

(Aus der Landes-Heil- und Pflegeanstalt bei Neustadt [Holstein].)

Histopathologische Untersuchungen über Entstehung und Wesen der senilen Plaques.

Von
Friedrich Struwe.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Mai 1929.)

Den zahllosen Arbeiten namhafter Autoren über die Entstehung und das Wesen der senilen Plaques sind in den letzten Jahren zahlreiche gefolgt, die uns zeigen, daß immer noch wenig Übereinstimmung in den Auffassungen der Untersucher über die senilen Plaques besteht. Betreffs der älteren Arbeiten verweise ich auf die Literaturangaben bei *Simchowicz*, *Uyematsu* und *Fischer*.

Bouman (1924) bringt eine prachtvolle Serie Photographien von an Gefäßen liegenden Plaques. In seinem Falle sind alle Übergangsstadien von äußerst geringen lokalen Veränderungen bis zur typischen senilen Plaque vorhanden. Aus den Bildern geht ohne weiteres hervor, daß es sich um Plaques handelt, die sich von den bekannten ganz erheblich unterscheiden. Wir sehen Plaques in wirklichem Zusammenhange mit Gefäßen, und zwar in allen Formen, vom einfachen Kerne bis zur ausgebildeten Plaque mit Kern, Hof und Kranz. *Bouman* hält die in seiner Abb. 1 wiedergegebene Plaque für eine Jugendform, aus der sich dann weiter die typische Plaque durch Atrophie des Gefäßes und durch Einschrumpfung des Zentralklumpens entwickelt. Es wird ausdrücklich betont, daß die Wand der Gefäße, an denen die als Jugendform bezeichneten homogenen Klumpen liegen, in ihrer Struktur und Form keinerlei Veränderungen zeigen. Ähnliche Befunde beschreiben *Fischer*, *Simchowicz*, *Uyematsu* und *Stief*. *Bouman* ist der Meinung, daß die von ihm beschriebene Entwicklung der Plaques nicht die einzige Form derselben darstellen muß. Aus der großen Anzahl der Jugendformen in dem beschriebenen Gehirn wird geschlossen, daß wenigstens der größte Teil der Plaques bei einer bestimmten Person ungefähr zu demselben Zeitpunkt ihres Lebens entstehen wird. In dieser Entwicklungsweise findet *Bouman* ferner eine Erklärung, warum man in den meisten Gehirnen mit senilen Plaques nur vollentwickelte Formen und beinahe keine Jugendformen zu sehen bekommt.

Oseki (1924) kommt zu dem Schlusse, daß die senilen Plaques offenbar aus Glia- und Ganglienzellen in gleicher Weise hervorgehen. Sie haben jedoch keine bestimmten Beziehungen zu Gefäßen.

J. C. Urechia und *N. Elekes* (1925) finden unter Anwendung der Hortegaschen Methoden, daß die Oligodendroglia und die Hortegazellen an der Entstehung der

senilen Plaques sehr wesentlich beteiligt sind. Die Kerne der Oligodendrogliazellen werden hyperchromatisch, dann körnig und zerfallen; die Kerne der Hortegazellen verändern sich kaum; im Protoplasma und besonders in den Fortsätzen treten Vakuolen auf, sie blässen ab und verschwinden. Veränderte Oligodendrogliazellen können mit einer Hortegazelle zusammen eine Zwergplaque bilden. In größeren Plaques besteht das Zentrum meist aus degenerierten, zum Teil bereits zu einer einzigen Masse verschmolzenen Oligodendroglia-, seltener aus degenerierten Hortegazellen. Später schwindet die zentrale Masse völlig, der Herd besteht dann nur aus mehr oder weniger veränderten Hortegazellen, vereinzelt Oligodendrogliazellkernen und dem Faserkranz, der sich aus den Fortsätzen der Hortegazellen und der Protoplasmafaserung der apolaren Zellen zusammensetzt. Im Mark setzen sich die Herde fast ausschließlich aus Oligodendrogliazellen zusammen.

Konstantin Löwenberg (1925) bringt eine ausführliche Übersicht über die bisherigen Untersuchungen. An Hand eines eigenen Falles von seniler Demenz wird der Versuch gemacht, die bestehenden Gegensätze zu überbrücken bzw. zu erklären. Es werden 3 verschiedene Entstehungsarten der Plaques beschrieben: 1. *vollständige Nekrose der Gefäßwand und des umliegenden Gliagewebes führt zur Plaquebildung*; 2. und 3. *Astrocyten* sind die Ursache: Der Leib des Astrocyten verliert seine scharfen Konturen, das Plasma verdickt sich an den Rändern, der Kern löst sich in zahlreiche nekrotische Kügelchen auf, die Fortsätze werden plump und ungleichmäßig und zerfallen, die Zelle schrumpft und büßt die Form bis zur Unkenntlichkeit ein, im Plasma treten schwarze Krümel und Kugeln auf. „Aus dem zerfallenen Astrocyt ist eine senile Plaque geworden.“ Weiter wird eine Abweichung im morphologischen Verhältnis beschrieben. Der geschrumpfte schwarze Zellkern kann bestehen bleiben bei weit fortgeschrittener Nekrose des Plasmas, das gewöhnlich einen homogenen, breiten, tief schwarzen Ring um den Kern bildet. „Die Zelle macht einen erstarrten Eindruck, ihre Umrisse sind eckig und plump, die Ausläufer besonders schwer betroffen, sie zerfallen in grobe amorphe Fragmente. Dann zerfällt auch der Zelleib und schließlich geht auch der Kern nekrobiotisch zugrunde. Das Produkt dieses Vorganges ist wiederum eine senile Plaque.“

A. P. Timmer (1925) hat die senilen Plaques mit den Methoden *Hortegas* und *Cajals* untersucht. Eine abgerundete oder zerfallene Mikrogliazelle (Hortegazelle) bildet den Kern, Hortegazellen bilden die radiären Ausläufer, Fortsätze der Hortegazellen verdicken sich und bilden ein feines Netzwerk dicht durcheinandergeflochtener Fäserchen, woraus der äußerste Ring der Plaques entsteht. *Timmer* glaubt, mit der Hortegamethode endlich die Plaquefrage gelöst zu haben.

H. G. Creutzfeldt und *A. Metz* (1926) beschreiben die Befunde, die sie bei Anwendung der Hortegaschen Sodasilberimprägnation gemacht haben. Die Beziehungen der Plaques zu zelligen Elementen sind keine genetischen; einen echten Plaquekern bilden weder Nervenzellen noch Astrocyten, Oligodendrogliazellen und Hortegazellen. Die Plaques sind in eine Grundsubstanz eingebettet, über deren Natur und Struktur noch nichts Näheres bekannt ist, sie sind entweder eigenartige Veränderungen der Grundsubstanz oder krankhafte Ablagerungen in ihr. *Löwenbergs* Ansicht, den Astrocyten eine Bedeutung für die Entstehung der Plaquekerne zuzusprechen, wird nicht zugestimmt; es handelt sich nach Meinung der Verfasser um einfache Klasmatoendrose. Auch *Timmers* Beobachtungen decken sich nicht mit denen der Verfasser; sie lehnen es durchaus ab, daß Hortegazellen den Plaquekern und das Fädchengeflecht des Kranzes bilden.

Divy (1927) hat die chemische Beschaffenheit der senilen Plaques untersucht und mit Hilfe des Polarisationsmikroskopes festgestellt, daß der Kern Substanzen mit doppelter Lichtbrechung enthält, und daß sie außerdem eine krystallinische

Struktur bei Anwendung rein optischer Hilfsmittel erkennen lassen. Bei Behandlung von Formolgefrierschnitten mit *Lugolscher Lösung* nimmt das Zentralgebiet der Plaques ziemlich rasch einen mahagonibraunen Ton an; ihre Außenzone färbt sich in einem goldgelben Tone, während der Rest des Schnittes ein weniger reines Gelb annimmt. Läßt man auf die mit *Lugolscher Lösung* behandelten Schnitte eine 1proz. Schwefelsäurelösung einwirken, dann weicht die mahagonibraune Färbung des Kerngebietes einem schmutzig-grünen Tone. Schon diese Reaktion spricht dafür, daß das Kerngebiet aus amyloider Substanz besteht. Als Substrat der Außenzone der Plaques nimmt *Divry* eine „hyaloide“ Substanz an. Er kommt zu dem Schlusse, daß eine hyaloide Durchtränkung des Gewebes das Grundsubstrat der Plaques bildet und sich erst aus dieser Substanz das Amyloid im Zentrum abscheidet. Nach ihm sind also die senilen Plaques der Ausdruck einer disseminierten und miliaren Hyalino-Amyloidose, die sich vorwiegend in der Hirnrinde entwickelt.

Die grundverschiedenen Untersuchungsergebnisse der Arbeiten der letzten Jahre dürften ihren Grund in der oft einseitigen Anwendung der Färbemethoden haben. Ich habe deshalb neben den Methoden von *Hortega*, *Cajal* und *Gorritz* mit ihren zahlreichen Modifikationen auch die üblichen Färbungen angewandt und werde nachstehend über meine Beobachtungen berichten.

Da in einer Heil- und Pflegeanstalt naturgemäß zahlreiche ältere Personen ad exitum kommen, stand mir ein umfangreiches Material zur Untersuchung über das Vorkommen, Wesen und Ursprung der senilen Plaques zur Verfügung.

Technik. Neben der *Bielschowsky-Methode*, die uns die wertvollsten Aufschlüsse über den Bau der Plaques gibt, erwies sich mir die Fettfärbung nach *Herzheimer* als wichtiges Hilfsmittel bei der Beobachtung der Gliareaktion um die Plaques. Die *Levaditi-Methode* kam für meine Untersuchungen weniger in Frage; sie wurde deshalb nur bei einigen Fällen angewandt. Für die Untersuchung der Gliareaktion um die Plaques wurden ferner Präparate nach den elektiven Methoden *Cajals* und *Hortegas* angefertigt. Von den Gehirnen wurden nach der Vorschrift *del Rio Hortegas* dünne Blöcke regelmäßig aus dem Frontalhirn und Ammonshorn beiderseits, häufig auch aus dem Occipital-, Temporal- und Zentralhirn, seltener aus den Stammganglien, Hirnstamm, Rückenmark und Kleinhirn und natürlich stets aus Gebieten, in denen makroskopisch sich Veränderungen zeigten, in Bromammoniumformol fixiert und nach 2—3 Tagen nach der bei *Metz* und *Spatz* angegebenen Originalmethode *Hortegas* verarbeitet. Von dem 10 Minuten auf 55° erwärmten Blöcke wurden in der Regel auch einige Schnitte in der Fixierungsflüssigkeit aufgefangen, und an ihnen wurde alsdann die Cajalsche Goldsublimatmethode angestellt. Zahlreiche vergleichende Versuche haben uns davon überzeugt, daß die vorhergehende Erwärmung keinerlei Einfluß auf das Gelingen der Cajalschen Methode ausübt. Von den in Bromammoniumformol fixierten Blöcken wurden später (in der Regel nach 3 Monaten) *Gorritz-Präparate* angefertigt, häufig wurden die Modifikationen von *Cajal* zur Astrocytendarstellung angewandt. Für beide Methoden sind die vorher für die *Hortegasche Methode* erwärmten Blöcke zu verwenden. Ich hatte so stets Schnitte aus demselben Gebiet mit elektiver Färbung des ektodermalen Stützgewebes. Die übriggebliebenen Schnitte fanden für Färbungen nach *v. Gieson*, *Bielschowsky*, *Nissl* (Kresylviolett), *Pappenheim-Unna*, *Biondi*, *Spielmeyer* und *Holzer*, zur Färbung mit Eosin, Fetteponceau und zur Anstellung der Turnbullblaureaktion und Jodreaktion Ver-

wendung. Zur Kontrolle und Ergänzung wurde später das in Formol und Alkohol fixierte Material herangezogen.

Im Hortegapräparat werden neben den Hortegazellen die Oligodendrogliazellen oft gut imprägniert. Am besten gelingt ihre Darstellung am möglichst frisch seziierten Gehirn nach einer Fixierung von nur 1—2 Tagen. Bei Beobachtung dieser Regel sind häufig die feinen Fortsätze und Säckchen deutlich imprägniert. Sehr oft findet man gerade bei senilen Gehirnen auch die hypertrophierten und faserbildenden Astrocyten schwach imprägniert, aber doch so deutlich, daß der Verlauf der Fortsätze ohne Schwierigkeiten zu verfolgen ist.

Das Vorkommen der senilen Plaques. Meine Untersuchungen erstrecken sich auf die Plaques, die Fädchenherde und die Filzwerke. Es ist nicht meine Aufgabe gewesen, die Häufigkeit des Vorkommens dieser drei Erscheinungen in den einzelnen Hirnregionen festzustellen, in welchem Alter sie am häufigsten gefunden werden usw. Darüber liegen ausführliche Arbeiten vor.

Ihr Vorkommen in einem senilen Gehirn kann niemals vorausgesagt werden. Man findet sie bei präseniler, seniler und arteriosklerotischer Demenz, man findet sie aber auch bei alten Leuten ohne die geringste Geistesstörung, bei Greisen mit und ohne Arteriosklerose. Wiederholt sah ich sie bei alten Paralytikern. Bei einer 37jährigen mongoloiden Idiotin, die an Lungentuberkulose ad exitum kam, und bei der tuberkulöse Knoten bis fast Erbsengröße im Gehirn bzw. der Pia gefunden wurden, fanden sich zahlreiche Filzwerke in der Großhirnrinde. Dies ist der jüngste Fall mit den betreffenden senilen Veränderungen unter meinem Material. Er dürfte seine Erklärung darin finden, daß eine mongoloide Idiotin mit 37 Jahren ziemlich ihre Altersgrenze erreicht bzw. schon überschritten hat.

In stark atrophischen Gehirnabschnitten habe ich keine Filzwerke oder Plaques gefunden. Die veränderten Zirkulations- und Ernährungsverhältnisse werden die Ursache sein, ähnlich wie bei der Paralyse, bei der bekanntlich in stark atrophischen Gebieten das Paralyseeisen in Gefäßwandzellen und Hortegazellen völlig fehlt. Auch bei chronisch-degenerativen Prozessen habe ich in stark atrophischen Abschnitten kein Gehirnisen (Eisenkörnchen in Oligodendrogliazellen) gefunden, während andererseits gerade solche Gebiete ein Hauptfundort der Corpora amylacea sind.

Der Ansicht *K. Löwenbergs*, „daß zur Plaquebildung noch ein Moment von der senilen Demenz her hinzukommen muß“, kann ich mich nicht anschließen, weil erstens bei hochgradig Senildementen wiederholt keine Plaques gefunden wurden, und weil zweitens Gehirne geistig völlig gesunder Greise zahlreiche Plaques aufweisen können. Sie kommen in gleicher Weise bei Greisen mit und ohne Arteriosklerose vor, wobei es nebensächlich sein dürfte, ob prozentualiter in einem Fall häufiger.

Die Entstehung der senilen Plaques und der Filzwerke. Die Frage nach der Ursache dieser senilen Veränderungen bildet entschieden den wichtigsten Punkt in der ganzen Plaqueforschung. Das größte Interesse wurde stets der Entstehung des Kernes entgegengebracht.

Vergleichen wir die Plaquekerne nach ihrer Färbung und Imprägnation mit den üblichen Methoden, so müssen wir zu dem Schluß kommen, daß sie ein gewebfremder Bestandteil sind. Stets nimmt im Bielschowsky- und Hortegapräparat der Plaquekern eine mehr oder weniger hellbraune Farbe an, die wir sonst im Gewebe nicht finden.

Da Ganglienzellen, Astrocyten, Hortegazellen und Oligodendrogliazellen mit Sicherheit nicht für die Bildung der Plaquekerne in Frage kommen, müssen wir einen exogenen Faktor als ursächliches Moment annehmen. Mit *Creutzfeldt* und *Metz* glaube ich, daß wir es mit irgendwelchen im Senium auftretenden Stoffwechselprodukten zu tun haben, die aus irgendeinem noch unbekanntem Grunde bei einer bestimmten Konzentration sich im Gehirn ablagern. Diese argyrophilen Substanzen haben sicherlich nicht immer dieselbe Zusammensetzung, wie ihre Färbbarkeit beweist. Im Silberpräparat imprägnieren sie sich gleichmäßig, im Fettpräparat zeigen sie bald den hellorangeroten Ton der Lipide, bald nehmen sie nur einen blauen Ton von dem zur Nachfärbung benutzten Hämatoxylin an. Besonders auffallend ist das Verhalten im Nisslbild: Häufig sind sie kaum sichtbar, besonders wenn eine Gliareaktion fehlt, in einigen Fällen färben sie sich stärker blau und nur in wenigen Fällen nehmen sie eine hellbraune Farbe im Thioninpräparat an. Auch die Jodreaktion fällt verschieden aus.

Ob diese Stoffwechselprodukte örtlich im Gehirn entstehen, ist fraglich, wahrscheinlicher ist es, daß sie auf dem Blutwege ins Gehirn gelangen. Es handelt sich also meiner Meinung nach um eine Art Fremdkörper im Gehirn ähnlich wie die *Corpora amylacea*, nur mit dem Unterschied, daß letztere in der Regel reaktionslos im Gewebe liegen, während die Plaquekernsubstanz häufig einen erheblichen, vielleicht auch toxischen Reiz ausübt, der dann eine örtliche Gewebsschädigung hervorruft, dadurch häufig die Abräum- (Hortega-) Zellen mobilisiert und schließlich die Hauptstützzellen, die Astrocyten, zum Abstützen des Defektes veranlaßt. Ablagerung, Auskrystallisation, Niederschlag oder wie man das Auftreten der Plaquekernmasse nennen mag, dürfte in einem kurzen Zeitraum, vielleicht sogar plötzlich geschehen, d. h., wenn eine bestimmte Konzentration der diese Substanz enthaltenden Gewebsflüssigkeit erreicht ist, kommt es zur Ausfällung.

Wann die Plaques im Gehirn entstanden sind, ist nur bei wenigen Fällen mit einiger Sicherheit festzustellen. Am häufigsten findet man Gehirne mit Plaques oder Filzwerken oder mit beiden Erscheinungen ohne nennenswerte Reaktion auf das umgebende Gewebe. In anderen

Fällen herrscht eine mehr oder weniger lebhaft Gliareaktion in der Nähe der Plaques. Nur in diesen Fällen lassen sich aus dem Verhalten der Glia bis zu einem gewissen Grade Schlüsse auf das Alter der Plaques ziehen. Bei einer Plaque ohne Gliareaktion fehlt jeder Anhalt über den Zeitpunkt ihrer Entstehung und ihr Alter. Sie kann kurz vor dem Exitus entstanden sein, so daß es noch zu keiner Gliareaktion gekommen ist, sie kann aber auch schon lange reaktionslos im Gewebe liegen. Finden wir dagegen eine Gliareaktion, so haben wir in ihr einen Zeitmesser. Plaques mit beginnender Hortegawucherung sehe ich als Jugendformen an, ganz gleich, ob es sich um eine winzig kleine oder große Plaque handelt. Bei der Fettfärbung enthalten sie anfangs kein Fett, später finden wir in ihnen ein hellgelbes Lipoid, das etwa dieselbe Farbe aufweist wie der angefärbte Plaquekern. Später tritt dann rot gefärbtes Fett auf. Zu dieser Zeit sind die Hortegazellen schon im Begriff, plumpere Fortsätze zu bekommen, also sich allmählich zu Fettkörnchenzellen abzurunden. Etwa zu dieser Zeit beginnt die Wucherung der Astrocyten. Besonders schöne Bilder liefert hier oft das Hortegapräparat. Wir finden häufig Astrocyten mit Fortsätzen nur um die Plaques imprägniert, während im übrigen Gewebe nur die Kerne dargestellt sind. Bemerkenswert ist, daß der im Hortegapräparat sonst leicht getönte Untergrund im Bereiche der Plaques und der sie umgebenden Astrocyten völlig hell erscheint, eine Erscheinung, wie wir sie auch bei kleinsten Herden, bei Hortegasternen und bei den Lymphocytenherden (*Jakob*) oder Nacktkernherden (*Creutzfeldt* und *Metz*) regelmäßig antreffen.

Wir haben nun keinen Anhalt dafür, wie lange die Plaques in diesem Zustande im Gewebe bleiben. Ich habe bei meinen Untersuchungen nicht die Überzeugung gewonnen, daß sie allmählich verschwinden, also abgebaut werden. Ich habe nämlich nie beobachten können, daß der Plaquekern oder der Fädchenkranz völlig durch Gliazellen abgebaut wurde. Nun ist zwar der Kern argyrophil, und in abgerundeten Hortegazellen findet man argyrophile Körnchen, die mit großer Wahrscheinlichkeit von der Kernmasse stammen, eine völlige Resorption des Kernes scheint mir aber unmöglich zu sein, da sehr häufig Plaques gefunden werden, in denen der Kern sehr groß, der Fädchenkranz noch breit und dicht ist, in denen mehrere abgerundete Hortegazellen (Fettkörnchenzellen) liegen und um die die Astrocyten gewuchert sind, bei denen jedoch jede aktive Tätigkeit der Hortegazellen ruht, d. h., es wachsen keine neuen Zellen mehr in die Plaques hinein, um für den weiteren Abbau zu sorgen. Wir haben Endstadien vor uns. Ob sie jemals verschwinden, ist mir fraglich. Ich fand zwar vereinzelt Haufen gewucherter Astrocyten ohne eine Plaque in der Mitte; der eingeschlossene Raum hatte die Größe einer Plaque.

Über den Zeitpunkt der Entstehung und das Alter der Filzwerke haben wir keinen Anhaltspunkt. Charakteristisch für sie sind besonders ihre unregelmäßige Gestalt und ihre außerordentlich starken Größenunterschiede. Bei Zeiss Imm. $\frac{1}{7}$, Comp. Ocul. 8, nehmen sie bisweilen über die Hälfte des Gesichtsfeldes ein, oft findet man nur 4—5 sich überkreuzende Fädchen. Im Filzwerk liegende Nervenzellen unterscheiden sich nicht von denen der Umgebung. Niemals wurde eine Astrocytenwucherung wie um senile Plaques beobachtet. Nur ganz selten waren die Hortegazellen etwas hypertrophiert, dann fand sich auch wiederholt etwas gelbes Lipoid in ihnen.

Die abweichende Form und die feineren Fädchen schließen es schon allein aus, daß man in den Filzwerken die Vorläufer der Plaques sehen könnte. Ich habe auch keine Beobachtungen machen können, die darauf schließen lassen, daß im Filzwerk ein Kern entstehen könnte. Senile Plaques und Filzwerke haben gemeinsam, daß sie beide in senilen Gehirnen gemeinsam oder getrennt auftreten können. Fraglos handelt es sich bei beiden um eine ähnliche Gewebsveränderung bzw. Gewebschädigung.

Ich nehme an, daß ein Plaquekern an Größe nicht zunehmen kann, daß wir also in kleinen Plaques nicht etwa Jugendformen haben, die noch wachsen können. Dagegen spricht auch die Tatsache, daß wir häufig sehr winzige Plaques mit Kern, Hof und Fädchenkranz finden, die alle Stadien der Gliareaktion aufweisen können. Manches spricht dafür, daß der Plaquekern das Primäre ist; nicht selten finden wir nämlich Plaquekerne ohne Fädchenkranz. *Creutzfeldt* und *Metz* sehen in den *Fädchenherden* die Jugendformen der Plaques. Man findet häufig kleine runde, länglich oder unregelmäßig umrandete Herdchen, in denen ein Geflecht feiner Fädchen imprägniert ist. Die Fädchen haben stets dieselbe Stärke wie die des Fädchenkranzes und unterscheiden sich dadurch deutlich von denen der Filzwerke. In ihrer Mitte befindet sich häufig eine Aufhellung, bisweilen ist dort eine schwach imprägnierte, wie „geronnen“ aussehende Masse. Dies sind nach *Creutzfeldt* und *Metz* die Stufen weiterer Entwicklung, die zur ausgebildeten typischen Plaque führen. Eine stärkere Gliareaktion wird bei ihnen nur selten gefunden. Daß in ihnen ein Kern entstehen kann, ist nicht ausgeschlossen. Wir finden aber auch große Plaquekerne ohne Kranz. Die beiden Autoren schließen daraus, daß Fädchenkranz und Plaquekern nicht unbedingt zusammengehören. Ich sehe in den typischen Plaques und den Fädchenherden 2 verschieden starke Gewebsveränderungen derselben Art, während für die Entstehung der Filzwerke eine ähnliche, aber schwächere Gewebsveränderung anzunehmen ist. Auch in den Filzwerken finden wir freilich nur selten eine leichte Aufhellung und Verklumpung der feinen Fädchen, jedoch nicht so ausgesprochen wie in

den Fädchenherden. Daß es in ihnen zur Kernbildung kommt, wurde niemals beobachtet. Woraus die feinen Fädchen der Filzwerke und die etwas größeren des Fädchenkranzes der Plaque entstehen, ist nicht zu erkennen.

Außerordentlich oft macht man die Entstehung der Plaques von einer mehr oder weniger schweren Gefäßerkrankung abhängig oder will ihre Entstehung sonst irgendwie mit den Gefäßen zusammenbringen. Arteriosklerotische Gefäßerkrankungen könnten in erster Linie in Frage kommen als ursächliches Moment. Wir finden aber bei der Dementia arteriosclerotica mit schwerer Gefäßerkrankung häufig weder Filzwerke noch Plaques, und bei reiner Dementia senilis läßt sich in den meisten Fällen mit Plaques keine bestimmte Gefäßveränderung feststellen.

In den weitaus häufigsten Fällen von Filzwerken und Plaques können wir ihren Zusammenhang mit Gefäßen nur insofern konstatieren, als Gefäße in der Nähe liegen und Fortsätze von Plaques umschließenden Astrocyten zum Gefäß gehen.

Eine Ausnahme bilden nur einige in letzterer Zeit beschriebene Fälle, von denen der Fall *Boumans* in erster Linie erwähnt werden muß. Unter meinem Material fand ich 2 ähnliche Fälle, einen 3. stellte mir die Forschungsanstalt München zur Verfügung. Es handelt sich hier um Plaques, die tatsächlich an und um Gefäße liegen und die ich als *perivaskuläre Plaques* bezeichnen möchte.

Unter meinem Material befinden sich Fälle, in denen nur Filzwerke bzw. nur Plaques vorkommen. Häufig aber werden beide Formen angetroffen. Es sind bisher auch keine Fälle bekannt, die *nur* perivaskuläre Plaques aufweisen. Stets fand man neben ihnen, und zwar in weitaus größerer Anzahl, die typischen Plaques. In 2 meiner Fälle waren außerdem noch Filzwerke vorhanden. Da bisher nur *Bouman* einen Fall mit perivaskulären Plaques näher beschrieben hat, werde ich nachstehend den histologischen Befund von einem meiner Fälle mitteilen. Er fand sich unter dem Material der Forschungsanstalt und wurde mir dankenswerterweise von Herrn Prof. *Spielmeier* für meine Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

Fall Ho. Es handelt sich um einen 69jährigen Mann, der 1920 einen Auto-unfall mit *Commotio cerebri* erlitt. Sonst keine Anamnese. Unvermögen zu gehen und zu stehen. Rigor. Unartikulierte Sprache. Hypermanisch. Später desorientiert. Arteriosklerose.

Sektionsbefund: Gewicht 1085 g. Dura sehr stark verwachsen. An den Gefäßen der Basis nur ganz geringe sichtbare Veränderungen. Die Pia ist überall zart und durchsichtig. An einigen Stellen der Konvexität und der basalen Rinde Verwachsungen mit der Dura; unter diesen Stellen finden sich geschwürsartige Defekte¹ der Rinde mit rostbrauner Verfärbung der Ränder. Die 3 größten Defekte

¹ Den makro- und mikroskopischen Befund dieser Hirngeschwüre haben *Mittelbach* und *Spatz* beschrieben. Es handelt sich um einen Fall von Schizogyrie.

befinden sich über der linken Hemisphäre, und zwar am Fuße der 2. Stirnwindung, am vorderen Ende der 3. Stirnwindung und am Pol des Schläfenlappens. Die Schläfenläsion ist die umfangreichste und greift vom Pol auch noch auf die vorderen Partien der 1., 2. und 3. Schläfenwindung über. Auf der rechten Hemisphäre befindet sich ein Herd auf der Außenseite des Parieto-Occipitalgebietes. Starke Erweiterung der Ventrikel, Ependym glatt. Die Windungen sind im allgemeinen etwas verkleinert, besonders über den vorderen Teilen der Konvexität. Der N. opticus der rechten Seite ist grau verfärbt. Die Stammganglien zeigen nicht die geringsten Anzeichen einer herdförmigen Erkrankung.

Histologischer Befund: Im Bielschowsky-Präparat finden sich neben zahlreichen typischen Plaques und wenigen Filzwerken zahlreiche Plaques in allen Formen an Capillaren und mittleren Gefäßen, wie sie *Bouman* abbildet (Abb. 1—5). Im Fettpräparat ist der Plaquekern stets hellorange-rot angefärbt. Die Hortegazellwucherung ist häufig recht lebhaft. Die Zellen zeigen Lipoidtröpfchen von derselben Farbe wie der Kern, die Fortsätze sind durch die Speicherung oft auf längere Strecken zu verfolgen. Bei zahlreichen Plaques beginnen sie Abrundungserscheinungen zu zeigen, wiederholt wurden Fettkörnchenzellen gefunden. Häufig fehlt jedoch auch jede Gliareaktion. Dieser Befund wurde in gleicher Weise bei den typischen Plaques und bei den an Gefäßen liegenden erhoben. An Capillaren der 1. und 2. Schicht wurde häufig eine homogene, ziemlich scharf umgrenzte Substanz gefunden, die in ihrer Form genau mit der von *Bouman* beschriebenen Jugendform übereinstimmt (Abb. 3). Der scharfe äußere Rand ist mir ein Zeichen dafür, daß wir es sehr wahrscheinlich mit einer erst unmittelbar vor dem Exitus entstandenen Ablagerung zu tun haben, denn häufiger wurden in denselben Schichten auch ähnliche Gebilde mit durch Schrumpfung der Masse entstandenem ausgefransten Rand gefunden (Abb. 2). Daß in solchen Fällen keine oder nur geringe Gliareaktion beobachtet wurde, ist durch den örtlichen Gewebsbau bedingt. In den tieferen Schichten dagegen wurde oft bei sehr kleinen Plaques lebhaftere Fettspeicherung gefunden.

Wie schon erwähnt, besitzen auch in diesem Falle die Speicherung in den Hortega-Zellen und der Kern eine hellorangerote Farbe; es handelt sich hier also

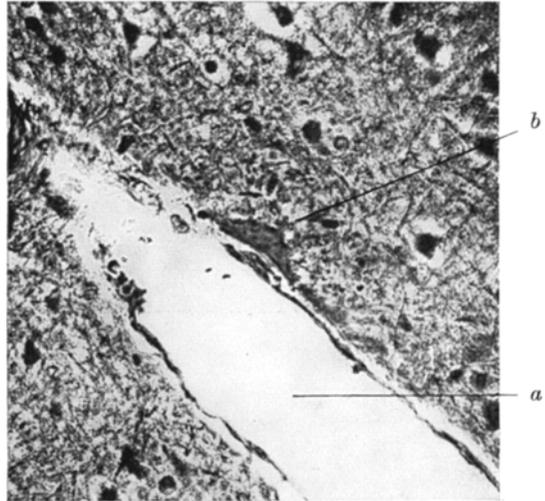


Abb. 1. Perivaskuläre Plaque an einem längsgetroffenen Gefäß. a = Gefäß, b = perivaskuläre Plaque. Bielschowsky-Präparat.

Die Geschwüre stellen sich als Endzustandsbilder nach Einschmelzungsvorgängen mit fast ausschließlich gliöser Reaktion dar; meistens reichen die Ausfälle bis ins Mark. Auch in unmittelbarer Nähe dieser Herde bestehen nur geringe Gefäßwandveränderungen.

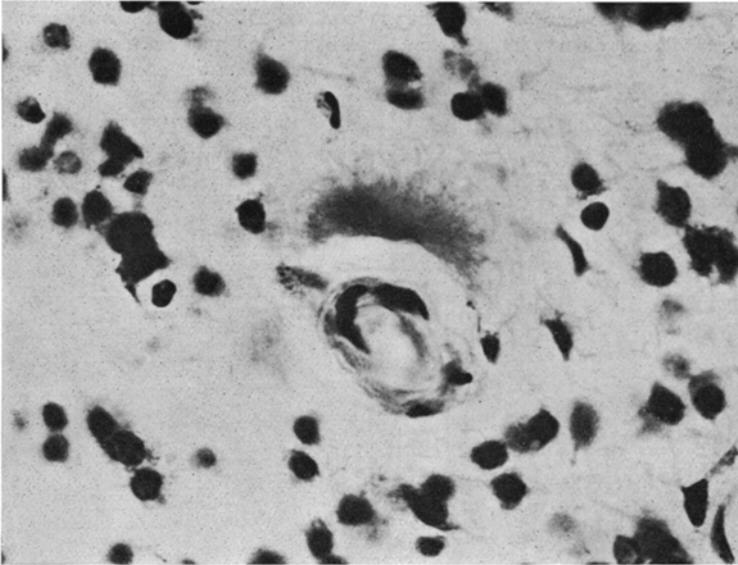


Abb. 2. Perivaskuläre Plaque an einem quergetroffenen Gefäß. Thioninfärbung nach Nissl.

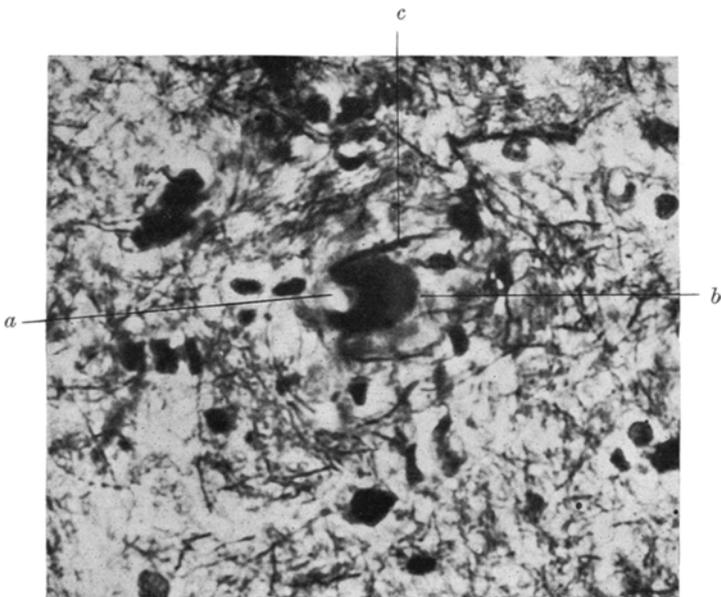


Abb. 3. Große perivaskuläre Plaque an einer Capillare. *a* = Capillare, *b* = perivaskuläre Plaque, *c* = Achsenzylinder. Bielschowsky-Präparat.

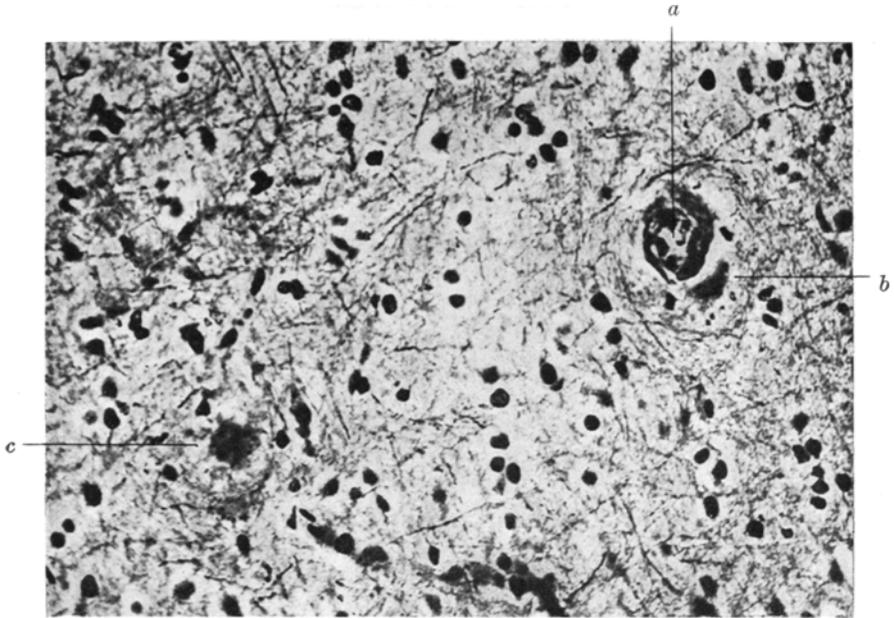


Abb. 4. Typische senile Plaque und perivaskuläre Plaque. *a* = Gefäß, *b* = perivaskuläre Plaque, *c* = typische senile Plaque. Bielschowsky-Präparat.

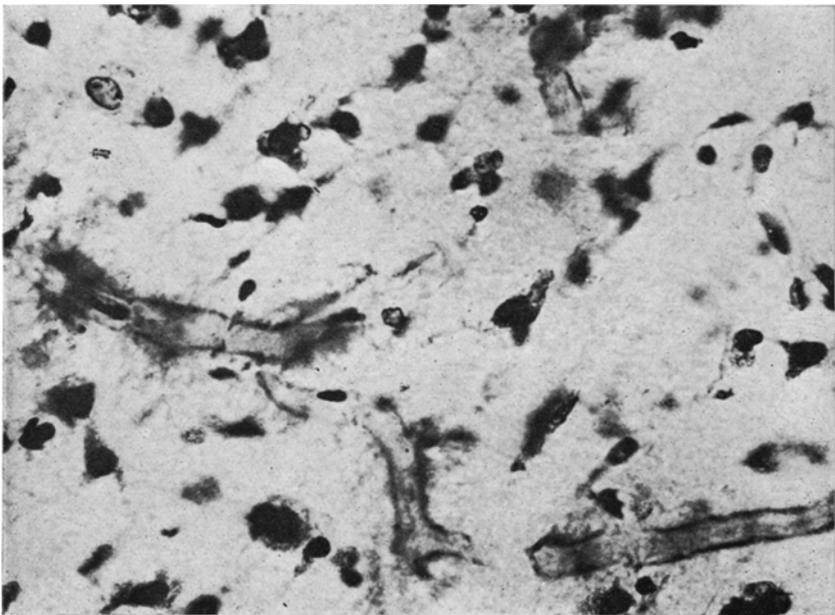


Abb. 5. Perivaskuläre Plaquebildung in großer Ausdehnung an Capillaren. Thioninfärbung nach Nissl.

auch um lipoider Stoffe, während Ganglienzellen und Gefäßwandzellen in der näheren Umgebung ausgesprochenes Scharlachrot führen. Im Thioninpräparat erscheint der Kern hellbraun.

An großen Blöcken konnte festgestellt werden, daß die perivaskuläre Plaquebildung einen erheblichen Grad erreicht hat. Wiederholt sind Gefäße der oberen Schichten auf lange Strecken mit Plaques besetzt, an einstrahlenden Gefäßen sitzen sie häufig unmittelbar neben der Eintrittsstelle. Oft wird durch die angefärbten Plaquemassen im Thioninpräparat der Verlauf einer Capillare auf längere Strecken angedeutet; die Capillarwand scheint ebenfalls hellbraun angefärbt zu sein (Abb. 5). An mittleren Gefäßen ist jedoch fast stets einwandfrei zu erkennen, daß der Gliakammerraum frei bleibt (Abb. 1, 2 und 4). Besondere Veränderungen an den Gefäßen wurden nicht gefunden.

Zu einer Wucherung der Astrocyten ist es noch nicht gekommen, auffallend ist nur, daß im Gorrizpräparat, das aus dem alten Formolmaterial angefertigt wurde, die Astrocyten in unmittelbarer Nähe der Plaques etwas stärker imprägniert sind.

Im Jodpräparat färben sich sämtliche Plaquekerne mahagonibraun. Bei starker Ablendung ist die Außenzone im Vergleich zur hellgelben Umgebung goldgelb gefärbt.

Dieser Fall unterscheidet sich von denen mit typischen Plaques also nur dadurch, daß bei ihm zahlreiche Plaques unmittelbar den Gefäßen angelagert gefunden werden. In ihrem Aufbau unterscheiden sie sich lediglich durch ihre aus der Lage am Gefäß gegebenen Form.

Die beiden übrigen Fälle meiner Sammlung boten ein ähnliches Bild. In einem Fall wurden die perivaskulären Plaques nur an mittleren Gefäßen gefunden, in dem anderen waren sie überhaupt selten. Stets waren auch im Thioninpräparat die Plaquekerne hellbraun, im Fettpräparat die Speicherungsprodukte in den Hortegazellen und die Plaquekerne hellorangerot. *Niemals habe ich an den Gefäßen, an denen die Plaques liegen, Veränderungen oder Neigung zur Obliteration beobachtet*, auch dann nicht, wenn, wie das Vorhandensein von Fettkörnchenzellen bewies, die Plaques schon älter waren.

Daß es in meinen Fällen bei längerer Lebensdauer der Patienten doch noch zu einer Obliteration der Gefäße gekommen wäre, bezweifle ich. Die neben den perivaskulären Plaques außerdem noch vorhandenen typischen Plaques sind unabhängig von Gefäßen entstanden.

Immerhin mag es wohl mal, wie im Falle *Boumans*, zu einer Obliteration des von der Plaque umgebenen Gefäßes kommen; diese Fälle sind jedoch so selten, daß daraus unmöglich Schlüsse auf eine Gefäßabhängigkeit sämtlicher Plaques gezogen werden können.

Bei den von *Löwenberg* beschriebenen perivaskulären Plaques dürfte es sich nach den Abbildungen lediglich um nekrotisch veränderte Gefäße und klasmatodendrotisch zerfallene Astrocyten handeln.

Auch bei der Entstehung der *Filzwerke* spielen die Gefäße keine Rolle. Sehr häufig trifft man, wie es bei der oft erheblichen Größe der Filzwerke nicht anders zu erwarten ist, Gefäße in ihnen. Bei den meisten

längs- oder quergetroffenen Gefäßen ist der Gliakammerraum frei. Niemals wurden an den Gefäßwänden schwerere oder überhaupt andere Veränderungen im Bereich der Filzwerke gefunden als in den übrigen Bezirken.

Plaques, Fädchenherde und Filzwerke und ihre Beziehungen zu Ganglien- und Gliazellen. Bis in die letzte Zeit hinein wurden Beobachtungen mitgeteilt, nach denen die Ganglienzellen bzw. Gliazellen die senilen Plaques bilden. Nach *Oseki* gehen die Plaques in gleicher Weise aus Ganglien- und Gliazellen hervor. Besonders seit Einführung der Methoden zur elektiven Darstellung der Oligodendrogliazellen, Astrocyten und Hortegazellen werden diese drei Zellarten für die Entstehung der Plaques verantwortlich gemacht. *Urechia* und *Elekes* benutzten die Hortegamethode und fanden, daß die Plaques in der Hirnrinde von Oligodendroglia- und Hortegazellen, im Mark fast ausschließlich von Oligodendrogliazellen gebildet werden. Die Befunde *K. Löwenbergs*, daß klasmatotendrotisch zerfallene Astrocyten sich in Plaques umwandeln, werden von *Creutzfeldt* und *Metz* ausdrücklich abgelehnt ebenso wie die Beobachtungen *Timmers*. Letzterer hält die Methode *Hortegas* für die Methode der Wahl bei der Untersuchung der Plaques; die mit ihr gemachten Beobachtungen *Timmers* decken sich aber weder mit den von *Creutzfeldt* und *Metz* beschriebenen, noch mit meinen Befunden.

Ohne Einschränkung soll der Wert der neuen Silber- und Goldimprägnationen anerkannt werden. Ich denke in erster Linie an die durch sie ermöglichte Differenzierung der Glia. Die durch das elektive Präparat gewonnene Vorstellung von der normalen und pathologischen Form der Zelle läßt uns aber nur in seltenen Fällen bei der Betrachtung der Präparate mit nur Kernfärbungen im Stich. Im Fettbild nach *Herxheimer* und im Turnbullblaupräparat hilft ferner die für jede Zellart typische Speicherungsform der Fetttröpfchen und Eisenkörnchen bei der Differenzierung der Glia, während im Nisslbild häufig Teile des Protoplasmas bzw. der Fortsätze angefärbt sind.

Bei Anwendung der üblichen und der spanischen Methoden konnte ich betreffs der Ganglien- und Gliazellen und ihrer Beziehungen zu den Filzwerken, Fädchenherden und Plaques folgenden Befund erheben:

In den Filzwerken finden wir Ganglienzellen, Hortegazellen, Astrocyten und Oligodendrogliazellen in der dem betreffenden Rindenabschnitt entsprechenden Anzahl und Anordnung. Die Ganglienzellen befinden sich in demselben Zustand wie diejenigen in einer Entfernung vom Filzwerk, die jede schädigende Wirkung ausschließt. Hortegazellen zeigen nur sehr selten Neigung zu hypertrophieren. Die Astrocyten sind stets unverändert. Sie enthalten in der Regel das gelbe Pigment, das man fast stets in ihnen in senilen Gehirnen findet. Im Hortegapräparat sind fast immer nur die Kerne der Astrocyten imprägniert.

An den Oligodendrogliazellen ist keine Veränderung wahrzunehmen. Das Bielschowskypräparat zeigt uns, daß die Achsenzyylinder unverändert durch das Filzwerk ziehen, und im Markscheidenpräparat nach *Spielmeier* finden wir keine größeren Veränderungen an den Markscheiden. Stets habe ich mich davon überzeugen können, daß die Filzwerke auf das sie umgebende Gewebe und auf die in ihnen liegenden Ganglienzellen und gliösen Stützzellen keinerlei Reiz ausüben.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die *Fädchenherde*. Ganglienzellen wurden nicht in ihnen gefunden, am Rande liegende waren nicht erkrankt. Eine stärkere Gliareaktion wurde nur selten beobachtet. In einigen wenigen Fällen zeigten Hortegazellen Abrundungserscheinungen, sie hatten reichlich gelbes Lipoid gespeichert. Auf in der Nähe der Fädchenherde liegende Hortegazellen wurde kein Reiz ausgeübt. Oligodendrogliazellen im Bereich der Herdchen wiesen nur selten beginnende regressive Veränderungen auf. Gewucherte Astrocyten wurden nicht gefunden. Hüten muß man sich, Tangentialschnitte von Plaques, also abgeschnittene Kuppen mit ihnen zu verwechseln. Ich glaube nicht, daß die Fädchenherde in allen Fällen erst kurz vor dem Exitus entstanden sind, daß es also etwa noch nicht zu Abbauerscheinungen gekommen ist, ich nehme vielmehr an, daß eine eventuell durch sie hervorgerufene Gewebsschädigung so minimal ist, daß der dadurch entstandene Reiz nicht zur Mobilisierung der gliösen Zellen genügt.

In größeren *Plaques* liegen Ganglienzellen häufig im Hof und Fädchenkranz. Sie sind in der Regel schwer erkrankt und im Untergang begriffen. In Fällen mit Alzheimerscher Fibrillenerkrankung zeigen sie dieselben Fibrillenveränderungen wie die Ganglienzellen der Umgebung.

Wie ich oben schon erwähnt habe, fehlt in sehr vielen Fällen um die Plaques jede Gliareaktion. Häufig übt die Plaque jedoch auch einen erheblichen Reiz aus. Wie die Beobachtung an anderen Gewebsschädigungen lehrt, beginnt in solchen Fällen zunächst eine Hypertrophie der Hortegazellen. Sie strecken den der Plaque zugewandten Fortsatz ihr entgegen, wobei er häufig eine erhebliche Lageveränderung vornehmen muß. Ich verweise auf die eindrucksvollen Bilder bei *Creutzfeldt* und *Metz*. Recht häufig ist zu beobachten, wie die Hortegazellen von allen Seiten einen Fortsatz in Richtung auf die Plaque orientieren, so daß man strahlenförmig umgebene Plaques sieht. Bei Beobachtung eines größeren Materials überzeugt man sich davon, daß die Hortegazellen, wie *Metz* und *Neubürger* feststellten, buchstäblich in die Plaque hineinwachsen. Der der Plaque am nächsten gelegene oder in sie hineingewachsene Fortsatz verkürzt und verdickt sich, d. h. die Zelle beginnt sich abzurunden. Gleichzeitig treten in diesen plumpen Fortsätzen argyrophile Brocken auf. Ob sie von dem stark argyrophilen Kern stammen, ist nicht unwahrscheinlich. Der unregelmäßig meist runde,

am Rande ausgefranst erscheinende Kern wird am Rande einen so lockeren Bau besitzen, daß es keineswegs ausgeschlossen ist, daß von ihm einzelne Brocken durch die Hortegazellen aufgelöst und phagozytiert werden. Durch „Annagen“ des Kernes kann der helle Hof zwischen Kern und Fädchenkranz wohl vergrößert werden; es handelt sich aber beim „Annagen“ des Kernes immer nur um kleinste Mengen. Der Hof verdankt seine Entstehung also in der Hauptsache nicht dem Abbau, er ist von vornherein vorhanden, d. h. er bildet sich sofort bei der Entstehung der Plaque; ich nehme an, daß die in der Gewebsflüssigkeit gelöste Kernmasse bei der Auskrystallisation durch Abgabe der Flüssigkeit schrumpft und daß dadurch der Hof entsteht. Von den in ihm gelegenen abgerundeten Hortegazellen (Körnchenzellen) ist die größte Anzahl hineingewachsen und hat durch Aufnahme von Abbaustoffen sich abgerundet. Abgerundete Hortegazellen haben ihre phagocytierende Tätigkeit beendet. Sie können, wie die Beobachtung an Erweichungsherden und an artifiziell gesetzten Stichverletzungen lehrt, lange im Gewebe liegen bleiben.

Bei Plaques, die abgerundete Hortegazellen beherbergen, die also schon ein gewisses Alter erreicht haben, müßte nun, wenn sie wirklich abgebaut würden, außerdem eine frische Hortegawucherung gefunden werden. Solche Bilder sieht man aber nur verschwindend selten. In der Regel setzt jetzt die abstützende Tätigkeit der Astrocyten ein. Dieser Vorgang ist so oft beschrieben, daß ich nicht näher darauf eingehen will.

Auf Grund meiner Beobachtungen an Bielschowsky-, Fett- und Markscheidenpräparaten bin ich nun zu der Überzeugung gekommen, daß die Wucherung der Hortegazellen nicht nur zum Zweck des Abbaus der Plaques einsetzt, sondern vielmehr zur Aufnahme der Stoffe des durch ihre Entstehung bewirkten Gewebszerfalls. Die in Plaquemassen eingebetteten Achsenzylinder werden geschädigt, ihre Markscheiden zerfallen. Über die Veränderung bzw. Zerstörung der Achsenzylinder liegen ausführliche Beschreibungen vor. Die durch den Zerfall der Markscheiden frei werdenden Markscheidenlipide werden von den Hortegazellen aufgenommen und zu Scharlachrotfett umgewandelt. Häufig findet man das Lipoid in den Hortegazellen der Plaques von einer helleren, mehr orangeroten Farbe als das eigentliche Scharlachrotfett in Ganglienzellen, Gliazellen und Gefäßwänden der Umgebung. Es handelt sich um lipoider Stoffe, deren Umwandlung in die sich rot färbenden neutralfettereichen Lipide sich noch nicht völlig vollzogen hat. Bemerken muß ich noch, daß hauptsächlich in solchen Fällen auch der Plaquekern dann eine hellorangerote Farbe annahm. Und in denselben Fällen färbte sich im Thioninpräparat der Plaquekern häufig hellbraun.

Die Plaques können also nicht nur als Fremdkörper einen Reiz ausüben, zu dem wahrscheinlich noch eine toxische Wirkung hinzukommt,

sondern auch dadurch, daß sie einen winzigen Nekroseherd bilden, in dem dann die Hortegazellen den Abtransport bzw. die Abräumung der Zerfallsstoffe besorgen. Die Schädigung der im Bereich der Plaque liegenden Achsenzylinder und ihrer Markscheiden ist bedingt durch die Einbettung in Plaquemassen, durch die es womöglich zu Ernährungsstörungen kommt, Druckerscheinungen können die Schädigung hervorgerufen, also rein mechanische Ursachen.

Über die Rolle, die die Oligodendrogliazellen in und an den Plaques spielen, ist nicht viel zu sagen. Sie zeigen regressive Veränderungen; der Kern ist dunkler imprägniert und etwas geschrumpft, das den Kern normalerweise umgebende helle Protoplasma ist ebenfalls geschrumpft und dunkler gefärbt, häufig sieht man an einer Seite eine gelblichbraune Einlagerung. Die Fortsätze sind in den Plaques in meinen Präparaten niemals imprägniert. Im Turnbullblaupräparat mit Alauncarminnachfärbung werden in den in oder an einer Plaque liegenden Oligodendrogliazellen niemals Eisenkörnchen (Gehirneisen) gefunden, auch dann nicht, wenn in demselben Gehirnabschnitt eine Oligodendrogliaeisenspeicherung stärkeren Grades besteht.

In den Randgebieten einer ausgedehnten Erweichung mit viel Eisen und Fett in Körnchenzellen, mit gemästeten Astrocyten und allen übrigen bekannten Erscheinungen der Speicherung und des Abtransportes an Gefäße hatten die die Plaques strahlenförmig umgebenden Hortegazellen reichlich Eisen gespeichert, in Abrundung begriffene Zellen enthielten gleichzeitig Fett und Eisen.

Vergleichen wir die Beobachtungen über die Beziehungen der Hortegazellen, Astrocyten und Oligodendrogliazellen zu den Plaques, die bisher bei Anwendung der elektiven Methoden gemacht wurden, mit den von mir erhobenen Befunden, so finden wir eine Übereinstimmung nur mit den von *Creutzfeldt* und *Metz* mitgeteilten.

Zusammenfassend ist zu sagen: Plaques entstehen im Gehirn alter oder vorzeitig gealterter Menschen durch Auskrystallisation bzw. Ablagerung von Stoffwechselprodukten verschiedener Zusammensetzung; außer den von *Divry* nachgewiesenen hyaloiden und amyloiden Substanzen enthält der Kern in zahlreichen Fällen Lipotide. Die Entstehung der Plaques ist unabhängig von einer Gefäßerkrankung; in sehr seltenen Fällen liegen sie unmittelbar der Gefäßwand an. Aus Ganglienzellen, Hortegazellen, Astrocyten und Oligodendrogliazellen können sich keine Plaques entwickeln.

Fädchenherde und Filzwerke sind ähnliche, aber erheblich geringere Gewebsveränderungen wie die senilen Plaques. Auch sie entstehen unabhängig von Gefäßen. Ganglien- und Gliazellen spielen bei ihrer Entstehung keine Rolle.

Literaturverzeichnis.

- Bouman, L.*, Über die Entwicklung der senilen Plaques. *Z. Neur.* **94** (1925). — *Creutzfeldt, H. G.*, und *A. Metz*, Über Gestalt und Tätigkeit der Hortega-Zellen bei pathologischen Vorgängen. *Z. Neur.* **106** (1926). — *Divry, Paul*, Etude histochimique des plaques séniles. *J. de Neur.* **27**, Nr 9 (1927). Ref. im *Zbl. Neur.* **49**, H. 12/13. — *Fischer, O.*, Die presbyoprene Demenz, deren anatomische Grundlage und klinische Abgrenzung. *Z. Neur.* **3**. — *Löwenberg, Konstantin*, Zur Histopathologie und Histogenese der senilen Plaques. *Z. Neur.* **95** (1925). — *Oseki*, *Arb. neur. Inst. Wien* **26**, H. 1 (1924). — *Simchowicz*, Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde. *Nissl und Alzheimer* **4** (1911). — *Timmer, A. P.*, Der Anteil der Mikroglia und Makroglia am Aufbau der senilen Plaques. *Z. Neur.* **98** (1925). — *Urechia, C. J.*, et *N. Elekes*, Beitrag zum Studium der senilen Plaques. *Zbl. Neur.* **42**, H. 3/4. — *Uyematsu, S.*, On the pathology of senile psychosis. The differential diagnostic significance of Redlich-Fischers miliary plaques. *J. nerv. Dis.* **57** (1923).
-