

Beitrag zur Histopathologie der myoklonischen Epilepsie.

Von

Dr. **Gonzalo R. Lafora** (aus Madrid),
Histopathologe.

Bearbeitung des klinischen Teiles

von

Dr. **Bernard Glueck**,
Oberarzt.

(Aus dem Laboratorium des „Government Hospital for the Insane“ in
Washington. D. C. [Direktor: Prof. Dr. W. A. White].)

Mit 3 Textfiguren und 2 Tafeln.

(Eingegangen am 29. Mai 1911.)

Wie wohl bekannt ist, stellt die myoklonische Epilepsie ein seltenes Krankheitsbild dar, welches aus einer Kombination von Paramyoclonus multiplex (Friedreich) und Anfällen sehr ähnlich denen, welche für die Epilepsie charakteristisch sind, besteht. Die Krankheit ist eine degenerative und wird als eine schwere Form des Paramyoclonus betrachtet.

Friedreich¹⁾ beschrieb 1881 zwei Fälle von Paramyoclonus multiplex, deren Hauptsymptome Zuckungen verschiedener Muskelgruppen, eines Muskels oder Faserbündel eines Muskels waren. Diese Zuckungen konnten nicht willkürlich beeinflusst werden; sie hörten während des Schlafes auf und modifizierten willkürliche Bewegungen nur sehr wenig. Fälle von Myoclonus sind später bei Kindern von Delvart²⁾ und von Janowickz³⁾, bei Säuglingen von Cirelli⁴⁾ und Papillon⁵⁾, bei infektiösen Krankheiten von Valobra⁶⁾, Meynier⁷⁾ und Giacomucci⁸⁾

¹⁾ Paramyoclonus multiplex. Virchows Archiv **86**. 1881.

²⁾ La paramyoclonus multiplex chez l'enfant. 8°. Lille 1902.

³⁾ Tic convulsif des enfants, paramyoclonus multiplex et cohée électrique; étude critique et comparative. 4°. Paris 1891.

⁴⁾ Mioclono multiplex in un lattante. Gaz. d. osp., Milano **26**, 329. 1905.

⁵⁾ Syndrome myoclonique avec réaction méningée chez un enfant de 18 mois. Bulletin de la Soc. pédiatr. de Paris **9**. 1907.

⁶⁾ Policlono infettivo (contributo allo studio delle mioclonie). Scritti medici in onore di C. Bozzolo. Torino 1904.

⁷⁾ Contributo clinico allo studio delle mioclonie infettive nell'età infantile. Arch. di psych. etc. **27**, 773. Torino 1906.

⁸⁾ Di una rara complicazione della febre tifoidea. La clinica medica italiana. Marzo 1907, S. 174.

(typhoide Fieber); bei Dementia paralytica von Hermann¹⁾ u. a., und bei Hysterismus von Bernard²⁾, De Concillis³⁾, Pignatti⁴⁾ und Cade⁵⁾ beschrieben worden. Das Symptom Myoclonus ist also ein sehr verbreitetes und findet sich in vielen krankhaften Zuständen.

Kurz nach der Friedreichschen Beschreibung wurden viele andere Fälle veröffentlicht, von denen einige nur sehr oberflächlich studiert waren. Sehr bald begannen Erörterungen über das Wesen dieser Krankheit. Nach einigen Autoren war es nur ein Symptom der Hysterie oder traumatischer Hysterie, hervorgerufen durch Erschütterungen oder Affekttrauma; nach anderen war die Mehrzahl der Fälle der Huntingtonschen degenerativen Chorea zuzuzählen; wieder nach anderen war es dieselbe Krankheit, welche Gilles de la Tourette (1855) und Guinon unter dem Namen von „Maladie des tics convulsives“ beschrieben hatten; noch andere sahen in ihr die „Chorea electrica“ Henochs oder die „Tetanilla“ von Althaus oder den „konvulsiven Tremor“ Hammonds. Einige Autoren, wie Weiss⁶⁾ und Böttinger⁷⁾ erkennen nicht das Bestehen dieser Krankheit als eine selbständige nosologische Einheit an. Der Kürze wegen wollen wir hier nicht einen Überblick über die große Anzahl der über Paramyoclonus veröffentlichten Arbeiten geben, sondern nur über die nicht so zahlreichen Fälle von myoklonischer Epilepsie kurz berichten.

Die ersten genauen Beschreibungen wurden von Unverricht⁸⁾ in Deutschland und Koshenikow in Rußland gegeben. Homen⁹⁾ hatte schon früher einen Fall ohne Einzelheiten beschrieben¹⁰⁾. Bis 1907 waren 108 Fälle veröffentlicht (L. P. Clark). In vielen dieser Fälle trat

1) Myoklonische Zuckungen bei progressiver Paralyse. Neurol. Centralbl. I. Juni 1901.

2) Myoclonie du type Bergeron chez un dégénéré hystérique. Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière 14. 1901.

3) Del paramioclonio multiplo e suoi rapporti coll' isterismo (contributo clinico). Annali di med. nav. Roma 16. 1910.

4) Un caso di paramioclonio di probabile natura isterica. N. rivista clin.-terap. Napoli 4, 185. 1901.

5) Myoclonie à type de chorée de Bergeron et hystérie. Bulletin soc. méd. d. hôp. de Lyon 1, 396. 1902.

6) Über Myoklonie (Paramyoclonus multiplex Friedreichs). Wiener Klinik 19. 1893.

7) Zum Wesen der Myoklonie (Paramyoclonus multiplex). Berl. klin. Wochenschr. Febr. 1896, Nr. 7.

8) Über alle die hier berichteten Arbeiten siehe die Literatur, welche alle die uns bekannten Veröffentlichungen über myoklonische Epilepsie umfaßt.

9) Im Paramyoclonus multiplex. Finska läk-sällsk. handl. Helsingfors 1887, S. 9—23, und Arch. de Neurol. Nr. 38. 1887.

10) Es ist bemerkenswert, zu erwähnen, daß schon 1871 Emile Gaboriau in seinem Roman „La corde au cou“ einen Schwachsinnigen mit myoklonischer Epilepsie beschrieb.

die Krankheit als familiäre auf und ergriff drei bis fünf Glieder einer Familie im Alter von 13 bis 20 Jahren. Die bedeutendsten Arbeiten (außer der schon erwähnten) über myoklonische Epilepsie, meistens der familiären Form, verdanken wir Sepelli, D'Alloco, und Verga-Gonzalez in Italien (jeder veröffentlichte drei Fälle der familiären Form), Lundborg in Schweden (14 Fälle von familiärem Typus), Mott in England (4 Fälle familiärer Form) und Clark - Prout in den Vereinigten Staaten (auch 3 Fälle familiären Typus).

Die Hauptsymptome dieser Fälle sind bruske, plötzliche, unterbrochene und arhythmische Zuckungen, welche manchmal eine Muskelgruppe, manchmal einen Muskel, zu Zeiten nur einige Fasern eines Muskels (fibrilläre Zuckungen) angreifen; in der Mehrzahl der Fälle dauern die Zuckungen während des Schlafes fort, im Gegensatz zu dem Paramyoclonus multiplex. Diese Zuckungen können alle Muskeln des Organismus umfassen, das Gesicht ist daher auch in der Mehrzahl der Fälle mitbeteiligt. Die Muskeln des Kehlkopfes und des Brustkorbes können ebenfalls angegriffen werden; dadurch werden dann schroffe Expirationen und unartikulierte Geräusche verursacht. Solche Zuckungen werden durch psychische Erregungen verstärkt und sind weder durch den Willen beeinflussbar, noch ändern sie die willkürlichen Bewegungen, wie das bei der Chorea der Fall ist. Bezüglich des ersten Auftretens myoklonischer Zuckungen oder epileptischer Anfälle gibt es kein konstantes Verhältnis. Nach Clark und Prout treten sehr oft die Zuckungen erst auf, nachdem sich die Epilepsie schon entwickelt hatte (50% der Fälle); nicht so häufig gehen die Zuckungen den Anfällen voraus (ein Drittel der Fälle); in den übrigen Fällen erscheinen beide gleichzeitig. Sensorielle Aura ist in diesen Fällen niemals beobachtet (Clark und Prout). Das klonische Stadium der epileptischen Anfälle fehlt auch häufig, ebenso die Zungenbisse und das postkonvulsive Koma. Psychische Symptome als Echolalie und Coprolalie kommen in vielen Fällen vor, in anderen treffen wir auch Zwangsvorstellungen und manchmal schnell fortschreitende Demenz. In seltenen Fällen von Paramyoclonus simplex hat man auch eine der Dementia praecox sehr ähnliche Demenz beobachtet. Die Prognose der myoklonischen Epilepsie ist ernster als die des Paramyoclonus und auch die der Epilepsie selbst. Die Kranken magern sehr rasch ab, bulbäre Symptome, Schluckstörungen und sehr häufige Zuckungen treten hinzu, und die Patienten gehen im Status myoclonicus oder epilepticus zugrunde.

Der Fall, über den hier berichtet werden soll, zeigte folgende Krankengeschichte:

E. O. L., Knabe, 17 Jahre alt. Erblich belastet: Großvater mütterlicherseits Alkoholiker; Vater Epileptiker und Alkoholiker. Mutter nervös; ein Cousin mütterlicherseits Epileptiker. Von 15 Brüdern starben 4 an Marasmus. Der Kranke hat

als Kind Keuchhusten und Masern gehabt; außerdem Pneumonie mit 8 und 16 Jahren. Besuchte die Volksschule vom 6. bis zum 15. Jahre mit wenig Erfolg. War Bleiröhrenlegergehilfe während eines Jahres.

Im September 1908, als er nach einem Straßenbahnwagen lief, stürzte er bewußtlos nieder und blieb dann 1 Stunde bewußtlos. Nach Angaben eines Augenzeugen ging die Bewußtlosigkeit dem Fall voran; nachher klagte der Kranke über große Schmerzen in den Augen, hatte zeitweise Conjunctivitis. Im Januar 1909 fiel er wieder und wurde bewußtlos; nachher hatte er starkes Erbrechen. Es ist unbekannt, ob die Bewußtseinslosigkeit vor dem Fall eintrat oder ob sie eine Folge desselben war. Hiernach traten Muskelzuckungen zuerst im Gesicht, dann in den Augenmuskeln und Lippen, dann in den Händen und den übrigen Teilen des Körpers auf. Intelligenztrübung zeigte sich im Sprechen und Handeln. Kleine epileptische „Fugues“. Gedächtnisschwäche und schnell fortschreitender Intelligenzverlust wurden von der Mutter und Freunden bemerkt. Im Juni konnte er wegen des Fortschrittes der Krankheit seine Arbeit nicht mehr fortsetzen. Im Juli 1909 klagte er über geschwächte Sehkraft, stechende Schmerzen in den Augen, Augenflimmern, Parästhesien der linken Seite des Körpers und der Zunge. Im Oktober 1909 fing das linke Knie zu schwellen und zu schmerzen an. Im Februar 1910 hatte er sehr hohes Fieber und Delirien; es war die Diagnose auf Meningitis gestellt, jedoch später auf Pneumonie geändert (Angabe des Hausarztes). Kurz nachher zeigte sich Parästhesie der oberen Körperhälfte; er hatte das Gefühl, als ob man ihm mit Nadeln in die Haut stäche. Transitorisches und wechselndes Erythem. Demenz und Gedächtnisschwäche machten schnelle Fortschritte. Er verlor damals vollständig die Fähigkeit, das Zifferblatt einer Uhr abzulesen oder das einfachste Wort zu buchstabieren. Seit Januar 1909 seltene epileptiforme Anfälle. In den Intervallen zeigten sich Muskelzuckungen.

Patient wurde am 3. April 1910 in unsere Anstalt überführt mit der Diagnose: Intelligenzschwäche, Gedächtnisverlust, epileptiforme Anfälle, Muskelzuckungen. Tumor cerebri wurde als Ursache der epileptischen Anfälle (die am meisten auf der rechten Seite hervortraten) vermutet.

Bei der Aufnahme (3. April) zeigte Patient eine starke allgemeine Hypertonie. Die Muskulatur war in einem fast konstanten Myoclonus. Die Zuckungen waren kurz, blitzartig, befielen einzelne Muskelgruppen; ihr motorischer Affekt war aber sehr klein. Die neurologische Untersuchung ergab folgendes: Gesteigerte mechanische Reizbarkeit der Muskeln, besonders auf der rechten Seite. Steigerung aller Sehnenreflexe; Babinski-Phänomen auf beiden Seiten, lebhafter auf der rechten Seite. Oppenheims Phänomen auf beiden Seiten. Die gesamten Hautreflexe gesteigert. Rombergs Phänomen angedeutet. Pupillen reagierten auf Licht und Konvergenz. Augenbewegungen frei in allen Richtungen. Stauungspapille beider Augen. Verstärkte Spannung der Augäpfel. Patient klagte über qualvolle Schmerzen in den Augen und daß er nicht sehen konnte. Verminderte Gehörfunktion: hörte eine Taschenuhr 15 cm vom rechten und 30 cm vom linken Ohre. Parästhesien der linken Körperhälfte und der linken Hälfte der Zunge. Auf psychischem Gebiete zeigte sich fast vollständige Unorientiertheit, heftige Erregbarkeit; später Verbigeration, Perseveration und Echolalie. Außerdem sehr starker Gedächtnisverlust (für jüngst- und längstvergangene Begebenheiten). Er besaß nicht die geringste Krankheitseinsicht für seine psychische Störung. Fast täglich traten einer oder mehrere epilepto-myoklonische Anfälle auf, in den Intervallen bestanden klonische Zuckungen. Die letzteren schienen durch willkürliche Bewegungen erhöht zu werden.

Wassermannsche Reaktion des Blutes negativ. Die Spinalflüssigkeit klar, ohne Drucksteigerung. Die Noguchische Reaktion negativ. Zellen pro Zentimeter

8,75. Die Untersuchung der einzelnen Elemente der Spinalflüssigkeit (Alzheimer'sche Methode)¹⁾ zeigte: Lymphocyten 70%, Phagocyten 20%, Makrophagen 0,5%, Körnchenzellen 0,25%, nicht differenzierte Elemente 9,25%.

Die Diagnose dieses Falles schien durchaus unklar. Die wichtigsten Symptome waren: der vollständige Gedächtnisverlust, die absolute Gleichgültigkeit gegen Geräusch und Schmerz, die schnell fortschreitende Demenz und das Papillenödem. Außerdem sind hervorzuheben die klonischen Zuckungen, die etwas stärker waren auf der rechten Seite, die Störungen des Gehörs und Sehvermögens und die Reizbarkeit und Hypertonie der Muskulatur. Mehrere der obenerwähnten Symptome deuteten auf eine Erhöhung des interkranialen Druckes, wenn auch die Lumbalpunktion dagegen sprach. Am 1. Juni 1910 wurde eine Operation zur Verminderung des interkranialen Druckes vorgenommen. Die direkte Gehirnuntersuchung sowie drei exploratorische Punktionen des Gehirns brachten nichts Abnormes zum Vorschein. Der Krankheitsverlauf nach der Operation charakterisierte sich durch eine schnell fortschreitende Demenz, Apathie und später eine merkbare Hypotonie. Kurz nach dem operativen Eingriff traten Schluckstörungen auf und zeigten bald rasche Fortschritte, so daß eine Ernährung per rectum nötig wurde. Außerordentliches Schwitzen; transitorische Conjunctivitis und Erythem traten auf. Die epileptischen Anfälle wurden heftiger in ihrem Charakter; auch transitorische und kurzdauernde Déviation conjuguée der Augen links und aufwärts kam zur Beobachtung. Die Blasen- und Mastdarmfunktion wurde nicht gestört. Bald nach der Operation trat eine Abmagerung des ganzen Körpers ein und machte schnelle Fortschritte. Am 7. Juli 1910 erfolgte der Tod im Status myoclonicus bei 39,4 Temperatur, 54 Atmungsbewegungen und 168 Pulsschlägen. Während seines Aufenthaltes in dem Krankenhaus wurden 55 Anfälle beobachtet; Bewußtseinsverlust, Aura und Koma waren dabei nur sehr selten konstatiert worden. Priapismus kam in den 15 letzten Stunden zur Beobachtung.

In der differentialdiagnostischen Beurteilung dieses Falles möchten wir seine Hauptsymptome wieder betonen, nämlich: die allgemeinen klonischen Zuckungen in den Zwischenräumen, die epileptiformen Anfälle und die schnell fortschreitende Demenz.

Die Krankheiten, welche bei diesen Symptomen in Frage kommen können, sind: Chorea electrica, Tic convulsif, Tumor cerebri, Dementia praecox mit epileptiformen Anfällen und endlich die myoklonische Epilepsie Unverrichts. Die beiden ersten waren auf Grund der ausgesprochenen psychischen und neurologischen Symptome (Babinski-Phänomen, Verminderung des Seh- und Gehörvermögens usw.) auszuschalten. Über die Diagnose des Tumor cerebri haben wir schon gesprochen. Der Mangel an erhöhtem Druck im Gehirn (bei dem explorativen Eingriff) und anderen beweisenden Tumorsymptomen schließt die Möglichkeit dieser Diagnose aus. Die negative Wassermannsche Reaktion und die Untersuchung der Spinalflüssigkeit lassen das Bestehen von juveniler Paralyse und Gehirnsyphilis ausgeschlossen erscheinen. Obwohl das psychische Bild der Krankheit dem der Dementia praecox ähnelte, sprachen die tiefe und rasche Verblödung und die konstant auftretenden klonischen Zuckungen gegen diese Diagnose.

¹⁾ Ausgeführt von Dr. Hough, klinischem Pathologen.

Es bleibt also nur die myoklonische Epilepsie Unverrichts. Eine Unterscheidung zwischen dieser letzten und den mildereren Fällen von Huntingtonscher degenerativer Chorea ist manchmal schwer. Für die erste spricht das jugendliche Alter des Patienten und die Blitzartigkeit der Zuckungen. Möglicherweise stellen beide Krankheiten nur verschiedene Stufen derselben Krankheitsgruppe dar.

Sektion (16 Stunden p. m.) von Dr. Blackburn. Kopf: Kleine Echchimose in der Nachbarschaft des operierten Teiles. Keine Eiterung in demselben Gebiet. Gehirn: 1396 g. Keine äußeren Zeichen von Trauma oder pathologischem Prozeß, nur in der Basis zwei kleine Erweichungsherde in beiden Gyri recti, welche beide Bulbi olfactorii mitgeriffen hatten. Die Ursache war nicht festzustellen. Keine Veränderung in dem Circulus Willisii (nur ist eine Arteria medialis anterior cerebri konstatiert worden); Lungen: Verwachsung der Pleura. Zeichen von Bronchitis; Herz: 250 g. Normales Aussehen. Sehr schwache chronische Endo-aortitis; Milz: 130 g. Normales Aussehen; Niere: normal; Harnblase: normal; einige mesenterische Lymphdrüsen sind vergrößert.

Histopathologische Untersuchung: Zu diesem Zwecke wurden viele Stücke aus den Zentralwindungen, Stirnlappen, Scheitellappen, Schläfenlappen, Calcarinagegend, Ammonshorn, den beiden Gyri recti, in welchen Erweichungsherde gefunden worden waren, dem Thalamus und von den Teilen, an welchen die Hirnpunktion gemacht worden war, bearbeitet. Stücke von der Milz wurden auch aufbewahrt wegen des Priapismus, welcher, wie wohlbekannt, ein öfteres Symptom von Leukämie ist. (Leider wurden nicht Stücke des Kleinhirns eingelegt.) Die Stücke wurden in Alkohol und Formalin gehärtet; einige in Ammoniakalkohol für die Cajalsche Methode. Die angewandten Färbungsmethoden sind die folgenden: Kresylviolett, Toluidinblau und Nisslsche Methode für Ganglienzellen; Bielschowskysche und Cajalsche Methoden für Neurofibrillen; Levaditsche Methode für das mögliche Vorhandensein von Spirochäten; Rankesche Methode für die Neuroglia; Mannsche modifizierte Methode, Mallorysche Methode, van Gieson und modifizierte Weigertsche Fibrinmethode für das Studium der Gefäße und des Bindegewebes. Für die Untersuchung auf Plasmazellen wurden die Pappenheimsche Methode und das Unnasche polychrome Methylenblau angewendet, als Fettfärbung die Fischer-Herxheimersche Methode, für die fibrinoide Granula die Weigertsche Fibrinmethode und endlich für die Färbung der Amyloidkörperchen Lugol, Bismarckbraun, Alauncarmin, Gentianaviolett, Methylgrün, Hämatoxylin, Heidenhainsche Methode, Delafieldsche Methode, Bestsche Methode, Rankesche Methode, Russellsche Methode und Langhanssche Methode. Dabei ergab sich folgendes:

In den Zentralwindungen erscheint die Mehrzahl der Betzschen Zellen normal, zeigt einen zentralgelegenen Kern, keine Chromatolyse der Nisslschen Schollen; einige Zellen zeigen eine Atrophie, piknotischen Kern, geschrumpfte Protoplasmas und verschmälerte Fortsätze. Nur sehr selten sind Amyloidkörper im Innern dieser Zellen (s. unten) zu finden. In der zweiten und dritten Schicht der Rinde zeigen die Körner- und Pyramidenzellen erheblichere Veränderungen, die Nisslsubstanz ist aufgelöst, der Kern liegt exzentrisch, die protoplasmatischen Fortsätze sind verschwunden, so daß die Zelle rundlich erscheint. In einer großen Anzahl der Zellen finden sich Amyloidkörperchen eingelagert, welche oft die ganze Zelle anfüllen (s. Fig. 11, 15, 17, 20 und 32; Taf. I) und den Kern zusammendrücken, bis er die Form eines Halbmondes annimmt; seltener liegen sie in den protoplasmatischen Fortsetzungen (Fig. 3, 8, 11, 33, 34, 35; Taf. I). Diese Amyloidkörperchen sind rund, besitzen gewöhnlich einige Schichten, welche manchmal radiäre Streifungen zeigen und fast immer die charakteristischen histochemischen

Reaktionen der amyloiden Substanz geben. In ihrer Mitte findet man oft nadel-förmige Krystalle; manchmal nehmen die einzelnen Schichten dieser Körper verschiedene kontrastierende Farben an, wenn sie mit bi- oder trichromatischen Methoden gefärbt werden; so z. B. färben sich mit der Mannschen modifizierten Methode, eine Mischung von Eosin und Methylblau, die äußeren Schichten blau, während die inneren eine rote Farbe annehmen (Fig. 10a, b; Taf. I).

Die Methoden für die Neurofibrillen zeigen das fortgeschrittene Stadium ihrer Zerstörung (Fibrilolysis), mit Ausnahme der Betzchen Zellen, welche ziemlich normal bleiben. Einige Mastzellen wurden in den Gefäßen dieses Gebietes gefunden.

In den Parazentrallappen zeigen viele mittlere und große Pyramidenzellen 2—5 große intracellulär gelegene Amyloidkörperchen. Viele andere erscheinen sklerotisch mit atrophischem Protoplasma, gleichförmig gefärbt und lassen eine intensivere Eosinophilie erkennen als die normalen Zellen (s. Fig. 25; Taf. I). Der Kern erscheint sehr geschrumpft und piknotisch. Die Mehrzahl der Gefäße zeigt Blutungen in den adventitiellen Lymphräumen oder kleine perivaskuläre Blutergüsse (Textfigur I). An anderen Gefäßen sind viele Körnchenzellen in den adventitiellen Lymphräumen zu beobachten.

Im Stirnlappen sieht man die gleichen Veränderungen. Außerdem findet man viele Körnchenzellen in den Teilen, welche dem Erweichungsherde entsprechen; dieselben enthalten verschiedenartige Pigmente. Daneben findet sich eine Hyperplasie der faserigen Glia und der Gefäße; auch große faserlose Gliazellen sind zu bemerken. Viele Ganglienzellen in der Nähe der Erweichungen sind mit Körnchen beladen, die sehr intensiv mit Silber und Hämatoxylin gefärbt sind. Vereinzelt Zellen in der Umgebung der Herde zeigen die Körnchen nur in ihrer Peripherie. Einige der freiliegenden Amyloidkörperchen sind von einer Gliahülle umgeben (reaktive Gliahülle) (Textfigur 2).

In der Rinde der Scheitellappen ist die Glia der Lamina agranularis (Lamina zonalis Brodmanns) sehr vermehrt¹⁾. Viele Amyloidkörper (intra- und extracelluläre) sind zu finden. Die Gefäße enthalten viele Abbauprodukte in den Lymphräumen. Die Rankesche Glimmethode zeigt viele große Gliazellen mit dicken Fasern, sowohl in der zweiten und dritten Rindenschicht wie im subcorticalen Mark (Textfigur 3).

In der Calcarinarinde sind die Veränderungen viel ausgedehnter als in irgendeinem anderen Gebiet. Die intracellulären Amyloidkörperchen sind hier in großen Mengen vorhanden; einige Zellen weisen 6 oder 7 derselben auf, so daß sie jedenfalls auch funktionell aufschwerste geschädigt sind. Die großen Pyramidenzellen sind am besten er-

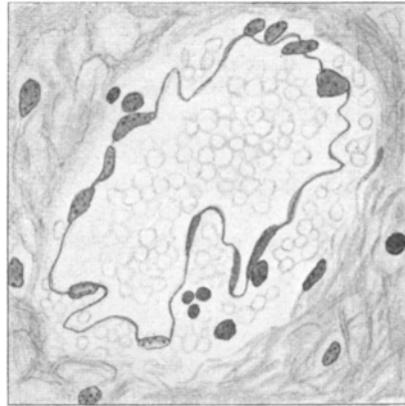


Fig. 1. Kleines Gefäß mit perivaskulärer Blutung (Toluidinblau).



Fig. 2. Kleine Ganglienzelle aus der Granularis interna der Hirnrinde mit einem großen Amyloidkörperchen (Heidenhainsche Methode).

¹⁾ Wie auch in den anderen Teilen der Hirnrinde.

halten. Die Schicht der polymorphen Ganglienzellen, und die *Granularis externa* Brodmanns sind ammeisten verändert. In der *Lamina zonalis* sind sehr viele polygonale Gliazellen vorhanden, auch einige stäbchenzellenähnliche. Die mittelgroßen Pyramidenzellen sind vielfach sklerotisch. In dem subcorticalen Mark werden sehr selten Amyloidkörperchen gefunden. Nur wenige der großen Pyramidenzellen zeigen intracelluläre Amyloidkörperchen. Gefäßpakete sind nicht zu beobachten; die Gefäße zeigen keine Infiltrate, nur einige haben spärliche Lymphocyten in den Lymphräumen.

Im Ammonshorn sind viele intracelluläre Amyloidkörperchen, namentlich in der Schicht der Pyramidenzellen, des *Stratum radiatum* und des *Stratum lucidum* zu finden. Einzelne sind auch in den kleinen Zellen des *Stratum granulosum* zu beobachten. Eine wahre Neurophagie ist nicht zu bemerken.

Im *Thalamus* sieht man viele Ganglienzellen mit intracellulären Amyloidkörperchen.

Auch in dem hinteren Vierhügel sind viele intracelluläre Amyloidkörperchen nachzuweisen, besonders in der Nachbarschaft des *Aqueductus Sylvii*.

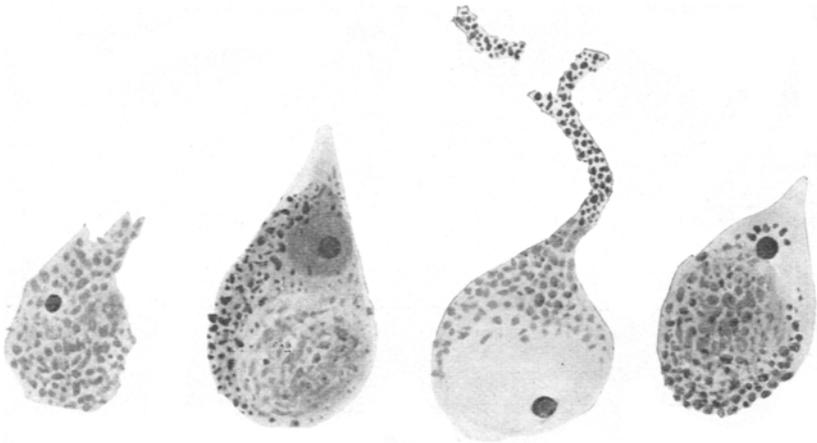


Fig. 3. Ganglienzellen aus dem Vaguskern mit Malveinpigment und violett gefärbten Granula, welche sich bis in die Protoplasmafortsätze erstrecken und die Reaktion fibrinoider Granula geben (Weigertsche Fibrinmethode).

In der *Oblongata* findet sich eine deutliche Gefäßvermehrung und intracelluläre Amyloidkörperchen in allen Nervenkerne.

In dem cervicalen Rückenmark ist nur sehr selten eine Chromatolyse der Ganglienzellen im Vorderhorn unter gleichzeitigem Verschwinden der Protoplasmafortsätze und Verschiebung des Kernes zu bemerken; in dem Seiten- und Hinterhorn trifft man einige intracelluläre Amyloidkörperchen. In dem Hinterhorn sind auch kleine runde Körperchen zu sehen, welche durch das Hämatoxylin tief gefärbt werden.

Im dorsalen Rückenmark bemerkt man auch intracelluläre Amyloidkörperchen in dem Hinter- und Seitenhorn und deutliche Chromatolyse. Die Ganglienzellen der Clarkeschen Säule sind ebenso verändert.

Im lumbalen Rückenmark finden sich intracelluläre Amyloidkörperchen im Hinterhorn, spärlicher im Vorderhorn, dagegen keine in der weißen Substanz. Einige Ganglienzellen zeigen zentrale Chromatolyse.

In der cerebralen Pia ist stellenweise eine Verdickung, namentlich über der

Rinde des Hinterhauptlappens und des Parazentrallappchens festzustellen. In einigen Präparaten sind Mastzellen sichtbar.

In der Milz findet sich eine große Zahl zwei- oder mehrkerniger Plasmazellen, manche in karyokinetischen Stadien; daneben viele Lymphocyten. Diese Befunde an der Milz können auf eine Malaria, an welcher der Patient früher litt, zurückzuführen sein¹⁾.

Fassen wir nun nochmals alle die Veränderungen zusammen, so sehen wir, daß sie sich im Gehirn über die ganze Rinde und alle grauen Massen ausdehnen, aber deutlicher in der zweiten und dritten Schicht und etwas spärlicher in der Schicht der polymorphischen Zellen entwickelt sind. Zugleich kann man sehen, daß die Betzschen Zellen ziemlich normal erscheinen²⁾ im Gegensatz zu unserer Erwartung, denn nach der Ansicht vieler Autoren sollte eine Veränderung in diesen Zellen gefunden werden. Im Rückenmark sind die veränderten Zellen am meisten im Hinterhorn oder sensiblen Teil vorhanden. In der Oblongata und im Vierhügel gibt es keine besondere, abgegrenzte Lokalisation der Veränderungen. Die Pia zeigt einige Mastzellen und die Milz ist reich an Plasmazellen.

Wir sehen damit, daß diese Befunde im Gegensatz zu den Ansichten Friedreichs, Unverrichts, Turtschaninows (experimentellerweise), Bresslers, Boettingers und Poggios, welche Veränderungen in den Vorderhornzellen des Rückenmarkes bei Paramyoclonus multiplex vermuteten, stehen. Auch die Ansichten vieler anderen Autoren, welche bei der myoklonischen Epilepsie Veränderungen in den Betzschen Zellen annahmen, wurden in unserem Fall nicht bestätigt. Schon lange vor uns haben Clark und Prout Veränderungen in der zweiten und dritten Schicht der Rinde bei myoklonischer Epilepsie beschrieben. Diese Forscher berichten über einen Fall, bei welchem sich eine Chromatolyse in den Ganglienzellen dieser Schichten fand; nur einige Betzsche Zellen zeigten sich in diesem Falle erkrankt. So vermuteten diese Autoren in den Veränderungen der Betzschen Pyramiden die Ursache für die myoklonischen Anfälle, während die Veränderungen in den zweiten und dritten Schichten als anatomische Grundlage der epileptischen Anfälle betrachtet wurden.

Betreffs der Amyloidkörperchen ist hervorzuheben, daß dieselben

¹⁾ Jedenfalls ist bemerkenswert die schon früher beobachtete Tatsache, daß bei einer so großen Anzahl von Plasmazellen in hämatopoetischen Organen wie die Milz, dieselben nicht in den anderen Organen (z. B. in den Gefäßen des Gehirns) in größerer Zahl auftreten, eine Tatsache, die gegen die Ansicht einer hämatogenen allgemeinen Entstehung der Plasmazellen spricht. Eine lokale Bildung dieser Zellen scheint annehmbarer.

²⁾ Wir dürfen nicht vergessen, daß Poggio (Ricerche istopatologiche sul paramioclonio multiplice; Rivista di pat. nervosa e ment. **10**. 1905) keine Veränderung in den Betzschen Zellen in seinem Falle von Paramyoclonus multiplex finden konnte. In Motts Fall (myoklonische Epilepsie) fand sich Pigmentdegeneration dieser Zellen.

bis jetzt nie bei dieser Krankheit beschrieben worden sind. Ausdrücklich wollen wir auch hinzufügen, daß intracelluläre Amyloidkörperchen überhaupt noch nicht bekannt gewesen sind; ihre unzweifelhafte Entstehung im Innern der Ganglienzellen spricht gegen die bis jetzt verbreiteten Ansichten von einer Entstehung aus dem Myelin oder ihrer Herkunft aus Gliazellen. Sie beweist uns die Möglichkeit der Entstehung an ganz verschiedenen Stellen. In den Arbeiten Jakowenkos, Meynerts, Berkleys und Dickensons über Chorea wird das Vorkommen vieler hyaliner Körperchen in der Nähe der Gefäße, namentlich des Globus pallidus, nie aber im Innern der Nervenzellen erwähnt.

Die Befunde unseres Falles gaben nun noch Anlaß zu einigen interessanten Erwägungen. Sind erstens die intracellulären Amyloidkörperchen das Produkt des myoklonischen Anfalles oder sind sie die Ursache desselben? Das Fehlen dieser Körper in den Betzschen Zellen, in den Ganglienzellen des Vorderhornes des Rückenmarkes einerseits, ihr zahlreiches Vorkommen in sensitiven und sensorischen Zentren, wie in der optischen Rinde, den Vierhügeln, dem Hinterhorn des Rückenmarkes andererseits, zwingen uns anzunehmen, daß sie nicht aus der Ermüdung, die durch die Konvulsionen hervorgebracht werden konnte, hervorgegangen sein können. Andererseits wurden in den experimentellen Forschungen über Ermüdung, welche Mann und ganz neuerdings wir mit Ratten und Katzen angestellt haben, nie intracelluläre Amyloidkörperchen gefunden. Infolgedessen ist man gezwungen, anzunehmen, daß diese Körper in den Ganglienzellen durch andere Ursachen erzeugt werden, etwa durch dieselben, welche die Anfälle veranlassen, und deshalb ein ursächliches Verhältnis mit ihnen haben. Möglicherweise, wenn auch nicht wahrscheinlich, rufen sie die Anfälle hervor; jedenfalls dürften dieselben bei der Erzeugung der Anfälle mitwirken.

Es ist wohl anzunehmen, daß die Stoffwechselstörung, welche das in Frage kommende Syndrom veranlaßt, die Entstehung der intracellulären Amyloidkörperchen bedingt, und daß diese letzteren dann durch die mechanischen Reizungen und funktionelle Störungen, die ihre Anwesenheit in einer solch großen Anzahl von Ganglienzellen verursacht, bei der Erzeugung der Anfälle mitwirkt. Diese Stoffwechselstörung scheint das Nervensystem in sehr intensiver Weise anzugreifen. Wie wohl bekannt ist, wurde der Myoclonus in einigen Fällen von Vergiftungen beschrieben. So z. B. sah Ferrero einen Fall, in dem der Myoclonus durch eine Harnsäurediathese verursacht schien, Ladamy fand denselben bei Alkoholisten, Labbé, Grasset und Ambland in Fällen von chronischem Morphinismus und endlich Vanlair und Turtschuninow konnten experimentell myoklonische Anfälle durch Einspritzungen von Karbolsäure hervorrufen. Als besondere Ursachen in diesem Fall muß man ins Auge fassen die vorausgegangene Malaria-

infektion und die Gehirnerschütterungen (nach Fall), welche der Patient litt. Ob beide Momente einen Einfluß auf den raschen Verlauf der Krankheit gehabt haben, ist nicht möglich zu entscheiden.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß die ausgeprägten Veränderungen in unserem Fall von myoklonischer Epilepsie, die Anwesenheit zahlreicher Amyloidkörperchen im Innern der Ganglienzellen war. Diese Veränderung zeigte sich am stärksten in den Ganglienzellen der zweiten, dritten und auch vierten Schicht der Gehirnrinde, in den Zellen der Vierhügel, des Sehhügels, der Oblongata und des Hinterhorns des Rückenmarkes. Die Betz'schen Zellen sowie die Vorderhornzellen des Rückenmarkes zeigten sich in ziemlich normalem Zustande. Außerdem waren noch perivaskuläre Blutungen, Vermehrung der Glia und Sklerose einiger mittelgroßer Pyramidenzellen festzustellen. Die Milz zeigte eine hochgradige Plasmazelleninfiltration, welche auf die vorausgegangene Malariainfektion zurückzuführen sein dürfte.

Literaturverzeichnis.

1. Bressler, Über Spinalepilepsie. *Neurol. Centralbl.* **15**, 1015. 1896.
2. Burr, A case of myoclonus epilepsy. *New York med. Journ.* **84**, 625. 1896.
3. Clark und Prout, Nature and pathology of myoclonus epilepsy. *Amer. Journ. of Insanity* **59**, Nr. 2. 1902.
4. D'Allocco, Parecchi casi di mioclonia, la maggior parte familiari. *Riforma medica* **1**, 228. 1897.
5. Dana, Myoclonus multiplex and the myoclonias; report of cases and an attempt at classification. *Journ. of nervous and mental diseases* **30**, Nr. 8. 1903.
6. Dide, La myoclonie dans l'épilepsie. *Annales médico-psychologiques*. Sept.-Okt. 1899.
7. Faber, Om familiaer Myokloni (Unverricht). *Internat. Beitr. z. inn. Medizin.* Berlin 1902.
8. Garnier und Santenoise, Un cas de paramyoclonus multiplex associé à l'épilepsie. *Annales médico-psychologiques* **8**, 393. Paris 1898.
9. Giani, Sopra un caso di paramyoclonio con istero-epilessia. *Giornale med. d. r. esercito* **51**, 119. Roma 1903.
10. Gobbi, Studio di un caso di mioclonia ed epilessia con reperto anatomico-patologico di 31 tumori tubercolari dell'encefalo. *Rivista veneta di scienze mediche* **37**. Venezia 1902.
11. Keff, A report of a case of myoclonus epilepsy. *Amer. Journ. of Insanity* **60**, Nr. 3. 1904.
12. Khoroshko (in russischer Sprache), Kozhenikoffs klinische Form. I. nevroptat. i psichiat. *Korsakova* **6**, 769, 1038, 1224. Moskau 1906.
13. — Kozhenikoffs klinische Form (epilepsia partialis continua; polycyonia epileptoides continua). *Med. Obozr.* **72**, 860. Moskau 1909.
14. Koshenikow, Besondere Form von kortikaler Epilepsie (in russischer Sprache). *Med. Obozr.* **38**, 97. Moskau 1894.
15. Kreyer, Paramyoclonus multiplex Friedreich. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.* **9**, 62. 1896.
16. Lugaro, Sulla mioclonia. *Rivista di patol. nerv.* **1**, 389. 1896.

17. Lundborg, Über Degeneration und degenerierte Geschlechter in Schweden. 1891.
18. — Über die Beziehungen der Myoclonia familiaris zur Myotonia congenita. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1902.
19. — Die progressive Myoclonus-Epilepsie (Unverrichts Myoclonie). Upsala 1903.
20. — Gedanken über die Pathogenese der progressiven Myklonus-Epilepsie. Neurol. Centralbl. **23**. 1904.
21. Manini, Policlonia ed epilessia. Gazzeta degli ospedali e delle cliniche. Sept. 1900, S. 1220.
22. Martini, Policlonie epilettiche. Giornale di psichiatria clin. e tecnic. manicom. **35**. Ferrara 1907.
23. Meige und Feindel, Les tics. Paris 1905. Masson.
24. Mott, Paramyoclonus multiplex with epilepsy, affecting four members of a family, with microscopic examination of the nervous system in a fatal case. Arch. of Neurol. **3**. London 1907.
25. Murri, Del paramioclono molteplice. Rivista crit. di clin. med. **1**, 417, 433, 449. Firenze 1900.
26. Muskens, Myoklonische vorm van epilepsie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **1**, 1286. Amsterdam 1906.
27. Pierce Clark, Remarks on myoclonus-epilepsy, with report of a case. Rev. of Neurol. and Psych. **5**. 1907.
28. Rabot, De la myoclonie epilettique. 8°. Paris 1899.
29. Reynolds, Paramyoclonus epilepticus. Rev. Neurol. and Psych. **4**, 19. Edinburg 1906.
30. Rossi und Gonzales, Reperto anatomo-patologico di un caso di epilessia con mioclonia. Annali di Neuropat. **18**, 317. 1900.
31. Santenoise und Laignel-Lavastine: Autopsie d'un cas de paramyoclonus multiplex associé à l'épilepsie. L'Encephale. Nr. 12. Dec., 1910.
32. Schupfer, Sulle mioclonie. Il policlinico **8**, 1. 1901.
33. Sepilli, Mioclonia ed epilessia. Società editrice libraria. Milano 1900.
34. — Un caso di mioclonia familiare associata all' epilessia. Rivista sperim. di freniatria **21**, 626.
35. Sizaret und Ravarit, Paramyoclonus multiplex voisin du type de Friedreich, chez un comitial, suite de traumatisme. Annales médico-psychologiques **10**, 94. Paris 1909.
36. Shanahvan, Myoclonus epilepsy. Journ. nerv. and ment. diseases **34**, 504. 1907.
37. Unverricht, Die Myoclonie. Franz Deuticke. Leipzig und Wien 1891.
38. — Über familiäre Myoclonie. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **8**. 1895.
39. Verga und Gonzales. Annali di Neuropat. **18**, fasc. VI. 1899.
40. Weist, Beiträge zur Casuistik der Myoclonie bei Epileptischen. 8°. Kiel 1905.

Tafelerklärung.

Tafel I.

- Fig. 1. Ganglienzelle aus dem cervicalen Rückenmark (Hinterhorn), in ihrem Innern ein großes Amyloidkörperchen (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 2. Kleine Ganglienzelle aus dem Hinterhorn des dorsalen Rückenmarkes (Substantia gelatinosa Rolandi), verhältnismäßig große Amyloidkörperchen enthaltend (Hämatoxylin-Eosin).

- Fig. 3. Ganglienzelle aus dem Ammonshorn mit 5 Amyloidkörpern in den Zellprotoplasmas und in einem Protoplasmafortsatz (Toluidinblau). Einige zeigen sehr deutliche konzentrische Schichtung.
- Fig. 4. Kleine Ganglienzelle aus der Granularis interna der Hirnrinde mit einem großen Amyloidkörperchen mit stark auf die Seite gedrückten zykerischen Kern und geschrumpften Fortsätzen (Toluidinblau).
- Fig. 5. Ganglienzelle aus dem hinteren Vierhügel mit einem Amyloidkörperchen (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 6. Ganglienzelle aus der Oblongata mit 2 Amyloidkörperchen, von denen eines aus Zusammenschmelzung zweier, früher isolierter Körperchen entstanden ist (Toluidinblau).
- Fig. 7. Ganglienzelle aus der Oblongata mit einem sehr blassen Amyloidkörperchen; keine Chromatolyse (Toluidinblau).
- Fig. 8. Ganglienzelle aus dem Ammonshorn, die eine blasse Amyloidkörperchen in einem Protoplasmafortsatz zeigt (Toluidinblau).
- Fig. 9. Ganglienzelle aus der Substantia nigra, die ein kleines Amyloidkörperchen enthält. Die Melaninpigmente sind nicht eingezeichnet (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 10. a) Amyloidkörperchen aus dem Pons mit der Mannschen Methode gefärbt. Kleine eosinophile Kristalle liegen im Zentrum; b) Ganglienzelle aus dem hinteren Vierhügel mit einem Amyloidkörperchen, dessen Zentrum einige eosinophile Kristalle enthält (Mannsche Methode).
- Fig. 11. Ganglienzelle aus dem lumbalen Rückenmark (Vorderhorn) mit 2 Amyloidkörperchen, eins im Zellprotoplasma, das andere im Protoplasmafortsatz (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 12. Ganglienzelle aus dem Ammonshorn mit einem Amyloidkörperchen (Toluidinblau).
- Fig. 13. Ganglienzelle aus den hinteren Vierhügeln mit einem großen Amyloidkörperchen (Toluidinblau).
- Fig. 14. Ganglienzelle aus der Brücke, die 2 Amyloidkörperchen enthält; zwischen beiden ist der Zellkern gelegen (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 15. Ganglienzelle aus der Oblongata mit einem mächtigen Amyloidkörperchen, das die ganze Zelle erfüllt (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 16. Ganglienzelle aus der Oblongata, in deren Protoplasma ein sehr blasser Amyloidkörper, gelegen ist (Toluidinblau) die Pigmentgranula sind nicht eingezeichnet.
- Fig. 17. Ganglienzelle aus der Oblongata mit einem sehr großen Amyloidkörperchen (Toluidinblau).
- Fig. 18. Ganglienzelle aus der Oblongata mit 2 Amyloidkörperchen, von denen das kleine sehr deutliche radiäre Streifungen zeigt (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 19. Bipolare Ganglienzelle mit einem Amyloidkörperchen (Hämatoxylin-Eosin).

Tafel II.

- Fig. 20. Ganglienzelle aus der Calcarina (große Pyramide) mit 7 Amyloidkörperchen (Toluidinblau).
- Fig. 21. Ganglienzelle mit 2 Amyloidkörperchen, die eine sehr deutliche Schichtung zeigen (Toluidinblau).
- Fig. 22. Große motorische Ganglienzelle aus der substantia reticularis mit 2 Amyloidkörperchen (Toluidinblau).
- Fig. 23. Gliazellenanhäufung aus der parietalen Rinde. Einige der Zellen zeigen eine stäbchenzellenartige Form (Toluidinblau).
- Fig. 24. Dasselbe.

- Fig. 25. 3 Pyramidenzellen aus dem Parazentralläppchen mit sklerotischer Degeneration und Eosinophilie (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 26. Ganglienzelle aus dem Thalamus mit 4 Amyloidkörperchen verschiedener Größe (Hämatoxylin-Eosin).
- Fig. 27. a) Ganglienzelle aus den hinteren Vierhügeln, mit zentraler Chromatolyse und exzentrischem Kern; b) Ganglienzelle aus dem hinteren Vierhügel, mit einem Amyloidkörperchen (Toluidinblau).
- Fig. 28. 3 stäbchenzellenartige Gliazellen aus der hinteren Zentralwindung (Toluidinblau).
- Fig. 29. Eine fibroblastähnliche Stäbchenzelle aus dem Scheitellappen (Toluidinblau).
- Fig. 30. Große Ganglienzelle aus der substantia reticularis mit ganz randständigem Kern und großem corpus amylaceum (Toluidinblau).
- Fig. 31. Kleine granuläre Ganglienzelle aus der hinteren Zentralwindung mit einem verhältnismäßig großen Amyloidkörperchen (Cresylviolett).
- Fig. 32. Ganglienzelle aus dem hinteren Vierhügel mit 4 deutlich sichtbaren Amyloidkörperchen (Cresylviolett).
- Fig. 33. Ganglienzelle aus dem hinteren Vierhügel mit 4 Amyloidkörperchen, die sehr deutliche Schichtung zeigen. Eins liegt in dem Protoplasmafortsatz (Cresylviolett).
- Fig. 34. Ganglienzelle aus der Oblongata mit 2 Amyloidkörperchen, eins in dem Protoplasmafortsatz (Mannsche Methode).
- Fig. 35. Ganglienzelle aus dem Ammonshorn, die 2 neugebildete Amyloidkörperchen enthält (Toluidinblau).
- Fig. 36. Eigentümliche verlängerte Zellen mit Gitterstruktur des Protoplasmas, die in einer Masse von Abbauprodukten herumliegen (Toluidinblau).
- Fig. 37. Mastzellen: a) aus der Hirnrinde; b) aus der Pia (Toluidinblau).