

(Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie in Danzig.)

Zur Frage der Tay-Sachs-Schafferschen amaurotischen Idiotie¹.

Von

F. Feyerter.

Mit 16 Abbildungen (22 Einzelbildern) im Text.

(Eingegangen am 17. Juni 1939.)

Die klassisch geprägte *Tay-Sachs-Schaffersche amaurotische Idiotie* ist *klinisch* bekanntlich gekennzeichnet: durch stetig zunehmende Schwäche der Gliedmaßen- und schließlich der gesamten Körpermuskulatur bis zu vollkommener Lähmung bei häufig gesteigerten Sehnenreflexen und spastischen Erscheinungen, durch Abnahme des Sehvermögens bis zur völligen Blindheit unter Auftreten einer grauweißen Verfärbung der Netzhaut in der Gegend der Macula lutea mit kirschrotem Fleck an der Stelle der Fovea centralis und schließlich durch Abnahme aller psychischen Reaktionen bis zu vollkommener Verblödung. Das Leiden ist familiär und kommt fast ausschließlich bei Juden vor. Bemerkbar macht es sich etwa nach Ablauf des 1. Lebenshalbjahres und sein tödliches Ende tritt vor, um oder kurz nach dem 2. Lebensjahr ein.

Anatomisch handelt es sich um eine über das zentrale (*Schaffer*), aber auch um eine über das periphere vegetative Nervensystem (*v. Sántha*) verbreitete und auf das Nervensystem beschränkte (*Schaffer, v. Sántha*) Erkrankung, die wesentlich gekennzeichnet ist durch eine eigenartige Anschwellung der Ganglien- und Gliazellen des zentralen Nervensystems (*Schaffer*) sowie der Ganglienzellen im Bereiche des peripheren vegetativen Nervensystems (*v. Sántha*). Diese Anschwellung beruht nach *Schaffer* auf einer Quellung des Hyaloplasma mit nachfolgender Ausfällung bestimmt gearteter lipoidiger Tropfen, nach *Spielmeyer* auf einer gleich zu Beginn eintretenden Anhäufung dieser lipoidigen Tropfen. Markfaserausfälle von wechselnder Örtlichkeit und von wechselndem Ausmaß, die in den einzelnen Fällen beobachtet wurden, gelten als nachträglich, in Abhängigkeit von der Ganglienzellerkrankung entstanden.

Diese eben kurz gezeichnete, in ihrer Eigenart wohl umrissene und in ihrem Verlaufe ganz stereotype (*Schaffer*) Form der Idiotie galt zunächst als Leiden besonderer Art. Spätere, an Kranken jenseits des frühesten Kindesalters gemachte und als einschlägig aufgefaßte Beobachtungen (*Spielmeyer, Vogt, 1908*) führten dazu, daß die *Tay-Sachs-Schaffersche Idiotie* nur mehr als *infantile Form* eines in verschiedenen

¹ Auszugsweise vorgetragen auf der 16. Tagg. Ges. Verdgskrkh. Stuttgart, 21. Sept. 1938.

Lebensaltern als *familiäre amaurotische Idiotie* in Erscheinung tretenden Leidens gewertet wurde.

Auch in den Fällen *Spielmeyers*, *Vogts* handelt es sich klinisch um eine mit Erblindung, Lähmung und fortschreitender Verblödung einhergehende Erkrankung, deren *klinisches* Erscheinungsbild hiermit jedoch nicht erschöpft, im Gegenteil außerordentlich *wechselvoll* erscheint. Der Beginn fällt gewöhnlich in die Zeit der zweiten Zahnung, ihr Verlauf kann sich über einen viel längeren Zeitraum, bis in das Erwachsenenalter, erstrecken; der oben erwähnte Maculabefund fehlt; an seiner Stelle findet sich häufig, jedoch nicht regelmäßig, eine Sehnervenatrophie. Die Krankheit tritt hereditär-familiär auf, doch von einem ausschließlichen Befallensein der jüdischen Rasse kann keine Rede sein.

Anatomisch gilt auch diese Form der Idiotie, welche man als *juvenile Form der amaurotischen Idiotie* zu bezeichnen pflegt, nach derzeit anscheinend allgemeiner Anschauung als gekennzeichnet durch die von *Schaffer* und *Spielmeyer* beschriebene Ganglienzell- und Gliazellveränderung. Ein Einspruch dagegen, daß die beiden eben geschilderten Krankheitstypen als *einheitliche* Erkrankung, nämlich als familiäre amaurotische Idiotie, aufzufassen und nur als deren infantile und juvenile Unterart zu sondern seien, wurde im Schrifttum nicht erhoben. In der Bewertung stellte man also über den zum Teil sehr weitgehenden Wechsel der *klinischen* Erscheinungen den als *einheitlich aufgefaßten anatomischen Befund*.

Gewiß bestand, wie schon erwähnt, nicht völlige Übereinstimmung der Meinungen in jeder Einzelheit (*Schaffer*, *Spielmeyer*). Doch stellten diese Unstimmigkeiten die Zusammengehörigkeit der beiden Krankheitstypen nicht in Frage¹.

Richtig schwierig und zur regelrechten Streitfrage wurde *die Frage der Umrissenheit* und des Formenkreises *der familiären amaurotischen Idiotie* erst durch die teils klinischen, teils anatomischen, den gleichen Fall betreffenden Veröffentlichungen *R. Hamburgers*, *L. Picks* und *M. Bielschowskys*, denen bekanntlich folgende Beobachtung zugrunde lag: 14 Monate altes ostjüdisches Mädchen, das zu Lebzeiten das Bild der *Niemann-Pickschen* Krankheit mit ihrer durch die Einlagerung bestimmter Lipide bedingten Milz- und Lebervergrößerung aufgewiesen, daneben aber auch den bis dahin als typisch für die amaurotische Idiotie angesehenen Augenhintergrundbefund (s. oben) geboten hatte. *Pick*, *Bielschowsky* und später auch *Spielmeyer* erklären den *anatomisch* und *histologisch* am Zentralnervensystem dieses Falles erhobenen Befund für wesensgleich mit dem bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie von *Schaffer* eingehend beschriebenen und halten demzufolge die

¹ In der Folge hat man auch noch eine spätinfantile (*Bielschowsky*) und eine Spätform (*Kufs*) der amaurotischen familiären Idiotie unterschieden (Schrifttum s. *Hallervorden* und s. S. 510).

Pick-Niemannsche Erkrankung für zusammengehörig mit dieser Form der Idiotie, oder mit anderen Worten: jene Fälle, die man bis dahin als amaurotische Idiotie, genauer gesagt als infantile Form der amaurotischen Idiotie (*Tay-Sachs-Schaffer*) bezeichnet hatte, werten *Pick*, *Bielschowsky* und *Spielmeyer* als sozusagen auf das Zentralnervensystem beschränkte Form einer einheitlichen Krankheitsgruppe, die in mehr verallgemeinerter, insbesondere auf Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark ausgedehnter Form als *Niemann-Picksche* Krankheit in Erscheinung träte. Dieser Ansicht, der sich in der Folge *Kufs*, *Marinesco* angeschlossen haben, widersprechen *Schaffer* und *v. Sántha* entschieden. *Schaffer* leugnet die anatomische Gleichheit des Befundes am Zentralnervensystem bei *Niemann-Pickscher* Krankheit und bei infantiler familiärer amaurotischer Idiotie durchaus. Die Möglichkeit, daß beide Krankheiten bei ein und demselben Menschen gegebenenfalls vergesellschaftet vorkommen könnten, wird von *Schaffer* und *v. Sántha* an sich zugegeben und allem Anschein nach glauben sie diese Möglichkeit in dem *Hamburgerschen* Fall verwirklicht zu sehen. In diesem Widerstreit hat sich *Epstein* auf Grund chemischer Untersuchungen auf die Seite *Schaffers* und *v. Sánthas* gestellt, mit dem Hinweis darauf, daß er im Gehirn eines Falles von *Tay-Sachs*scher Idiotie keinerlei Lecithinanreicherung, im Gehirn eines *Niemann-Pick*-Falles (Fall *Smctuna*) jedoch eine sehr beträchtliche Phosphatidanreicherung, also wesentliche Unterschiede gefunden habe. *Letterer* widerspricht jedoch *Epstein* auf Grund chemischer Untersuchung eines *Niemann-Pick*-Falles, mit dem Hinweis darauf, daß er im Gegensatz zu *Epstein* keine Phosphatidanreicherung gefunden habe¹.

¹ Die Angabe *Epsteins*, daß der Gehalt der Organe an Glycerinphosphatiden bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit höher sei als in den Normalorganen, ist durch *Klenk* widerlegt, der den hohen Phosphatidgehalt der Organe bei *Niemann-Pickscher* Krankheit „in erster Linie durch eine sehr starke Anreicherung von Sphingomyelin verursacht“ fand. Auf der Stuttgarter Tagung der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten hat *Letterer* hinsichtlich der Beziehungen zwischen *Niemann-Pickscher* Krankheit und *Tay-Sachs-Schafferscher* amaurotischer Idiotie mit einiger Zurückhaltung, jedoch abschließend geäußert, „daß die größere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer im Wesen und Erscheinungsbild gleichartigen Krankheit vorhanden ist, als für die Annahme zweier unterschiedener und nur morphologisch gleicher oder sehr ähnlicher Krankheitsbilder“. Die Annahme, daß die *Klenksche* Feststellung einer sehr starken Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen bei *Niemann-Pickscher* Krankheit in gleicher Weise auch für die *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie Geltung habe, so daß es „vollkommen verständlich“ sei, daß „eine Störung des cellulären Lipidstoffwechsels im wachsenden Gehirn sich in erster Linie am Sphingomyelin bemerkbar“ mache, ist durch die Ausführungen *Klenks* auf der gleichen Tagung überholt, insofern als er zusammenfassend betonte, daß „die Speichersubstanz der *Gaucher*-Zellen Cerasin und die der *Pick*-Zellen Sphingomyelin ist. Wieder von anderer Art ist das entsprechende Lipoid des *Tay-Sachs*-Gehirnes. Hier könnte es sich vielleicht um ein neues zuckerhaltiges Lipoid handeln.“ Dieses Ergebnis der Erforschung des Chemismus des Gehirnes bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie war für mich sehr bemerkenswert, da ich bei der Über-

Der heutige Stand der ganzen Frage kann demnach im wesentlichen wie folgt umrissen werden: Stimmt der histologische Befund des Gehirnes, des Rückenmarkes, des peripheren Nervengewebes bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit tatsächlich völlig überein mit dem histologischen Bilde des Nervengewebes und der nervösen Organe bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie, so daß von einer *Gleichheit* des krankhaften Vorganges im Nervengewebe gesprochen werden kann? Und wenn ja, ist jenes Mehr an geweblichen und organmäßigen Veränderungen, vor allem in der Milz und Leber, durch welche sich die *Niemann-Picksche* Erkrankung zugestandermaßen von einer klassischen *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie unterscheidet, nur im Sinne zusätzlicher Veränderungen zu werten, bedeuten sie also nur eine erweiterte Erscheinungsform der Krankheit? Gibt es also eine *einheitliche* Lipoidstoffwechselstörung des Säuglings- und des frühen Kindesalters, die in zweierlei Form in Erscheinung tritt, einerseits geweb- und organmäßig beschränkt als klassische *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie, andererseits sozusagen erweitert als *Niemann-Picksche* Krankheit?

Oder sind die *Niemann-Picksche* Krankheit und die *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie zweierlei Erkrankungen? Und wenn ja, kommen sie vergesellschaftet vor?

Ich stütze mich bei meiner Stellungnahme zu diesen Fragen 1. auf die eingehende Untersuchung eines Falles von *Tay-Sachs-Schafferscher* amaurotischer Idiotie, dessen Leiche ich in *Danzig*, 2 Stunden nach dem Tode, zu öffnen Gelegenheit hatte, 2. auf die unter dem Winkel obiger Frage vorgenommene teilweise Nachuntersuchung eines Falles von *Niemann-Pickscher* Krankheit aus dem Wiener Pathologischen Institut, den *Smetana*¹ bereits 1930, jedoch ohne sich zu den uns hier bewegenden Fragen auszusprechen, veröffentlicht hat².

In meinem Falle von *Tay-Sachs-Schafferscher* amaurotischer Idiotie handelt es sich um ein jüdisches Mädchen, das in einem Alter von 2 $\frac{1}{4}$ Jahren verstarb. Aus der *Vorgeschichte* und *Krankengeschichte* (Kinderklinik der Med. Akademie in Danzig, damaliger Vorstand Prof. *Adam*): 4. Kind nicht blutsverwandter Eltern. Alle drei Geschwister um das 2. Lebensjahr herum an amaurotischer Idiotie gestorben. In der Verwandtschaft der Eltern keine derartige Krankheit bekannt.

sendung meines Untersuchungsgutes an *Klenk* im Januar 1938 brieflich zugleich mit einer Darlegung des Wesens der Einschlufärbung in ein Weinsteinsäure-Thioningemisch als einer Lipoidfärbung kurz geäußert hatte: „Ich glaube, daß die im Gewebe metachromasierenden Fettstoffe Fettverbindungen darstellen, vielleicht Verbindungen von Fetten mit Kohlehydraten? Die Ganglienzellen und Gliazellen im *Tay-Sachs*-Gehirn sind ganz ausgefüllt mit solchen metachromasierenden Fettstoffen.“

¹ *Smetana*: Virchows Arch. 274, 697.

² Das Untersuchungsgut des Falles wurde mir von Prof. *H. Chiari*, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität in Wien, liebenswürdigerweise zu Verfügung gestellt.

Das Kind 6 Monate an der Brust genährt und seit der Geburt unter ärztlicher Aufsicht gestanden. Im Alter von 6—7 Monaten Stillstand in der Entwicklung, auffällige Schläffheit, Unvermögen zu sitzen. Leerer Blick. Typischer Augenhintergrundbefund. Später Krämpfe, Abmagerung, völlige Verblödung. Pyurie, Husten.

Leichenöffnungsbefund (592/1937, Pathologisches Institut Danzig): 76 cm lange weibliche Kindesleiche von grazilem Knochenbau, mit schwächiger Muskulatur und äußerst dürtigem Fettgewebepolster. Die äußere Decke von blasser grauer Farbe mit einem leichten gelblichbräunlichen Beiton. Starke Behaarung der Streckseite der oberen und unteren Gliedmaßen, reichliche Schambehaarung, zartere Behaarung der Stirn, der Oberlippe, starke Behaarung auch des Rückens, nicht jedoch des Gesäßes. In der Haut des Gesichtes mäßig reichlich verstreut stecknadelspitz- bis stecknadelkopfgroße Blutunterlaufungen.

Die große Fontanelle im queren Durchmesser 4 cm, im Längsdurchmesser 2½ cm haltend. Die kleine Fontanelle geschlossen. Die knöcherne Schädeldecke ausgesprochen dünn. Die harte Hirnhaut verhältnismäßig leicht abziehbar, nur im Bereiche der Fontanellen etwas fester haftend. Die harte Hirnhaut stark gespannt.

Das Gehirn ungewöhnlich fest und steif, 1210 g schwer, auf dem Schnitt feucht glänzend und ausgesprochen blutarm. Der Globus pallidus des Nucleus lentiformis und der Thalamus opticus beiderseits einen gelblichen Beiton aufweisend. Hydrocephalus internus chronicus. Der *Hirnanhang* 0,27 g schwer. Das Orbitaldach beiderseits hügelig in die Schädelhöhle sich vorbuckelnd. Im Mittelohr beiderseits gelblich getrübe schleimig-wäßrige Flüssigkeit (im Ausstrich Influenzabacillen).

Der Brustkorb im Bereiche des Rippenbogens leicht gekrempelt, der Bauch in den Flanken seitlich ausladend.

Das Unterhautzellgewebe auf kleine, ziemlich kräftig gelb gefärbte, an vielen Stellen nicht mehr zusammenhängende Läppchen vermindert. Hochgradige allgemeine Blutarmut. Das Muskelfleisch lachsfarben. Porose der Rippen und des Brustbeines. Die Knorpel-Knochengrenze an den Rippen haarscharf, geradlinig und der Knorpel an ihr nicht aufgetrieben.

Die Lungen stark gedunsen. Dichtstehende, graurote, vielfach zusammengefllossene Lobulärpneumonien, vor allem in den rückwärtigen Teilen beider Lungen, ohne eitrige Einschmelzung.

Vermehrte wäßrige Flüssigkeit im Herzbeutelraum. Das Herz 45 g schwer. Ausweitung der Herzhöhlen. Das Herzfleisch von blasser braunrötlicher Farbe. Herzklappen und Hauptschlagader o. B. An Stelle der *Thymusdrüse* nur ganz spärliche, kleine, bräunlichgraue Flecken der Vorderwand des Herzbeutels aufliegend. Die Schilddrüse 3,8 g schwer.

Die Gaumenmandeln kleinhaselnußgroß. Das lymphatische Gewebe im Bereiche des Zungengrundes spärlich entwickelt. Reichlich solitäre Lymphfollikel in der Schleimhaut des Schlundkopfes. In der Lichtung der Luftröhre und der großen Luftröhrenäste reichlich terminales Ödem vermengt mit etwas trübem Schleim.

Die Leber 397 g schwer, vor dem Aufschneiden bläulichrot, nach dem Aufschneiden infolge Abströmen des Blutes aus den Gefäßen rasch einen mehr blassen, gelblichbräunlichen Farbton annehmend. Die Gallenblase weit, gefüllt mit farbstoffarmer schleimiger Galle. Der Hepaticocholedochus o. B.

Die Milz erheblich vergrößert, 49,5 g schwer, auf dem Schnitt von dunkelgrauroter Farbe, ohne Zeichnung. Nahe dem oberen Pol auf dem Schnitt durch die Milz ein stecknadelkopfgroßer, gelblicher, runder Knoten aufsteigend (histologisch: Tuberkel). Beide *Nebennieren* zusammen 4,1 g schwer, ihre Rinde von gelbweißer Farbe. Die Zona pigmentosa anscheinend mehr grau als braun.

Die Nieren je 39 g schwer, fest, von blasser grauer Farbe. Verstreut in der Rinde beider Nieren eine ganze Reihe bis linsengroßer rundlicher und streifenförmiger,

teils gelblicher, teils rot gefleckter Herde vom Aussehen eitriger Schmelzungsherde. Nierenbecken und Harnleiter o. B., insbesondere frei von entzündlichen Veränderungen. Die Harnblase ganz erheblich wandverdickt, die Schleimhaut ganz leicht fleckig gerötet; kein eitriger Inhalt in der Lichtung der Harnblase.

Blutarmut der Schleimhaut des Magens. Die *Bauchspeicheldrüse* 20,5 g schwer. Mäßige Rötung der Dünn- und Dickdarmschleimhaut. Der Dickdarminhalt von pastenartiger Beschaffenheit und heller bräunlichgelber Farbe. Schwere ulceröse Tuberkulose des unteren Ileum, der übrige Darm frei von Tuberkulose. Grobe Verkäsung einzelner bis haselnußgroßer mesenterialer Lymphknoten. Die Lymphdrüsen des Rumpfes und der Gliedmaßen klein und von blaßgrauer Farbe. Der Wurmfortsatz retrocöcal gelegen, 6 cm lang. Das Mark der Rippenknochen und der Wirbelkörper blutrot. Andere Knochen aus äußeren Gründen nicht untersucht.

Genitale o. B. Gewicht der Eierstöcke 0,6 g.

Das Auge aus äußeren Gründen nicht untersucht.

Gutachten. *Tay-Sachsche amaurotische Idiotie.* Bronchopneumonie. Akute, aufsteigende, eitrige Nierenentzündung. Beiderseitige katarrhalische Mittelohrentzündung. Darmtuberkulose.

Zunächst seien eingehend die am *Kleinhirn* meiner beiden Fälle vorgefundenen histologischen Veränderungen besprochen.

Bielschowsky, Pick und Spielmeyer behaupten, wie bereits erwähnt, eine Wesensgleichheit der histologischen Veränderungen des Gehirnes bei der amaurotischen Idiotie und bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit. *Schaffer* und *v. Sántha* bestreiten das entschieden. *Schaffer* hat die unterscheidenden Merkmale namentlich für das *Kleinhirn* umrissen:

1. Bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit zeigt das *Kleinhirn* bei Anwendung der *Weigert'schen* Markscheidenfärbung folgendes Bild: die Leiber der *Purkinjeschen* Ganglienzellen und ihre Verästelungen mit allerfeinsten Körnchen bestäubt. In der Höhe der *Purkinjeschen* Ganglienzellen kugelige, maulbeerförmige, derb gekörnelte mobile Zellen, die sich, kleiner werdend, teils in das Mark der Kleinhirnwindungen, teils in die Nähe der Gefäße verfolgen lassen. Diese Zellen sind nach *Schaffer* Wanderhistiocyten, also Abkömmlinge des Mesoderms. Die Zellen der *Zona granularis* vollkommen körnchenfrei. Die Zellen der Intima und Adventitia an den Gefäßen der Arachnoidea mit feinsten Körnchen wie bestäubt. Das *Kleinhirn* eines Falles von *amaurotischer Idiotie* hingegen zeigt bei Anwendung der in Rede stehenden Färbung folgendes Bild: Die Leiber und Verästelungen der *Purkinjeschen* Ganglienzellen und der Korbzellen reichlich mit ziemlich derben Körnern besetzt. Die Zellen der *Zona granularis* dicht gekörnt. Zwischen ihnen kugelige, von Körnchen fast freie Zellen, die *Schaffer* für zugehörig zur mobilen, oligo- oder apolaren Glia erklärt. Die Gefäßwandzellen in der Arachnoidea völlig körnchenfrei.

2. Bei Anwendung der *Sudanfärbung* erscheinen bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit sowohl die *Purkinjeschen* Ganglienzellen wie auch die mobilen gekörnten Zellen farblos, bei der amaurotischen Idiotie hingegen sowohl die *Purkinjeschen* Ganglienzellen wie auch die gliogenen Körnerzellen gelblichrötlich.

3. In *Hämatoxylin-Eosinschnitten* erscheinen die mobilen gekörnten Zellen des *Niemann-Pick*-Gehirnes als rundliche helle, wabig strukturierte Zelleiber mit dunklen Kernen.

Ich möchte vorwegnehmen, daß ich diesen Angaben *Schaffers* grundsätzlich beipflichte. Doch erscheint mir eine eingehende, aus äußeren Gründen freilich nicht erschöpfende Darstellung der einschlägigen Verhältnisse unter Zuhilfenahme auch anderer als der oben angeführten

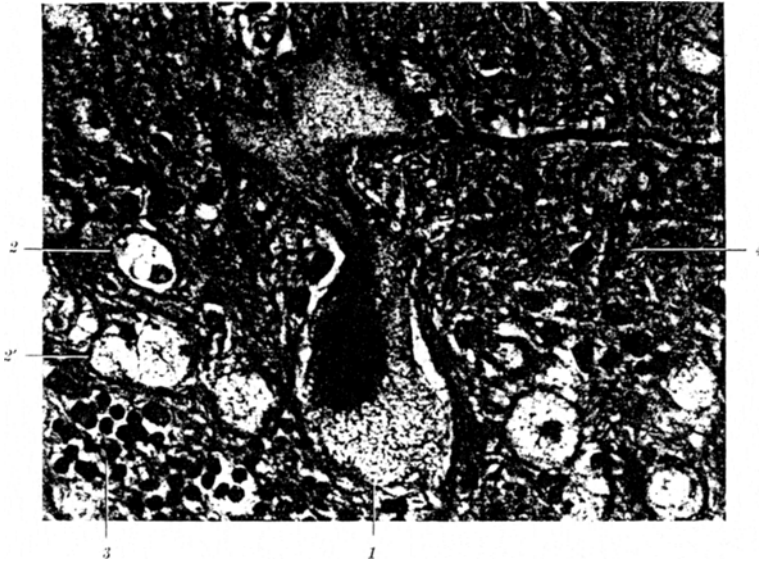


Abb. 1. 20 Mon. altes Mädchen. Formol, Celloidin-Paraffin, *Mallorys* Bindegewebsfärbung. Vergr. 300fach. *Niemann-Picksche* Krankheit. Kleinhirn. 1 *Purkinjesche* Ganglienzelle; 2, 2' Schaumzellen; 3 Stratum granulosum; 4 Stratum moleculare.

Färbungen in mehrfacher Hinsicht vonnöten, schon allein um Mißverständnisse und Unklarheiten in Zukunft zu vermeiden.

1. Ich gehe aus von der *Malloryschen Bindegewebsfärbung* an Celloidin-Paraffinschnitten, da diese Färbung zweifellos die einleuchtendsten und schärfsten Bilder liefert.

a) Bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit erscheinen die Leiber und zum Teil auch die Fortsätze der *Purkinjeschen* Zellen allenthalben enorm aufgetrieben, von blasser bläulichgrauer Farbe und von feinkörnigem bis feinwabigem Gefüge; nur um die Kerne herum findet sich eine dichte, ziemlich schmale, zackig begrenzte Zone von schmutzigröter Farbe (s. Abb. 1, 1). In gleicher Höhe mit den *Purkinjeschen* Zellen liegen eng beisammen zahlreiche, ziemlich große, runde Zellen mit ausgesprochen wabigem Gefüge (s. Abb. 1, 2, 2') und von blasser grauer Farbe; spärlichere und dabei etwas kleinere solche Zellen finden sich auch im Stratum moleculare und in der Körnerschicht. Die Zellen der Körnerschicht eng beisammenliegend.

Kleine rundliche, wenig auffällige Zellen mit wabigem Plasma begegnet man allenthalben in den zarten Hirnhäuten oder um die Gefäße im Mark.

b) Bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie erscheinen die Leiber und zum Teil auch die Fortsätze der *Purkinjeschen* Zellen gleichfalls aufgetrieben (s. Abb. 2, 4), jedoch durchaus nicht allenthalben (s. Abb. 2, 1, 2) und kaum je so enorm gebläht wie bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit. Die deutlich aufgetriebenen unter den *Purkinjeschen* Zellen zeigen einen scharf gezeichneten Kern mit großem Kernkörperchen, um den Kern herum eine rötlich gefärbte Zone mit mehr minder reichlich Tigroidschollen und in den äußeren Teilen ein sehr feinkörniges Gefüge von bläulichgrauer Farbe; in den nur wenig aufgetriebenen unter den besagten Zellen erscheint diese äußere feingekörnte Zone schmal. Eine große Anzahl

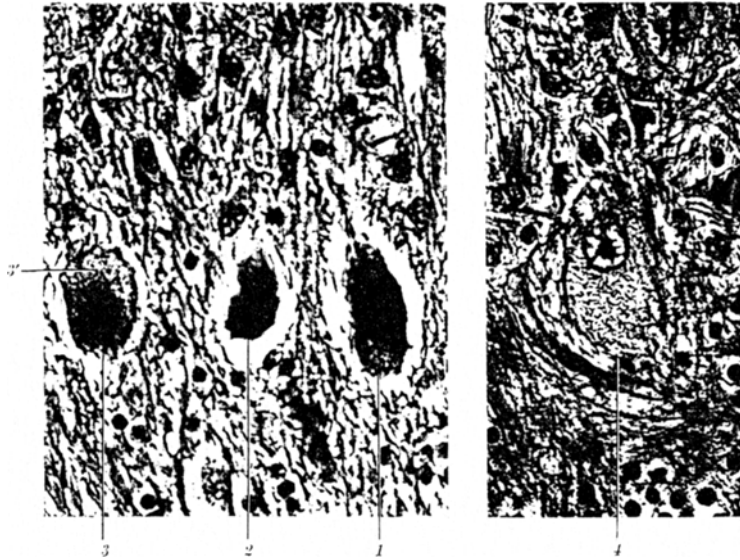


Abb. 2. 25-jähriges Mädchen. Formol. Celloidin-Paraffin. *Mallorys* Bindegewebsfärbung. Vergr. 306fach. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Kleinhirn. Verschiedenes Aussehen der *Purkinjeschen* Ganglienzellen. 1, 2 geschrumpfte Zellen; 3 zum Teil geschrumpfte, bei 3' jedoch mit Lipoidtröpfchen beladene Zelle; 4 geschwollene mit dicht liegenden Lipoidtröpfchen gefüllte Zelle.

von *Purkinjeschen* Zellen erweist sich jedoch nicht nur nicht als aufgetrieben, sondern vielmehr verkleinert, wie geschrumpft, zackig begrenzt und schmutzigrot gefärbt. Um diese Zellen, in denen der Kern klumpig aussieht und undeutlich vom Plasma sich abhebt, ein schalenförmiger leer erscheinender Raum (s. Abb. 2, 1, 2). Große runde Wabenzellen fehlen. Wohl aber finden sich rundliche, zum Teil auch etwas längliche Zellen von wechselndem, zum Teil recht beträchtlichem Umfang mit sehr feinkörnigem Gefüge und von heller bläulichgrauer Farbe in mäßig reichlicher Anzahl verstreut im Stratum moleculare und in der Körnerschicht (s. Abb. 3, 3); ihr Kern meist oval und chromatinarm oder am Rande liegend und etwas eingedellt. Den auffälligsten Befund stellen jedoch eigenartige, scharf begrenzte, meist rundlich-eiförmige Zellen von dunkler, bläulich-grünlicher Farbe¹ und völlig homogener Beschaffenheit dar (s. Abb. 3, 4—4''); sie sind durchwegs kleiner als die eben

¹ Ich pflege die Schnitte formolfixierten Untersuchungsgutes vor Anstellung der *Malloryschen* Färbung in *Erlickischer* Flüssigkeit bei 34° auf 24 Stunden zu beizen.

beschriebenen feingekörnten Zellen; ihr Kern meist eingedellt und häufig am Rand gelegen; unverkennbar ist ihre enge nachbarschaftliche Beziehung zu den Capillaren. Sie liegen vor allem in der großzelligen Schichte und in den äußeren Teilen des Stratum granulosum, häufig in kleinen Gruppen beisammen; spärlicher finden sie sich auch im Stratum moleculare.

kleinen runden, wenig auffälligen Zellen mit wabigem Plasma begegnet man in mäßig reichlicher Menge in den zarten Hirnhäuten oder um die Gefäße im Mark.

2. *Hämatoxylin-Eosinfärbung.* Bei der vergleichenden Betrachtung von Schnitten des *Niemann-Pick-Falles* und des *Tay-Sachs-Schaffer-Falles* mit schwach

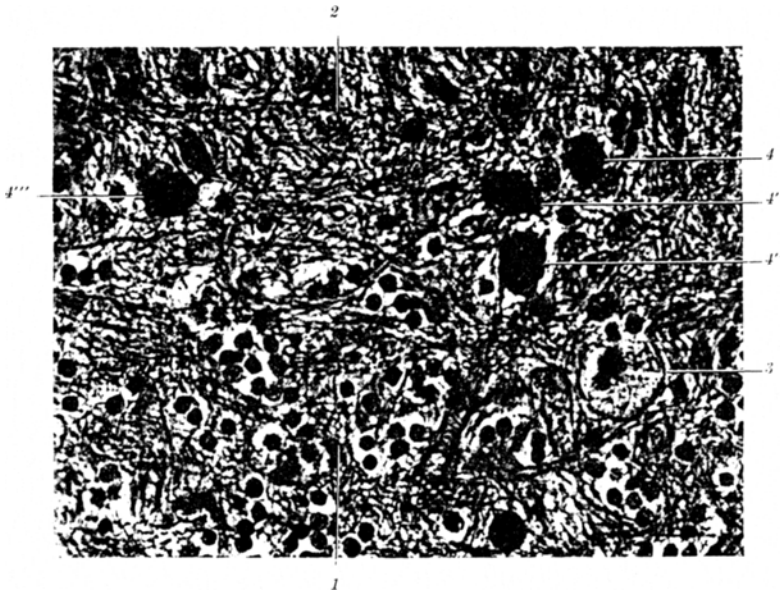


Abb. 3. 2-jähriges Mädchen. Formol. Celloidin-Paraffin. Mallorys Bindegewebefärbung. Vergr. 300fach. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Kleinhirn. 1 Stratum granulosum; 2 Stratum moleculare; 3 Körnchenzelle; 4—4''' homogene Zellen.

vergrößernden Linsen erscheint die zierliche Faltung der Kleinhirnrinde und das dichte Gefüge der Körnerschichte bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung einerseits, die plumpe Faltung der Kleinhirnrinde und das schütterere Gefüge der Körnerschichte bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* Erkrankung andererseits bemerkenswert (vgl. Abb. 4, 5).

Bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung die Leiber und aufgetriebenen Fortsätze der *Purkinjeschen* Zellen feinwabig, das Plasmanetz kaum angefärbt. Das Gefüge der Wabenzellen stellenweise fast schaumig [Schaumzellen (*Smetana*)].

Bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie das Gefüge der aufgetriebenen *Purkinjeschen* Zellen eher feinstkörnig, die kleinen *Purkinjeschen* Zellen von schmutzigröter Farbe. Außerordentlich zart gekörnt und fast ungefärbt die Körnchenzellen. Die homogenen Zellen bei dieser Färbung wenig auffällig, von zarter rosaroter bis rötlichgrauer Farbe.

3. *Hämatoxylin-Sudanfärbung an Gelatinegefrierschnitten.* Bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung sudanfärbare Zellen nur in den zarten Hirnhäuten und um die Gefäße des Markes, gelegentlich auch in der Rinde anzutreffen; ihr Zelleib gefüllt mit fettigen grellgelbroten Körnchen und kurzen gedrunghenen Krystallen

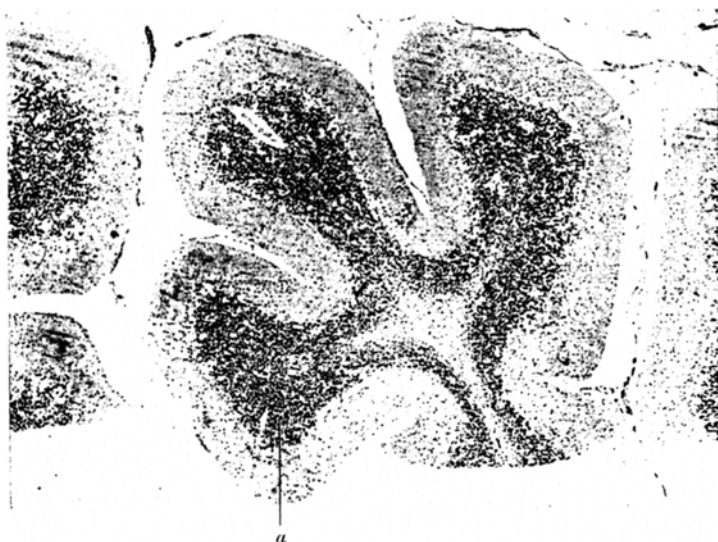


Abb. 4. 29 Monate altes Mädchen. Formol, Celloidin-Paraffin, Häm.-Eosin, Vergr. 20fach. *Niemann-Picksche* Krankheit. Kleinhirn. Übersicht. Die Körnerschichte dicht gefügt (a). Die Windungen eher schmal.



Abb. 5. 2 1/2-jähriges Mädchen. Formol, Celloidin-Paraffin, Häm.-Eosin, Vergr. 20fach. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Kleinhirn. Übersicht. Die Körnerschichte aufgelockert (a), die Windungen plump.

(s. Abb. 6a). Bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie die *Purkinje*-schen Zellen und ihre aufgetriebenen Fortsätze durch das Hämatoxylin schmutziggelblichgrau angefärbt, vielerorts jedoch zugleich durch den Sudanfarbstoff gelblich getönt. In blasser bläulichgrauer bis bläulichgelber Mischfarbe auch die Körnchenzellen aufscheinend. Die homogenen Zellen deutlich hervortretend, von hellgelber Farbe, vielfach jedoch bläulich getönt (s. Abb. 6b). Mäßig reichliche, mit fettigen grellgelbroten Körnern und kurzen gedrunenen Krystallen gefüllte Zellen in den zarten Hirnhäuten und um die Gefäße des Markes.

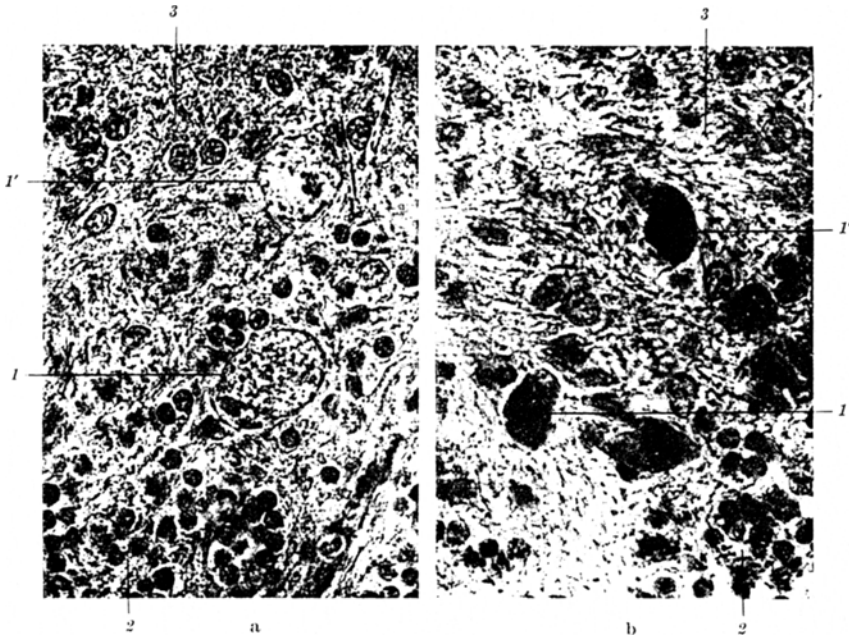


Abb. 6. a 20 Mon. altes Mädchen. Formol. Gefrierschnitt. Häm.-Sudan. Vergr. 300fach. *Niemann-Picksche* Krankheit. Kleinhirn. 1, 1' Schaumzellen; die lipoidigen Tropfen ungefärbt. 2 Stratum granulosum; 3 Stratum moleculare. b 2 1/2 jähriges Mädchen. Formol. Häm.-Sudan. Vergr. 300fach. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Kleinhirn. 1, 1' sudanfärbbare homogene Zellen. 2 Stratum granulosum; 3 Stratum moleculare.

4. „Einschlußfärbung“¹ in einem wäßrigen Weinsäure-Thioningemisch bzw. in einer wäßrigen Thioninlösung an Gelatinegefrierschnitten (s. Abb. 7). Bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung die körnigen Einlagerungen in den Zelleibern und aufgetriebenen Fortsätzen der *Purkinjeschen* Zellen sowie in den Wabenzellen metachromatisch rosenrot gefärbt. Dabei die Einlagerungen in den *Purkinjeschen* Zellen feinkörnig und oftmals etwas heller getönt, in den Wabenzellen mehr tropfig-vakuolig.

Die dichte Plasmazone um die Kerne der *Purkinjeschen* Zellen blau gefärbt. Die Körnerzellen frei von metachromatisch gefärbten Körnchen. Metachromatisch rot gefärbte Körnchen und grünlich glänzende gedrunene Krystalle in den Wabenzellen im Bereiche der zarten Hirnhäute sowie um die Gefäße des Markes.

Bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie die Einlagerungen in den Fortsätzen und in den Leibern der *Purkinjeschen* Zellen, soweit sie aufgetrieben

¹ Siehe *Feyrter*: *Virchows Arch.* 296, 645 (1936).

erscheinen, ebenso wie in den Körnchenzellen metachromatisch dunkelrot getönt. Die Einlagerungen feinkörnig. Die dichte Plasmazone um die Kerne der *Purkinje*-schen Zellen blau gefärbt, und blau getönt auch die Leiber der zackig geschrumpften *Purkinjeschen* Zellen. Reichliche feintropfige, rot metachromasierende Einlagerungen in den Körnerzellen. Die Leiber der homogenen Zellen mattglänzend, im allgemeinen schmutzig blauviolett getönt und unregelmäßig verstreute, an Menge wechselnde, doch niemals sehr reichliche, rot metachromasierende feinstkörnige Einlagerungen aufweisend. In den zarten Hirnhäuten und um die Gefäße des Markes

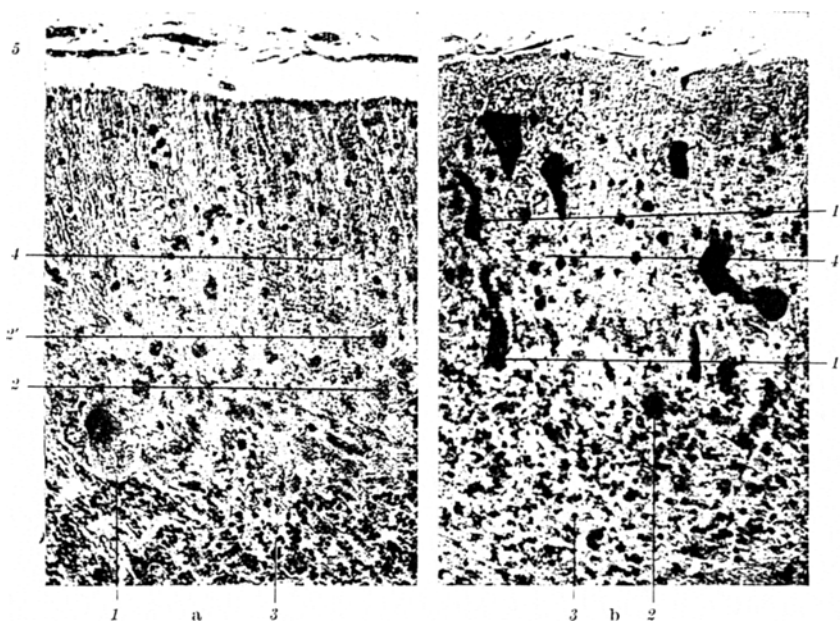


Abb. 7. a 20 Mon. altes Mädchen. Formol, Gelatine, Gefrierschnitt, Thionin (Einschlußfärbung). *Niemann-Picksche* Krankheit. Kleinhirn. Übersicht. 1 *Purkinjesche* Ganglienzelle (mit rosenrot metachromasierender lipoidiger Einlagerung); 2, 2' Schaumzellen (mit rosenrot metachromasierender lipoidiger Einlagerung); 3 dicht gefügtes Stratum granulosum; 4 Stratum moleculare; 5 zarte Hirnhaut, durchsetzt mit lipoidbeladenen histiocytären Freüzellen. b 25-jähriges Mädchen. Formol, Gelatine, Gefrierschnitt, Thionin (Einschlußfärbung). *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Kleinhirn. Übersicht. 1 *Purkinjesche* Ganglienzelle (mit dunkelrot metachromasierender lipoidiger Einlagerung); 1' Dendrit einer *Purkinjeschen* Zelle; 2 Körnchenzelle (mit dunkelrot metachromasierender lipoidiger Einlagerung); 3 aufgelockertes Stratum granulosum; 4 Stratum moleculare.

mäßig reichliche rundliche Zellen, in denen neben ungefärbten Tropfen auch rosenrot metachromasierende tropfige Einlagerungen und grünlich glänzende, kurze gedrungene Krystalle sich vorfinden.

5. Färbung nach *Weigert-Schaffer* (*Weigertsche* Markscheidenfärbung in der Abänderung nach *Schaffer*) an Gefrierschnitten. In völliger Übereinstimmung mit der von *Schaffer* gegebenen Beschreibung bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit die Leiber der *Purkinjeschen* Zellen und ihre Verästelungen mit schwarzen Körnchen wie bestäubt. Geschwärzt auch die Körner der maulbeerförmigen Zellen. Die Körnerzellen frei von geschwärzten Einlagerungen. Wohl aber finden sich solche in den Zellen der Intima und Adventitia an den Gefäßen der Arachnoidea.

Bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie die körnigen Einlagerungen in den *Purkinjeschen* Zellen, in den Körnchenzellen und in den Körnerzellen schwarz gefärbt, doch findet sich in etwas mehr entfärbten Schnitten eine ganze Reihe zwar aufgetriebener, aber nur mit spärlich verstreuten schwarzen Körnern durchsetzter *Purkinjescher* Zellen vor. Die homogenen Zellen als schwarze Plättchen aufscheinend, aber in etwas stärker entfärbten Schnitten gleichfalls nur verstreute schwarze Körnchen aufweisend. Der körnchenfreie Plasmahof um die Kerne der aufgetriebenen *Purkinjeschen* Zellen in der Regel nicht geschwärzt und zumeist ebensowenig die Leiber der zackig geschrumpften *Purkinjeschen* Zellen.

Was sich an lipoiden Stoffen in den mit Weinsteinsäure-Thionin (bzw. Thionin) nach dem sog. Einschlußverfahren gefärbten Schnitten metachromatisch rot färbt, erweist sich bei Anwendung der *Weigert-Schafferschen* Markscheidenfärbung in nur wenig entfärbten Schnitten im allgemeinen gleichfalls angefärbt, in auch nur etwas mehr entfärbten Schnitten jedoch nur zum Teil. Ich möchte deshalb zum Studium der verschiedenen in Rede stehenden lipoidigen Einlagerungen unbedingt der sog. Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch (bzw. in reiner wäßriger Thioninlösung) den Vorzug geben, insofern als bei ihrer Anwendung der Schnitt mit einer gewissen Farbstoffmenge eingeschlossen wird und ihrer Einwirkung überlassen bleibt, eine Willkür des Färbenden also ausgeschaltet erscheint. Anders bei der Vornahme der *Weigert-Schafferschen* Färbung. Hier muß man, um einen „schönen“ Ausfall der Färbung zu erzielen, *differenzieren*, also bis zu einem gewünschten Ziel entfärben. Differenzierung aber bedeutet Willkür von wechselndem Ausmaß. Die Wichtigkeit dieses grundsätzlichen Unterschiedes erhellt aus folgendem: *Schaffer* lehrt, wie eingangs erwähnt, daß die Anschwellung der *Purkinjeschen* Ganglienzellen auf einer Quellung des Hyaloplasma mit späterer Ausfällung bestimmt gearteter lipoidiger Tropfen beruhe und stützt diese Lehre auf die Tatsache, daß man bei Anwendung der *Weigert-Schafferschen* Färbung aufgetriebenen *Purkinjeschen* Zellen begegnet, in deren Zelleib geschwärzte lipoidige Körner nur verstreut aufscheinen, während das zwischen den Körnern gelegene Plasma homogen anmutet. Ich muß auf Grund meiner Erfahrung diese Lehre für irrig halten und glaube die Quelle dieses Irrtumes eben in dem von *Schaffer* vor allem angewendeten, in Rede stehenden Färbeverfahren zu erblicken, insofern als bei einem gewissen Grade des hierbei nötigen Differenzierens ein Teil der Körnchen entfärbt und damit unsichtbar gemacht werden kann.

Ich habe jedenfalls in meinen in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch eingeschlossenen Schnitten von amaurotischer Idiotie *niemals eine aufgetriebene Purkinjesche Zelle gesehen*, deren Anschwellung durch etwas anderes als durch die Einlagerung metachromasierender lipoidiger Tropfen bedingt gewesen wäre. Bei Anwendung des besagten Färbeverfahrens habe ich also niemals die von *Schaffer* geschilderten und im Lichtbild wiedergegebenen Bilder aufgetriebener, von nur wenigen Körnchen durchsetzter *Purkinjescher* Zellen begegnet, wohl aber kenne ich sie aus

Schnitten, die nach *Weigert-Schaffer* gefärbt wurden. Die Erklärung hierfür ergibt sich meines Erachtens aus den eben gemachten Ausführungen.

Schaffer nennt die bei Anwendung der *Weigert-Schafferschen* Färbung geschwärzten Körner *lecithinoid*. Ich möchte die Frage nach der meines Erachtens besonderen chemischen Beschaffenheit dieser zweifellos lipoidigen und vermutlich zur Gruppe der Phosphatide oder Cerebroside gehörigen metachromasierenden (s. oben) Einlagerungen für offen erklären (s. *Klenk*, S. 483/484) und verweise hier nur kurz auf eine einschlägige, soeben in Virchows Archiv erschienene Veröffentlichung meines Mitarbeiters *F. Bienwald* „Zur Histochemie des Hirnanhangs“.

In mancher Hinsicht also laufen die Meinungen und Ausführungen *Schaffers* hinsichtlich der histologischen Veränderungen, zunächst des Kleinhirnes, mit den Darlegungen vorliegender Arbeit nicht gleich. Im wesentlichen, im grundsätzlichen jedoch bedeutet das Ergebnis meiner Untersuchungen am Kleinhirn durchaus eine Bestätigung der Lehre *Schaffers* von der Verschiedenheit der *Niemann-Pickschen* Krankheit und der amaurotischen Idiotie.

Für das *Kleinhirn* beantworten sich demnach die beiden oben gestellten Fragen wie folgt:

1. Der histologische Befund bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit und bei der amaurotischen Idiotie ist schon am Kleinhirn durchaus nicht der gleiche. Schon die Veränderungen an den *Purkinjeschen* Ganglienzellen scheinen einander nicht völlig gleich zu sein. Bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit finden sich „Schaumzellen“ (Hämatoxylin-Eosin) und die Zellen des Stratum granulosum erweisen sich frei von lipoidiger Einlagerung. Bei der amaurotischen Idiotie finden sich Körnchenzellen (Hämatoxylin-Eosin), homogene Zellen (Hämatoxylin-Eosin, Sudan) und die Zellen des Stratum granulosum enthalten reichlich tropfiges Lipoid.

2. Die bestehenden Unterschiede lassen sich auch nicht etwa dadurch erklären, daß die bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit anzutreffenden Veränderungen lediglich eine innerhalb der gleichen Zellarten nur verstärkte Ausbildung bzw. eine stärkere, mehr Zellarten umfassende Ausbreitung der bei der amaurotischen Idiotie zu beobachtenden Veränderungen wären. Das histologisch faßbare krankhafte Geschehen spielt sich vielmehr bei beiden Krankheiten zum Teil in verschiedenen Zellarten ab und ist auch innerhalb ein und derselben Zellart ein verschiedenes. Richtig ist allerdings, daß bei Anwendung der *Weigertschen* Markcheidenfärbung die Körnelung der *Purkinjeschen* Ganglienzellen in beiden Fällen zunächst kaum voneinander unterscheidbar ist. Aber auch diese anscheinende Übereinstimmung wird zumindest sehr fraglich bei Anwendung der sog. Einschlufärbung mittels einer wäßrigen Thioninlösung oder mittels eines wäßrigen Weinsteinsäure-Thioningemisches bzw. der anderen oben angeführten Färbungen.

Die Ausführlichkeit der obigen, unter dem Winkel des Vergleiches gegebenen histologischen Schilderung rechtfertigt sich nicht nur hinsichtlich der Frage, ob *Niemann-Picksche* Krankheit und *Tay-Sachs-Schaffer-sche* amaurotische Idiotie lediglich verschiedene Erscheinungsformen der gleichen Krankheit seien, sondern ebenso hinsichtlich der Frage, ob beide Krankheiten gegebenenfalls vergesellschaftet vorkämen. Die erste Frage beantwortete ich, wie bereits betont, schon auf Grund der Kleinhirnuntersuchung entschieden mit Nein (*Schaffer, v. Sántha*).

Die zweite Frage möchte ich dahingehend beantworten, daß meines Erachtens vorerst kein begründeter Anlaß vorliegt, die besagte Möglichkeit anzunehmen; jedenfalls nicht in dem *Hamburgeschen* Fall, der als Verwirklichung dieser Möglichkeit zu gelten scheint (*Schaffer*).

Daß das schwere Befallensein des Gehirnes und Rückenmarkes bei einer *Niemann-Pickschen* Krankheit noch keine amaurotische Idiotie bedeutet, hat *Schaffer* für den entsprechend liegenden *v. Meyenburgschen* Fall einer *Niemann-Pickschen* Krankheit, bei dem die vorgefundenen schweren Hirn- und Rückenmarksveränderungen ebensowenig wie in der eigenen Beobachtung vorliegender Arbeit (Fall *Smetana*) eine Übereinstimmung mit dem Bilde der amaurotischen Idiotie aufwiesen, mit Recht betont. Andererseits aber will *Schaffer* (1930) den *Hamburger-Bielschowskyschen* Fall gelten lassen als Kombination (Vergesellschaftung) „in der Erkrankung des mesodermalen reticuloendothelialen Apparates mit der des ektodermalen Zentralnervensystems“ und erblickt in diesem Zusammenhang in der Endogenität „eine gemeinsame Plattform beider Leiden“. Meines Erachtens jedoch macht *Schaffer* hier, im Rahmen gestaltlicher Erörterungen, ganz zu Unrecht einen Unterschied zwischen dem *Hamburger-Bielschowskyschen* und dem *v. Meyenburgschen* Fall (dem, wie betont, der *Smetanasche* Fall vorliegender Arbeit völlig gleicht); insofern nämlich ganz zu Unrecht, als ein gleichzeitiges Befallensein des mesodermalen reticuloendothelialen Apparates und des ektodermalen Nervensystems in allen diesen Fällen vorliegt; aber in keinem dieser Fälle handelt es sich um eine Vergesellschaftung zweier Leiden. Denn Vergesellschaftung zweier Krankheiten würde das gleichzeitige Vorhandensein der sowohl für die eine wie für die andere Krankheit kennzeichnenden Veränderungen bedeuten. Dem ist aber nicht so.

Ich habe mich im vorstehenden hinsichtlich der zentralen nervösen Organe auf die Besprechung der im *Kleinhirn* herrschenden Verhältnisse beschränkt. Eine Veröffentlichung der am Großhirn und am Rückenmark erhobenen Befunde soll, wennmöglich, andernorts erfolgen.

Ausführlich aber sei im folgenden auf die feineren gestaltlich faßbaren Veränderungen in den sog. *inneren Organen* eingegangen.

1. *Leber*. Bei der *amaurotischen Idiotie* die Leberzellen, die Endothelzellen der Capillaren und die *Kupfferschen* Sternzellen völlig frei von tropfigen fettigen Einlagerungen. Ein zunächst sehr eigenartiger Befund fällt in den periportalten Feldern auf. Hier finden sich entweder einzeln liegende oder in kurzen Reihen angeordnete, scharf begrenzte riesige Zellen, die rundlich-eiförmig oder gegeneinander etwas abgeplattet und mit ziemlich feinen Körnchen auf das dichteste gefüllt, selten einmal zugleich auch vakuolig erscheinen (s. Abb. Sa, 9). Diese Körnchen verhalten sich färbereich wie folgt: Bei Anwendung der sog. Einschlufsfärbung in einem Weinstensäure-Thioningemisch erscheinen sie grellrot bis gelbrot, ganz selten gelblichgrau; in Sudanschnitten nehmen sie einen sehr zarten gelblichen Ton an; bei Anwendung der Markscheidenfärbung nach *Wiegert* schwärzen sie sich nicht. Die Einbettung in

Celloidin-Paraffin bringt zweifellos einiges an ihnen zur Lösung; die Zellen erscheinen dann mehr feinwabig-körnig (s. Abb. 8b). Der verhältnismäßig chromatinarme Kern liegt stets am Rande; doch versteht es sich bei dem Umfang der Zellen, daß sie im Einzelschnitt oftmals kernlos erscheinen und förmlich wie *Körnerkugeln* anmuten. In Reihenschnitten habe ich wirklich kernlose solche Zellen nicht angetroffen. Die Zahl der Zellen ist im ganzen eine bescheidene. In einem Schnitt von 1 qcm Fläche findet sich etwa 1 Dutzend. In der Regel liegen sie im Bereich der periportalen Felder, selten einmal auch in den äußersten Randteilen der Läppchen zwischen

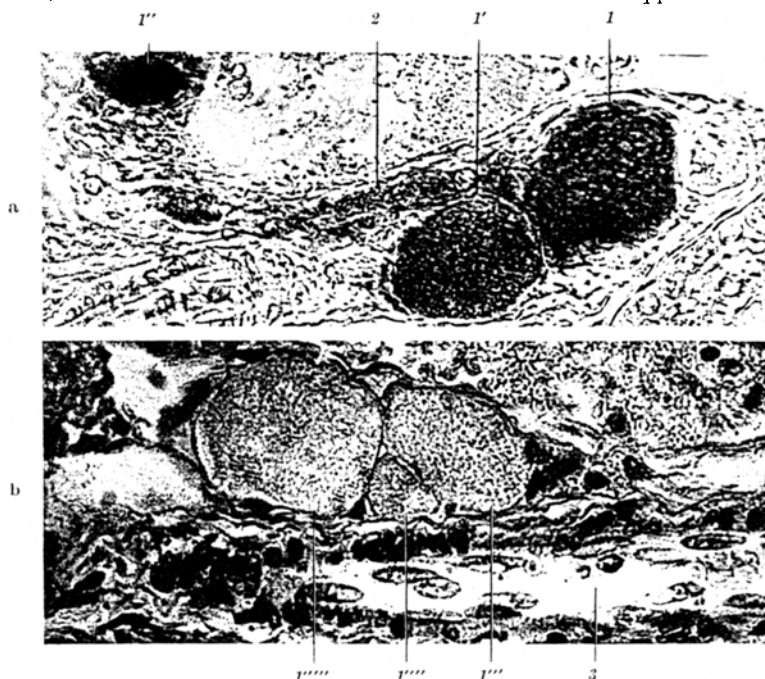


Abb. 8. 2 1/2-jähriges Mädchen. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Leber, periportale Felder. 1–1'''' gekörnte neurogene Zellen (Körnerkugeln). a Formol. Gelatine. Gefrierschnitt. Thionin (Einschlußfärbung). b Formol. Celloidin-Paraffin. Häm.-Eosin. 2 Bündel markloser Nervenfasern; 3 Lichtung einer Arteria interlobularis.

Capillarwand und Leberzellbalken. Die Herkunft dieser Zellen erwies sich auf Grund sorgfältiger umfänglicher Untersuchungen namentlich an Schnitten, die in ein Weinsteinsäure-Thioningemisch eingeschlossen wurden, als folgende: In den marklosen Nervenfaserbündeln innerhalb der periportalen Felder, und zwar in den kleineren Bündelchen ersichtlich häufiger, scheinen an den Polen der eingestreuten Kerne vielerorts ziemlich feine Körnchen auf, entweder nur vereinzelt oder in winzigen kegelförmigen Häufchen. Davon lassen sich alle Übergänge über spindelige gekörnte Zellen bis zu den gekörnten Zellriesen verfolgen (s. Abb. 8a, 2). Demnach ist klar, daß es sich um *neurogene* Zellen handeln muß. Fraglich bleibt nur, ob es sich um veränderte marklose Nervenfasern oder um veränderte Zellen des Nervenzwischengewebes handelt. Markhaltige Nervenfasern scheiden aus: die fraglichen Zellen sind viel zu zahlreich, als daß sie den hier für gewöhnlich nur spärlich vorkommenden markhaltigen Nervenfasern entsprechen könnten. In jenen Zellen, die erst einige wenige Körnchen an den Polen ihrer Kerne aufweisen, der Kern meist

eiförmig, seltener stäbchenförmig; stäbchenförmig sind bekanntlich in marklosen Nervenfaserbündeln die Kerne der marklosen Fasern und eiförmig die Kerne der Zellen des Endoneurium; spärliche Körnchen scheinen sich also sowohl in marklosen Nervenfasern wie in Zellen des Zwischengewebes zu finden; in den körnchenreichen Zellen jedoch begegnet man ausschließlich eiförmigen und schildchenförmigen Kernen, was bis zu einem gewissen Grade dafür spricht, daß zumindest die Körnerkugeln von Zellen des Zwischengewebes sich herleiten. Sicher ist dies aber nicht, insofern als ja stärkere körnige Einlagerung zu einer Formänderung stäbchenförmiger Kerne führen könnte. Spindelige solche Zellen finden sich auch

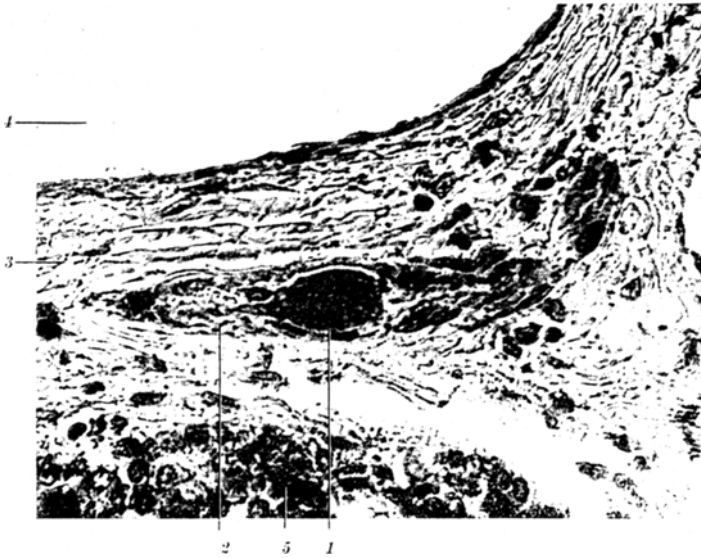


Abb. 9. 2¹ jähriges Mädchen. Formol. Gefrierschnitt. Kresylechtviolett (Einschlußfärbung). Tay-Sachs-Schaffersche amaurotische Idiotie. Leber. 1 gekörnte neurogene Zelle in einem Bündel markloser Nervenfasern (2); 3 periportales Bindegewebe; 4 Vena interlobularis; 5 Lebergewebe.

in den äußeren Gefäßwandschichten; ich halte sie für zugehörig zum Nervenplexus der Gefäßwandung. Frei im Bindegewebe liegend habe ich sie nicht angetroffen. Das Bindegewebe erweist sich übrigens als völlig frei von jeglicher tropfigen fettigen Einlagerung.

2. Milz. Die Pulpa vollkommen frei von tropfigen fettigen Einlagerungen. In den Follikeln kleine Gruppen dicht mit sudanfärbbarer Masse beladener, etwas umfänglicherer Reticulumzellen. In Weinsteinsäure-Thioninschnitten (Einschlußfärbung) mäßig reichliche, meist spindelige, mit rot gefärbten Körnchen dicht beladene Zellen in den äußeren Wandschichten der arteriellen Aufzweigungen, selten einmal auch Körnerkugeln an gleicher Stelle oder in den Milzbälkchen.

Eine eingehende histologische Beschreibung der Leber- und Milzveränderungen bei der Niemann-Pickschen Krankheit erübrigt sich, sie ist ja mehrfach im Schrifttum niedergelegt. Eigens hervorgehoben sei jedoch, daß die für Leber und Milz der Niemann-Pickschen Krankheit so ungemein kennzeichnende und hier sich massenhaft vorfindende Walzenzelle mit schaumiger Auflösung des Plasmas (Schaumzelle *Smetanas*) bei der amaurotischen Idiotie, wie aus der obigen Schilderung ersichtlich, völlig fehlt. Neurogene Körnerzellen finden sich in der Leber bei

Niemann-Pickscher Krankheit gleichfalls, jedoch deutlich gröber gekörnt, innerhalb der nervösen Geflechte des von massenhaften Schaumzellen durchsetzten periportalen Bindegewebes (s. Abb. 10). Die Inhaltsmasse der Schaumzellen nimmt übrigens in Gefrierschnitten bei Anwendung der sog. Einschlufsfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch einen deutlich rosenrot metachromasierenden Farbton an¹.

3. Darm. a) *Dünndarm*. Bei der *amaurotischen Idiotie* in den Weinsteinsäure-Thioninschnitten (Einschlufsfärbung) die *Ganglienzellen* und *nervösen Begleitzellen*

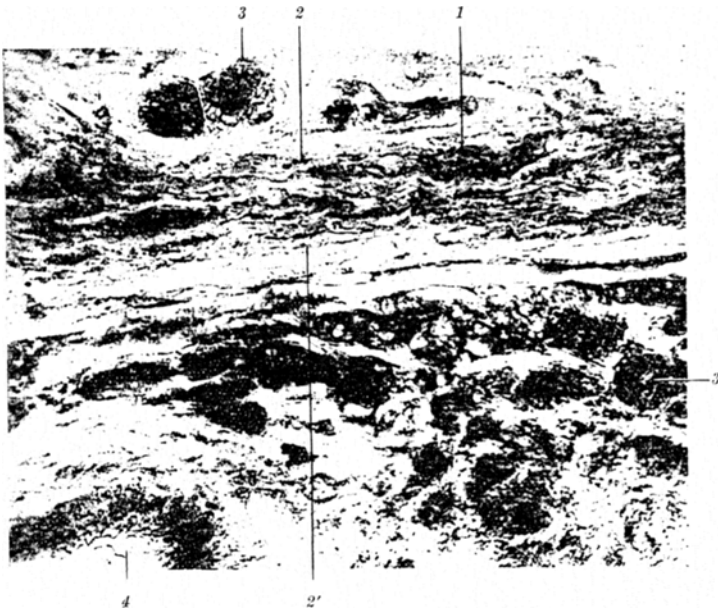


Abb. 10. 2½-jähriges Mädchen. Formol. Gefrierschnitt. Weinsteinsäure-Thionin (Einschlufsfärbung) *Niemann-Picksche* Krankheit. Leber, periportales Feld. 1 körnig-wabige neurogene Zelle, in einem Bündel markloser Nervenfasern; 2, 2' Grenzen dieses Nervenfaserbündels; 3, 3' Schaumzellen; rechts unten im Bilde ein ganzes Lager solcher Schaumzellen; 4 Lichtung eines kleinen Gallenganges.

sowohl des *Auerbachschen* wie des *Meißnerschen* Geflechtes mit metachromatisch rot gefärbten fettigen Körnchen dicht gefüllt. Dabei der Farbton der Körnchen in den Ganglienzellen im allgemeinen bläulichrot, jener der Körnchen in den Begleitzellen grellrot bis gelbrot; doch lassen sich Übergänge im Farbton beobachten. Manchmal die Lagerung der Körnchen etwas locker; ihre Dicke bis zu einem gewissen Grade wechselnd, im allgemeinen erscheinen die Körnchen eher fein; den feineren Körnchen können aber auch gröbere beigemengt sein und gelegentlich erscheint das Gefüge der Zelleiber zum Teil körnig, zum Teil schollig-vakuolig. Doch ist das schollige Gefüge zweifellos sehr selten. Die oben in Leber und Milz beschriebenen Körnerkugeln und ihre spindeligen Vorstufen finden sich auch in der Darmwand wieder und zwar spärlich verstreut in den Muskelhäuten, reichlicher im *Auerbachschen* und *Meißnerschen* Geflecht, am reichlichsten, jedoch noch immer nur verstreut, in der eigentlichen Schleimhautschichte. Die in den Muskelhäuten gelegenen Körnerkugeln liegen klar erkennbar in den feineren Aufzweigungen des

¹ Siehe Virchows Arch. 296, 651 (1936).

nervösen Geflechtes, in der eigentlichen Schleimhautschichte sind ihre räumlichen Beziehungen zum Nervengewebe nicht unmittelbar ersichtlich; im Bindegewebe der Unterschleimhaut habe ich sie nirgends freiliegend angetroffen.

In Sudanschnitten weisen die metachromasierenden fettigen Körnchen eine leicht gelbliche Farbe mit einem vom Hämatoxylin herrührenden blaugrauen Beiton auf. Bei Anwendung der *Weigertschen* Markscheidenfärbung schwärzen sich die Körnchen in großem Umfang, doch läßt sich dieser Umfang durch die verschiedenen weit betriebene Differenzierung naturgemäß willkürlich beeinflussen.

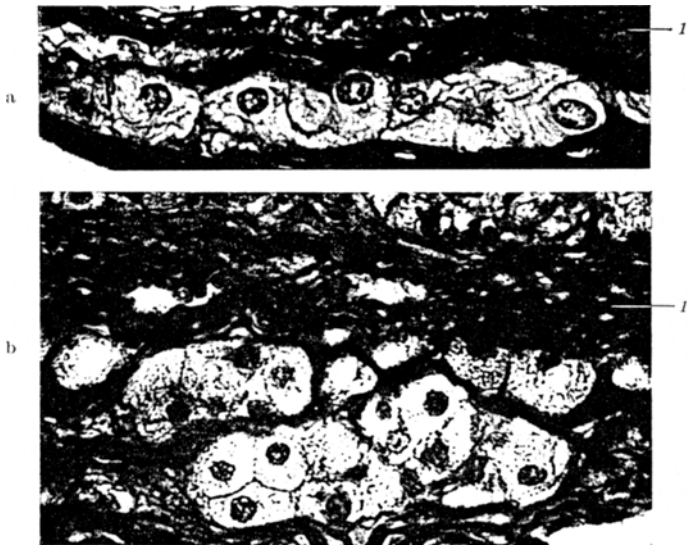


Abb. 11. Formol. Celloidin-Paraffin. *Mallorys* Bindegewebsfärbung. Vergr. 300fach. Darm. *Meißnersches* Geflecht. a 2¹ jähriges Mädchen. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Der Zelleib der Ganglienzellen feinkörnig. 1 Muscularis mucosae. b 20 Mon. altes Mädchen. *Niemann-Picksche* Krankheit. Der Zelleib der Ganglienzellen grobkörnig-wabig. 1' Muscularis mucosae.

In Celloidin-Paraffinschnitten sind die Körnchen in den Ganglienzellen und ihren Begleitzellen gelöst; die Leiber dieser Zellen erscheinen hell und von verwaschenem, angedeutet körnig-wabigem Gefüge (s. Abb. 11a). Auch von der Inhaltsmasse der Körnerkugeln und ihrer Vorstufen ist einiges gelöst; doch erscheinen diese Zellen noch immer sehr dicht und fein gekörnt (s. Abb. 12). Auf Grund gestaltlicher Betrachtungsweise ist demnach nicht anzunehmen, daß die Körnermasse der Ganglienzellen und jene der Körnerkugeln physikalisch-chemisch einander *völlig* gleichen.

b) Grundsätzlich die gleichen Veränderungen finden sich auch im *Dickdarm* wieder, nur mit dem Unterschied, daß hier die Körnerkugeln in der Schleimhaut selten zu beobachten sind.

Bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung erscheinen in mit Weinsteinsäure-Thionin gefärbten Schnitten des Dünndarmes und Dickdarmes die *Ganglienzellen* der nervösen Geflechte gleichfalls mit metachromasierenden fettigen Körnern dicht gefüllt, doch sind diese Körner um vieles gröber, etwa von der Dicke der Tigroidschollen, manchmal ganz grob und unregelmäßig schollig. Grob und dicht gekörnt erscheinen auch die nervösen *Begleitzellen* in den Geflechten, wobei das Gefüge dieser

Zellen offenbar infolge schlechter Anfärbung der Mitte der Körner etwas wabig anmutet. Der Farbton der Körnelung wechselt in den Ganglienzellen von blaurot bis rot, in den nervösen Begleitzellen ist er mehr hellrot. Von diesen Arten von Körnelungen ist das Zellbild bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit in den nervösen Darmgeflechten beherrscht. Doch begegnet man bei aufmerksamer Beobachtung, allerdings spärlich, auch fein gekörnten Zellen, die sich von den bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie vorfindenden kaum unterscheiden lassen. In Sudanschnitten nimmt die Körnelung der Ganglienzellen und ihrer nervösen Begleitzellen keine Farbe an oder eine durch das Hämatoxylin bedingte blaugraue Tönung. In Celloidin-Paraffinschnitten (s. Abb. 11b) erscheint der Zelleib der besagten Zellen gleichmäßig und deutlich wabig, gitterförmig, stellenweise wie schaumig aufgelöst (*Smetana*).

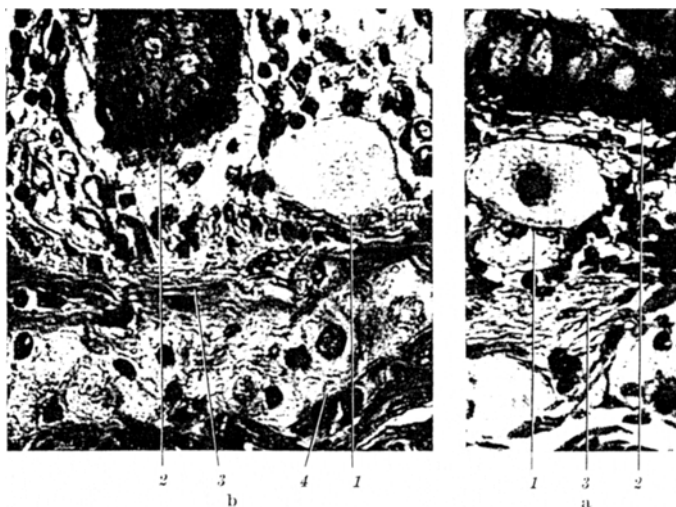


Abb. 12. 21-jähriges Mädchen. Formol, Celloidin-Paraffin, Häm.-Eosin, Vergr. 300fach. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. Darm. a 1 gekörnte Zelle (Körnerkugel) in der Tunica propria mucosae; 2 Kryptengrund; 3 Muscularis mucosae; 4 Ganglienzelle des Meißnerschen Geflechtes. b 1 Körnerkugel in der Tunica propria mucosae mit kugeligem Einschluß (s. von *Säntha*). 2 Kryptenepithel mit reichlichen Becherzellen; 3 Muscularis mucosae.

Von metachromasierenden *Körnerkugeln* und ihren Vorstufen erweist sich bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit das Gerüst der eigentlichen Schleimhautschichte des Darmes auf das dichteste durchsetzt; auch die Körnelung dieser Zellart erscheint, verglichen mit der Körnelung der entsprechenden Zellart bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* Idiotie, wesentlich gröber und mutet vielfach wabig an; daneben enthalten die Zellen wiederholt Vakuolen und spärliche nadelförmige kurze, fettige, doppelbrechende Krystalle. Ein Teil der Krystalle verliert beim Erwärmen über dem Bunsenbrenner seine Doppelbrechung und bildet nach dem Erkalten Sphärökrystalle mit Achsenkreuz, besteht also aus Cholesterin. In Sudanschnitten nimmt ein Teil der Körner und Krystalle gelbrote Farbe an. In Celloidin-Paraffinschnitten erscheint der Zelleib ebenmäßig wabig, sein Gefüge also gitterförmig (s. Abb. 13).

In augenfälligem Gegensatz zu den bei der amaurotischen Idiotie geschilderten Verhältnissen erscheint die Tela submucosa des Darmes bei der *Niemann-Pickschen*

Krankheit auch außerhalb des Nervengeflechtes oder wenigstens ohne erkennbaren räumlichen Zusammenhang mit ihm, reichlich durchsetzt von fettbeladenen, runden, ziemlich umfänglichen Zellen; die fettige Inhaltsmasse dieser Zellen von sehr wechselndem Aussehen; zum Teil bildet sie sehr grobe Tropfen und verleiht den Zellen Maulbeerform, zum Teil erscheint sie weniger grobtropfig bis feinkörnig und vielfach ist sie in Form kurzer, oft in kleinen Garben beisammenliegender doppelbrechender Krystalle ausgefallen. Nur ein Teil der Krystalle besteht aus Cholesterin. Den Sudanfarbstoff nimmt diese Masse im allgemeinen nicht an, wohl aber verleiht ihr das Hämatoxylin in solchen Schnitten einen wechselnden blaugrauen Ton; nur in sehr spärlichen Zellen finden sich einzelne, mit dem Sudan gelbrot gefärbte Tropfen neutralen Fettes beigemengt. Diese Vielfalt von fettigen

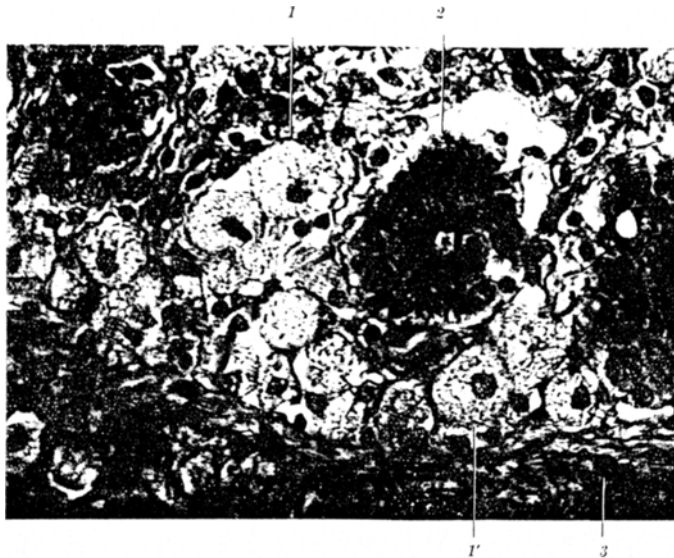


Abb. 13. 20 Mon. altes Mädchen. Formol. Celloidin-Paraffin. Mallorys Bindegewebsfärbung. Vergr. 300fach. *Niemann-Picksche* Krankheit. Darm. 1. 1' Schaumzellen in der Tunica propria mucosae; 2 Krypte; 3 Muscularis mucosae.

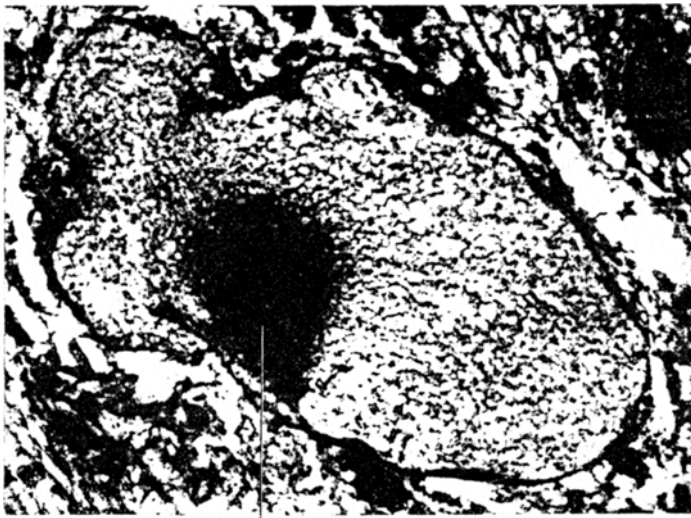
Stoffen im Gegensatz zur jeweils mehr gleichmäßigen Beschaffenheit der Fetteinlagerung in den verschiedenen anderen Zellarten legt nahe, die in Rede stehenden Zellen als in voller Aufsaugetätigkeit begriffene Histiocyten zu werten; in Celloidin-Paraffinschnitten nehmen sie ein unregelmäßig wabiges Gefüge an.

Reichliche grobe, metachromasierende und mit Sudan sich nicht färbende fettige Tropfen scheinen ferner, gleichfalls in auffälligem Gegensatz zu den Verhältnissen bei der amaurotischen Idiotie, in den Endothelzellen der Blutgefäße auf.

Demnach unterscheiden sich die Veränderungen im Darne bei *Niemann-Pickscher* Krankheit von jenen bei der amaurotischen Idiotie nicht nur dadurch, daß *mehr Zellarten* und innerhalb der einzelnen Zellarten *mehr Zellen* befallen sind, sondern es ist auch die *Art der Fetteinlagerung* in den befallenen Zellen *eine andere*, wenigstens bei gestaltlicher Betrachtung.

Die im folgenden niedergelegten histologischen Befunde wurden ohne gleichzeitigen Vergleich mit den an jeweils entsprechender Stelle bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit herrschenden Verhältnissen erhoben, da mir von dem *Smetanaschen* Falle das erforderliche Untersuchungsgut nicht zur Verfügung stand.

Zunächst ist hervorzuheben, daß sich die im vorstehenden mehrfach beschriebenen *Ganglienzellenveränderungen* auch in den Nervengeflechten der *Bauchspeicheldrüse* (*v. Sántha*), der *Lungen* und der *Zunge* vorgefunden haben und ich möchte vermuten, daß sie sich allerorts im peripheren



1

Abb. 14. 2½-jähriges Mädchen. Formol. Celloidin-Paraffin. *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie. *Mallorys* Bindegewebsfärbung. Vergr. 300fach, Hinterlappen des Hirnanhanges. 1 Glöse Körnchenzelle mit feinwabigem Plasma und einem verwaschen begrenzten Einschnitt (vgl. Abb. 12b, 1). Die Lipoidtropfen im Gang der Einbettung gelöst.

Nervengewebe, wo Ganglienzellen sich finden, nachweisen lassen würden. Desgleichen habe ich die mehrfach eingehend geschilderten, *gekörn*ten *neurogenen Zellen* nicht nur in der *Leber*, in der *Milz* und im *Darm* begegnet, sondern so gut wie überall dort in den peripheren marklosen Nervenfasergeflechten, wo ich nach ihnen suchte; so in der *Bauchspeicheldrüse*, in den *Lungen*, in der *Zunge*, in den großen *Kopfspeicheldrüsen* und spärlich auch in der *Niere* und in der *Haut*¹. Niemals habe ich sie in rein markhaltigen Nervenfaserbündeln angetroffen. In der Zunge begegnete ich sie auch im Bereiche der pilzförmigen und umwallten Papillen

¹ Die Nebennierenmarkzellen zeigen keine derartige körnige Umwandlung. Die Untersuchung des *Glomus caroticum* und des *Zuckermandlschen* Organs habe ich bedauerlicherweise unterlassen.

und besonders bemerkenswert erscheint mir, daß in den *Meißnerschen* Körperchen sämtliche Tastzellen die gleiche, feine, im Weinsteinsäure-Thioningemisch (Einschlußfärbung) rosenrot metachromasierende Körnelung aufweisen¹ wie die in Rede stehenden neurogenen, gekörnten Zellen.

Oftmals zu ganz unförmigen Körnerkugeln aufgetriebenen Zellen, die den besagten gekörnten Zellen des peripheren Nervengewebes offenbar eng an die Seite zu stellen sind, fanden sich schließlich reichlich auch im Hinterlappen des Hirnanhanges (s. Abb. 14). Ihre Körnelung zeigt färberisch jedenfalls weitgehende Übereinstimmung, vielleicht nicht ganz die gleichen Löslichkeitsverhältnisse. Solche Zellen kommen aber auch sonst, bei älteren Menschen, häufig zur Beobachtung² (wobei dann freilich die chemische Beschaffenheit der Körnchen von etwas anderer Art sein mag), gelten als neurogen und werden von *Kohn* ohne jede Einschränkung, meines Erachtens mit Recht, als eine besondere Art von *Glia* gewertet. Eine völlige chemische Übereinstimmung der Körnelung dieser Zellen bei amaurotischer Idiotie und ohne sie will ich gewiß nicht voreilig behaupten, eine weitgehende Vergleichbarkeit aber erscheint mir zur Genüge begründet.

Der Befund an den *endokrinen Drüsen* ist kurz zusammengefaßt folgender:

Hypophysis: Auffällige Vermehrung der basophil gekörnten Zellen, wie man besonders deutlich bei Anwendung der Einschlußfärbung in einem Weinsteinsäure-Thioningemisch festzustellen vermag. Hinterlappen s. oben. *Nebennieren*: Hochgradiger Lipoidgehalt der Rinde. Mark s. S. 502. *Schilddrüse*: Reichlicher Kolloid-

¹ Das Bemerkenswerte dieses Befundes liegt meines Erachtens darin, daß er angesichts der völligen Unbeteiligtkeit ausgemachter *Schwannscher* Zellen (s. oben) gegen die Ableitung der Tastzellen von den *Schwannschen* Zellen (*Masson*) spricht. Und dieser Umstand ist wieder von Wichtigkeit für die Frage der Herkunft der Naevuszellen, die ich zwar mit *Masson* für neurogen halte, aber entgegen *Masson* (1926) und *John* (1939) nicht von den *Schwannschen* Zellen herleite (s. *Feyrter*: Über den Naevus).

² Das Vorkommen gekörnter neurogener Zellen in den Nervengeflechten des Magen-Darmschlauches, der Haut und in der Neurohypophysis bei der amaurotischen Idiotie erscheint mir insofern sehr bemerkenswert, als sich an den gleichen Orten eigenartige gekörntzellige Gewächse finden, die ich für neurogene Gewächse halte und deren Zellen große gestaltliche und färberische Ähnlichkeit mit den besagten Zellen aufweisen: die „gekörntzelligen neurogenen Gewächse des Verdauungsschlauches“ (*Feyrter*: Virchows Arch. 295, 480 (1935)); die *Prieselschen Gewächse der Neurohypophyse* (von *Priesel* zunächst als neurogen, später als desmogen gedeutet); die *Myoblastenmyome der Haut* (s. *Klinge*; allgemein als myogen und als hervorgegangen aus einem embryonalen Keim gewertet); auch die *Myoblastenmyome der Zunge und anderer Örtlichkeiten* der quergestreiften Muskulatur halte ich für neurogen und für hierher gehörig; allerdings, für diese zuletzt genannte Geschwulstform habe ich eine Stütze meiner Anschauung nicht gefunden, insofern als ich bei sorgfältiger Durchmusterung des Zungenfleisches auf neurogene gekörnte Zellen nicht gestoßen bin. Eine Entkräftigung meiner Anschauung will ich aber damit nicht vornehmen. Örtliche unüberblickbare Abweichungen könnten hier die maßgebliche, jedoch nicht grundsätzliche Rolle spielen.

gehalt. *Thymusdrüse*: Beträchtlicher Rinden- und Markschwund. *Eierstock*: Reichlicher Untergang von Primordialfollikeln und reifenden Follikeln. *Epiphysis* und *Epithelkörperchen* o. B. *Inselorgan* der Bauchspeicheldrüse: Hochgradige sinusartige Ausweitung und strotzende Blutfülle der Capillaren in zahlreichen, jedoch nicht in allen *Langerhansschen* Zellhaufen. Lebhaftes Endophytie des insulären Gangorganes¹ und beträchtlicher Fettgehalt größerer endophytischer Zellager.

Vom *Skelet* wurde lediglich die *Rippe* untersucht:

Schmale, im Hämatoxylinchnitt schwarzblau gefärbte sog. präparatorische Verkalkungszone. Völliges Fehlen einer Eröffnungszone, infolgedessen die präparatorische Verkalkungszone in ununterbrochener, leicht gezackter Linie gegen den

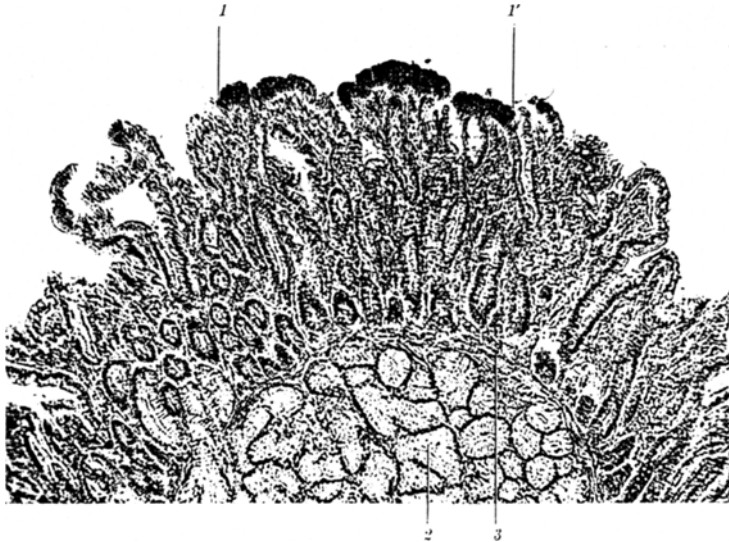


Abb. 15. 21-jähriges Mädchen. Formol. Gefrierschnitt. Häm.-Sudan. Vergr. 30fach. *Tay-Sachs-Schäffersche* amaurotische Idiotie. Zwölffingerdarm. Zwischen 1 und 1' sehr unregelmäßige, zum Teil großtropfige Fetteinlagerung im Zottenepithel (Störung der Fettaufsaugung und des Fettaufbaues?); 2 Muscularis mucosae; 3 *Brunnersche* Drüse.

Rippenknochen zu begrenzt und von einer ganz schmalen, gleichfalls fast ununterbrochenen Knochenplatte abgeschlossen, die gegen den Knorpel zu aus verkalkter, gegen das Mark zu aus unverkalkter Knochenmasse besteht. Im Mark spärlich verstreute Bälkchen verkalkten lamellären Knochens, der so gut wie frei von osteoiden Säumen erscheint. Lipoidhaltige Zellen im Markgewebe nirgends anzutreffen.

Mit einem gewissen Vorbehalt gebe ich zum Schluß folgenden in der Schleimhaut des Zwölffingerdarmes erhobenen Befund wieder. In mit Sudan gefärbten Gefrierschnitten auf kurze Strecken der Schleimhaut hin das Epithel im Bereiche der Zottenspitzen förmlich vollgepfropft mit sudanfärbbarer tropfiger Masse: die Tropfen außerordentlich unregelmäßig geformt, selten fein, meist grob, zum Teil ausgesprochen plump. Daneben im Zelleib der Epithelzellen auch rundliche Lücken, die sich mit dem Sudanfarbstoff nicht anfärben (s. Abb. 15, 16). Verglichen mit

¹ Über den Begriff des insulären Gangorganes und den Begriff der Endophytie s. *Feyrter*: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

den Bildern der gewöhnlichen Fettaufsaugung und des gewöhnlichen Fettaufbaues, wie sie etwa von V. Patzelt¹ wiedergegeben wurden, mutet der geschilderte Befund zweifellos als *Abwegigkeit* an. Die Frage ist nur die, ob dieser Befund für unsere Auffassung von dem Wesen der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie von wesentlicher Bedeutung ist, in dem Sinne, daß er eine *Störung* schon bei der Fettaufsaugung und beim Fettaufbau im Bereiche des Darmes aufdecke oder ob er nicht zur Gruppe der sozusagen „unspezifischen“ Chymusretentionen zu rechnen ist, die wir zwar in ihren Entstehungsbedingungen vorläufig nicht überblicken, aber jedenfalls nicht als Ausdruck einer ganz *besonderen* Abwegigkeit zu deuten gewohnt sind.

Vom Wesen scheint mir im Rahmen der hier aufgeworfenen Frage zunächst zu sein, ob sich der hier wiedergegebene Befund auch in anderen Fällen von *Tay-*

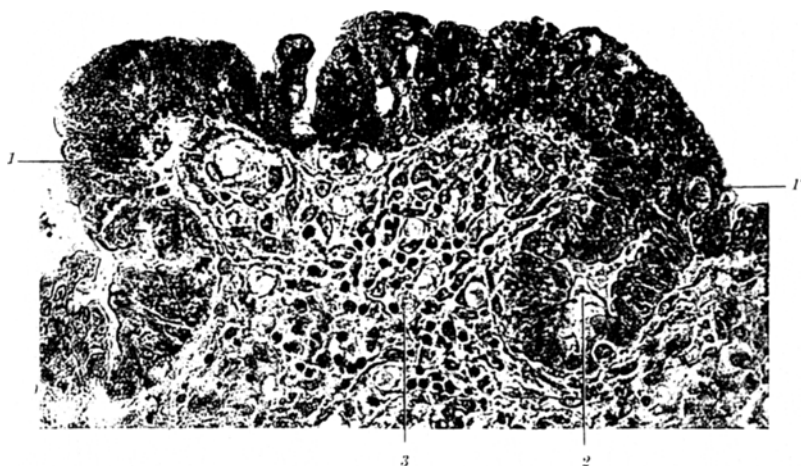


Abb. 16. Ähnliche Stelle wie in Abb. 15, bei stärkerer, 150facher Vergr. Zwischen 1 und 1' sehr unregelmäßige, zum Teil großtropfige Fetteinlagerung im Zottenepithel (Störung der Fettaufsaugung und des Fettaufbaues?); 2 Krypte; 3 Tunica propria mucosae.

Sachs-Schafferscher amaurotischer Idiotie wiederfindet. Das bleibt vorläufig abzuwarten.

Aus den vorstehenden, notwendigerweise zum Teil sehr eingehenden histologischen Beschreibungen geht hervor, daß die *Ablagerung meta-chromasierender feintropfiger und feinkörniger Fettstoffe bei der amaurotischen Idiotie*, so wie dies *Schaffer* immer betont hat, eine ganz augenfällige *Beschränktheit* auf eine bestimmte Gewebsart, nämlich auf das *Nervengewebe* im engeren und weiteren Sinne, zeigt. Befallen erscheinen die Ganglienzellen des Gehirnes, des Rückenmarkes, der Spinalganglien, des Grenzstranges und des peripheren Nervengewebes; die verschiedenen Zellformen der Glia (*Schaffer, v. Sántha*) und schließlich im Bereiche der verschiedenen peripheren, marklosen Nervenfasergeflechte eine hin-

¹ Patzelt, V.: Im v. Moellendorffschen Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 5, Teil 3, nach Schnitten meiner Sammlung, s. Abb. 77 u. 78, S. 108 u. 109.

sichtlich ihrer gewöhnlichen (normalen) Erscheinungsform offenbar noch nicht genügend erforschte Zellart, deren fettige Beladung zur Bildung der sog. Körnerkugeln führt. Stünde es von dieser Zellart fest, daß es sich um *Schwannsche* Zellen handle, wäre die oben gemachte Behauptung, daß bei der amaurotischen Idiotie ausschließlich das Nervengewebe befallen sei, unmittelbar einleuchtend. Ich habe aber oben betont, daß ich die in Rede stehende Zellart dem Nervenzwischengewebe zuzurechnen sehr geneigt bin. Damit will ich aber nicht dahingehend festgelegt erscheinen, daß es sich demzufolge um eine mesenchymale Zellart handeln müsse. Ich halte vielmehr die Frage der feineren geweblichen Zusammensetzung und Herkunft sowie der biologischen Bedeutung des Zwischengewebes in den peripheren markhaltigen und marklosen Nerven ganz im allgemeinen für nicht genügend geklärt; ich glaube, daß unsere bisherigen Vorstellungen von diesen Zellverbänden zu einfache und oberflächliche sind.

In meiner Arbeit „Über den Naevus“ habe ich dieses Zwischengewebe seinerzeit in Anlehnung an die von *A. Key* und *G. Retzius* in ihren „Studien in der Anatomie des Nervensystems“ gewählte Bezeichnung (Endothel) „Neuroendothel“ genannt, ohne mit dieser Bezeichnung einer späteren treffenderen Benennung, die sich auf eine erschöpfendere Kenntnis der gestaltlichen und biologischen Eigenheiten dieses Gewebes zu stützen vermag, hinderlich sein zu wollen. Die gestaltliche und biologische Einheitlichkeit dieses Gewebes habe ich für meinen Teil nicht höher eingeschätzt als die Einheitlichkeit des Zwischengewebes im Hirn- und Rückenmark, das wir als Glia zusammenzufassen gewohnt sind. Ich habe eigens hervorgehoben, daß *A. Key* und *G. Retzius* von dem an sich „protoplasmatischen“ Endothel der arachnoidealen Balken, welchem das Neuroendothel des peripheren Nervengewebes wohl an die Seite gesetzt werden darf, die Ansicht aussprechen, daß es zur Fibrillenbildung der Balken, deren Überzug es bekanntlich bildet, „beigetragen zu haben scheine“. In den Endothelzellenhäutchen des Perineuriums selbst sehen die genannten Forscher „oft eine gewisse, eigentümlich netzförmige Zeichnung wie von unvollständig ausdifferenzierten Fasern“. Zusammengehalten mit den in meiner Arbeit „Über den Naevus“ kurz niedergelegten, am Zwischengewebe des peripheren Nervengewebes erhobenen Befunden wird man vorerst also protoplasmatische und faserbildende Formen zu unterscheiden haben. Vieles in der Histologie und Histogenese des in Rede stehenden Gewebes scheint mir noch ausgiebiger, weiterer Forschung zu bedürfen: die ganze Frage seines Formenreichtums und seiner biologischen Bedeutung, die Frage seiner Abgrenzung gegen das gewöhnliche, mit den Gefäßen eingedrungene Mesenchym und schließlich die Frage des etwaigen Vorkommens von gliawertigen Zellen. Hinsichtlich der im vorliegenden Falle von amaurotischer Idiotie so eingehend beschriebenen „gekörnerten neurogenen Zellart“ und ihrer Herkunft mag an diesem Orte abschließend der Hinweis genügen, daß das Vorkommen gestaltlich sehr ähnlicher Zellen im Hinterlappen der Hypophysis bemerkenswert erscheint und daß ihre Ableitung von den *Schwannschen* Zellen angesichts der Unbeteiligtheit ausgemachter *Schwannscher* Zellen gewiß nicht naheliegt.

Anders liegen die Verhältnisse bei der *Niemann-Pickschen Erkrankung*. Zwar ist auch hier das Nervengewebe mit tropfigen und körnigen metachromasierenden Fettstoffen überladen. Auch hier ist Gehirn, Rückenmark, Grenzstrang und peripheres Nervengewebe schwerst befallen. Aber

wir haben oben mit *Schaffer* betont, daß selbst innerhalb dieses Systems Abweichungen von den bei der amaurotischen Idiotie herrschenden Verhältnissen bestehen, sowohl hinsichtlich der Art der befallenen Zellen wie auch hinsichtlich der Beschaffenheit der Fetteinlagerung. Hinzu kommt bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit das bekannte schwere Befallensein des Mesenchyms mit seinen Histiocyten, Endothel- und Reticulumzellen sowie das zum Teil gleichfalls hochgradige Befallensein der verschiedenen Epithelzellen, insbesondere der Leber; wobei auch hier die Art der tropfigen und körnigen Fetteinlagerung an sich für den gestaltlichen Betrachter eine fühlbar andere ist als bei der amaurotischen Idiotie. Für den gestaltlichen Betrachter (Morphologen) ist demnach die *Niemann-Picksche* Krankheit weder im Bereiche der nervösen noch auch der anderen Organe und organmäßigen Gewebsverbände eine sozusagen erweiterte Erscheinungsform der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie. Und ebensowenig ist naturgemäß die *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie biologisch als eine durch örtliche (gewebliche) Beschränkung gekennzeichnete Erscheinungsform der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu werten.

Vergleiche haben gewiß nur beschränkten Wert. Gleichwohl halte ich den mit den nötigen Abänderungen gemachten Hinweis auf die Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Mesoarthritis für angebracht. Wie schwierig lag auch hier seinerzeit für den Histologen die Frage der Abgrenzung und der Beziehungen. Heute wissen wir, daß die Mesoarthritis leuca nicht eine erweiterte Erscheinungsform der Arteriosklerose und diese nicht etwa eine durch örtliche Beschränkung gekennzeichnete Erscheinungsform der Mesoarthritis ist.

Damit will ich aber nicht sagen, daß *Niemann-Picksche* Krankheit und *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie sich ganz und gar voneinander unterscheiden und überhaupt nicht miteinander vergleichbar erscheinen.

Im Gegenteil. Aus der ganzen hier vorgenommenen Gegenüberstellung ergibt sich, daß sowohl bei der amaurotischen Idiotie wie bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit eine schwere verallgemeinerte Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems vorliegt, gekennzeichnet durch eine ungemein dichte tropfige Einlagerung besonderer fettiger Stoffe in Ganglienzellen, Gliazellen und anderen nervösen Zellen. Gewiß sind, wie mehrmals betont, bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit noch ganz andere Zellarten befallen und in den bei beiden Krankheiten befallenen Zellarten ist die Beschaffenheit der Fetteinlagerung eine verschiedene. Das steht aber jetzt nicht mehr zur Frage, wurde vielmehr oben zur Genüge betont. Nunmehr steht folgendes zur Frage:

Dürfen wir auf Grund der angeführten, gestaltlich faßbaren Tatsachen beide Krankheiten einander eng an die Seite stellen in dem Sinne, daß es sich bei beiden Krankheiten um zwar verschiedene Störungen des Lipoidstoffwechsels, aber eben doch um Störungen des Lipoidstoffwechsels handle, mit schwerem Befallensein des zentralen und peripheren Nerven-

gewebes? Oder ist zwar die *Niemann-Picksche* Krankheit eine Störung des Lipoidstoffwechsels mit schwerem Befallensein der nervösen Organe, die amaurotische Idiotie hingegen, wie *Schaffer* meint, pathogenetisch ein ganz anderes Leiden, nämlich ein Leiden, das „ausschließlich von der anererbten krankhaften Verfassung des Zentralnervensystems, d. h. von einer abiotrophischen Schwäche des Ektoderms, abhängt“?

Die eben aufgeworfene Doppelfrage ist durch die *Schafferschen* Anschauungen veranlaßt. Ich selbst hätte sie von mir aus auf Grund der in vorliegender Arbeit mitgeteilten Befunde in dieser Form nicht gestellt.

Hinsichtlich der bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit herrschenden Verhältnisse stimmt nämlich *Schaffer* der Auffassung *Picks* zu, daß es sich hier um eine Störung des Lipoidstoffwechsels handle, bei der lipoide Einlagerungen *auch* in den Ganglienzellen zu beobachten seien, im Sinne eines „Überangebotes“ (*Pick*) aus dem mit Lipoiden überladenen Blut. Dem „nicht ausgetragenen Streit“, ob dabei eine Störung in der Lebens-tätigkeit der Zellen (zellige Dysfunktion) oder eine intermediäre Stoffwechselstörung vorliege, glaubt *Schaffer* bei der Äußerung obiger Ansicht aus dem Wege gehen zu können.

Für die *amaurotische Idiotie* hingegen vertritt *Schaffer* die Lehre, daß das Wesen dieser Krankheit ausschließlich in einer ererbten krankhaften Verfassung der Zellen des zentralen Nervengewebes zu sehen sei. Eine unmittelbare Folge dieses Zustandes sei die *kolloidale Quellung des Hyaloplasma*, das hierbei homogen erscheine. Erst nachträglich (sekundär) komme es durch Fällungsvorgänge zum Aufscheinen lipoider Körner in den gequollenen Zellen.

Der Kern der *Schafferschen* Lehre läßt sich demnach kurz umreißen wie folgt: Bei der amaurotischen Idiotie ist die Lipoideinlagerung in den nervösen Zellen ein selbständiger primärer Lebensvorgang, bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit ein sekundärer.

Schaffer selbst glaubt zwar, wie oben betont, bei der Festlegung seiner Anschauung vom Geschehen bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit dem oben angeführten „nicht ausgetragenen Streit“ aus dem Wege gehen zu können. In Wahrheit aber zeigt die eben vorgeführte Gegenüberstellung, daß *Schaffer* in der Entstehungsgeschichte der *Niemann-Pickschen* Krankheit die Annahme einer primären „zelligen Dysfunktion“ folgerichtig ablehnen muß. Andernfalls würde er selbst den von ihm betonten Unterschied im krankhaften Geschehen beider Leiden verwischen, um so mehr als er auch die *Niemann-Picksche* Krankheit als endogenes familiäres Leiden gelten läßt.

Ich für meinen Teil gestehe, daß ich als gestaltlicher Beobachter beim Anblick der mit lipoiden Tropfen gefüllten *Purkinjeschen* Zellen bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit einerseits, bei der amaurotischen Idiotie andererseits nicht in der Lage bin, festzustellen, ob die Ursache der lipoidigen Einlagerung in einer Abwegigkeit des Zellebens oder in

einer Abwegigkeit der zugeführten Säfte liegt; und ebenso wenig, ob die Abwegigkeit des Zellebens, sofern sie die eigentliche Ursache darstellt, bei beiden Krankheiten *grundsätzlich* verschieden ist. Was die Lehre von der primären Hyaloplasmaquellung, die eigentliche gestaltliche Grundlage der *Schafferschen* Anschauung vom Wesen der amaurotischen Idiotie als einer abiotrophischen Schwäche des Ektoderms selbst betrifft, so stützt sie sich gestaltlich, soweit ich zu urteilen vermag, auf Beobachtungen an Schnitten, deren Färbung nach dem *Weigertschen* Verfahren der Markscheidenfärbung vorgenommen worden war. Die Tatsache an sich gebe ich, wie bereits früher dargelegt, zu, daß man in solchen Schnitten aufgetriebenen Zellen begegnen kann, in deren gleichmäßig beschaffenem Zelleib spärliche geschwätzte fettige Körner verstreut erscheinen. Doch vermag ich in diesen Bildern, wie gleichfalls bereits früher ausgeführt, keinen Beweis für die Richtigkeit der *Schafferschen* Lehre zu erblicken; insofern als ich durch sorgfältigen Vergleich der Färbeergebnisse mit der von *Schaffer* etwas abgeänderten *Weigertschen* Markscheidenfärbung einerseits, der Einschlufärbung in ein Weinsteinsäure-Thioningemisch andererseits erkannt habe, daß die besagten Bilder der gefährlichen Willkür des von *Schaffer* zur Darstellung der Körner gewählten Färbeverfahrens ihre Entstehung verdanken. Der scheinbare Körnermangel in gewissen aufgetriebenen Zellen könnte sich dadurch erklären, daß die Hauptmasse der Körner trotz der Beize keinen Farbstoff angenommen hat oder durch ungleichmäßige Farbabgabe bei der sog. Differenzierung.

An sich halte ich es durchaus für möglich, daß der sichtbaren tropfigen Lipoidablagerung in den Zellen eine homogene Anschwellung der Zellen vorausgehen könnte. Selbst gesehen habe ich, wie gesagt, diesen Vorgang bei der amaurotischen Idiotie nicht, aber wir wissen z. B. aus den Untersuchungen *Gottrons*, daß in den eben mit freiem Auge sichtbar gewordenen Hautveränderungen bei der *Schüller-Christianschen* Erkrankung angeschwollene homogene Histiocyten sich finden, in denen von einer tropfigen lipoiden Einlagerung nichts (noch nichts) zu sehen ist.

Ich halte demnach die Angabe *Schaffers*, daß bei der amaurotischen Idiotie das krankhafte Geschehen in Form einer homogenen Schwellung der nervösen Zellen sich einleite, durch die bisher erhobenen histologischen Befunde nicht erwiesen, würde aber auch dann, wenn sie erwiesen wäre, vorerst nicht in der Lage sein, sie als Beweis dafür gelten zu lassen, daß bei der amaurotischen Idiotie und bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit ein grundsätzlich und völlig verschiedener krankhafter Lebensvorgang vorliege. Das ergibt sich aus dem obigen Hinweis auf die *Gottron*-schen Feststellungen bei der *Schüller-Christianschen* Kindheit; insofern als aus ihnen hervorgeht, daß die erste Phase in der Zellveränderung bei einer Lipoidstoffwechselstörung eine homogene Schwellung sein kann; im übrigen aber kann schon diese homogene Schwellung wesentlich durch Fettaufnahme bedingt sein. Daß es in den Zellen kolloidal gelöste Fette

gibt, die sich mit den bisher gebräuchlichen Färbeverfahren nicht darstellen lassen, ist ja wohl bekannt und durch die Ergebnisse des Einschlußverfahrens in ein Weinsteinsäure-Thioningemisch z. B. für die marklosen Nervenfasern, für den Hinterlappen der Hypophysis und für das Nebennierenmark kürzlich auch histologisch erwiesen worden (Feyrter, s. Schulz, Bienwald).

Es gehört, streng genommen, nicht in den Rahmen vorliegender Veröffentlichung, welche die *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie und ihre Abgrenzung gegen die *Niemann-Picksche* Erkrankung zum Gegenstande hat, daß ich mich zum Abschluß mit den im Schrifttum unterschiedenen einzelnen Formen der amaurotischen Idiotie des näheren beschäftige; ich selbst verfüge über derlei Beobachtungen nicht und bin ausschließlich auf die Beschreibung anderer Untersucher angewiesen. Außer der *infantilen* Form der amaurotischen Idiotie (*Tay-Sachs-Schaffer*) wird, wie bereits eingangs erwähnt, eine *juvenile* (*Spielmeyer-Vogt*), darüber hinaus aber auch noch eine *spätinfantile* Form (*Bielschowsky*) und eine *Spätform* (*Kufs*, Schrifttum s. *Hallervorden*) unterschieden. Alle diese Erkrankungen wertet man trotz weitgehender Abweichungen im klinischen Krankheitsbild nur als altersbedingte verschiedene Erscheinungsformen einer einheitlichen Erkrankung, eben der amaurotischen Idiotie, und begründet diese Anschauung mit dem Hinweis darauf, daß in allen einschlägigen Fällen anatomisch grundsätzlich der gleiche Erkrankungsvorgang an den Ganglienzellen und Gliazellen festzustellen sei: eine ballonartige Auftreibung der Zelleiber, bedingt durch fettige Einlagerungen. Soweit ich sehe, hat niemand unter den Neurologen und Neurohistologen dagegen Einspruch erhoben. Auch *Schaffer* nicht.

Ich für meinen Teil kann mich als gestaltlicher Betrachter erheblicher Bedenken, zumindest hinsichtlich der als Spätform der amaurotischen Idiotie bezeichneten Beobachtungen, nicht erwehren. Abgesehen von der Verschiedenartigkeit des klinischen Krankheitsbildes zeigt nämlich die Art der Fetteinlagerung in den einzelnen Fällen ganz hochgradige Abweichungen, insofern als die fettigen Tropfen und Körner, wenigstens zum Teil, mit Sudan oder Scharlachrot sich sehr kräftig färben. *Kufs* erklärt dies durch die „weit fortgeschrittene Metamorphose der Degenerationsprodukte“ in den Ganglien- und Gliazellen, wobei er offenbar die fortschreitende Umwandlung der Fettstoffe in zugrunde gehenden markhaltigen Nervenfasern samt ihren *Schwannschen* Zellen sowie die Verschiedenartigkeit der Fettstoffe in den abräumenden Gliazellen am Rande verschieden alter Erweichungsherde vergleichsweise vor Augen hat. Dem kann so sein, muß aber nicht so sein. Im übrigen zeigt auch der Befund an den inneren Organen hinsichtlich der Fetteinlagerung keine Übereinstimmung (vgl. *Kufs*, *Hallervorden*).

Ich würde diese Bedenken gegen die *Kufsche* Anschauung, mangels eigener einschlägiger Beobachtungen, nicht äußern, wenn nicht einer-

seits die erwähnten weitgehenden Abweichungen im klinischen Krankheitsbilde so auffällig wären und wenn nicht andererseits die auf dem Gebiete des Morbus *Gaucher* vorliegenden Erfahrungen gezeigt hätten, daß die verschieden lange Dauer oder das in verschiedenen Lebensaltern erfolgende Auftreten einer „Lipoidspeicherkrankheit“ eine „fortschreitende Metamorphose“ der in den befallenen Zellen eingelagerten Fettstoffe *nicht* zur Folge haben muß. Die *Gaucher*-Zelle eines Kindes stimmt histochemisch mit der *Gaucher*-Zelle eines Erwachsenen überein. Beweiskräftig sind die hier geäußerten Bedenken naturgemäß vorerst nicht. Noch weniger aber darf meines Erachtens die *Kufssche* Anschauung als gesichert gelten.

Vorläufig erscheint mir ratsam, die oben aufgezählten Krankheitsformen zwar unter dem gemeinsamen Gesichtswinkel von Idiotien mit „(ballonierender) lipoidiger Entartung“ der Ganglien- und Gliazellen zu betrachten, die bestehenden Unterschiede jedoch zu betonen und für die Beantwortung der Frage, ob hier eine enge oder nur eine entfernte Zusammengehörigkeit vorliegt, eine Vertiefung unserer Kenntnisse durch sorgfältige Untersuchung weiterer einschlägiger Fälle abzuwarten.

Zusammenfassung.

1. Die *Niemann-Picksche* Krankheit und die *Tay-Sachs-Schaffersche* amaurotische Idiotie sind nicht verschiedene Erscheinungsformen ein und derselben Krankheit, sondern verschiedene Erkrankungen (*Schaffer*). Doch stehen sie als Störungen des Lipoidstoffwechsels, die mit massiger Lipoidablagerung in gewissen Zellarten einhergehen, einander nahe.

2. Eine chemische Verschiedenheit der im Rahmen beider Krankheiten zu beobachtenden Lipoideinlagerungen ist schon auf Grund gestaltlicher Betrachtung anzunehmen.

3. Bei der *Tay-Sachs-Schafferschen* amaurotischen Idiotie beschränkt sich die kennzeichnende Lipoideinlagerung so gut wie ausschließlich auf Zellen des Nervengewebes im engeren und weiteren Sinn.

4. Befallen erscheinen die Ganglienzellen des Gehirnes, des Rückenmarkes, der Spinalganglien und des sympathischen Grenzstranges (*Schaffer, v. Sántha*); die Ganglienzellen des peripheren Nervengewebes (*v. Sántha*); die Glia des Gehirnes und Rückenmarkes (*Schaffer, v. Sántha*) sowie gewisse (gliöse) Zellen des Hinterlappens der Hypophysis; schließlich allenthalben im Bereiche der marklosen Geflechte des peripheren Nervengewebes gewisse, sehr wahrscheinlich zusammengehörige Zellen des Nervenzwischengewebes („periphere gekörnte neurogene Zellen“), die unförmige Anschwellung und Umwandlung zu Körnerkugeln zeigen.

5. Eine Vergesellschaftung von *Tay-Sachs-Schafferscher* amaurotischer Idiotie und *Niemann-Pickscher* Krankheit liegt in den bisher beschriebenen und so gedeuteten einschlägigen Beobachtungen nicht vor.

6. Gegen die im Schrifttum allgemein herrschende Anschauung, die sog. infantile (*Tay-Sachs-Schaffer*), die sog. spätingfantile (*Bielschowsky*), die sog. juvenile (*Spielmeyer-Vogt*) Form und die sog. Spätform (*Kufs*) der amaurotischen Idiotie seien nur *altersbedingte* verschiedene Erscheinungsformen einer einheitlichen Erkrankung, eben der amaurotischen Idiotie, bestehen vom Standpunkt gestaltlicher Betrachtung, zumindest vorerst und hinsichtlich der sog. Spätform, Bedenken.

Schrifttum.

- Bielschowsky, M.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 50, 7. — Klin. Wschr. 1927 II, 1631. — Jb. Psychiatr. 36, 103 (1928). — *Bienwald, F.*: Virchows Arch. 303, 576 (1939). — *Epstein, E.*: Virchows Arch. 293, 135 (1934). — Erg. Path. 33, 280 (1937). — *Feyrter, F.*: Virchows Arch. 295, 480 (1935); 296, 645 (1936); 301, 417 (1938). — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — *Goltz, H.*: Berl. dermat. Ges. 62, 287 (1931). — 13. Vortrag Berl. Akad. ärztl. Fortb. 1935, 184. — Zbl. Hautkrkh. 59, 1 (1938). — *Hallervorden, J.*: Mschr. Psychiatr. 99, 73 (1938). — *Hamburger, R.*: Jb. Kinderheilk. 116, 41 (1927). — *John, F.*: Arch. f. Dermat. 178, 607 (1939). — *Key, A. u. G. Retzius*: Arch. mikrosk. Anat. 9, 308 (1873). — *Klenk, E.*: 31. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. (gem. Ges. Verdgskrkh.) Stuttgart 1938, 6. — *Klinge, F.*: 23. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. 1928, 376. — *Kufs, H.*: Z. Neur. 95, 169 (1925); 122, 395 (1929). — Arch. f. Psychiatr. 91, 101 (1930). — *Letterer, E.*: 31. Tagg Verh. dtsch. path. Ges. (gem. Ges. Verdgskrkh.) Stuttgart 1938, 12. — *Marinesco*: Encéphale 1927, 605. — J. Psychol. u. Neur. 41, 1 (1930). — *Masson, P.*: Ann. d'Anat. path. 3, No 5/7 (1926). — *Meyenburg, v.*: s. *Schaffer*: Arch. f. Psychiatr. 89, 814 (1930). — *Pick, L.*: Klin. Wschr. 1927 II, 1631. — *Priesel, A.*: Virchows Arch. 238, 423 (1922). — *Retzius, G.*: s. *A. Key*. — *Sachs, B.*: Dtsch. med. Wschr. 1903 I, 494. — Trans. amer. neur. Assoc. 1928, 147. — *Säntha, K. v.*: Arch. f. Psychiatr. 86, 665 (1929); 93, 675 (1931); 101, 593 (1933). — *Schaffer, K.*: Wien. klin. Wdsch. 1902, Nr 16. — Monographien Neur. 1926, H. 46. — Verzeichnis der in deutscher, französischer und englischer Sprache bis 1928 erschienenen Arbeiten *Schaffers* s. Hirnpathologische Arbeiten, herausgeg. von *Schaffer*, Bd. 7. 1928. — Arch. f. Psychiatr. 89, 814 (1930). — *Schulz, F.*: Beitr. path. Anat. 101, 32 (1938). — *Smetana, H.*: Virchows Arch. 274, 697 (1930). — *Spielmeyer, W.*: Nissls histologische und histopathologische Arbeiten. Bd. 2. Jena 1908. — Jb. Psychiatr. 38, 120 (1929). — Klin. Wschr. 1933, 1273. — *Vogt, H.*: Mschr. Psychiatr. 24, 106 (1908).