahl, d. h. allein das Telencephalon, in welchem, wie sofort erwähnt werden soll, zwei Systeme ergriffen sind. 3. Die *Systemwahl*, welche für die Torsionsdystonie eine anatomisch-funktionelle Färbung hat, da hier das „striäre System“ im weiteren Sinne, d. h. Striatum + Nucleus ruber die Stätte des degenerativen Prozesses ist. Die *Huntingtonsche Chorea* weist zwei Systeme eines Segments erkrankt auf: das Striatum als Hemmungszentrum für die corticalen Bewegungen, und das Rindengrau, als das Substrat für die Intelligenz. Die elektive Erkrankung der Schicht 4 kann als Beispiel für die „*tektonische Wahl*“ dienen.

Die von mir im obigen aufgestellten bestimmenden Faktoren embryologischen Charakters der systematischen Heredodegeneration repräsentieren ein spezifisches patholog-anatomisches Syndrom, welches allein den endogenen Hirn-Rückenmarkskrankheiten eigen ist. Dasselbe bedeutet ein rein ektodermales Prinzip: In den nervösen Zentralorganen stirbt elektiv alles Ektodermale bzw. Neuronale ab, und zwar innerhalb bestimmter embryonaler Segmente, in welchen eine echte, primäre, systematische Degeneration abläuft. Dieser systematische und progressive Absterbeprozess kann im wesentlichen ein mehr akutes und ein subchronisches bzw. chronisches Tempo zeigen. Als akut wäre

der auf einige Monate oder auf ein Jahr sich beschränkende Ablauf der infantil-familiären Idiotie, als eminent chronisch die spinale und cerebellare Heredoataxie sowie die spastische und die dyskinetische Heredodegeneration zu betrachten. Bezuglich ihres *generellen Substrats* stimmen *sämtliche* Formen der systematischen Heredodegeneration überein, indem bei allen der ektodermal charakterisierte, segmentär lokalisierte, progressiv-systematisch gestaltete Degenerationsprozeß vorhanden ist. Hinsichtlich des *speziellen Substrats* handelt es sich aber um morphologisch verschiedene Erscheinungsformen, je nachdem der Verlauf des Prozesses ein akuter oder ein ausgesprochen chronischer ist. In dieser Beziehung genügt einerseits auf die fast maßlose Schwellung bei der familiären Idiotie, andererseits auf den chronisch-progressiven Schwund der Nervenzellen bei der spastisch-familiären Diplegie, Heredoataxie oder Torsionsdystonie zu verweisen; beide Zellerkrankungsformen stellen scharfgezeichnete Gegenbilder dar. Ein tieferer Einblick in den nervenzelligen Prozeß führt jedoch zur Erkenntnis, daß selbst bei den auf mehrere Jahrzehnte sich erstreckenden heredodegenerativen Formen eine obschon recht bescheidene und sich nur an spärlichen Exemplaren kundgebende, jedoch zweifellose Schwellung vorhanden ist. In dieser Beziehung möchte ich nur auf die chronische Form der spät-juvenilen familiären Idiotie verweisen, welche noch ziemlich ausgeprägte und reichlich geschwellte Nervenzellen darbietet; ferner wären die Purkinje-schen Elemente bei cerebellarer Heredoataxie zu erwähnen, die Andeutungen der Schwellung nicht ganz vermissen lassen, endlich darf die wohl sehr spärliche, aber immerhin recht ausgeprägte, in ihrer Erscheinungsweise ganz auf die infantil-familiäre Idiotie erinnernde Schwellung der Rindenpyramidenzellen bei der spastischen Heredodegeneration angeführt werden. Auf Grund dieser Verhältnisse dürfte die Annahme nicht allzu gewagt sein, daß die Nervenzellen selbst bei der chronisch verlaufenden systematischen Heredodegeneration eine Schwellung erfahren. Stellen wir uns auf den glatt nicht abzuweisenden Standpunkt, daß die feinsten Veränderungen bei der akuten und chronischen Schwellung im wesentlichen übereinstimmen dürften, so erscheint zwecks genauerer Verfolgung des Schwellungsvorgangs die akute Heredodegeneration am meisten zu empfehlen, da hier die morphologischen Abweichungen von der Norm doch sinnfälliger sind. Und da gelangt man zur Erkenntnis, daß die Nervenzellschwellung ganz anfänglich in einer *Quellung des strukturlosen Protoplasma* besteht, wodurch zuerst Zellkörper und Fortsätze geschwellt werden; charakteristische und durch ihre Masse schwellungsbedingende Degenerationskörper lassen sich in dieser Phase der Schwellung nicht nachweisen. Erst auf diese *Quellungsphase* folgt innerhalb des sicherlich infolge Flüssigkeitsaufnahme volumetrisch bedeutend zugenommenen Hyaloplasma die *Füllung von Degenerations-*

körnern, welche die durch die Quellung klaffend gemachten Lücken des wabig-fibrillären Gerüstes besetzen. Dies die sog. *Fällungsphase* der Nervenzellschwellung, die mit einer mehr oder minder ausgeprägten Verfettung der Degenerationskörper endet. Im weiteren Verlauf kommt es zum Zerfall der endocellulären Strukturen und schließlich erfolgt mittels Neuronophagie ein Aufräumen der schwer erkrankten Nervenzellen¹⁾. — Ist der Prozeß sehr verzogen, so kommen die Degenerationsprodukte als feingekörntes Lipoid zur Ausbildung; der torpide Charakter der Nervenzellveränderung führt zu dem sehr verzögert verlaufenden Schwund, dessen Endstadium der Zellschatten ist.

Aus diesen cytopathologischen Verhältnissen geht hervor, daß in klinischer Hinsicht dem Tempo einer systematischen Heredodegeneration morphologisch als verschieden imponierende Zellveränderungen zu entsprechen scheinen, doch wäre dabei hervorzuheben, daß im Grunde genommen bei beiden Veränderungsextremen die Schwellung als einleitendes Phänomen zu beobachten ist. Nur dürfte die Schwellung bei der chronischen Form nach Erreichung von bescheideneren Dimensionen allmählich in den zum Zellschatten führenden chronisch-progressiven Schwund übergehen. Es hat somit den Anschein, daß der Grad der Nervenschwellung mit dem klinischen Tempo der heredo-familiären Krankheit parallel geht.

Schließlich wäre auf den Umstand zu verweisen, daß die klinische Erscheinungsform von der segmentären Lokalisation des heredo-degenerativen Prozesses abhängt; in dieser Beziehung genügt der einfache Hinweis, daß die familiären Idiotien (besonders in ihren chronischen Formen) überwiegend auf das Rindengrau, daß die Heredoataxie cerebellaren Charakters auf das Rautenhirn, daß die spastische Heredodegeneration auf das motorische Feld der Hemisphäre usw. lokalisiert sind.

In endgültiger Fassung läßt sich über die systematische Heredodegeneration folgende Bestimmung geben.

Die systematische Heredodegeneration ist eine ektodermal charakterisierte, segmentär lokalisierte und systematisch gestaltete Degeneration des zentralen Nervensystems, wobei die Segmentlokalisierung die klinisch verschiedenen Krankheitsbilder bedingt und die Akuität bzw. Chronizität des cytopathologischen Prozesses mit dem klinischen Tempo parallel geht. Die keimblattmäßige Wahl der degenerierenden Elemente, die Abschnittswahl gemäß der embryonalen Segmentierung, endlich die oft onto-phylogenetische Systemwahl bedeuten eine Entwicklungsgeschichtlich bestimmte Erkrankungsform des zentralen Nervensystems, welche allein der systematischen Heredodegeneration zukommt.

¹⁾ Die genaueren Einzelheiten der Nervenzellschwellung sollen hier nicht berührt werden.