

Zur Pathologie der tuberösen Sklerose.

Von

Dr. Hermann Josephy.

(Aus dem Anatomischen Laboratorium [Vorstand: Privatdozent Dr. A. Jakob]
der Psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Hamburg-
Friedrichsberg [Direktor: Prof. Dr. Weygandt].)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Januar 1921.)

Seit der großen 1913 erschienenen Arbeit von Bielschowsky und Gallus über die tuberöse Sklerose sind die vorher recht zahlreichen Publikationen über diese eigenartige Krankheit in der Literatur spärlich geworden. Aus leicht begreiflichen Gründen! Bielschowsky stützt sich im anatomischen Teil der Monographie, der hier vor allem interessiert, auf ein so reichhaltiges Material, seine Beobachtungen sind derartig durchgearbeitet, daß es zunächst kaum möglich erscheint, hier noch viel Neues beizubringen. Dazu kommt noch etwas anderes. Das Bild der Bournevilleschen Krankheit ist zwar in vieler Beziehung recht mannigfaltig. Nicht nur die Verteilung, die Art und Größe der Herde variiert in weitesten Grenzen; auch im Mikroskop zeigt so zu sagen jeder Fall seine Besonderheiten in eigenartigen, oft noch nicht beschriebenen Zellformen usw. Aber sieht man von diesen Einzelheiten ab, so ist das histologische Bild der tuberösen Sklerose doch recht gleichförmig. Der Bau der Knoten, der hypertrophischen Windungen und der Ventrikeltumoren ist in seinen Grundzügen immer derselbe. Bielschowsky hat das ja eingehend dargelegt. So bietet die Kasuistik an sich nicht mehr viel Interessantes.

Wenn ich trotzdem einen Einzelfall dieser Krankheit histologisch beschreibe, so geschieht das vor allem deshalb, weil er einige Befunde aufweist, die zwar an sich recht geringfügig erscheinen, die aber doch Gelegenheit geben, zu der Auffassung des pathogenetischen Prozesses, der der tuberösen Sklerose zugrunde liegt, einige Bemerkungen zu machen.

Ich bringe zunächst den Fall. Aus der Krankengeschichte berichte ich:

Pat. Be., aufgenommen in Friedrichsberg am 8. I. 1915, gestorben am 17. V. 1918. Nach Angabe der Mutter ist der Knabe das siebente Kind von 8 Geschwistern;

keine erbliche Belastung nachweisbar. Eine Schwester des Pat. ist mit 26 Jahren ganz plötzlich gestorben. Sie soll bis zu ihrem 7. Lebensjahr Krämpfe gehabt haben. Alle anderen Geschwister sind gesund und haben gesunde Kinder. Die Geburt des Pat. war normal. Er lernte rechtzeitig sprechen, war mit einem Jahre sauber, entwickelte sich überhaupt gut. Mit $1\frac{1}{2}$ Jahren Keuchhusten, Masern und Lungenentzündung. Im Alter von $2\frac{1}{2}$ Jahren traten zuerst Krämpfe auf, mit 5 Jahren war das Kind bereits so verblödet, daß seine Aufnahme in Alsterdorf nötig wurde. Seine Verlegung nach Friedrichsberg wurde wegen seiner Unruhe nötig. Hier bot er das Bild eines lauten, unsauberen Idioten, reagierte nicht auf Aufforderungen, nahm keinen Anteil von seiner Umgebung. Er sprach nicht, sondern stieß nur unartikulierte Laute aus.

Körperlich: Im Gesicht typisches Adenoma sebaceum Pringle. In beiden Mammæ deutlich fühlbares Drüsengewebe, die linke Brust schien auch sichtlich vergrößert. Sonst kein besonderer Befund. Epileptische Anfälle sind 1912: 95 notiert, 1913: nur 25, 1914: nur 22. Für die Kriegsjahre fehlen genauere Tabellen. Exitus an Herzschwäche im Alter von 19 Jahren 1 Monat.

Bei der Sektion, die sich aus äußeren Gründen auf den Schädel beschränken mußte, fand sich ein Gehirn, dessen Windungen teilweise verbreitert waren und derb erschienen. Besonders auffällig waren die Zentralwindungen und die Schläfenpole beiderseits. Eigentliche Tubera fehlten. Die Zahl der verhärteten Partien konnte ich, da das Gehirn schon zerlegt war, nicht mehr genau feststellen. Es waren aber mindestens 20 Herde. Im linken Seitenventrikel fanden sich an der Stria terminalis 2 stecknadelkopfgroße Knötchen.

Mit der mikroskopischen Beschreibung will ich mich, soweit es sich um öfter beschriebene Dinge handelt, kurz fassen und von der Wiedergabe vieler Einzelheiten Abstand nehmen. Im allgemeinen zeigen die veränderten Windungsabschnitte überall denselben Bau. Im Zellpräparat fällt an den erkrankten Stellen ein starker Ausfall von Ganglienzellen auf, der besonders die obersten und tiefsten Rindenschichten betrifft. Im mittleren Teil der Rinde sind die nervösen Elemente allerdings auch stark gelichtet, eine gewisse Reihenbildung ist aber überall erkennbar und die Architektonik ist, wenn auch verwischt, so doch noch einigermaßen deutlich. Die erhaltenen Ganglienzellen sind durchweg atrophisch und sklerosiert. Ihr Zelleib ist schmal und intensiv gefärbt. Die Nisslschollen sind verklumpt. Vielfach, besonders in den Randpartien der Herde, bemerkt man eine starke Anhäufung von Trabantgliakernen; hier kommt es auch gelegentlich zu neurophagischen Vorgängen.

Schon in den Blaupräparaten ist eine starke Vermehrung der Glia deutlich. Kommt man von einem gesunden in einen erkrankten Abschnitt, so bemerkt man zunächst eine erhebliche Verbreiterung der Lamina zonalis. Es finden sich hier zwischen den Gliazellen in reichlicher Menge Fasern. Sie bilden subpial stellenweise die bekannten Figuren der „gekreuzten Schwerter“ und „zerzausten Haare“. In den inneren Schichten der Lamina zonalis verlaufen sie meist etwas geordneter, und zwar parallel der Windungsoberfläche. In den mittleren Rindenschichten ist ihre Menge geringer. Sie verlaufen hier senkrecht oder schräg zur Windungsoberfläche. Sehr deutlich erkennbar ist hier das zweifellos hypertrophische Gliaretikulum. Nach dem Mark zu wird das Fasernetz wieder dichter. Geht endlich der Herd, wie es vielfach der Fall ist, noch ins subcorticale Mark über, so zeigt sich hier entweder eine Auflockerung des Glianetzes — was sich schon makroskopisch

in der bekannten eigenartigen spongiösen Beschaffenheit dieser Zone kenntlich macht — oder die Gliawucherung setzt sich als derber Zapfen in den Markkegel fort.

Im Markscheidenpräparate läßt sich ein erheblicher Ausfall entsprechend der Größe der Herde deutlich erkennen. Silberpräparate zeigen aber, daß weit mehr Fibrillen erhalten sind als die Weigertschnitte vermuten lassen.

Die Gefäße sind in den hypertrophischen Windungen im allgemeinen nicht verändert. Nur an einer Stelle fand ich sie nicht unerheblich vermehrt. Ihre Wandung war hier vielfach fibrös-hyalin verändert, das Lumen stellenweise sogar ganz obliteriert. Ich weise auf diesen Befund kurz hin, da er an und für sich nicht gerade häufig ist und gegenüber den Behauptungen von Nieuwenhuisje über die Abgrenzung der tuberösen Sklerose von der Recklinghausenschen Krankheit, die ja schon von Bielschowsky zurückgewiesen sind, eine gewisse Bedeutung gewinnt.

Von diesem Durchschnittstyp der Veränderungen gibt es Abweichungen. Einmal ist an manchen Herden die Gliawucherung noch intensiver und durchsetzt dann alle Rindenschichten gleichmäßiger. An solchen Stellen findet sich oft eine ganz leichte Einziehung der Windungskuppe. Andererseits können auch die Veränderungen viel geringgradiger sein und nur die obersten Rindenschichten betreffen. Die Grenze der Herde gegen das gesunde Gewebe ist meist ziemlich scharf.

Geht man an das Studium der einzelnen Zellformen, die in den Herden vorkommen, so bemerkt man vor allem zahlreiche kleine Gliazellen. Außerdem finden sich aber, und zwar in geringer Menge im Stratum zonale, vereinzelt in den mittleren und sehr reichlich in den tiefen Rindenschichten, große, sehr plasmareiche Astrocyten. Ihre Kerne sind gelegentlich unregelmäßig geformt, lappig usw. Auch zwei- und mehrkernige Exemplare kommen vor.

Vereinzelt sah ich im Silberpräparat eigenartige große, ovale Gebilde mit zahllosen kurzen, stark argentophilen Fortsätzen. Das Protoplasma dieser Zellen ist homogen, ohne Fibrillen. Es zeigt eine ausgesprochene Neigung zum Zerfall. Es handelt sich wohl sicher um glöse Gebilde.

In allen Herden, und zwar besonders in dem Stratum zonale und in den tieferen Schichten, finden sich die bekannten „großen atypischen Zellen“ der tuberösen Sklerose. Es sind dies diejenigen Elemente, die bei Bielschowskyfärbung keine Fibrillen erkennen lassen. Sie sind von recht erheblicher Größe. Ihr Zelleib ist rundlich oder oval. Vielfach sieht man zwei oder noch mehr ziemlich plumpe Ausläufer, die diese Elemente den großen Astrocyten so ähnlich machen können, daß man oft unschlüssig ist, ob man diese Gebilde der einen oder der anderen Kategorie zurechnen soll. Das Protoplasma ist bei allen Färbungen homogen, blaßblau bei Toluidin, dunkelviolet bei Malloryfärbung. Es enthält nie Gliafasern. Oft lassen sich in ihm zahlreiche Fettkörnchen und noch andere Zeichen einer regressiven Metamorphose nachweisen. Diese Zellen besitzen einen oder auch mehrere Kerne. Ihre Form ist rundlich; auch grobe Lappung oder Hantelform kommt vor. Das Chromatin ist sehr spärlich. Ein Nucleolus ist meist deutlich.

Außerdem finden sich in geringer Menge atypische Ganglienzellen. Sie sind kenntlich an ihren deutlichen intracellulären Fibrillen; meist zeigen sie auch Nisslschollen. In Bielschowskypräparaten findet man recht eigenartige Formen, die vor allem durch ihre sonderbaren, langen Dendriten und ihre Größe auffallen. Übergangsformen zu großen Zellen konnte ich nicht finden. In Silberpräparaten war es im allgemeinen leicht, eine Zelle entweder als „große“ oder als Ganglienzelle zu identifizieren.

Die kleinen Ventrikelknötchen bestehen im wesentlichen aus faserreicher Glia, zwischen der einige größere Astrocyten liegen. Sie reichen nicht in die Tiefe,

wie überhaupt die basalen Stammganglien völlig frei von spezifischen Veränderungen sind.

Wohl aber finden sich im Marklager der Hemisphären, abgesehen von den von der Rinde her übergreifenden Veränderungen, verstreute kleine Herdchen. Im Markscheidenpräparat imponieren sie als kleine rundliche oder auch längliche Ausfälle. Untersucht man die Stellen genauer, so bieten sie einen ziemlich gleichförmigen Bau. Sie bestehen aus Anhäufungen großer Zellen von meist länglicher oder runder Gestalt. Plasmareiche Astrocyten fehlen. Dazwischen findet sich eine leichte Wucherung faseriger Glia, die wohl sicher als reaktiv zu deuten ist. Als Ganglienzellen zu identifizierende Gebilde habe ich im Mark nicht nachweisen können.

Außer diesen verhältnismäßig größeren Herden — man kann sie sogar am formolgehärteten Gehirn als hellgraue durchscheinende Stippchen erkennen — findet man im Marklager auch hier und da verstreut einzeln liegende große Zellen. Ich habe sie auch im Mark des Kleinhirns gesehen.

Die Untersuchung der herdfreien Hirnrinde zeigt überall eine mäßige Verbreiterung der Lamina zonalis. Im allgemeinen geht jedoch die Wucherung der Randglia nicht über das hinaus, was man auch sonst bei Epileptikern sieht. Nur stellenweise wird sie etwas beträchtlicher. Sie wölbt sich dann in Form einer flachen Delle gegen die Granularis externa vor. Hier findet man dann neben kleineren auch größere plasmareiche Gliaelemente. Liegt an solchen Stellen auch noch eine oder die andere „große“ Zelle, so kann man hier wohl schon von Veränderungen sprechen, die ins Gebiet der tuberösen Sklerose gehören. Ab und zu finden sich typische Cajalsche Zellen.

Alle Ganglienzellen der Rinde erscheinen in einer für das Alter des Pat. unverhältnismäßigen Weise sklerosiert und atrophisch, wie es ja meistens bei der Bournevilleschen Krankheit beobachtet wird.

Auffällig sind die Beetzschen Pyramiden. An manchen von ihnen findet man eine eigenartige Veränderung. Der Zelleib erscheint vergrößert, wie aufgebläht; das Plasma ist blaßblau gefärbt; es enthält keine Nisslschollen mehr. Der Kern ist an den Zellrand gerückt. Das Chromatin und die Kernmembran sind oft ganz undeutlich gefärbt, kaum mehr zu erkennen. Im Gegensatz dazu ist der Nucleolus scharf und dunkel tingiert.

Die Rindenarchitektonik erscheint im großen und ganzen normal, d. h. wesentliche Schichtstörungen und Ausfälle fehlen. Untersucht man aber genauer, so findet man noch mancherlei Pathologisches, und zwar auch an Stellen, die in gar keiner topographischen Beziehung zu den eigentlichen Krankheitsherden stehen. So sieht man hier und da leichte Schichtverwaschungen oder man sieht schief- oder quergestellte Pyramiden. Wichtiger ist das Vorkommen einzelner atypischer Zellen in sonst ganz normalen Rindenpartien. Es handelt sich um Gebilde, die in der Lamina zonalis oder den oberen Rindenschichten, zuweilen auch noch tiefer, liegen. Zum kleineren Teile sind es typische „große Zellen“. Abb. 1 zeigt eine solche. Sie liegt in der Lamina zonalis. Man erkennt einen ovalen, nicht allzugroßen Kern, umgeben von sehr reichlichem Plasma. Um die Zelle herum liegen zahlreiche Kerne kleiner Gliazellen, die das Gebilde abzukapseln scheinen. Im übrigen erscheint die Randglia hier in keiner Weise verändert. Ähnlich findet man auch in tieferen Rindenschichten große Zellen einzeln an sonst ganz unveränderten Stellen gelegen, so etwa wie die „großen Zellen“ im Mark.

Außerdem finden sich aber in der Rinde nicht allzuselten ganz vereinzelte atypische Ganglienzellen. Sie sind als solche an ihrem Kern und den meist deutlichen Nisslschollen — es wurden vor allem Toluidinblaupräparate untersucht —

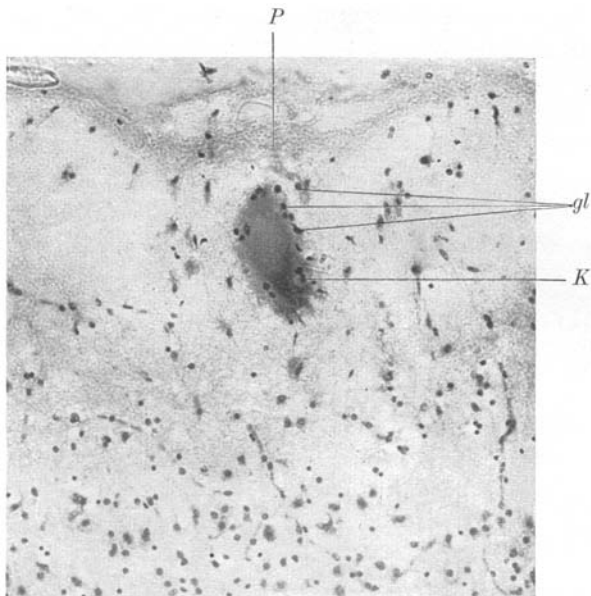


Abb. 1. „Große“ Zelle in der Lamina zonalis mit kleinem ovalem Kern (*K*), umgeben von zahlreichen Gliakernen (*gl*); *P* Pia. Toluidinblaupräparat. Mittl. Vergr. Phot.



Abb. 2. Zwei atypische Ganglienzellen (*ga*) in der II. Schicht. Wucherung der Randglia. Toluidinblau. Schwache Vergr. Phot.

leicht kenntlich und unterscheiden sich deutlich von den „großen Zellen“. Man sieht Pyramiden, auch vieleckige und birnförmige Gebilde kommen vor. Die Größe wechselt. Meist fallen sie dadurch auf, daß sie die Ganglienzellen der Umgebung an Umfang übertreffen. Sehr bemerkenswert ist, daß sie von der allgemeinen Sklerosierung und Atrophie der Nervenzellen nicht betroffen erscheinen. Abb. 2 zeigt zwei solche Gebilde in der II. Brodmannschen Schicht. Sie sind pyramidenförmig und fallen nicht nur durch ihre Lage an der unteren Grenze der Lamina zonalis, sondern auch durch ihre Größe aus dem architektonischen Gesamtbilde heraus. Abb. 3 zeigt eine Zelle aus einem Toluidinblaupräparat bei stärkerer Vergrößerung. Man erkennt deutlich die abnorme Größe und sieht ferner, daß ihre Dendriten in ganz atypischer Weise ansetzen. Auch das Fehlen von Gliaveränderungen in der Umgebung ist deutlich.

Daß diese Elemente an Stellen liegen, die in keiner Beziehung zu den spezifischen herdförmigen Veränderungen stehen, habe ich an Stufenschnitten mit Sicherheit nachweisen können. Es geht übrigens auch daraus hervor, daß eine Verbreiterung der Lamina zonalis, wie man sie sonst stets noch an den äußersten Randteilen von hypertrophischen Windungsabschnitten findet, fehlt.

Pons und Medulla oblongata zeigen keine Veränderungen.

Im Kleinhirn sind die einzelnen großen Zellen im Mark schon erwähnt. Außerdem ist hervorzuheben, daß in einem Schnitt an zwei nebeneinanderliegenden Windungen die Purkinjezellen fehlen. Die Körnerschicht erscheint hier stark aufgelockert. Glöse Reaktionserscheinungen sind nicht nachzuweisen.

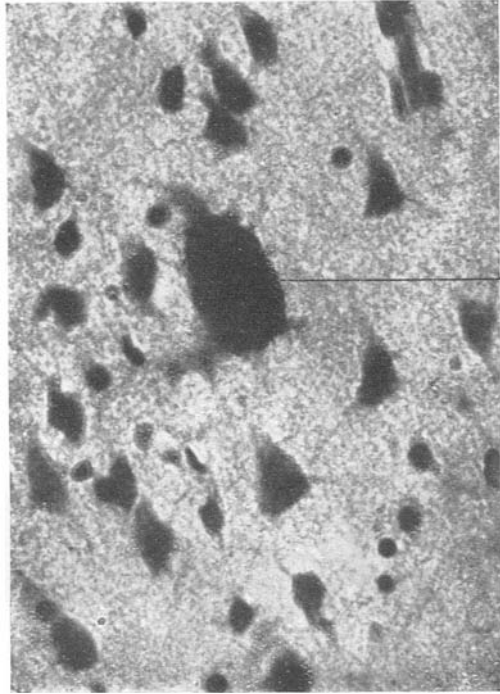


Abb.3. Große atypische Ganglienzelle (ga) in der III. Schicht. Toluidinblau. Starke Vergr. Phot.

Über die Diagnose des Falles sind, glaube ich, nur wenige Worte zu verlieren. Das makroskopische Bild und der histologische Befund sind in gleicher Weise charakteristisch. Der Gesamtaufbau der Herde stimmt mit seiner Drei- bzw. Vierschichtung der Gliawucherung, mit den „großen“ Zellen, den atypischen Ganglienzellen usw. ganz mit dem Bilde überein, das Bielschowsky von den hypertrophischen Windungsabschnitten der tuberösen Sklerose entwirft. Es handelt sich

um einen der relativ seltenen Fälle, in denen die eigentlichen Tubera vollständig zurücktreten, wie wohl überhaupt die Rindenveränderungen des Falles zwar als räumlich recht ausgedehnt, aber nicht gerade als übermäßig intensiv bezeichnet werden können. Die Markherdchen sind ebenfalls von typischer Beschaffenheit. Ventrikelknoten treten, wie das ja öfter beobachtet ist, fast ganz zurück.

Eine Besonderheit bilden die vereinzelt liegenden großen Elemente und vor allem die atypischen Ganglienzellen, die sich an sonst unveränderten Rindenstellen finden.

Bekanntlich vertritt Bielschowsky die Auffassung, daß das Wesen des krankhaften Prozesses bei der tuberösen Sklerose darin liege, „daß die der Krankheit zugrunde liegende Entwicklungsstörung sich vorwiegend in der Richtung einer frühzeitig einsetzenden blastomatösen Wachstumstendenz der Spongioeyten äußert“. Die Nervenzellen sind nach ihm primär überhaupt nicht an dem Prozeß beteiligt; die Ausfälle nervöser Substanzen in den Herden sind sekundär. Auch die monströsen Ganglienzellen sind nicht den blastomatösen Gliaveränderungen genetisch gleichwertig. Es sind vielmehr reaktive, auf den Reiz der wuchernden Glia hin entstandene Gebilde. Es handelt sich um ein „Kompensationsphänomen der fötalen Ganglienzellen gegenüber der proliferierenden Glia.“

An diesen letzten Punkt möchte ich anknüpfen. Jakob hat in einer Arbeit, in der er einen Fall von abortiver tuberöser Sklerose beschreibt, bereits darauf hingewiesen, daß die Bielschowskysche Erklärung hier nicht recht befriedigt. Einmal fand er, und ich kann das bestätigen, in der Umgebung der monströsen Ganglienzellen keineswegs immer eine wesentliche Gliawucherung. Zweitens aber, und dieser Einwand fällt meines Erachtens vor allem ins Gewicht, besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß den fötalen Nervenzellen überhaupt solche kompensatorisch-reaktive Wucherungsfähigkeit zukommt. Jedenfalls sieht man bei fötalen Encephalitiden nichts dergleichen. Überhaupt stellen ja diese monströsen Nervenzellen etwas für die tuberöse Sklerose ganz Spezifisches dar. Letzten Endes sind sie für die Bournevillesche Krankheit genau so charakteristisch wie die großen Zellen. Ich möchte jedenfalls diese Annahme, die wohl von den meisten Autoren geteilt wird, aufrechterhalten im Gegensatz zu Angaben, die Pollak in einer kürzlich erschienenen Arbeit macht. Ich habe dank der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. Jakob, der mir das Material überließ, Präparate von etwa 25 Fällen von Epilepsie durchsehen können und kann nur sagen, daß ich niemals Elemente fand, die sich mit den atypischen Zellen der tuberösen Sklerose, den Ganglienzellen sowohl wie den „großen“, identifizieren ließen. Daß die großen Zellen allerdings auch bei der Recklinghausenschen Krankheit und in Gliomen vorkommen, hat

Bielschowsky ja genügend betont. Ob auch die Alzheimerschen atypischen Gliazellen der Pseudosklerose hierher zu rechnen sind, ist wohl zweifelhaft. Jakob hat in einer kürzlich erschienenen Arbeit auf die Unterschiede, die hier bestehen, hingewiesen¹⁾.

Kommen wir nun auf die oben beschriebenen einzelliegenden großen Ganglienzellen in der Rinde zurück, so fragt es sich zunächst, ob es sich nicht um eine einfache Heterotopie sonst normaler Elemente handelt. Ich möchte aber diese Deutung ablehnen. Dagegen spricht nicht nur die Größe dieser Zellen und die ganz atypisch ansetzenden Dendriten; sehr auffällig erscheint auch, wie gut gerade diese Elemente erhalten sind im Gegensatz zu den sklerotisch-atrophischen übrigen Nervenzellen. Meines Erachtens haben wir hier Gebilde vor uns, die den monströsen Ganglienzellen der Herde gleichwertig sind. Darin nun, daß sie an Stellen auftreten, wo jede sonstige Veränderung im Sinne der tuberösen Sklerose fehlt, sehe ich einen weiteren Beweis dafür, daß auch bei den Ganglienzellen primäre Bildungsfehler vorliegen, die den Veränderungen der Glia koordiniert sind. — Das gilt allerdings wohl nicht für die Zellausfälle in den eigentlichen Herden. Hier dürfte die Bielschowskysche Anschauung, daß das Zugrundegehen des nervösen Parenchyms erst durch die Gliawucherung bedingt ist, die größte Wahrscheinlichkeit für sich haben.

Übrigens stellen Rindenstörungen an sonst „gesunden“ Stellen bei der tuberösen Sklerose keineswegs einen häufigen Befund vor. Bielschowsky betont gerade in seiner großen Arbeit, daß er, entgegen den Angaben älterer Autoren, die Rinde an herdfreien Partien normal gefunden habe. In einer späteren Arbeit erwähnt er, daß in einem Falle sich auch in den normal aussehenden Windungen des Großhirns Veränderungen fanden, und zwar einmal Proliferationserscheinungen der Randglia, ferner vereinzelte „große“ Zellen und endlich kleine Abweichungen des cytoarchitektonischen Bildes. Pollak spricht in seiner oben zitierten Arbeit von in sämtlichen Teilen des Zentralnervensystems nachweisbaren Entwicklungsstörungen bei tuberöser Sklerose. Leider ist nicht zu ersehen, ob diese Behauptung sich nur auf seine beiden Fälle beschränken oder ob sie allgemeine gültig sein soll. Jedenfalls sind diese Fälle mit den verstreuten großen Zellen recht interessant, indem sie zeigen, daß die Veränderungen bei der Bournevilleschen Krankheit unter Umständen auch Neigung zeigen können, in der Rinde diffus zu werden.

Jede Theorie der tuberösen Sklerose basiert vor allem auf der Deutung der „großen“ Zellen. Deshalb ist es auch ein wesentlicher Fortschritt, daß Bielschowsky die Trennung der monströsen Ganglienzellen von den „großen“ Zellen im engeren Sinne strikt durchgeführt hat. Die Fibrillenfärbung ist hier die exakte Methode, und es kann

¹⁾ Diese Zeitschr. 66, 1921.

keinem Zweifel unterliegen, daß diejenigen Zellen, in denen sich Fibrillen nachweisen lassen, scharf von denen zu trennen sind, die keine besitzen. Die Ganglienzellnatur der einen Elemente erscheint durchaus gesichert. Daß es sich um Mißbildungen handelt, entstanden aus einer primären Störung der Entwicklung, ist mir, wie oben auseinandergesetzt, äußerst wahrscheinlich. Pollak spricht von *Monstra per excessum*, ein Ausdruck, der natürlich nur eine Umschreibung des tatsächlich zu beobachtenden ist und nichts erklärt. Daß wirklich das dimensionale Wachstum auf Kosten der feineren Differenzierung vor sich gegangen ist, möchte ich bezweifeln in Hinblick auf die oft sehr feine und reichliche Ausbildung von Fibrillen, Kernzeichnung und Nisslschollen in diesen Elementen.

Steht nun einerseits die nervöse Natur des einen Teils der in Frage kommenden Gebilde ganz fest, so scheint mir die Zugehörigkeit der anderen zur Glia keineswegs so absolut gesichert zu sein. Bielschowsky ist bekanntlich der Hauptvertreter dieser Annahme, und die Gründe, die er dafür anführt, sind vor allem folgende: Er sagt: „Ihr einheitlicher gliöser Charakter ist gesichert durch das Vorhandensein unverkennbarer Übergänge nach der Seite der typischen Astrocyten, durch die postfötale Proliferationstätigkeit ihrer mitunter riesigen Kerne und nicht zum mindesten durch das Fehlen aller derjenigen Qualitäten, welche für die Definition der Ganglienzelle unerläßlich sind.“ Endlich führt er noch für die Richtigkeit seiner Anschauungen die Beziehung der tuberosen Sklerose zur Recklinghausenschen Krankheit und zum Gliom ins Feld. Nun sagen aber von diesen Gründen zwei, nämlich die postfötale Proliferationsfähigkeit der Kerne und das Fehlen aller Ganglienzellqualitäten eigentlich ja nur etwas Negatives aus, nämlich, daß es sich nicht um nervöse Elemente handelt. Für die Zugehörigkeit zur Glia beweisen sie nichts. Daß allerdings Übergänge zu Astrocyten vorkommen, ist wenigstens in der Hirnrinde deutlich. Wenn ich trotzdem gewisse Bedenken habe, alle diese Elemente ohne jegliche Einschränkung als gliös zu bezeichnen, so sind sie einmal darin begründet, daß diese Zellen gewisse Reaktionserscheinungen der Glia auszulösen imstande sind. Man findet sie gar nicht so selten durch eine geringe, aber deutliche Faserbildung sozusagen abgekapselt, und zwar auch dann, wenn sie keinerlei Erscheinungen einer regressiven Metamorphose erkennen lassen. Hierauf und auf das Fehlen der Faserbildung in ihnen hat auch schon Bielschowsky hingewiesen. Sie wirken also ähnlich wie ein Fremdkörper, genauer wie eine fremde Zelle, etwa wie die eines Sarkoms oder einer Carcinommetastase, auf die Glia. Ein zweiter Punkt ist die Struktur der kleinen Markherdchen. Es ist festzustellen, daß sich hier stets nur „große“ Zellen in ihrer ausgesprochenen Form finden, während Übergänge zu großen Astrocyten ganz fehlen. Das ist immer-

hin auffällig. Es scheint mir jedenfalls doch richtiger, die großen Zellen als Elemente *sui generis* anzusehen, und zwar als undifferenzierte Gebilde, denen man vielleicht die Fähigkeit zusprechen müßte, sich sowohl zur Glia wie auch zu Ganglienzellen umzubilden. Das erste kann man ja an den Übergangsformen sozusagen beobachten, während für das zweite keine Beweise beizubringen sind; denn Übergangsformen fehlen hier. Das kann zwei Gründe haben. Einmal ist es möglich, daß diese Fähigkeit zur Weiterdifferenzierung in Ganglienzellen postfötal verlorengeht, zweitens erscheint es aber auch unmöglich, solche Übergangsformen, wenn sie wirklich existierten, morphologisch zu erkennen; denn entweder hat eine Zelle Fibrillen, bzw. Nisslschollen, dann sprechen wir schon von einer ausgebildeten Ganglienzelle, oder eben es fehlen diese Charakteristica, und dann hat man keinen Anhaltspunkt für die Diagnose. Immerhin hat Jakob einige Zellen abgebildet und beschrieben, die vielleicht solche aus großen Elementen sich herausdifferenzierende Nervenzellen sein könnten.

Die Theorie der blastomatösen Gliawucherung scheint das Wesen des Prozesses überhaupt nicht ganz zu erschöpfen. So einleuchtend sie für die Erklärung der Rindenherde und Ventrikelknoten auch erscheint, so vermag sie meines Erachtens die Markherdchen nicht zu erklären. Hier ist von irgendwelchen blastomatösen Prozessen nichts zu bemerken, und doch könnte man vielleicht versucht sein, gerade in diesen kleinen Anhäufungen „großer“ Zellen den unkompliziertesten Ausdruck der Veränderungen zu erblicken, die der tuberösen Sklerose zugrunde liegen. Hier sind vielleicht die älteren Theorien der embryonalen Fehlbildung doch mehr in den Vordergrund zu stellen, und besonders ist für die großen Zellen an die von Alzheimer vertretene Ansicht von der mangelhaften Differenzierung der Neuro- und Spongioblasten zu denken. Auch für die wirklichen Heterotopien — ich erinnere nur an den mit moderner Technik erhobenen Befund Jakobs — reicht die Bielschowskysche Theorie nicht aus, wie dieser Autor bereits betont hat.

In der Rinde sowohl wie in den Ventrikelknoten tritt zur Fehlbildung dann zweifellos ein weiteres Moment im Sinne eines blastomatösen Prozesses hinzu. Man könnte sich vorstellen, daß etwa die undifferenzierten „großen“ Zellen zu wuchern anfangen und gleichzeitig die Neigung zeigen, sich zu differenzieren, und zwar vorwiegend zu gliösen und vereinzelt zu nervösen Elementen. So kommt es denn zu einer „Überwucherung der Stützsubstanz über die Parenchymelemente“ (Alzheimer). Die topographischen Verhältnisse müssen dabei wohl irgend eine Rolle spielen, welcher Art, ist allerdings nicht zu sagen. Es tritt nämlich diese Wucherung der großen Zellen nur an den Hirnoberflächen — Rinde und Ventrikel — ein und bleibt im Mark aus und

ferner fehlt in den Ventrikelknoten die Entwicklung monströser Ganglienzellen, während sie in der Rinde mit einiger Regelmäßigkeit eintritt. Eine Stütze dieser Anschauung mag man vielleicht auch darin sehen, daß, wie mehrfach betont, die wenigen Fälle von tuberöser Sklerose bei Kindern sich durch einen gewissen Reichtum großer Zellen und eine Armut an Glia auszeichnen, gegenüber den bei älteren Individuen beobachteten Veränderungen. Derartige Fälle scheinen vor allem geeignet, eine Aufklärung über die formale Genese der tuberösen Sklerose zu geben. Von größter Wichtigkeit sind hier auch Beobachtungen abortiver Fälle. Die Forderung Jakobs, bei allen Individuen mit verdächtigen Tumoren der Nieren, des Herzens, der Haut usw. das Gehirn eingehender Untersuchung zu unterziehen, kann nur nachdrücklich wiederholt werden. Der Jakobsche Fall zeigt ja schon, auf einen wie kleinen Bezirk der Gehirnrinde sich der pathologische Prozeß beschränken kann. Er ist abortiv im Sinne der räumlichen Ausdehnung der Veränderungen, nicht aber in bezug auf die Intensität. Hier vermag vielleicht unser Fall gewisse, wenn auch nur beschränkte Ergänzungen zu geben. Ich denke an die Stellen, wo sich die einzelnen atypischen Ganglienzellen und die einzelnen „großen“ Zellen finden. Man sieht an ihnen, wie geringe Veränderungen sich bei der tuberösen Sklerose finden können; trotzdem kann aber meines Erachtens bei der ganzen Lage des Falles kein Zweifel sein, daß sie etwas Spezifisches darstellen und nicht etwa Nebenfunde. Welche Stufen und Übergänge allerdings von diesen einzelnen Zellen zu den ausgebildeten Herden führen, ist noch nicht zu ersehen.

Schwieriger ist die Diagnose, wenn sich nur solche einzelnen atypischen Zellen finden, ohne daß die anatomische Untersuchung sonstige Anhaltspunkte für die Diagnose der Bournevilleschen Krankheit bietet. So in dem zweiten Fall, den Jakob in seiner Epilepsiearbeit beschreibt. Hier finden sich neben sonstigen Entwicklungsstörungen einzelne atypisch große oder bipolare Ganglienzellen. Jakob spricht hier von „Anlagefehlern, die an die Bilder der tuberösen Sklerose erinnern.“ Bemerkenswert ist, daß hier eine Beziehung aufgedeckt wird, die außerhalb der Richtung der geschwulstmäßigen Vorgänge, wie Bielschowsky sie hervorholt, liegt. Es ist aber jedenfalls davor zu warnen, solche Fälle mit der genuinen Epilepsie in einen Topf zu werfen, wozu die bereits mehrfach zitierte Arbeit Pollaks neigt. Speziell die „Epilepsie“ bei tuberöser Sklerose unterscheidet sich ja auch klinisch in manchen Punkten von der genuinen. Wie Gallus auseinandersetzt, fehlt hier vor allem die Entwicklung des so charakteristischen epileptischen Charakters. Was das Anatomische betrifft, so scheint auch immer noch der Standpunkt berechtigt, daß nach Ausscheiden der Fälle, die gröbere Befunde darbieten, ein recht erheblicher Teil übrig bleibt, bei dem die

histologische Untersuchung uns weitgehend im Stich läßt. Für den Histologen sind Fälle, wie Jakob, Wohlwill und Tramer sie beschreiben, gewiß nicht als typische Epilepsien zu bezeichnen, wenn sich auch über die Abgrenzung des Begriffes der genuinen Epilepsie im einzelnen streiten läßt. Ich verweise hier z. B. auf die Ausführungen Wohlwills. Für die meisten Fälle von tuberöser Sklerose ist es mir nicht zweifelhaft, daß die Epilepsie hier als symptomatisch aufzufassen ist. Damit ist gewiß nichts erklärt, aber es ist doch immerhin soviel damit gesagt, daß die motorischen Reizerscheinungen ausgelöst erscheinen durch grobe, greifbare Herdveränderungen. Auffälliger sind schon Fälle wie der von Jakob und Kirpicnik beschriebene, bei denen die herdförmigen Veränderungen so gering sind, daß sich aus ihnen heraus die epileptischen Erscheinungen kaum erklären lassen. Auch Tramer hat neuerdings einen in dieser Richtung interessanten Fall mitgeteilt. Es handelte sich um ein Mädchen, das erst im 6. Lebensjahr erkrankte und mit 36 Jahren im Status starb. Histologisch war hier neben einigen kleineren Herdchen nur die 3. rechte Frontalwindung stärker verändert. Es fand sich eine, wie es scheint, relativ große Kalkeinlagerung und um sie herum waren neben Gliawucherung die charakteristischen großen Zellen nachzuweisen. Es bestand keine allgemeine Randgliose. Klinisch ist der Fall dadurch interessant, daß sich hier augenscheinlich ein typischer epileptischer Charakter entwickelt hatte (Widersetzlichkeit, Streitsucht, Gereiztheit, Lügenhaftigkeit, Gewalttätigkeit). Tramer spricht hier von einem Übergangsfall zur tuberösen Sklerose. Ich glaube aber doch, daß man hier keinen Anstand zu nehmen braucht, die Diagnose „tuberöse Sklerose“ schlechthin zu stellen, wenn auch mit der Einschränkung: „Abortivfall“, besonders da sich auch Adenoma sebaceum und Nierenveränderungen fanden.

In solchen Fällen mag es durchaus zweifelhaft erscheinen, ob die herdförmigen Veränderungen für die Entstehung der Epilepsie irgendeine wesentliche Rolle gespielt haben, oder ob sie nicht nur als „Nebenbefunde“, als Ausdruck einer allgemeinen krankhaften Veranlagung des Gehirns zu deuten sind. Trotzdem aber scheint es mir heute noch angebracht, solche Fälle prinzipiell anders zu beurteilen als jene, bei denen sich abgesehen von Ammonshornsklerose und Randgliose nur jene feinen Entwicklungsstörungen, wie Cajalzellen u. dgl. finden. Daß auch klinisch die Fälle von „genuiner“ Epilepsie von den symptomatischen Fällen scharf zu trennen sind, hat Kraepelin kürzlich noch betont. Auch er rechnet zu diesen letzteren die Epilepsie bei tuberöser Sklerose und faßt sie bezüglich des klinischen Merkmals der Krämpfe mit der amaurotischen Idiotie und mit der Alzheimerschen Krankheit in eine Gruppe zusammen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Alzheimer, Die Gruppierung der Epilepsie. Ref. Zeitschr. f. Psych. **64**. 1907. — ²⁾ Bielschowsky und Gallus, Über tuberöse Sklerose. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **20**, Erg.-Heft I. 1913. — ³⁾ Bielschowsky, Über tuberöse Sklerose und ihre Beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. Diese Zeitschr. **26**. 1914. — ⁴⁾ Bielschowsky, Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen tuberöser Sklerose und Gliomatose. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **21**. 1914. — ⁵⁾ Bielschowsky und Freund, Über Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose usw. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **24**. 1919. — ⁶⁾ Jakob, Zur Pathologie der Epilepsie. Diese Zeitschr. **23**. 1914. — ⁷⁾ Kirpicnik, Ein Fall von tuberöser Sklerose. Virchows Archiv **202**. 1910. — ⁸⁾ Kraepelin, Zur Epilepsiefrage. Diese Zeitschr. **52**. 1919. — ⁹⁾ Nieuwenhuijse, Zur Kenntnis der tuberösen Sklerose usw. Diese Zeitschr. **24**. 1914. — ¹⁰⁾ Pollak, Anlage und Epilepsie. Arb. d. neurol. Instituts an d. Wiener Universität **23**. 1920. — ¹¹⁾ Tramer, Untersuchungen zur pathol. Anatomie des Zentral-Nervensystems bei der Epilepsie. Schweizer Archiv für Neur. u. Psychiatrie **2**. 1918. — ¹²⁾ Wohlwill, Entwicklungsstörungen des Gehirns bei Epilepsie. Diese Zeitschr. **33**. 1916.
-