

(Aus der deutschen psychiatrischen Klinik [Prof. Dr. A. Pick] in Prag.)

Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz.¹⁾

Vorläufige Mitteilung von

Priv.-Doz. Dr. OSKAR FISCHER,

II. Assistenten der Klinik.

Im 17. Band der Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie beschrieb *Redlich* in der Hirnrinde von 2 Fällen seniler Demenz eine eigenartige Veränderung, die er miliare Sklerose nannte. Die Hirnrinde war übersät von mit Carmin intensiv sich färbenden Plaques von der Grösse einer Ganglienzelle bis zum 4—6fachen, die zwar diffus verstreut waren, am reichhaltigsten aber in der Schichte der kleinen Pyramiden sass. Im Zentrum zeigten sie homogenes, leicht körniges Gefüge, „während in der Peripherie noch ein feiner Faserfilz nachweisbar war, der einen allmählichen Uebergang bildete zur umgebenden Gliasubstanz“; im Zentrum fand sich dann noch häufig der Rest eines Kernes, ein Protoplasma- oder Pigmentklümpchen. *Redlich* hält diese Plaques für eigenartig gewucherte Glia und die zuletzt erwähnten Kern- resp. Protoplasma-reste für Reste der ursprünglichen Gliazelle; als primär für die Ursache der Gliawucherung hält *Redlich* Atrophie und Schwund einzelner Ganglienzellen und glaubt auch in einigen derartigen Herdchen solche zu Grunde gehenden Ganglienzellen gesehen zu haben.

Ich habe eine grössere Anzahl von Gehirnen bei seniler Demenz untersucht und fand dieselben Plaques in den meisten derselben; in einigen Gehirnen war die Rinde wie in *Redlich's* Fällen ganz davon übersät. Dadurch kam ich in die Lage, diese eigenartige Veränderung genauer zu studieren, was mich zu einer anderen Auffassung der Pathogenese derselben führte, besonders deswegen, weil dabei die Glia und die Nervenfasern mit spezifischen Methoden gefärbt und untersucht wurden.

Die Plaques zeigten dieselbe Anordnung, wie es von *Redlich* beschrieben wurde, sie lagen diffus, zum Teil auch in kleinen Gruppen, in der Hirnrinde, und am dichtesten in der Schichte der kleinen Pyramidenzellen; zum geringeren Teil waren sie auch in der nächsten Nachbarschaft kleinster Gefässe, vornehmlich der Kapillaren aufzufinden.

¹⁾ Nach einem am 19. VI. 07 in der Wissenschaftlichen Gesellschaft deutscher Aerzte in Prag gehaltenen Vortrag.

Mit den gebräuchlichen Kern- und Plasmastoffen, am besten mit Hämatoxylin-Eosin oder nach *van Gieson* zeigen sie eine eigenartige Struktur, die mit der Grösse der Plaques auch differiert.

Die kleinsten der Herde sind von rundlich-kugeliger Gestalt, 10–20 μ im Durchmesser. Bei der gewöhnlichen stärkeren Vergrößerung (*Zeiss DD*) haben sie ein homogenes, an Nekrosen erinnerndes Aussehen mit einer Andeutung von Granulierung und sind von dem umgebenden Gewebe ganz scharf abgegrenzt. Mit Immersion betrachtet, zeigt sich das Körperchen zumeist aus opaken Klümpchen bestehend, zum geringeren Teile erscheint es als ein überaus dichtes, strahlig-fädiges Gefüge; im letzteren Falle ist auch der Rand nicht ganz kreisrund, sondern fein gezähnt und gezackt, aber dennoch ganz scharf von der Umgebung abgegrenzt (Fig. 1). Die nächst grösseren Plaques bestehen aus einem, wie in den vorigen Plaques ähnlich gebauten zentralen Teil, an den sich ein 15–25 μ breiter, ringförmiger Hof anschliesst. Die zentrale Partie ist dabei ebenfalls meist von körnig-klumpiger Beschaffenheit und färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin opak-bläulich, stellenweise zeigt sich aber auch zwischen den Klumpen eine bläulich gefärbte, fädige Masse, die häufig radiär angeordnet ist und manchmal in Form ganz feiner, nur mit der Immersion sichtbaren Stachelchen herausragt. Der umgebende Hof hat dieselbe Struktur wie das übrige Grundgewebe der Rinde, nur mit dem Unterschiede, dass es etwas dichter angeordnet ist. Die nächst grösseren Plaques, deren Grösse gewöhnlich 60–80 μ , seltener 100–120 μ beträgt, haben zumeist ein Aussehen, das am ehesten an eine Aktinomycesdruse erinnert.

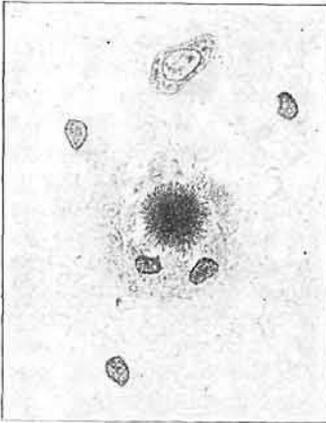


Fig. 1.

Kleinste Nekrose mit bereits beginnendem Hofe an der unteren Circumferenz. In dem letzteren zwei degenerierende Kerne eingeschlossen. Vergr. 900 mal; Färbung mit polychromem Methylenblau, Schnittdicke 5 μ .

Das Zentrum besteht aus einem, mit Hämatoxylin in verschiedenen Nuancen opak-bläulich sich färbenden Klumpen, in dem die Immersion häufig ein wirres Netz starrer, dunkler gefärbter Fäserchen aufweist, das eine gewisse Aehnlichkeit mit Fibrin oder Streptotricheen hat. Ringsherum färbt sich das Gewebe heller, zeigt eine fädige Struktur und deutlich radiäre Anordnung. Häufig trifft man am Rande schwach graublau gefärbte, keulenartige Gebilde in radiärer Anordnung an. Der Rand ist ziemlich scharf gegenüber der Umgebung abgesetzt, manchmal aber auch ein allmählicher Uebergang sichtbar. An vielen der Plaques ist der strahlige Bau nur angedeutet, viele haben das Aussehen

eines klumpigen Zerfalles und ähneln am ehesten der zentralen, zellfreien Partie eines Tuberkels.

Die kleinsten der Plaques sind immer zellfrei, und von den grösseren die Mehrzahl; hin und wieder sieht man geschrumpfte, von einem Plasmareste umgebene Kerne, die das Aussehen von teils gliöser, teils nervöser Provenienz haben und einem allmählichen Schwund zu unterliegen scheinen. Diese Zellreste sind nie im Zentrum, sondern immer nur in den peripheren Abschnitten der Herdchen. Eine Veränderung an den Zellen der Umgebung, besonders aber irgend eine Gliawucherung in der Umgebung der Plaques ist nicht zu konstatieren, es macht nur den Eindruck, als ob das umgebende Gewebe durch die Plaques etwas auseinander gedrängt würde.

In Markscheiden-Präparaten nach *Weigert* erscheinen die Plaques meist vollkommen myelinfrei als gelbe Kügelchen, von denen besonders die grösseren die Nervenfasern deutlich auseinander drängen; sowohl die vertikalen als auch die horizontalen Fasern sieht man in leichtem Bogen um die Plaques herumlaufen.

Wegen der auffälligen körnig-nekrotischen, häufig fädigen Struktur und der keulenartigen Gebilde, wodurch das Ganze sehr einer Aktinomycesdruse ähnelte, wurden bei der Untersuchung der Gehirne die verschiedensten Bakterienfärbungen, darunter auch die nach *Gram* und *Ziehl-Neelson* angewendet, aber mit vollkommen negativem Resultate, die Herdchen blieben ungefärbt. Ebenso verhielten sie sich bei der Tannin-Methylenblaumethode, wogegen sie sich einfach mit Methylenblau ganz gut färbten, etwas dunkler wie mit Hämatoxylin. Doch eine sichere Bakterienstruktur war darin nicht auffindbar. Es wurden weiter Gliafärbungen versucht und zwar die *Weigertsche* spezifische, dann die Methode von *Scarpattetti*¹⁾ und das von mir²⁾ zur Färbung pathologischer Gliformationen angegebene Färbeverfahren. Dabei färbten sich alle Gliafasern sehr schön, in der für die einzelnen Methoden gewöhnlichen Weise, die Plaques dagegen blieben vollkommen ungefärbt.

Die weitaus interessantesten und wohl auch wichtigsten Ergebnisse lieferten aber Präparate, die nach *Bielschowskys* Fibrillenmethode angefertigt wurden. Ich will erwähnen, dass ich durchweg die Gefriermethode anwandte, und dass die Präparate vollkommen tadellose Resultate lieferten, indem die Fibrillen im ganzen Präparate ganz gleichmässig gefärbt waren. Die *kleinsten Plaques* wiesen dabei dasselbe Aussehen wie mit Hämatoxylin-Eosin auf; ein 10—20 μ grosser, runder Fleck mit scharfem, leicht gezähntem Rande, von rötlich-brauner Farbe und körniger, zum grossen Teil auch fädiger Struktur; im letzteren Falle sind die Fädchen ganz dicht und radiär angeordnet, ragen zum Teil

¹⁾ Encyclopädie der mikrosk. Technik (*Ehrlich-Weigert*). S. 97.

²⁾ Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft 1902.

über den Rand hinaus und bedingen die feine, nur mit stärkster Vergrößerung sichtbare Zähnelung. Die benachbarten Fibrillen haben ein ganz normales Aussehen, und scheinen auf den ersten Blick unterbrochen zu sein; eine nähere Verfolgung derselben zeigt aber, dass wenigstens ein grosser Teil derselben nicht unterbrochen ist, sondern nur ausweicht. Die grösseren Plaques zeigen einen mehr oder weniger gleichartigen Bau; sie sind von rötlich-brauner Farbe, körnigen, im Zentrum meist klumpigem Gefüge, manchmal auch im Zentrum von einer radiär fädigen Struktur; an den Randpartien überraschen uns eigenartige Bildungen. Es sind dies radiär gestellte, intensiv schwarz gefärbte Keulen, deren fädiger Beginn nach innen, das sanft abgerundete kolbige Ende nach aussen gerichtet ist und häufig das Areal des Plaques überschreitet (Fig. 2—8). Die Kolben sind von verschiedenster Grösse,



Fig. 2.

Fig. 2. Herdchen bei Fibrillenfärbung mit randständigen radiären Keulen, und bogenförmig ausweichende Fibrillen mit spindeligen Verdickungen. Vergr. 700 mal.

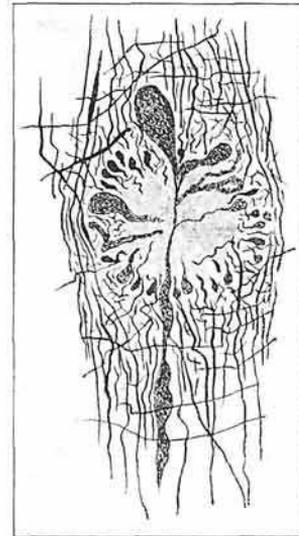


Fig. 3.

Fig. 3. Reichliche randständige Keulen, die in der Mitte gezeichnete Fibrille im unteren Teile stark verdickt, oben mit mehrfachen Keulen endend.

$\frac{1}{2}$ —2 μ Dicke und 6 μ Länge, es finden sich aber nicht wenige Exemplare von 4—5 μ Dicke und einer Länge bis zu 20 μ . Eine genauere Verfolgung dieser Keulen zeigt, dass sie zentralwärts immer in eine meist mehrfach gewundene Fibrille übergehen, die man bis zu ihrem durch den Schnitt bedingten Ende verfolgen kann. Da die Fibrillen in den verschiedensten Richtungen verlaufen, so werden dieselben immer sehr bald abgeschnitten, und

nur an den in der Schnittrichtung ziehenden Fibrillen lässt sich der Verlauf auch auf weitere Strecken verfolgen. Zu diesem Zwecke sind etwas dickere Schnitte (etwa 20 μ) immer besser als ganz dünne, da sie viel mehr Fibrillen bei ihren mehrfachen Biegungen im ganzen erscheinen lassen. Das Verhalten der Fibrillen zeigt Fig. 4: die Fibrille c windet sich nach mehrfachen vertikalen und in der Zeichnung nicht darstellbaren Biegungen, und nachdem sie an einer Stelle eine leichte Verdickung erfahren hatte, in den Herd, biegt in scharfem Bogen ab, um in eine Keule überzugehen und damit zu enden. Die Fibrille b zieht ebenfalls nach mehrfachen Windungen zum Rand des Herdchens und endet hier in kleeblattartiger Dreiteilung mit 3 Keulen. Weiter zeigt sich, dass die Keulen dort, wo man sie und ihre Fibrillen auf längeren Strecken verfolgen kann, sehr häufig nicht als Endkeulen einer Fibrille auf-

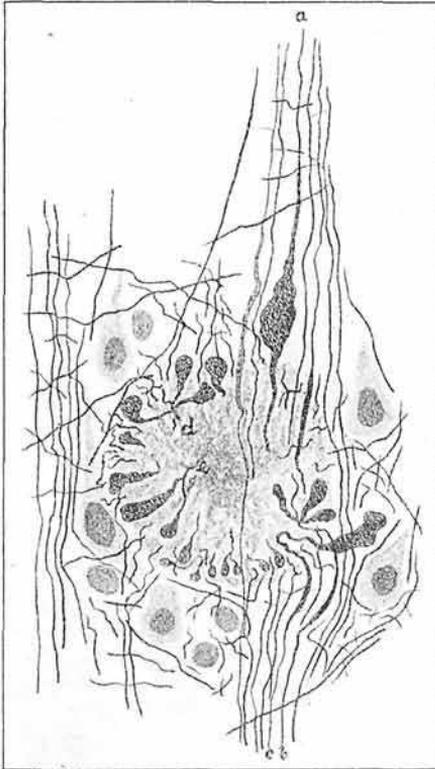


Fig. 4.

Fig. 4. Starke spindelige Verdickung der Fibrille a, Fibrille c mit mehrfachen Windungen und einer Endkeule; b, d, e, Endigung mit mehrfachen Keulen.



Fig. 5.

Fig. 5. Einzelne Formen der Keulen, die sonstigen Fibrillen nicht ausgezeichnet.

sitzen, sondern als seitlicher Auswuchs sich darstellen. Eine solche Fibrille hat entweder nur einen derartigen seitlichen Auswuchs oder mehrere (Fig. 6 u. 7); der Stil ist immer dicker als die Fibrille, ist am Ansatzpunkte dreieckig verbreitert und endet entweder mit einer einzigen Keule (Fig. 7) oder aber er teilt sich mehrfach,

um in mehrere Keulen von verschiedener Grösse und häufig auch etwas gewundener Gestalt überzugehen. Dadurch kommen häufig mistelartige Formationen zu Stande (Fig. 3, 5, 6). Besonders instruktiv und einwandfrei zeigt sich das Verhältnis der Keulen zur Fibrille in der Fig. 6, welche einen Tangentialschnitt eines Plaque darstellt; darin ist eine Fibrille, die längs über dem Plaque verläuft und gerade in dessen Randpartie zu liegen kommt, in

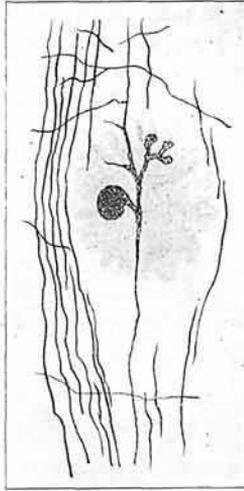


Fig. 6.



Fig. 7.

- Fig. 6.** Ausweichen der Fibrillen, die mittlere Fibrille auch im Bogen über (nicht durch) dem Plaque ziehend mit seitlichen Keulenbildungen. Die sonstigen Fibrillen nicht eingezeichnet.
- Fig. 7.** Ausweichen der Fibrillen der Umgebung, reichliches Fibrillennetz am Rande des Herdchens mit dem Keulenkranz, seitliches Auswachsen der Keulen aus der in der Mitte verlaufenden Fibrille.

ganzer Länge getroffen und zeigt hier mehrere Auswüchse. Fig. 8 zeigt die Keule in einem Verhältnis zur Fibrille, wie etwa eine Spinalganglienzelle zur sensiblen Faser. Die Keulen, besonders die kleineren, sind in vielen Plaques am Rande ganz dicht und radiär gestellt und bilden einen kranzartigen Abschluss der Plaques (Fig. 3, 4). Ein Teil dieser Keulen ist in den Silberpräparaten ganz intensiv und undurchsichtig geschwärzt, ein geringer Teil, besonders in den etwas schwächer gefärbten Präparaten, zeigt eine lichtere Färbung, die sich mit Immersion betrachtet als durch ein dichtes, unentwirrbares, schwarz gefärbtes Netzwerk bedingt darstellt. Dieses Netzwerk hat verschiedene Dichte, ist in den kleineren Keulen häufig etwas lockerer, manchmal findet sich in den Keulen nur ein Randnetz, wogegen das

Zentrum diffus grau gefärbt erscheint (Fig. 5, 7); viele der Keulen, besonders die kleineren, zeigen nur eine schwarz gefärbte Linie als Rand, wogegen das Zentrum nur grau gefärbt ist; ähnlich ist auch meistens der von der Fibrille abgehende Stil gefärbt. Nur selten sieht man ein Verhalten, wie es Fig. 8a zeigt, indem die Keulen aus wellig angeordneten, feinsten Fibrillen bestehen, die gegen das Ende etwas unregelmässig verlaufen, so dass man nicht genau aussagen kann, in welcher Weise sie endigen oder ob sie etwa ineinander übergehen.

Die in der nächsten Umgebung der Plaques verlaufenden Fibrillen werden durchwegs bogenförmig zur Seite gedrängt, welches Verhalten am deutlichsten an den bündelweise verlaufenden Radiärfasern zu sehen ist (Fig. 2, 3, 4, 6, 7); die unregelmässig und quer verlaufenden Fasern der Rinde endigen scheinbar im Rande der Plaque, in Wirklichkeit aber winden sie sich mehrfach hin und her, und bilden dann schliesslich eine randständige Keule; infolgedessen enthält die periphere Zone des Herdchens ein ziemlich dichtes Netz von Fibrillen, das mit der Umgebung in Zusammenhang steht; das Zentrum des Plaque ist immer fibrillenfremd; und dort, wo in den Zeichnungen auch durch das Zentrum Fibrillen verlaufen, sind dies immer nur solche, die sich zwar im Schnitte befinden, aber über oder unter dem Zentrum verlaufen.

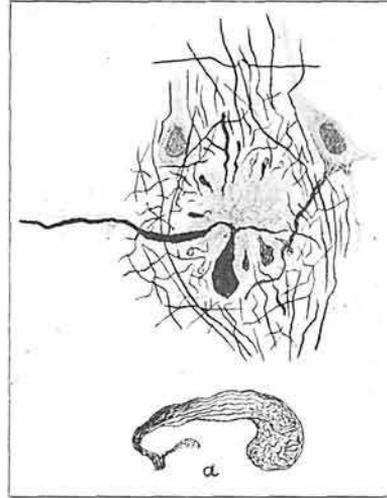


Fig. 8.

Spinalganglienzellenähnliche Anlagerung der Keule. Bei a eine Keule bei 1200 maliger Vergrösserung.

Weiter sieht man an einer grossen Anzahl der vorüberlaufenden Fibrillen eine eigenartige Veränderung; zumeist sind es ganz feine spindelförmige Auftreibungen, die wie die Faser ganz schwarz gefärbt sind (Fig. 2, 4); stellenweise sind sie etwas dicker und länger und zeigen ein feinnetziges Gefüge, wie die Keulen, besonders dort, wo sie stärker aufgetrieben sind, wie in Fig. 4 an der Faser a und in Fig. 3.

Wenn wir zur Beurteilung dieser eigenartigen Plaques übergehen, müssen wir in erster Linie bei der Auffassung von *Redlich* Halt machen. *Redlich* fasst die von ihm beschriebenen und mit den hier geschilderten vollkommen identischen Plaques als Gliawucherungen auf, und zwar derart, dass ein solcher Plaque einer eigenartig gewucherten, dann kernlos gewordenen Gliazelle entspricht, welche die Stelle einer zu Grunde gegangenen Ganglien-

zelle angenommen hatte. Gegen diese Auffassung spricht eine ganze Reihe von Momenten.

Redlichs Auffassung basiert in erster Linie auf dem Aussehen der Herdchen in gewöhnlichen Eosin- und *van Gieson*-Präparaten, in welchen dieselben wie eine einfache Verdichtung des Grundgewebes der Hirnrinde imponieren, bei häufiger Andeutung einer feinen radiären Streifung; doch schon bei diesen Färbungen ist das ganze Aussehen, die dichte, feinfädige, von *Redlich* sehr treffend mit dem Aussehen von Baumwolle verglichene Beschaffenheit von dem Aussehen der Neuroglia so different, dass *Redlich* selbst zugibt, dass sich ein Uebergang zu gewöhnlichen Spinnenzellen „nicht ohne Schwierigkeiten“ herstellen lässt. *Redlich* versagte die Gliafärbung; in meinen gut gelungenen Gliapräparaten liessen sich weder in den Plaques, noch um dieselben irgendwelche Gliafasern oder gewucherte Gliazellen nachweisen. Auch die Angabe *Redlichs*, dass im Zentrum der Herde sich häufig ein Kern oder Kernreste fanden, stimmt nicht im allgemeinen, besonders nicht in der Richtung, dass diese Kerne für den Ursprung dieser Plaques verantwortlich gemacht werden könnten; denn gerade in den kleinsten und wohl nach allem als Anfangsstadien zu bezeichnenden Herdchen fanden sich keine Kerne, sondern nur in den grösseren und auch da am meisten in der Peripherie; diese lassen sich am besten als durch das Wachstum allmählich eingeschlossenes Nervengewebe erklären.

Ich komme vielmehr zu einer ganz anderen Deutung in der Frage nach dem Ursprung und der Bedeutung dieser eigenartigen Bildungen. Die kleinsten Plaques sind, nach allem zu schliessen, die Initialstadien. Man findet da unvermittelt, ohne Anschluss an irgend einen Gewebsbestandteil bezw. ein Gefäss, ein kleines, mit Hämatoxylin bläulich, nach *Bielschowsky* rötlich sich färbendes Körnchen, das häufig einen deutlich fädigen, an eine Bakterienkolonie erinnernden Bau zeigt. Das ganze Aussehen lässt auf eine fremdartige Einlagerung schliessen, deren Wesen aber noch rätselhaft bleibt. Plasma ist es nicht, ebensowenig etwas nervöses, Kalk oder Eisen enthält es auch nicht (es wurden viele der Präparate speziell auch darauf untersucht), auch Fibrin ist es nicht, Bakterienfärbungen führten auch zu negativen Resultaten; am ehesten könnte man es als eine eigenartige Nekrose auffassen, wobei aber jedenfalls zu bemerken ist, dass ein Zugrundegehen nervöser Elemente, — Zellen oder Fasern — wenigstens in den kleinsten der Herde nicht sicher nachweisbar war. Immerhin dürfte wohl die Bezeichnung Nekrose am ehesten zutreffen, da das sonstige Aussehen am ehesten noch an nekrotische Partien erinnert.

Beim Grösserwerden des Plaques weichen die Fibrillen immer mehr aus, und diejenigen, welche in der nächsten Nähe sich befinden, weisen eigenartige Wucherungserscheinungen auf, in Form spindeliger Verdickungen und kolbiger und keulenförmiger, mehr-

fach verzweigter Sprossen, die sich am liebsten am Rande der Plaques radiär und mit dem verdickten Ende nach aussen aufstellen, so dass das ganze sehr einer Aktinomycesdruse ähnelt.

Es ist also der ganze Plaque nichts anderes als eine, nicht präzise zu definierende, am ehesten an *Nekrose* erinnernde, fremde Einlagerung mit *proliferativen Veränderungen an den benachbarten Nervenfibrillen*.

Das Verhalten der letzteren ist jedenfalls die hervorstechendste und prinzipiell wichtigste Eigenart der beschriebenen Plaques. Die keulenartigen Bildungen sind zweifellos nervöser Art, ihre Färbung, ihre fibrilläre Struktur lassen eine andere Deutung nicht zu; Kunstprodukte in Form von Niederschlägen bei der Silbermethode sind sie, abgesehen von einer Reihe anderer morphologischer Momente, deswegen nicht, weil sie schon bei der gewöhnlichen Kernfärbung zu sehen sind; weiter ist der Zusammenhang mit den Fibrillen zweifellos, eine zufällige Verklebung durch die Regelmässigkeit des Zusammenhanges ausgeschlossen.

Diese Bildungen zeigen grosse Aehnlichkeit mit bereits bekannten Erscheinungen an wachsenden Nervenfasern; nach Durchtrennung peripherer Nerven zeigten die Silbermethoden von *Cajal* oder *Bielschowsky* mehrfache Teilungen der Achsenzylinder und keulenartige Anschwellungen der Enden von fibrillär-netziger Struktur [*Cajal*¹⁾, *Marinesco*²⁾, *Perroncito*³⁾]. Auch kommt es besonders kurz nach der Durchtrennung zu *reichlichen* keulenartigen Auswüchsen der zentralen Stümpfe und innerhalb der *Schwannschen* Scheiden. In den Spinalganglien wurden ähnliche Bildungen von *Marinesco*⁴⁾ bei der *Tabes* und *Nageotte*⁵⁾ bei Transplantationen beschrieben. Letzterer beschrieb neben allgemein bekannten Endkeulen noch seitliche kolbige und verzweigte Auswüchse der Achsenzylinder, und belegte die ersteren mit dem Namen „Orthophyten“, die letzteren mit dem von „Paraphyten“, und bezeichnete die Regeneration mittels Orthophyten als „Régénération terminale“, die mittels Paraphyten als „Régénération collatérale“.

Etwas spärlicher sind die Berichte über derartige keulenförmige Knospungen der Achsenzylinder im Rückenmark.

*Cajal*⁶⁾ beschreibt keulenförmige Endungen der Fibrillen bei

¹⁾ Die histogenetischen Beweise der Neuronentheorie von *His* und *Forel*. *Anatom. Anzeiger*. Bd. XXX. No. 5.

²⁾ Etude sur le mécanisme de la régénéscence des fibres nerveuses des nerfs périphériques. *Journ. f. Psych. u. Neurol.* Bd. VII.

³⁾ La rigenerazione delle fibre nervose. *Boll. de la Soc. med. chir. di Pavia* 1905.

⁴⁾ Contribution à l'étude de l'histologie et de la pathogénie du tabes. *La Semaine méd.* 1906. No. 16.

⁵⁾ Notes sur l'apparition précoce d'arborisations périglomérulaires, formées aux dépens de collatérales des glomérules dans les ganglions rachidiens greffés. *Revue neurolog.* 1907.

⁶⁾ l. c.

älteren Embryonen, *Marinesco*¹⁾ nach Durchschneidungen des Rückenmarkes und der hinteren Wurzeln, *Bielschowsky*²⁾ in der Umgebung einer Kompressionsmyelitis beim Affen. Im Gehirn sind nur von *Bielschowsky*³⁾ in der Nähe von 2 Gliomen, ähnliche Bildungen beschrieben worden, als immerhin spärliche und kleine, knopf- und kolbenförmige Endigungen von Fasern, die nach allem als neugebildet angesprochen werden mussten.

Für die peripheren Nerven unterliegt es keinem Zweifel, dass diese fibrillären Anschwellungen der Achsenzyylinder eine Begleiterscheinung regenerativer Wucherung sind, denn sie finden sich nur dort, wo es zu Neubildung von Nervenfasern kommt. Das gleiche Aussehen der Keule am Rande von Destruktionsstellen im Rückenmark und Gehirn, veranlasste *Bielschowsky*, diese Bildungen ebenfalls als Regenerationsbestrebungen zentraler Fasern anzusprechen. Derartig reichliche Fibrillenauswüchse, wie in unseren Fällen, sind aber im Gehirn noch ganz unbekannt; sie reihen sich nach ihrem ganzen Wesen vollkommen den oben genannten Wachstumskeulen an. Sie sind zum grössten Teil endständig, zum Teil aber seitlich den Achsenzyindern angegliedert, also zentrale Ortho- und Paraphyten im Sinne *Nageottes*.

Auf einen allgemein wichtigen Umstand möchte ich bei der Gelegenheit hinweisen, der sich auf die Frage des Bildungsmaterials regenerierter respektive gewucherter Achsenzyylinder und dessen Abkömmlinge bezieht. Die einen lassen die Neubildung von Nervenfasern nur durch Auswachsen der zentralen Achsenzyylinder vor sich gehen (*His, Waldeyer, Cajal*), die anderen, mit *Bethe* an der Spitze, sehen als Bildungsmaterial nur die gewucherten Zellen der *Schwannschen* Scheiden an. Die Wachstumskeulen werden nun zum Teil als nackte, mit keinerlei Zellen in Zusammenhang stehende Bildungen beschrieben (*Cajal*), zum Teil aber legen sie sich an zellige Elemente eng an (*Perroncito*); und gerade das letztere Vorkommnis könnte, falls es regelmässig anzutreffen wäre, als ein Beweis für die zelluläre Bildung der Fibrillen und gegen die reine Auswachsung angewendet werden könnte.

Aus diesen Gründen habe ich in meinen Fällen nach irgend welchen Begleitzellen der Keulen gefahndet, fand dieselben aber immer ganz nackt und ohne Anlehnung an Zellen, was sich deswegen leicht ausschliessen liess, da die Plaques mit Ausnahme der wenigen degenerierenden Zellreste ganz zellfrei waren.

Als was sind nun diese Keulen zu deuten? Die zitierten Autoren hatten die von ihnen gesehenen Keulen durchweg für den Ausdruck einer Regeneration angesehen. Es wäre jedenfalls etwas befremdend, wenn man diese Bildungen, welche nach unseren

¹⁾ l. c.

²⁾ Das Verhalten der Achsenzyylinder in Geschwülsten des Nervensystems und im Kompressionsgebiete des Rückenmarkes. Journ. f. Psych. u. Neurol. Bd. VII.

bisherigen Kenntnissen im Gehirn nur vereinzelt vorkommen und nach dem obigen gerade in senil-atrophischen Gehirnen direkt massenhaft sich vorfinden, einfach als Regenerationen auffassen würde. Bevor man zur Lösung dieses Problems gelangen wird, wird man jedenfalls die verschiedensten Läsionen des Zentralnervensystems mit den modernen Silbermethoden auf Neurofibrillen untersuchen müssen.

Einstweilen wäre es noch verfrüht, diese Bildungen als etwas anderes, als einen Wucherungsvorgang der Neurofibrillen zu bezeichnen, der bedingt ist durch eine Schädigung der Fasern durch die benachbarten Nekroseherdchen.

Nachdem wir die Frage betreffs der Histogenese der einzelnen Elemente der Plaques besprochen haben, stellt sich eine weitere Frage in den Vordergrund: „Welche Bedeutung haben diese eigenartigen Bildungen für die Pathologie des Gehirns überhaupt?“ Zur Beantwortung dieser Frage bedarf es eines kurzen Überblickes über die Häufigkeit der beschriebenen Plaques.

Die Untersuchungen *Redlichs* beziehen sich nur auf 2 Fälle von seniler Demenz. Ich habe Gehirne von 16 Fällen seniler Geistesstörung untersucht und fand die Plaques in 3 Fällen etwa in der Reichhaltigkeit wie es *Redlich* beschrieb, in dem die Rinde ganz von den Herdchen durchsetzt war, in 9 waren die Plaques derartig vertreten, dass man in jedem Schnitt immer einige auffinden konnte, und nur in 4 Fällen fehlten dieselben an den verschiedensten Stellen des Gehirns vollständig. Im allgemeinen waren die Herdchen, ob nun zahlreich oder nur spärlich vertreten, von prinzipiell gleichem Bau, nur waren im allgemeinen die spärlicher vertretenen Herdchen etwas kleiner; die fibrillären Wucherungen waren auch überall zu finden, jedoch waren sie in den mit reichlicheren Plaques durchsetzten Gehirnen viel reichlicher und die einzelnen Keulen auch massiger und grösser.

Bei der so grossen Häufigkeit der Plaques bei der senilen Demenz musste man sich umsehen, ob denn ähnliche oder gleiche Veränderungen nicht auch in anderen Gehirnen auffindbar wären. Ich durchsuchte zu dem Zwecke 45 Fälle von progressiver Paralyse, 10 normale Gehirne und 10 Fälle verschiedenster „nichtorganischer“ Psychosen, an einer grossen Anzahl von Schnitten aus den verschiedensten Rindenregionen und nirgends fanden sich ähnliche Veränderungen; nur unter 7 Fällen von Hirnatrophie nach Erweichungsherden fanden sich in einem Falle ganz vereinzelt mit den bei der senilen Demenz beschriebenen identische Herdchen.

Wir können also sagen, dass diese *drusigen Nekrosen*, wie ich sie kurz nennen möchte, bei anderen Krankheiten und in normalen Gehirnen so gut wie fehlen; denn das Vorkommen derselben bei dem einen Falle von Demenz bei arteriosklerotischer Hirnatrophie, die doch so viele Berührungspunkte mit der senilen Demenz hat, dürfte gar nicht befremden.

Wenn nun die drusigen Nekrosen nur bei der senilen Demenz und in diesem hohen Prozentsatz vorkommen, so stellt sich die Frage in den Vordergrund, ob und wie sich denn die Fälle mit den Nekrosen auch klinisch von den anderen unterscheiden. Eine Zusammenstellung der klinischen Symptome aller Fälle führte zu dem überraschenden Resultat, *dass die Fälle ohne Nekrosen einfache senile Demenzen waren mit einfacher Abnahme aller geistiger Fähigkeiten, wogegen die anderen mehr oder weniger ausgesprochene Presbyophrenien mit Konfabulationen und größeren Störungen der Merkfähigkeit waren.* Ja, gerade die Fälle, welche die drusigen Nekrosen in ganz enorm reichlicher Zahl aufwiesen, zeichneten sich klinisch durch stürmischeren Verlauf, und besonders durch vielfache Halluzinationen aus.

Da wir bis jetzt noch keine spezifische Veränderung der senilen Hirnrinde kennen, so ist darnach die *drusige Nekrose* für die *Presbyophrenie* als das *wesentliche pathologisch-anatomische Substrat anzusehen.* Wenn dies der Fall ist, müssten derartige Veränderungen nicht nur bei anderen Geisteskrankheiten, sondern auch bei geistes-gesunden Senilen fehlen. Ich habe noch nicht Gelegenheit gehabt, derartige Gehirne zu untersuchen, ich kann mich aber in gewisser Hinsicht auf die Arbeit von *Miyake*¹⁾ berufen, der kürzlich 25 senile Gehirne untersuchte, von denen 21 von geistes-gesunden und nur 4 von senil-dementen Greisen stammten. Bei 2 von den letzteren fand er die beschriebenen Plaques, die er im Anschlusse an *Redlich* als miliare Sklerosen auffasst und nicht näher untersuchte, wogegen sie in den anderen Gehirnen fehlten.

Für weitere Schlüsse, sowohl was die klinische Seite dieser Frage, als auch die Entstehungsursache der drusigen Nekrose anbelangt, sind meine bisherigen und noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen nicht geeignet, ich wollte hier nur kurz darauf aufmerksam machen, dass:

1. *es bei der senilen Demenz ganz eigenartige keulenförmige Wucherungserscheinungen an den Neurofibrillen gibt, die in dieser Art im Gehirn bisher unbekannt sind, und*
2. *dass wir in den „drusigen Nekrosen“ das wichtigste anatomische Substrat der Presbyophrenie haben.*

¹⁾ Beitrag zur Kenntnis der Altersveränderungen der menschlichen Hirnrinde. Obersteiners Arbeiten. Bd. XIII. 1906.