

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Glykogenablagerung im Gehirn bei tuberöser Sklerose.

Von

Dr. Karlheinz Helmke,
Assistent am Institut.

Mit 1 farbigen Abbildung im Text.

Bei der Bearbeitung eines Falles von tuberöser Sklerose war mir an Schnitten von formolfixiertem Material das reichliche Vorhandensein von Ganglienzellen aufgefallen, die in ihrem Körper eine oder mehrere große Vakuolen einschlossen. Der Gedanke, daß in diesen Vakuolen das gleiche Material eingeschlossen sein könnte wie in den Zellen der Rhabdomyome des Herzens, ließ sich in diesem Falle leider wegen der Fixierungsart nicht weiter verfolgen. In einem bald darauf bearbeiteten Falle wurde die Richtigkeit dieser Vorstellung an alkoholfixiertem Material erwiesen. Wegen des Interesses, das dieser Befund erweckt, will ich diese beiden Fälle kurz mitteilen.

2jähriger Knabe, aus dessen Krankengeschichte nur zu erwähnen ist, daß er mit einem halben Jahr vorübergehend Krämpfe bekam. Außerdem wurden gelegentlich kleine Absenzen beim Spiel und Zurückbleiben in der geistigen Entwicklung beobachtet. Am 29. 12. 35 traten wieder schwere Krämpfe auf; an diesem Tage wurde er im Status epilepticus im Krankenhaus aufgenommen und verstarb im Status am 30. 12.

Die Sektion (S. Nr. 1505/35) ergab kurz folgenden Befund: Leiche eines gut entwickelten Kindes. Das Aussehen entspricht etwa seinem Alter. Haut ohne Befund. Unterhautfettgewebe gut entwickelt. Thymusdrüse auffällig groß (40 g). Das Herz ist größer als die Leichenfaust (67 g). Beide Kammern klapfen. Herzklappen regelrecht. In dem blassen Herzmuskel finden sich mehrere etwa reiskorngroße, gegen den Herzmuskel gut abgegrenzte gelblichweiße Knoten. Diese liegen dicht unter dem Endokard als deutlich in die Lichtung vorstehende Knoten auf der rechten Seite des Kammerseptums, an der Spitze eines Papillarmuskels der linken Kammer und in der Vorderwand der linken Kammer. Die Lungen sind stark gebläht und zeigen gleichmäßige Schnittfläche mit reichlich wässriger-schaumiger Flüssigkeit. Pankreas ohne Befund. Milz fest, mit deutlichen Lymphknötchen und reichlichem Blutgehalt. Leber etwas groß. Schnittfläche trübe, blutreich. Niere: Glatte, gleichmäßige Oberfläche; auf der Schnittfläche reichlich düsterrotes Blut. Nebenniere zeigt nur schmale, fahlgelbliche Rinde. Der Schädel ist an den Nähten blutreich. Die weichen Hirnhäute sind zart, flüssigkeitsreich, die Gefäße stark blutgefüllt. Das Gehirn ist etwas groß (1360 g). An zahlreichen Stellen zeigt die Hirnoberfläche verbreiterte und verhärtete Windungsabschnitte, die etwas über das Niveau der benachbarten Windungen hervorragen und den Verlauf der Windungen nicht unterbrechen. Das Hirngewebe hat hier eine etwas hellere weißliche Färbung. Die darüberliegenden weichen Hirnhäute sind blutleer. Diese Herde finden sich am ausgeprägtesten im Bereich des linken Stirnhirns, der linken vorderen Zentralwindung, im rechten Scheitellappen und linken Schläfenlappen. Auf dem Schnitt

ist die Rinde in diesen Abschnitten verbreitert und zu weißlich gefärbt. Sie ist gegen das darunterliegende, graurötliche Mark nur unscharf abgegrenzt. In den sonst glattwandigen und spaltförmigen Seitenventrikeln liegen im Bereich des rechten Vorderhorns stecknadelfkopfgroße, unter dem Ependym gelegene grauweißliche, glasige Knoten; ein fast gleich beschaffener, erbsengroßer findet sich unter dem Ependym vor dem rechtsseitigen Nucleus caudatus. Kleinhirn und Medulla oblongata sind frei von Veränderungen.

Diagnose: Tuberöse Sklerose des Gehirns mit Ventrikeltumoren des rechten Vorderhorns. Rhabdomyome des Herzens. Status thymico-lymphaticus. Starke venöse Hyperämie der Organe.

Mikroskopisch findet sich in den veränderten Windungsabschnitten eine deutliche Vermehrung der Gliafasern in der äußeren Randschicht. Darunter folgt eine faserärmer Zone, die wieder durch unregelmäßig angeordnete, faserreichere Bezirke unterbrochen wird. Gegen das gesunde Hirngewebe grenzen diese Herde in allmählichem Übergang. Oft ist zu beobachten, wie die Faservermehrung die stärksten Ausmaße auf der Windungshöhe zeigt, sich in der Tiefe der Furche ganz verliert und dann an eine unbeteiligte Windung grenzt. Die Zellanordnung in diesen Windungen ist hochgradig gestört. Die Zahl der Ganglienzellen vermindert. Außerdem finden sich massenhaft abnorme Zellformen. Am auffälligsten und am zahlreichsten ist die von *Bielschowsky* beschriebene Form der sog. „großen Zellen“. Diese sind gekennzeichnet durch ihren großen, meist rundlich-ovalen, hellen und in allen Färbungen homogen erscheinenden Protoplasmaleib. Die Kerne, die oft zu zweien in einer Zelle liegen, sind zu einem großen Teil klein, von rundlicher Gestalt, mit dichtem Chromatin; ein anderer Teil zeigt einen größeren bläschenförmigen Kern mit geringem Chromatingehalt. Auffällig ist schon an dieser Zellform das häufige Vorhandensein von hellen Lücken um den Zelleib, der dadurch vielfach deutliche Eindellung erfährt. Diese Zellen liegen meist auffällig herdförmig in tiefen Rindenschichten, oft in sehr dichter Lagerung. Die oberflächlichen Rindenschichten, die im ganzen auffällig zellarm sind, enthalten nur vereinzelt diese Zellform. In den tieferen Schichten, besonders der Pyramidenzellschicht, finden sich neben zahlreichen plasmareichen Astrocytenformen abnorm gestaltete Ganglienzellen. Es finden sich Riesenganglienzellen, spindelförmige und multipolare Ganglienzellen, zum Teil so stark verändert, daß ihre Erkennbarkeit als Nervenzelle erschwert ist. Größtenteils sind sie aber doch abgrenzbar gegen Gliazellen durch den chromatinarmen, bläschenförmigen Kern mit zentral gelegenem Kernkörperchen und die dendritische Verästelung ihrer Protoplasmafortsätze. Unter diesen veränderten Ganglienzellen fiel eine Form besonders auf. Dieses sind meist kleine Ganglienzellen, besonders der Pyramidenzellschicht, oft mit deutlichen Fortsätzen, die in ihrem Protoplasmaleib eine oder mehrere größere Vakuolen einschließen. Oft wird dadurch der Zellkern an den Rand der Zelle gedrückt, und das Protoplasma umgibt in Form eines schmalen Ringes die Vakuole, so daß dadurch ein siegelringartiges Bild entsteht. Zum Teil liegen die Vakuolen nur in verbreiterten Protoplasmafortsätzen oder am Rand der Zelle. Ein ähnliches Bild ist auch in der Umgebung dieser Zellen an den Gliazellen zu beobachten, deren Zelleib unter grober Vakuolisierung stark aufgetrieben sein kann. Auffällig ist daneben das massenhafte Vorhandensein von größeren Lücken um die Ganglienzellen und kleinen Gefäße. Diese Vakuolen- und Lückenbildung ist an umschriebenen Herden der tieferen Rindenabschnitte ausgebildet und findet sich meist an Stellen mit weniger dichter Lagerung der großen hellen Zellen. In den angrenzenden, nicht veränderten Windungen findet sich starke ödematöse Auflockerung des Hirngewebes mit weit klaffenden perivaskulären Lymphräumen.

Zur Klärung des Inhalts der Vakuolen und Lücken, der sich bei den Färbungen nicht darstellte, wurden Fett- und Glykogenfärbungen vorgenommen. Die Sudanfärbung ergab nur eine feine diffuse Fettbestäubung des Hirngewebes in der

Umgebung der an großen Zellen reichen Partien. Der Vakuoleninhalt blieb ungefärbt. Die Glykogenfärbung am formolfixierten Material blieb gänzlich negativ.

In der Markscheidenfärbung zeigte sich ein hochgradiger Ausfall der Markscheiden in Rinde und Mark bis auf wenige isolierte Fasern hinunterreichend bis in die tieferen Abschnitte des Marks. Dieser Ausfall ist aber nach *Bielschowsky* zu einem großen Teil nur durch den Myelinverlust der Fasern vorgetäuscht.

Die Ventrikeltumoren sind unter dem Ependym gelegene, ziemlich gut begrenzte Knoten. Gegen das Ependym sind sie durch eine schmale Schicht gliosen Fasergeflechts abgegrenzt. Sie sind aufgebaut aus Zellen, die den großen Zellen der Rindenherde weitgehend gleichen. Außerdem finden sich unregelmäßig gestaltete, fortsatzreiche große Zellen, meist mit mehreren Kernen und homogenem Protoplasma wie bei den großen Zellen. Vorherrschend im Zellbild sind aber spindelförmige Elemente, die zum Teil bandartig aneinandergereiht sind. Die Zellfortsätze bilden untereinander ein Flechtwerk. Eine faserige Zwischensubstanz ist nur sehr spärlich ausgebildet. In diesen Knoten sind nun die Vakuolen und Lücken in besonders deutlicher Ausprägung vorhanden. Sie sind zwischen den unregelmäßig verzweigten und gebogenen Fortsätzen eingeschlossen. Oft werden die Vakuolen nur von einer feinsten, kaum erkennbaren Protoplasmahülle umgeben. In sämtlichen Knoten finden sich reichlich Kalkkonkremente mit oft deutlicher konzentrischer Schichtung. Zum Teil ist die Ablagerung in Gefäßwände noch erkennbar, zum Teil der Ablagerungsort aus der verzweigten Gestalt zu erschließen.

Herzmuskel. Die gelblichweißen Knoten bestehen aus Zellen, die mit Herzmuskelfasern kaum noch Ähnlichkeit haben. Die Einzelzelle übertrifft die Herzmuskelfaser an Größe um ein Vielfaches. Der Zelleib ist durchsetzt von zahlreichen, dicht liegenden großen Vakuolen, so daß dadurch das Myoplasma zum Teil in die Umgebung des nicht großen, wenig chromatindichten Kerns, zum Teil an den Rand der Zelle verdrängt ist. Zwischen den Vakuolen verlaufen vielfach zwischen Kern und Rand der Zelle schmale Myoplasmastränge wie die Beine einer Spinne und geben damit der Zelle ein spinnenartiges Aussehen. An den Myoplasmaresten um den Kern und am Rand der Zelle ist meist eine fibrilläre Struktur nicht mehr erkennbar. Neben diesen hochgradig abgeänderten Zellformen gibt es nun innerhalb der Knoten Formen mit größeren Myoplasmaresten und nur kleineren Vakuolen. Gegen das gesunde Herzmuskelgewebe sind die Knoten meist durch eine Bindegewebshülle abgegrenzt. Dieses Bindegewebe zieht sich auch in breiteren Zügen zwischen die veränderten Muskelzellen. An einzelnen Stellen liegen auch unveränderte Herzmuskelfasern in dem einhüllenden Bindegewebe und grenzen unmittelbar an veränderte Zellformen. In der Glykogenfärbung läßt sich zeigen, daß die Vakuolen in den Spinnenzellen mit massenhaft Glykogen angefüllt sind. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß ein Teil des Glykogens durch die Formolfixierung des Materials verloren gegangen ist. In der Sudanfärbung findet sich ein nicht ganz gleichmäßig verteilter geringer feintropfiger Fettgehalt in den Vakuolen. Außer den so gebauten, auch makroskopisch sichtbaren Knoten finden sich nun noch kleinere Haufen derartig veränderter Herzmuskelzellen, die oft in der Nachbarschaft kleinerer Äste der Kranzgefäße gelagert sind und in ihrem Bau mit den größeren Knoten übereinstimmen. Auffällig ist noch, daß die richtig gebauten Herzmuskelfasern in der Umgebung der Knoten fast regelmäßig einen feintropfigen Glykogengehalt im Myoplasma zeigen im Gegensatz zu der übrigen, fast gänzlich glykogenfreien Herzmuskulatur.

Leber. Zeigt regelrechten Läppchenaufbau und mäßigen Blutgehalt. *Glissonsche Scheiden* ohne Befund. An der Läppchenperipherie sind die Zellkerne in besonders reichlichem Maße bläschenförmig vergrößert, mit geringem, nur an der Kernwand gelagertem Chromatin. Die Glykogenfärbung des formolfixierten Materials ergibt nirgends Glykogen. In der Sudanfärbung feintropfige Verfettung der Leberzellen an der Läppchenperipherie und starke Verfettung fast aller Sternzellen.

Zusammenfassend wäre also zu sagen: Es handelt sich um einen makroskopisch wie mikroskopisch typischen Fall von tuberöser Sklerose mit Tumoren der Seitenventrikel, kombiniert mit Rhabdomyomen des Herzmuskels. Es fiel das massenhafte Vorhandensein von Vakuolen und Lücken in und um Ganglienzellen und Gliazellen, deren Inhalt nicht erwiesen werden konnte, auf. Die Füllung der Zellen der Rhabdomyome mit Glykogen, das sich auch noch am formolfixierten Material nachweisen ließ, erweckte den Gedanken, daß es sich bei den Vakuolen in den Elementen des Zentralnervensystems um das gleiche Material handeln könnte, das vielleicht nur wegen der geringeren Menge oder auch wegen geringerer Widerstandsfähigkeit gegen Wasser nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Ein 2. Fall, der bald danach zur Bearbeitung kam, ermöglichte es, diesen Gedanken durch eine frühzeitige Alkoholfixierung weiter nachzuprüfen.

10jähriges Mädchen, das seit dem 5. Lebensjahr an Krampfanfällen leidet. In der letzten Zeit ist der Gedankenablauf deutlich verzögert. 7 Tage vor dem Tode traten wieder sich oft wiederholende Krämpfe ein. Am 21. 11. 36 erlitt das Kind in 24 Stunden 70 Anfälle und starb am 22. 11. im Status epilepticus.

Sektion (S. Nr. 1496/36). Leiche eines kräftig gebauten Mädchens in gutem E.-Z. Haut fahl-blaß, ohne herdförmige Veränderungen. Bauchdeckenfett etwa 1 cm dick. Herz entspricht etwa der Leichenfaust. Kammern richtig weit. Endokard und Klappen zart. Herzmuskel gleichmäßig ohne Knotenbildung. Lungen gebläht, in den paravertebralen Teilen stark blutgefüllt. Pankreas ohne besonderen Befund. Milz fest, mit dunkelroter Schnittfläche, deutliche Lymphknötchen. Leber: Richtige Form und Größe, Läppchenzeichnung deutlich. Nieren und Nebennieren ohne besonderen Befund. Schädeldecke sehr dünn. Schädelinnenfläche etwas rauh. Dura leicht gespannt. Weiche Hirnhaut, wenig flüssigkeitshaltig. An der Hirnoberfläche finden sich zahlreiche verbreiterte und verhärtete Windungsbezirke ohne Unterbrechung der Windungen. Am ausgeprägtesten liegen diese Herde im Bereich des rechten Stirn- und Schläfenlappens und des linken Scheitelappens. Auf dem Schnitt zeigen diese Herde eine leicht verbreiterte, zu weißliche Rinde ohne scharfe Abgrenzung gegen das grauröthlich-glasige Mark. Die Hirnkammern sind weit. Das Ependym zart. Kleinhirn und Medulla oblongata ohne Befund.

Diagnose: Tuberöse Sklerose, Hypostase und Ödem beider Lungen.

Mikroskopisch findet sich in den verhärteten Windungsabschnitten eine ausgeprägte Vermehrung der Glifasern in der Lamina zonalis oft unter Wirbel- und Büschelbildung. Diese wird in den folgenden Schichten schwächer und nimmt in der Tiefe allmählich immer weiter ab. In der Markscheidenfärbung findet sich hochgradiger Verlust der Markscheiden bis tief in das Marklager hinein. Gegen das gesunde Hirngewebe findet besonders in den Furchen ein allmäßlicher Übergang statt. Die Ganglienzellen sind an Zahl vermindert; es finden sich reichlich, zum Teil atypische Astrocytenformen. Die großen hellen Zellen sind hier spärlicher als im 1. Falle und liegen nirgends so dicht gelagert, sondern diffus verteilt in den tieferen Rindenschichten. Besonders auffällig sind die Veränderungen an den Ganglienzellen. Es finden sich reichlich Riesenganglienzellen und abnorm gestaltete von Spindelform. Massenhaft finden sich Ganglienzellen mit Vakuoleneinschlüssen unter Deformation der Zellgestalt. Häufig ist das Bild, daß der Zelleib aufgeblasen ist und daß nur eine schmalste Protoplasmahülle eine Riesenvakuole umschließt. Dieselbe

Vakuolen- und Lückenbildung findet sich auch in Gliazellen und in der Umgebung von Ganglienzellen und Gliazellen.

In der Glykogenfärbung fällt schon bei Betrachtung des Präparates mit unbewaffnetem Auge eine deutlich begrenzte herdförmige Rotfärbung auf. Diese Herde liegen in den tieferen Rindenschichten in Form eines schmalen Streifens, der der Windungsoberfläche parallel läuft. Bei der mikroskopischen Betrachtung zeigt es sich, daß diese Bezirke den schwerst veränderten Partien entsprechen. Dabei

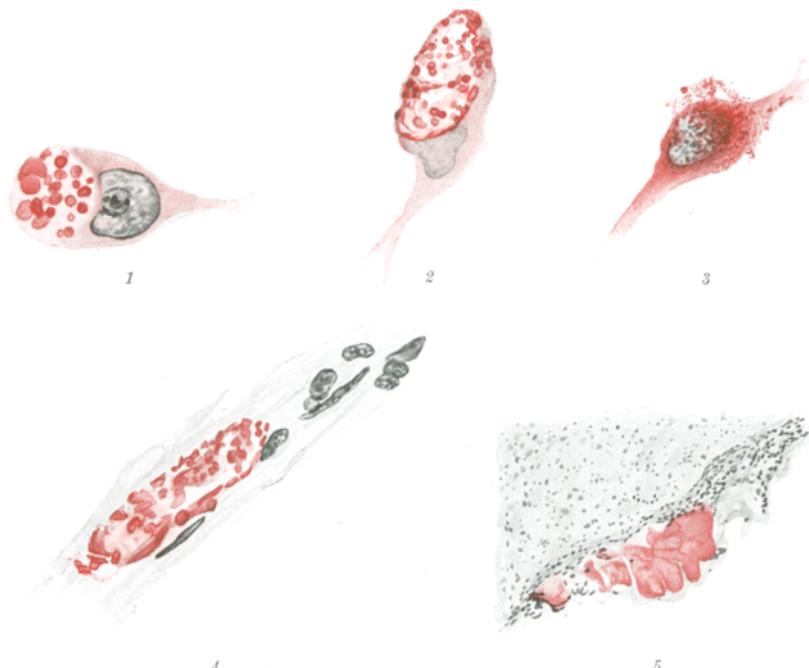


Abb. 1. 1 u. 2 Mit glykogenhaltigen Vakuolen erfüllte Ganglienzellen. 3 Ganglienzelle mit diffus verteilem Glykogengehalt. 4 Glykogen in perivaskulärem Lymphraum. 5 Schollige Glykogenablagerung in der weichen Hirnhaut.

ist auch zu erkennen, daß in den angrenzenden Partien ebenfalls Glykogenablagerung in einzelnen Zellen stattgefunden hat. An den intensiv rot gefärbten Teilen bietet sich ein buntes Bild. Die bei den anderen Färbungen erkennbaren Vakuolen und Lücken sind von massenhaft Glykogen in feiner und grober Tropfenform erfüllt. Am auffälligsten ist das Bild an den Ganglienzellen: Hier liegen in den Vakuolen im Protoplasma der Zelle zahlreiche Glykogentropfen. Der Kern wird dadurch eingedellt oder vollständig an den Rand oder in einen Fortsatz der Zelle gedrückt (Abb. 1, 1 und 2). Oft sind die Ganglienzellen auch von dichtliegenden Glykogentropfen umgeben. Seltener findet sich diffuse Rotfärbung des Ganglienzelleibes mit nur einzelnen deutlich erkennbaren Tropfen (Abb. 1, 3). Zuweilen liegen nur einzelne Tropfen in den Zellausläufern. Die Gliazellen sind in demselben Maße beladen. Mehrfach finden sich Bilder, bei denen der Kern von mehreren mit Glykogentropfen gefüllten Vakuolen umgeben wird und vom Protoplasma nichts mehr sichtbar bleibt. Die Kerne werden immer frei von Glykogen gefunden. Zuweilen

werden Bilder eines Glykogengehalts auch der Kerne dadurch vorgetäuscht, daß durch die Schnittdicke Tropfen aus dem darüberliegenden Protoplasma in den Kern hinein projiziert werden. Die perivasculären Lymphräume enthalten oft massenhaft Glykogentropfen; zum Teil liegen diese so dicht in den weitklaffenden Spalten, daß Formen auftreten, die die Gestalt von zylindrischen Ausgüssen haben (Abb. 1, 4). Außerdem finden sich oft noch Ablagerungen, zum Teil in recht grobtropfiger Form, frei im Gliafilzwerk ohne erkennbaren Zusammenhang mit einem besonderen Zell-element. Besonders auffällig ist auch die Ablagerung von Glykogen in der über den Herden liegenden weichen Hirnhaut. In den Räumen des Subarachnoidalraums liegt Glykogen in Form grober, in Wasser leicht lösbarer Schollen. Die Fasern der weichen Hirnhaut werden dadurch auseinanderdrängt und die Oberfläche unter seichter Hügelbildung gegen die Dura zu vorgetrieben (Abb. 1, 5). In der Sudanfettfärbung findet sich nur ganz geringfügige feinste Fettbestäubung einzelner Herde.

Herzmuskel zeigt überall gleichmäßige Faserbildung, einen äußerst geringfügigen Glykogengehalt und nirgends Rhabdomyombildung.

Leber zeigt reichlichen Blutgehalt und kaum erkennbaren Glykogengehalt in den Leberzellen. Auffällig ist nur der tropfige Glykogengehalt in den bläschenförmigen Zellkernen der Läppchenperipherie.

Niere zeigt besonders im Mark reichlichen Blutgehalt. Glykogen nirgends auffindbar.

Milz zeigt reichlichen Blutgehalt, besonders in den subkapsulären und peri-follikulären Zonen. Glykogen fand sich nur in Leukocyten und vereinzelten mobilierten Zellen.

Zusammenfassend wäre also zu sagen: Es handelt sich um einen Fall von makroskopisch und mikroskopisch typischer tuberöser Sklerose. In den veränderten Windungsabschnitten ließ sich in den schon im 1. Fall beobachteten Vakuolen und Lücken in und um Ganglien- und Gliazellen massenhaft Glykogen finden. Glykogen war außerdem noch in den perivasculären Lymphspalten, in den Räumen des Subarachnoidalraums über den erkrankten Rindenbezirken und in Leberzellkernen der Läppchen-peripherie abgelagert.

Durch das liebenswürdige Entgegenkommen mehrerer Institute war es mir möglich, die Beobachtungen auch noch an einem größeren Material nachzuprüfen. Leider stand fast ausschließlich nur formolfixiertes Material zur Verfügung, so daß die Glykogenfärbung keinen Befund mehr ergab, da das Glykogen bei der tuberösen Sklerose entsprechend seiner leichten Wasserlöslichkeit zu der labilen Form des Glykogens zu gehören scheint.

Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung in Berlin-Buch wurden mir von Prof. Spatz liebenswürdigerweise 2 Fälle von tuberöser Sklerose zur Verfügung gestellt. Da an dem älteren aus der *Bielschowsky*-Sammlung stammenden, formolfixierten Material keine Glykogenfärbung mehr möglich war, ließ sich nur die Zellform und das Auftreten von Vakuolen und Lücken beurteilen.

1. Fall Fr., 1916. Material aus der Parieto-Occipitalmantelkante: In knotenförmigen sklerotischen Windungsabschnitten finden sich diffus verteilte Vakuolen in und um Ganglienzellen; häufiger Vakuolisierung von Gliazellen unter Aufreibung des Zelleibes, vorwiegend in den mittleren Rindenschichten.

2. Fall O., 1911. Material aus der zweiten rechten Stirnwindung und aus dem rechten Seitenventrikel: In den Randbezirken von Rindenherden mit starker Faservermehrung Bildung durch starke Vakuolisierung spinnenförmiger Riesenzellen, deren Erkennbarkeit als Ganglienzellen oft kaum noch möglich ist. In den Vakuolen ebenso wie in den stark erweiterten perivasculären Lymphräumen liegt ein eiweißartiger Rückstand. Der Ventrikeltumor enthält zwischen den protoplasmatischen Fortsätzen der Gliazellen reichlich Vakuolen.

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München wurde mir von Dr. Peters alkoholfixiertes Material von 4 Fällen von tuberöser Sklerose liebenswürdigerweise übermittelt. Da aber die Fälle zeitlich schon etwas zurückliegen, war trotz der Alkoholfixierung eine Glykogendarstellung nicht mehr möglich, mit Ausnahme eines Falles, von dem mir Celloidinblöcke zur Verfügung standen.

1. Fall Str., 2521. $15\frac{1}{2}$ jährig, weiblich. In den erweiterten perivasculären Lymphspalten und in den Maschen der weichen Hirnhäute grobscholliges Glykogen noch darstellbar. In und um Ganglienzellen deutliche Vakuolen- und Lückenbildung.

2. Fall P., 1081. 13jährig, weiblich. Deformierung der Zellen durch Vakuolenbildung zu Siegelringform, so daß die Ganglienzellnatur zum Teil nicht mehr erkennbar ist. Weite Gewebslücken und weite perivasculäre Lymphräume.

3. Fall D., 1358. $5\frac{1}{2}$ jährig, männlich. Periganglionäre Lücken und weite perivasculäre Lymphräume ohne Vakuolisierung der Ganglienzellen.

4. Fall L., 2292 (Celloidinblöcke). Reichliche tropfige Glykogenablagerung in der obersten Rindenschicht und unter dem Ependym der Ventrikel, während die reichlich vorhandenen periganglionären Lücken und die vereinzelten intraganglionären Vakuolen kein Glykogen mehr enthalten. Bei der eigenartigen Ablagerungsform liegt der starke Verdacht vor, daß diese als Kunstprodukt infolge postmortaler Verlagerung anzusehen sind. Es kommt dafür in Frage entweder eine Verschiebung aus den Lücken und Vakuolen der Rinde an die Oberfläche oder eine Art Imbibition der Oberfläche mit glykogenhaltigem Liquor. Im Bereich des Markes findet sich noch mehrfach grobscholliges Glykogen in perivasculärer Lagerung. Diese Ablagerungen befinden sich innerhalb eines Bezirkes von dichtliegenden Corpora amylacea, die bekanntlich ebenfalls Färbbarkeit mit ammoniakalischem Carmin zeigen, aber sich von der Glykogenablagerung durch einen etwas bläulicherem Ton der Färbung unterscheiden. Die reichlich vorhandenen Verkalkungen nehmen oft in den Randteilen ebenfalls Carminfarbe an; die Unterscheidung gegen Glykogen ist aber durch die oft deutliche, nadelförmige Krystallform und die fehlende Wasserlöslichkeit leicht zu machen.

Dr. Hallervorden stellte mir aus seinem Material liebenswürdigerweise 9 Fälle von tuberöser Sklerose zur Verfügung.

In 4 Fällen (Fall Fr., Fall Wü., Fall Li. und Fall Rei.) fand sich die beschriebene Vakuolenbildung in Ganglienzellen häufiger und deutlich unter Bildung siegelringartiger und becherförmiger Zellen neben reichlich periganglionären Lücken. Bei 2 Fällen (Fall Hau. und Fall Str.) konnte ich nur an vereinzelten Ganglienzellen diese Veränderung auffinden, während bei 3 Fällen das Ergebnis gänzlich negativ blieb.

Über diese Befunde ist zu sagen, daß einerseits die Auffindung nur kleiner Einlagerungen zum Teil nur in der Glykogenfärbung möglich ist.

Andererseits ist das Auftreten von Vakuolen und besonders Lücken wenig kennzeichnend und nicht eindeutig. Während die Vakuolenbildung in Ganglienzellen noch eine recht hohe Wahrscheinlichkeit für die Gleichartigkeit mit den Bildern in der Glykogenfärbung bietet, kann aus der Lückenbildung nur sehr wenig gefolgert werden, da ja jedes Hirnödem an dieser Erscheinung kenntlich ist. Andererseits wäre zu bedenken, ob nicht öfter die Lücken wegen der leichten Wasserlöslichkeit des Füllmaterials zu leicht als Ödemlücken gedeutet werden. Aus diesen Gründen ist also sowohl das positive wie das negative Ergebnis dieser weiteren Untersuchungen nicht zu sehr zu bewerten und die Hauptentscheidung späteren Untersuchungen an frühzeitig alkoholfixiertem Material zu überlassen.

Für die Deutung dieses Glykogengehaltes gibt es nun verschiedene Möglichkeiten:

1. Glykogengehalt rasch wachsender Tumoren.
2. Glykogengehalt embryonaler Zellen.
3. Vielleicht nur vorübergehender, durch den Funktionszustand der Zellen bedingter Glykogengehalt.
4. Dauernde Speicherung der Zellen infolge einer allgemeinen Stoffwechselstörung im Sinne einer Speicherkrankheit.

Zu 1. wäre festzustellen, daß es sich bei den Skleroseherden der Rinde weder um klinisch schnell wachsende Tumoren handelt noch um Tumoren, die im histologischen Bild überhaupt Anzeichen für ein Wachstum bieten. *Rehder* und *Lubarsch* nehmen sogar an, daß Wachstum und Ausbildung schon in der Embryonalzeit abgeschlossen sind. Anders soll das Verhalten der Ventrikeltumoren nach *Bielschowsky* sein. Diese können ein rasches Wachstum zeigen und werden deshalb von ihm als Geschwülste auf dem Boden einer Gewebsmißbildung betrachtet. Da nun aber in den oben geschilderten Fällen der Glykogengehalt gerade in den Rindenherden besonders auffällig war, ist also der Glykogengehalt durch das rasche Wachstum nicht zu erklären.

Zu 2. Die Zellformen bei tuberöser Sklerose sind oft als undifferenziert und dem embryonalen Zelltyp nahestehend betrachtet worden. Nun findet sich aber Glykogengehalt reichlich auch gerade in Zellen und besonders Ganglienzellen, die alle Kennzeichen der ausgereiften Ganglienzellen an sich tragen. Außerdem wird von *Klestadt* angegeben, daß im Embryonalleben schon bei 8wöchigen Foeten nur in der Neuroglia reichlich Glykogen vorhanden ist. In unseren Fällen war aber besonders der massenhafte Glykogengehalt der Ganglienzellen das Auffälligste.

Zu 3. Funktionszustände am Gehirn, die mit dem Auftreten von Glykogen an den Elementen des Zentralnervensystems verbunden sind, sind bekannt. Das sind 1. Diabetes, 2. bei Deliranten und Komatosen. Angaben über Befunde bei Epilepsie habe ich nicht finden können. *Casamajor* erwähnt nur den negativen Befund bei Eklampsie. Eine

Glykogenablagerung bei Krampfzuständen scheint demnach nicht vorzuliegen, obwohl ein Zusammenhang mit dem lokalen Zuckerstoffwechsel aus der gefundenen Erhöhung der Zuckerliquorwerte bei Epilepsie anzunehmen ist. Der Zustand der Benommenheit kommt für beide geschilderten Fälle in Frage, da beide im Status epilepticus starben. *Casamajor* betont dabei aber besonders das Vorkommen in und um Gliazellen und in Gefäßlymphscheiden und nur als seltenes Ereignis dasselbe Bild an Ganglienzellen. Die bei meinen Fällen geschilderten Ablagerungsformen betreffen aber vorzugsweise Ganglienzellen und in einer so ungleich schwereren Form unter Deformierung der Gestalt der Zelle, daß sie kaum als durch denselben Vorgang bedingt aufgefaßt werden können.

Zu 4. Für eine Speicherung infolge einer allgemeinen Stoffwechselstörung spricht die Ablagerung desselben Stoffes in großen Mengen an zwei sonst voneinander unabhängigen Körperregionen. Auf diese Deutungsweise wäre es vielleicht auch möglich, in die an sich unverständliche, so überaus häufige Koppelung von tuberöser Sklerose und Rhabdomyomen des Herzmuskels etwas Licht zu bringen. Die Form der Ablagerung mit Aufblähung des Zelleibes unter Bildung spinnenartiger und siegelringartiger Zellformen entspricht den Bildern, die bei Speicherkrankheiten beobachtet werden. Abweichend von den gewöhnlichen Glykogenspeicherkrankheiten ist vor allem die Lokalisation. Zwar ist bei typischer Glykogenspeicherkrankheit von *Kimmelman* auch ein Befallensein des Gehirns beschrieben worden. Hier fand sich das Glykogen in der Großhirnrinde, im Markweiß, in Oligodendrogliazellen, aber nicht in Ganglienzellen. In den Stammganglien war es auch in und um Ganglienzellen abgelagert, außerdem in perivasculären Lymphräumen und Ependymepithelien. Aber die typischen Ablagerungsstätten der Glykogenspeicherkrankheit, Leber und Nieren, waren in den oben beschriebenen Fällen unbeteiligt. Außerdem zeigt die Ablagerungsart nichts Systematisches, sondern ist ausschließlich herdförmig, knotig und tumorartig. Derartige Knoten finden sich aber in den befallenen Organen multipel, oft noch neben den makroskopischen nur mikroskopisch erkennbare Knoten. Nun ist aber eine herdförmige Ablagerung von Speichermaterial bei anderen Stoffwechselstörungen etwas durchaus Gewöhnliches; es braucht dabei nur an die Xanthelasmen bei Diabetes und die Uratablagerungen bei Gicht erinnert zu werden. Bemerkenswert ist nun für die tuberöse Sklerose noch, daß die Glykogenspeicherung beim Gehirn durchaus nicht als die im Vordergrund des Krankheitsbildes stehende Veränderung erscheint, sondern daß als wichtiger und ja auch bisher mehr beachtet die pathologischen Wachstumsformen der Elemente des Zentralnervensystems in Erscheinung treten. Wie weit derartige Veränderungen als Reaktion auf einen abnormen Chemismus an dieser Stelle bedingt sein können, wage ich nicht zu entscheiden. Verglichen könnte sie aber vielleicht mit der geweblichen Reaktion bei der Gicht werden. Zu betonen ist aber, daß

Kimmelstiel bei seinem Fall von Speicherkrankheit mit Beteiligung des Gehirns eine Gliareaktion in der Umgebung der Ablagerungsstätte nicht finden konnte. Bei der tuberösen Sklerose wäre aber eine noch viel tiefer greifende Wirkung zu erwarten, da die Ablagerung wahrscheinlich zu einer frühen Zeit des Fetallebens, also in einem unentwickelten Gehirn, stattfinden müßte, wie aus dem Fall von *Hartdegen*, der eine ausgebildete tuberöse Sklerose bei einem Neugeborenen fand, zu schließen ist. Aus dem Fehlen von Übergangsbildern, besonders bei den Rhabdomyomen des Herzens, und der guten Abgrenzung der Knoten liegt es nahe zu folgern, daß die Speicherung nur in einem bestimmten embryonalen Entwicklungsstadium stattgefunden hat, damals zu einer irreparablen Gewebsmißbildung geführt hat und jetzt völlig zum Stillstand gekommen ist. So wären alle Wachstumserscheinungen des extrauterinen Lebens an diesen Herden nur als geschwulstartige Wucherungen auf dem Boden einer Gewebsmißbildung anzusehen. Gegen ein völliges Abgeschlossensein der Speicherung spricht allerdings noch der vermehrte Glykogengehalt in den an das Rhabdomyom angrenzenden Herzmuskelfasern und die Ablagerung in den Lymphräumen des Gehirns und den Räumen der weichen Hirnhaut.

Ich glaube, daß es bei dem geringen vorhandenen Material kaum möglich sein wird, diese Frage zu entscheiden. Wichtig wäre es aber, bei allen Sektionen vom Fällen mit tuberöser Sklerose auch die anderen Organveränderungen, die Nierengeschwülste, die Retinatumoren und das Adenoma sebaceum, auf ihren Glykogengehalt zu prüfen und auch bei den anderen Organen, besonders Leber und Nieren, auf Veränderungen des Glykogengehalts zu fahnden, um vielleicht doch einen Anhalt für eine allgemeine Störung des Zuckerstoffwechsels zu finden. Empfehlenswert wäre es auch, bei klinischer Beobachtung den Zuckerstoffwechsel auf ähnliche Störungen wie bei der Glykogenspeicherkrankheit zu untersuchen. Wichtig erscheint es mir deshalb, weil in dem 1. der beschriebenen Fälle der Zucker-Liquorwert auf 93 mg-% erhöht war. Der Blutzuckerwert wurde leider nicht bestimmt. *Wittgenstein* hat bei Epileptikern kurz nach dem Anfall in fast 100% eine deutliche Erhöhung des Zucker-Liquorwertes gefunden. Obgleich der im 1. Fall festgestellte Wert die höchsten Werte bei Epilepsie noch deutlich übersteigt, ist doch vielleicht, besonders ohne die Möglichkeit, das Verhältnis zum Blutzucker festzustellen, diese Steigerung allein als Folge des Status epilepticus zu deuten.

Im Schrifttum werden Angaben über den Glykogengehalt bei tuberöser Sklerose nur einmal gemacht: *Steinbiß* erwähnt bei der Besprechung des Glykogengehaltes der Rhabdomyome des Herzens den gleichen Glykogenreichtum in den Ventrikeltumoren bei tuberöser Sklerose und führt ihn nur auf den abnormalen Stoffwechsel dieser pathologischen Bildung zurück. *Bielschowsky* und *Gallus* bringen in ihrer Arbeit über tuberöse Sklerose eine Abbildung (Tafel 2, Abb. 7) unter der Bezeichnung „Pyramiden-

zellen mit großen, blasenförmigen Aufreibungen“, die mit den oben geschilderten völlig übereinstimmen. Sie betonen, daß bei Anwendung anderer Färbungsmethoden, insbesondere Fettfärbungen, der Inhalt der Blasen farblos bleibt, und sehen sie deshalb als chemisch nicht mehr definierbare Flüssigkeit an. Wahrscheinlich meint *Feriz* dieselbe Ganglienzellform, bei der er die Vakuolisierung des Protoplasmas und bei einigen die Ähnlichkeit mit Spinnenzellen beschreibt.

Zusammenfassung.

Es werden 2 Fälle von typischer tuberöser Sklerose beschrieben, der eine kombiniert mit Rhabdomyomen des Herzens. In dem 1. Fall wird auf Vakuolenbildung in den Ganglienzellen unter spinnenzellartiger Umbildung der Zelle aufmerksam gemacht. Im 2. Fall gelang es, am alkoholfixierten Material massenhaft Glykogen in diesen Vakuolen darzustellen. Es wird bei der Gleichartigkeit der Speicherung in Herzmuskel und Gehirn die Frage aufgeworfen, ob nicht vielleicht die Grundlage der Veränderungen eine Stoffwechselstörung ist im Sinne einer atypischen Glykogenspeicherkrankheit.

Schrifttum.

- Bielschowsky, M.:* J. Psychol. u. Neur. **30**, 167 (1924). — *Bielschowsky, M. u. Gallus:* J. Psychol. u. Neur. **20**, Erg.-H. I, 1 (1913). — *Casamajor, L.:* Nissl-Alzheimer **6**, 52 (1918). — *Feriz, H.:* Virchows Arch. **278**, 690 (1930). — *Gierke, E.:* Beitr. path. Anat. **37**, 502 (1905); **82**, 497 (1929). — Erg. Path. **11 II**, 871 (1907). — *Hartdegen, A.:* Arch. f. Psychiatr. **11**, 117 (1881). — *Kimmelstiel, P.:* Beitr. path. Anat. **91**, 1 (1933). — *Klestadt, W.:* Erg. Path. **15 II**, 349 (1911). — *Marinesco, G.:* Ann. d'Anat. path. **50**, No 3, 233 (1928). — *Mönckeberg, J. G.:* Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. 2, S. 482. 1924. — *Neubert, W.:* Beitr. path. Anat. **45**, 38 (1909). — *Steinbiß, W.:* Virchows Arch. **243**, 22 (1923). — *Wittgenstein, A.:* Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 246.
-