

Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa (sogenannte diffuse Sklerose)¹⁾.

Von

Dr. Paul Schilder,

Assistent der Klinik.

(Aus der psychiatrischen Klinik in Leipzig [Vorstand Geheimrat Flechsig]).

Mit 10 Textfiguren.

(Eingegangen am 2. Februar 1913.)

I.

Dem lebenswürdigen Entgegenkommen der Herren Haberfeld und Spieler verdanke ich die Möglichkeit, den von ihnen publizierten Fall von diffuser Sklerose (Fall 1 ihrer Mitteilung) einer histologischen Nachuntersuchung zu unterziehen. Über diese wird im folgenden berichtet. Die Untersuchungen schließen an meine Untersuchungen über diffuse Sklerose an.

Es hat sich in dem hier zu besprechenden Falle klinisch um ein Krankheitsbild gehandelt, das dem von Heubner gezeichneten Typus entsprach; die Gesamtdauer der tödlichen Erkrankung betrug mehr als 2 Jahre.

Aus dem makroskopischen Befunde hebe ich hervor:

Die Architektonik des Gesamthirns ist eine unveränderte. Auf das Hemisphärenmark beschränkt findet sich ein Herd, der sich stark resistent anfühlt, sich über die Schnittfläche etwas vorwölbt und ein grau durchscheinendes Aussehen hat. Der Herd betrifft, wie Horizontalschnitte zeigen, das Hemisphärenmark des Großhirns, doch sind auch beide Thalami optici derb. Der Herd reicht bis knapp an die Rinde, verschont teilweise auch die Fibræ arcuatae. Intakt sind nur die beiden Stirnhirnpole. Das gesamte übrige Hemisphärenmark ist in der beschriebenen Art verändert. Rinde, Brücke und Kleinhirn sind intakt. Die Pyramidenbahn zeigt im Gesamtbereich ihres Verlaufes Sklerosierung.

Das mir übergebene Material lag in Formol. Die histologische Untersuchung wurde nach den in der ersten Arbeit angeführten Prinzipien durchgeführt.

¹⁾ Z. T. vorgetragen in der VI. Jahresversammlung deutscher Nervenärzte. Hamburg 1912.

Die histologische Untersuchung ergab als hervorstechendste Kennzeichen des Prozesses:

Die Markscheiden sind vollkommen zerstört, die Achsenzyylinder sind relativ intakt (Fig. 1 und 2). Die Glia zeigt Zellvermehrung und es finden sich große plasmareiche Gliazellen (Fig. 3 und 4), mäßig zahlreiche Körnchenzellen und schließlich auch Gliazellen vom normalen Typus (Fig. 3 und 4), daneben besteht eine dichte Gliafaservermehrung (Fig. 3). Die Gefäße zeigen Infiltrationen (Fig. 5) der Gefäßscheiden (Lymphocyten und Körnchenzellen). Wesentliche Struktur differenzen zwischen den einzelnen Teilen des Herdes finden sich nicht, nur wechselt etwas der Zellreichtum. Im allgemeinen erwiesen sich die um das

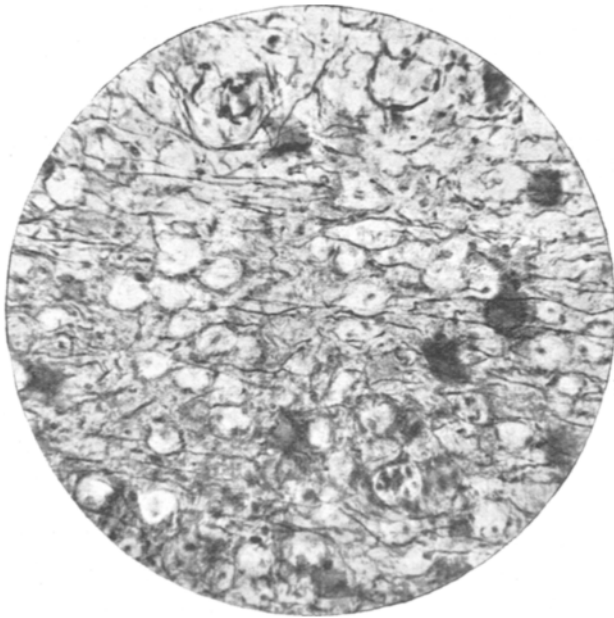


Fig. 1. Bielschowsky-Präparat aus dem Mark der vorderen Zentralwindung. Reichliche Körnchenzellen, vereinzelt große Gliazellen. Die Achsenzyylinder zeigen nur geringe Schädigungen. Vergrößerung 300 : 1.

Hinterhorn angeordneten Partien als zellärmer. Der Herd ist gegen die Umgebung unscharf abgegrenzt. Es finden sich auch am Gesamthirn Veränderungen im Sinne eines geringen Abbaues nervöser Substanz und einer Wucherung der Glia (Fig. 7 und 8).

Bezüglich der Veränderungen an den Markscheiden ist folgendes zu sagen: Innerhalb des Herdes sind Markscheiden überhaupt nicht nachzuweisen, es fehlen auch die dünnen, blaß gefärbten Fasern, die ich im ersten Falle nachweisen konnte. Die Abgrenzung des Defektes

gegen die gesunden Partien ist eine vollkommen unscharfe, an den Grenzen finden sich, am weitesten gegen den Herd zu, die verschiedenen Degenerationsformen der Markscheiden, gegen die nicht unmittelbar betroffenen Partien hin gesellen sich dann mehr oder minder intakte Fasern hinzu, schließlich folgen dann Partien, in denen nur eine gewisse Lichtung im Markscheiden-Bilde auffällt. Erst bei genauerem Untersuchen entdeckt man vereinzelte degenerierte Markscheiden.

Auch in diesem Falle konnte vermittels der Bielschowsky-Färbung nachgewiesen werden, daß Achsenzyylinder in großer Menge erhalten sind. Am besten orientieren darüber die beigegebenen Photogramme.

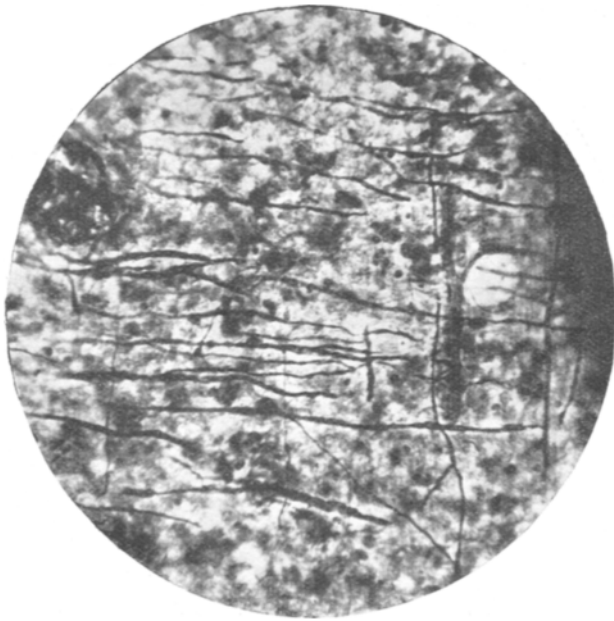


Fig. 2. Aus dem Mark des Parietallappens. Schwere Schädigungen der rarefizierten Achsenzyylinder. 300 : 1.

Fig. 1 zeigt eine jener Stellen, an denen zahlreiche intakte Achsenzyylinder nachweisbar sind, sie ziehen fast vollkommen gerade durch die Körnchenzellenreihen hindurch und erscheinen nur durch diese etwas aneinander gedrängt. Eine erheblichere Verminderung besteht nicht. Viel weitergehende Destruktionen der Achsenzyylinder zeigt die nächste Figur (2), hier ist eine grobe quantitative Verminderung ohne weiteres ersichtlich, die wenigen vorhandenen Achsenzyylinder zeigen deutliche Degenerationserscheinungen, sind gequollen und varikös. Es sei erwähnt, daß beide Abbildungen von Schnitten stammen, für welche die Anwesenheit von Markscheiden nach den von dem gleichen

Block entnommenen Spielmeyerschen Präparaten auszuschließen ist. Achsenzylinder-Bilder der ersten Art fanden sich in den Schnitten, welche aus dem Frontalmark und aus dem Mark der Zentralwindungen stammten; die der zweiten Art fanden sich in Schnitten aus dem Parietal-, Occipital und Temporalmark. Es läßt sich also sagen, daß Schädigungen der Achsenzylinder sicher vorhanden sind, daß diese aber viel geringer sind als die Schädigungen, welche die Markscheiden erleiden.

Daß eine Schädigung der Achsenzylinder stattfindet, zeigt auch die sekundäre Degeneration, welche in beiden Pyramidenbahnen nach-

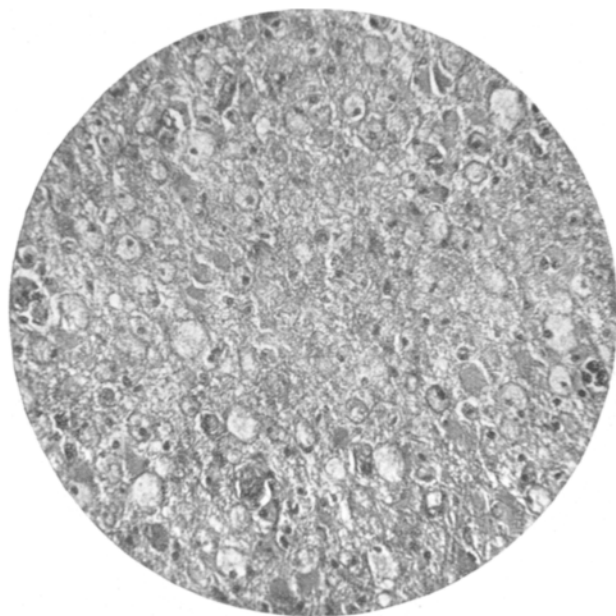


Fig. 3. Weigertsche Gliafärbung. Temporallappen. Dichter Gliafasernetz. Zahlreiche Körnchenzellen. Spärliche große Gliazellen. 300 : 1.

weisbar ist, sie betrifft beide Pyramidenseiten- und Vorderstränge in gleichem Grade, vgl. Abb. 9 und 10 (Markscheidenfärbung).

Am Stützgewebe finden sich folgende Verhältnisse: im Gesamtbereiche des Herdes sind große Gliazellen anzutreffen, deren Form eine sehr wechselnde ist (Fig. 1, 3 und 4), doch sei erwähnt, daß sie meist weniger abenteuerlich ist, als diejenige der Zellen, die ich in meinem ersten Falle angetroffen habe. Über die Häufigkeit der Gebilde informieren am besten die beigegebenen Figuren (Fig. 1, 3 und 4). Wie die Mannsche Färbung zeigt, handelt es sich um faserbildende Elemente. Das reichliche Protoplasma dieser Zellen nimmt Farbstoffe leicht an und ist mit Eosin sehr gut darstellbar. Die Kerne dieser Zellen zeigen ein gut aus-

gebildetes Chromatinnetz und gut ausgebildete Kernkörperchen. Degenerationerscheinungen an den Kernen fehlen so gut wie völlig: es liegen die saftigen Kerne proliferierender Gliazellen vor. Nur in der Hinterhauptsgegend finden sich nicht allzu selten Kerne mit etwas unregelmäßigeren Formen. Mehrkernige Zellen sind nicht selten. In dem Occipitalmark trifft man recht häufig Zellen mit 4—5 Kernen. In diesen überwiegt die Kernmasse beträchtlich über das Plasma. In der gleichen Gegend finden sich gelegentlich Zellen mit einem mächtigen Kern und schmalem Plasmasaum.

Im Sudanpräparat sind in der Mehrzahl der Fälle in den großen

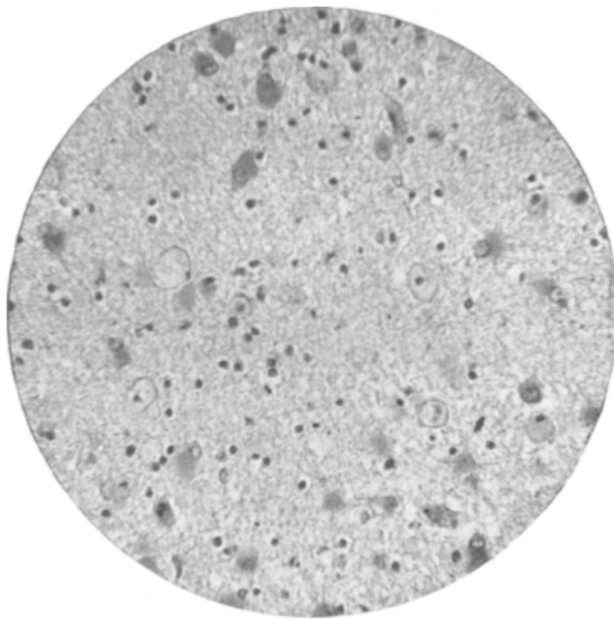


Fig. 4. Grenzgebiet des Herdes gegen das gesunde (Temporallappen). Große Gliazellen. Körnchenzellen ziemlich spärlich. (Hämalaun-Eosin.) 300 : 1.

Zellen feinste Fetttröpfchen nachweisbar. Sie sind meistens in der Peripherie der Zelle gelegen, sind feinkörnig und von gleichem Korn. Verhältnismäßig selten finden sich Übergänge der großen Zellen zu Fettkörnchenzellen, doch sind auch solche mit Sicherheit nachweisbar.

Fettkörnchenzellen sind in fast allen Teilen des Herdes reichlich anzutreffen (vergl. insbesondere Fig. 3), nur in der Hinterhauptsgegend sind sie spärlich. Ihre Genese aus kleinen Gliazellen ist leicht zu verfolgen, vergl. über diese Dinge auch die Arbeit von Jakob. Im Ciaccio-Präparate färben sich ihre Fettsubstanzen zum großen Teil positiv, im Nilblausulfatpräparate nehmen sie einen leicht rötlichen

Farbenton an, in Präparaten nach Smith-Dietrich und Fischler waren sichere Färbungsergebnisse nicht zu erzielen.

Über die Häufigkeit der kleinen Gliazellen vom normalen Typus orientieren die Abbildungen (Fig. 3). Fig. 4 zeigt das Grenzgebiet des Herdes gegen das Gesunde hin. Es finden sich die gleichen Veränderungen des Stützgerüsts, jedoch in leichterem Grade.

Das histologische Gesamtbild wird durch die mächtige Gliafaserwucherung beherrscht, welche in allen Teilen des Herdes nachzuweisen ist. Es handelt sich um einen dichten Filz feiner Gliafasern

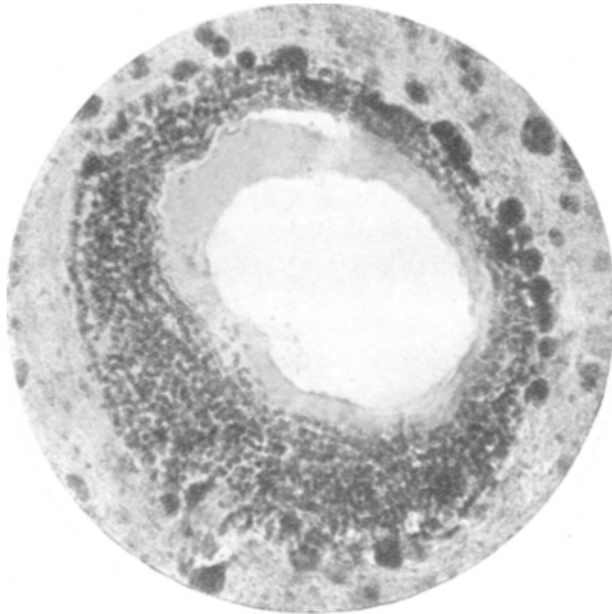


Fig. 5. Sudanfärbung. Infiltriertes Gefäß; in der Peripherie der adventitiellen Scheide Körnchenzellen, in den zentraleren Schichten Lymphocyten. (Temporallappen.) 300 : 1.

(vergl. die Abbildung), der am klarsten an Weigert-Präparaten hervortritt (Fig. 3).

Die Gefäße zeigen ausnahmslos beträchtliche Infiltrationen der Gefäßscheiden (Fig. 5). In den Infiltraten überwiegen in beträchtlichem Maße Lymphocyten, und zwar handelt es sich fast ausnahmslos um Formen mit spärlichem Plasma und geringer Kerngröße. Plasmazellen, Polyblasten fanden sich nicht. Neben den Lymphocyten fanden sich in wechselnder Menge Fettkörnchenzellen, diese zeigten insofern eine charakteristische Anordnung, als sie in den Gefäßscheiden fast ausnahmslos mehr peripher gelegen waren, als die Lymphocyten. Ein Bild dieser Art zeigt die Abbildung. Die Infiltrate liegen in den adventitiellen Ge-

fäßräumen, außerhalb derselben finden sie sich nicht. In den Gefäßen selbst war gelegentlich Fetteinlagerung in den Intimazellen nachweisbar. Die Anordnung der Körnchenzellen in der Umgebung der Gefäße ist insofern charakteristisch, als sich meist Bilder zeigen, die einen Abfluß der Körnchenzellen gegen die Gefäße zu deutlich erkennen lassen: Fettkörnchenzellreihen laufen in Spiralen gegen das Gefäß hin zusammen. Nicht selten sind auch in der Umgebung des eigentlichen Herdes die Gefäße infiltriert.

Sehr charakteristisch sind die Störungen der Lymphzirkulation. In der Umgebung zahlreicher Gefäße findet sich Lymphstauung;

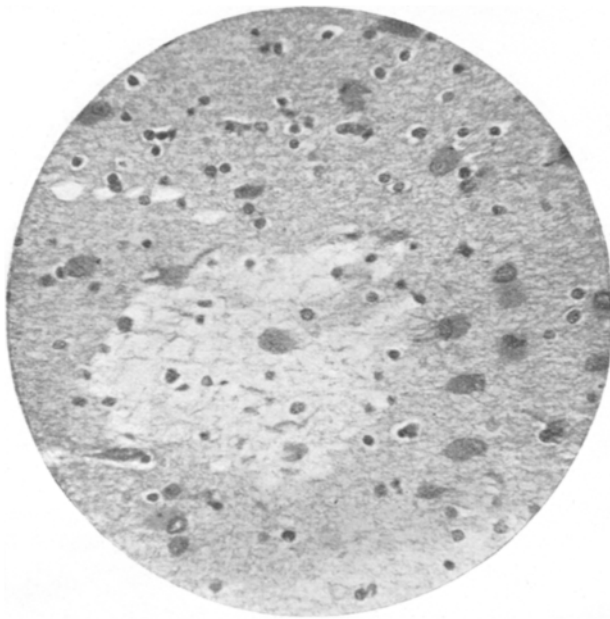


Fig. 6. Borstscher Lichtungsbezirk in der nächsten Umgebung des Herdes. (Temporallappen.)
Hämalaun-Eosin. 300 : 1.

diese ist daran kenntlich, daß die Gliamaschen gelockert und geweitet sind, auch das Markscheiden- und das Bielschowsky-Präparat läßt Auseinanderdrängung durch Lymphe erkennen. Anhaltspunkte dafür, daß außerhalb der bindegewebigen Gefäßscheiden präformierte Räume vorlägen, finden sich nicht, hier gegen gewann ich oft den Eindruck, daß durch Neubildung von Gefäßbindegewebe ektodermale Elemente (Körnchenzellen) in die Gefäßscheiden einbezogen würden (vergl. Jakob). Die Lymphstauung beschränkt sich nicht bloß auf die nächste Umgebung der Gefäße, sondern es fanden sich im unmittelbaren Anschluß an die

Stauungserscheinungen in der Umgebung der Gefäße: Borstsche Lichtungsbezirke (vgl. die Abbildung 6). Da ich der Beschreibung von Anton und Wohlwill nichts Wesentliches hinzuzufügen habe, verweise ich bezüglich der Details auf die Arbeit der genannten Autoren. Die Schädigung der Markscheiden überwiegt auch nach meinen Präparaten, wenn auch in nur geringem Grade, die der Achsenzylinder. Der Defekt ist im ganzen wohl nicht so groß, als es bei flüchtiger Betrachtung den Anschein hat, die quantitative Verminderung ist zum Teil auch auf Auseinanderdrängung zu beziehen. Diese Lichtungsbezirke finden sich

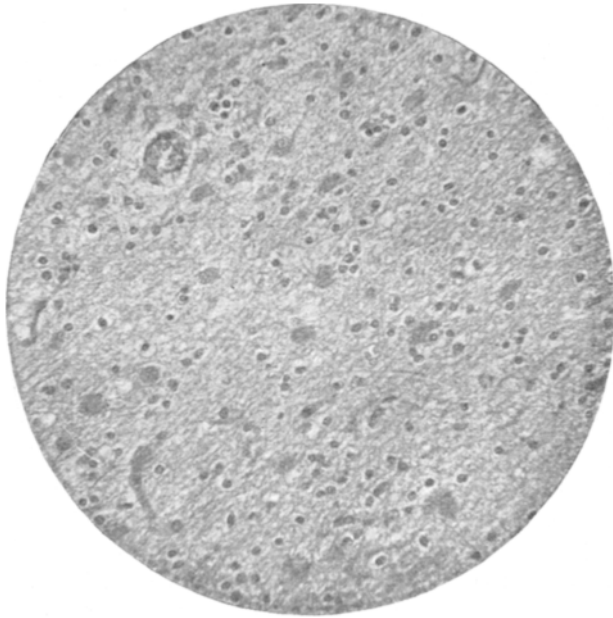


Fig. 7. Aus dem Stirnpol. Zahlreiche große Gliazellen. Kernvermehrung. (Mallory-Übersichtsfärbung.) 300 : 1.

fast ausschließlich in der nächsten Nähe des Herdes, in sonst noch markscheidenhaltigem Gebiet. In Gegenden, welche weit entfernt vom Herde sind, finden sie sich nicht. Insbesondere sei hervorgehoben, daß sie sich nicht in der Rinde finden.

Wie in der makroskopischen Beschreibung erwähnt, erreicht der Herd nirgends die Rinde, wohl aber sind die Basalganglien zum Teil in den Prozeß einbezogen, histologische Besonderheiten sind hier nicht nachweisbar, wenn man davon absieht, daß die Ganglienzellen vielfach Atrophie und Schrumpfungserscheinungen zeigen (die feineren Details ließen sich an dem im Formol gehärteten Material nicht feststellen).

Ich komme nun zu den Veränderungen am übrigen Gehirn. Wie erwähnt, grenzt sich der Herd nur unscharf gegen seine Umgebung ab, man kann in der näheren Umgebung des Herdes fast sämtliche hier beschriebenen Erscheinungen in quantitativ geringerem Maße nachweisen: Große plasmastarke Gliazellen, Fettkörnchenzellen, Gliafaserwucherungen, Gefäßinfiltrationen und Markscheidenzerfall (vergl. auch Fig. 4). Werden die untersten Schichten der Rinde erreicht, so sind größere Veränderungen nicht nachweisbar, nur finden sich vereinzelte große Gliazellen.

Aber auch in denjenigen Partien des Hemisphärenmarks,

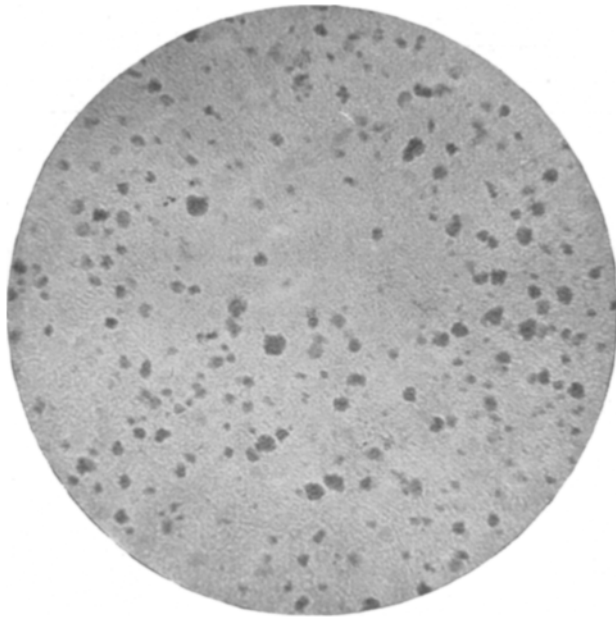


Fig. 8. Unregelmäßig gebaute, den corpora amylacea nahestehende Konkremente. Innere Kapsel. Färbung mit polychromem Metylenblau. 300 : 1.

die vom eigentlichen Herd sehr weit entfernt sind, trifft man schwere Allgemeinveränderungen, über die am besten die beigegebenen Abbildungen orientieren (Fig. 7, 8). Man sieht vor allem zahlreiche mächtige Spinnenzellen; auch sonst ist der Reichtum des Gewebes an Gliakernen ein beträchtlicher. Vereinzelt finden sich Fettkörnchenzellen und Degenerationen an den Markscheiden. Man hat den Eindruck einer auffallend starken Durchfeuchtung des Gewebes. Das Gesamtgewebe erscheint etwas gelockert. In den Gefäßscheiden finden sich vereinzelte Fettkörnchenzellen, auch einzelne Intimazellen sind verfettet.

Eine besondere Besprechung verdienen Gebilde, welche den Corpora amylacea nahestehen. Es handelt sich um kleine kugelige Gebilde (vergl. die Abbildung 8), die sich im Hämatoxylinpräparat auffallend schwach färben, so daß sie in diesem nur mit Mühe wahrnehmbar sind. Deutliche Bilder erhält man bei Färbung mit polychromem Methylenblau (Fig. 8). Sie färben sich ausgesprochen metachromatisch. In diesen Präparaten ist auch ihre Struktur deutlich erkennbar. Es handelt sich nicht um homogene Gebilde, sondern sie setzen sich aus kleinsten Klümpchen und Spießen zusammen. Eine konzentrische Schichtung ist nicht vorhanden. Die Größe ist eine etwas wechselnde, wie die beigegebene Figur 8 zeigt. Irgendwelche morphologischen Beziehungen zu Gliazellen bestehen nicht, sie liegen frei im Gewebe. Die Kalkreaktionen (Methode von Kossa) sind negativ, bei Färbung mit Gentianaviolett und Differenzierung in Essigsäure tritt leichte Metachromasie ein, Jodreaktion und Jodschwefelsäurereaktion sind ebenso negativ,

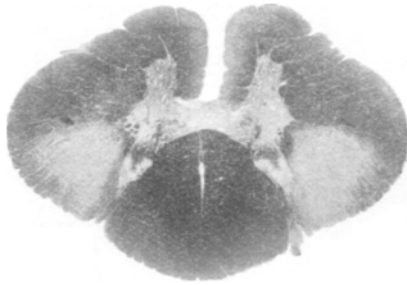


Fig. 9. Rückenmarksquerschnitt 5 : 1. Pyramidenbahndegeneration. Spielmeyersche Färbung.

wie die Berlinerblaureaktion. Am reichlichsten fanden sich diese Gebilde in etwas größerer Nähe des Herdes und im Bereich der inneren Kapsel; dieser Gegend ist auch die Abbildung entnommen.

An der Rinde sind im allgemeinen die Veränderungen sehr geringfügig, in den mir vorliegenden Präparaten war eine Störung des Schichtenbaues nirgends nachweisbar. Material zur Untersuchung der motorischen Region stand mir nicht zur Verfügung. Bei Untersuchung der Temporalgegend hatte ich den Eindruck, daß in den meisten Schichten eine leichte Reduzierung der Zellzahl vorliege, doch habe ich ausgehnteres Kontrollmaterial nicht durchgesehen. Jedenfalls fanden sich nirgends Veränderungen, welche mit denen des Herdes identifiziert werden konnten. Das Markscheidenbild erwies sich als im wesentlichen normal.

In den Meningen waren vielfach Körnchenzellen, in geringerer Menge lymphocytäre Elemente nachweisbar, die Gefäßscheiden wiesen entsprechende Infiltrationen auf.

Ich habe schon oben erwähnt, daß sekundäre Degeneration besteht (Fig. 9 und 10). Es ist in der Verteilung eine typische Pyramiden-degeneration. Sie ist aber insofern charakterisiert, als, wie die Abbildung 10 zeigt, sich allenthalben in dem Degenerationsfeld erhaltene Markscheiden zeigen. Bielschowsky- und Markscheidenpräparate vom gleichen Block zeigen mit Bestimmtheit, daß im charakteristischen Gegensatz zum Herd Markscheiden und Achsenzylinder in quantitativ entsprechender Weise nachzuweisen sind. Sehr gut sieht man das an

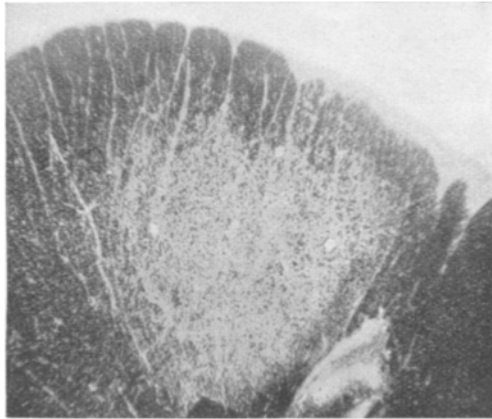


Fig. 10. Pyramidenbahndegenerationsfeld mit zahlreichen erhaltenen Markscheiden.
Spielmeyer. 80 : 1.

Präparaten nach der Mann-Alzheimerschen Methode. Dort, wo Ausfälle des nervösen Parenchyms vorhanden sind, hat eine kräftige Gliafaserwucherung eingesetzt, es finden sich zahlreiche Spinnenzellen; in den Gefäßscheiden sind vereinzelt Fettkörnchenzellen nachweisbar. Hierin unterscheidet sich das Bild in nichts von dem, das man sonst bei sekundärer Degeneration zu sehen gewohnt ist.

Es sei noch erwähnt, daß herdförmige Veränderungen am übrigen Gehirn bei sorgfältigster Untersuchung nicht angetroffen wurden.

II.

Soweit die Befunde. Es ist nun vor allem von Interesse, den Befund des akuten Falles meiner ersten Mitteilung (Gesamtdauer der Erkrankung $4\frac{1}{2}$ Monate) dem des chronischen (subakuten) gegenüberzustellen.

Daß im chronischen Fall die basalen Ganglien mit betroffen waren, ist wohl von vornherein nicht auf die Chronizität des Prozesses zurückzuführen. In dem akuten Falle kommt es zu Einschmelzungen (Cystenbildung) im Gewebe, die im chronischen völlig fehlt. Weitere Differenzen

im makroskopischen Befund fanden sich insofern, als die Konsistenz in dem chronischen Falle eine beträchtliche ist.

Im histologischen Bild ist dem akuten und dem chronischen Fall der Markscheidenschwund gemeinsam; dieser ist jedoch in dem chronischen Fall weiter vorgeschritten. Während in dem akuten Fall vereinzelt Bündel schmaler, blasser Markscheiden nachweisbar waren, fehlten diese im chronischen Fall.

Viel deutlicher ist die Differenz im Bielschowsky-Bild, in dem chronischen Fall sind die Achsenzyylinder in viel schwererem Grade geschädigt, als in dem akuten.

Die Gliafaservermehrung des chronischen Falles ist eine viel beträchtlichere als die des akuten, beim Durchmustern meiner Präparate fällt mir auch auf, daß die einzelne Gliafaser in dem akuten Fall beträchtlich dicker ist als in dem chronischen. Der Zellreichtum ist in dem akuten Falle ein größerer als in dem chronischen. Die plasmareichen Gliazellen, die in beiden Fällen nachweisbar sind, zeigen in dem akuten Falle Kerndegenerationen, die dem chronischen fehlen.

Während die Gefäße des akuten Falles fast ausschließlich Gefäßscheideninfiltrationen mit Körnchenzellen zeigen, treten in dem chronischen Falle lymphocytäre Elemente stärker in den Vordergrund.

In dem chronischen Falle sind Störungen der Lymphzirkulationen (Borstsche Lichtungsbezirke und perivaskuläre Stauung) nachweisbar. In dem akuten Falle keine sicheren Zeichen der Lymphstauung.

Wir haben uns zunächst die Frage vorzulegen: sind das wirklich Fälle der gleichen Erkrankung? Ich glaube nicht, daß daran gezweifelt werden kann, die Fälle stimmen in zu vielen wesentlichen Punkten überein. Es erscheint nun erforderlich zu entscheiden, ob man sich die Sache so vorzustellen hat, daß sich der chronische Fall aus einem akuten entwickelt. Ich halte das nicht für wahrscheinlich, und zwar aus folgendem Grunde: Wären es zwei gleiche Prozesse, so müßte man wenigstens in den Randpartien des chronischen Falles (der sich klinisch als unaufhaltsam progredient erwies) Bilder finden, welche denen des akuten Falles entsprechen. Das ist nicht der Fall, nirgends finden sich die schweren degenerativen Erscheinungen am Kern der Gliazellen, nirgends die Einschmelzungsvorgänge, nirgends der Abbau großer Gliaelemente durch kleine. Das hypothetische Virus muß also von vornherein in dem chronischen Fall weniger destruktiv wirken. Man könnte einwenden, daß vielleicht die erste Wirkung im chronischen Falle ähnlich gewesen sei, wie im akuten; dagegen spricht aber meines Erachtens der klinische Verlauf, der langsame aber stetige Progredienz zeigt. Ich glaube zu der Annahme berechtigt zu sein, daß in beiden Fällen, Noxen von verschiedener Wirkungskraft vorliegen. Es ist vom besonderen Interesse, daß sich unser akuter zu dem chronischen Fall sehr ähnlich verhält wie die

akuten Fälle der multiplen Sklerose zu der chronischen (resp. subakuten) multiplen Sklerose. Ich verweise auf die Abhandlung von Anton und Wohlwill. Die genannten Autoren kommen zu dem Resultat, daß nicht nur die Raschheit des Aufschießens der Herde dafür maßgebend sei, ob ein akuter oder chronischer Fall von multipler Sklerose zustande komme. Ob eine akute oder chronische Encephalitis periaxialis zustande kommt, ist nach meiner Meinung gleichfalls von der toxischen Kraft des hypothetischen Virus abhängig. Es ist wohl nicht notwendig, verschiedene Virusarten für den akuten und chronischen Fall zu supponieren. Die Tatsache, daß die Krankheitsgruppe der Encephalitis periaxialis diffusa ähnliche Differenzen akuter und subakuter (chronischer) Formen aufweist wie die multiple Sklerose, scheint mir bei der nahen Verwandtschaft beider Erkrankungsgruppen ein gewichtiges Argument für die nosologische Einheitlichkeit der akuten und chronischen Sklerosen zu sein, die in letzter Zeit von Anton und Wohlwill angezweifelt wurde. Jakob sucht die histologischen Differenzen der akuten und chronischen Fälle der multiplen Sklerose durch die Annahme zu erklären, es lägen nur zeitliche Differenzen vor. Er gibt an ähnliche Differenzen in den verschiedenen Stadien der sekundären Degeneration wahrgenommen zu haben. Prüfen wir unsere Fälle nach diesem Gesichtspunkt, so sind in meinem akuten Falle bereits fast alle Körnchenzellen Körnchenzellen γ im Sinne Jakobs. Die Degenerationserscheinungen und Resorptionserscheinungen an den großen Gliazellen dieses Falles können nicht mit dem Zerfall der Körnchenzellen β Jakobs in Parallele gestellt werden, denn sie treffen Elemente, die am Abbau gar nicht wesentlich beteiligt sind. Ich habe in meiner ersten Beschreibung hervorgehoben, daß die Kerndegeneration und der Abbau durch kleine Gliaelemente nicht dem Reichtum an lipoiden Substanzen parallel geht. Vielmehr ist die Kerndegeneration im ersten Falle Ausdruck der direkten toxischen Schädigung der Gliazelle. Auch die Höhlenbildung des akuten Falles bliebe durch diese Annahme unerklärt. Selbstverständlich beziehen sich diese Ausführungen zunächst nur auf die Encephalitis diffusa.

Ich habe bereits in meiner ersten Mitteilung die Beziehungen der Encephalitis periaxialis diffusa zur Encephalo-myelitis periaxialis scleroticans (multiple Sklerose) gestreift und habe die Frage erörtert, ob es sich nicht um zwei Formen der gleichen Erkrankung handle. Inzwischen ist von Lüttge ein Fall von akuter multipler Sklerose publiziert worden, der Höhlenbildung zeigte, wie ich sie in meinem ersten Falle beobachtet habe: ein neuer Beweis für die enge Verwandtschaft beider Erkrankungen. Ich habe nun die Literatur über die multiple Sklerose des Kindesalters nochmals durchgesehen und habe mir die Frage vorgelegt, ob es auch Fälle von multipler Sklerose im Kindes-

alter gibt, welche dem gewöhnlichen Bild dieser Erkrankung entsprechen. Die Zahl der obduzierten Fälle ist eine recht geringe und aus dieser geringen Zahl scheiden die Fälle von Rossolimo und Schupfer aus. Für den ersten Fall halte ich die Zugehörigkeit zu der von mir abgegrenzten Gruppe für erwiesen. Bei dem Falle Schupfers ist diese Möglichkeit jedenfalls zu berücksichtigen. Soweit die histologische Untersuchung ein Urteil überhaupt gestattet, ist er, falls die „Entscheidung zwischen der multiplen und „diffusen Sklerose“ getroffen werden soll, jedenfalls der diffusen zuzuzählen. Es bleiben dann nur die Fälle von Schlesinger und Henschen übrig. In beiden Fällen handelt es sich um multiple Herde, die in ihrem Typus denen der multiplen Sklerose entsprechen. Die histologische Untersuchung ist in beiden Fällen so weit geführt, daß eine einigermaßen sichere Beurteilung möglich ist. Hingegen scheint mir der Fall, den Nobel vor kurzem publiziert hat, mit der multiplen Sklerose überhaupt nichts zu tun zu haben, soweit es überhaupt möglich ist, sich auf Grund des Mitgeteilten ein Urteil zu bilden. Immerhin scheint mir erwiesen zu sein, daß es auch eine „multiple“ Sklerose des Kindesalters gibt¹⁾. Fasse ich nochmals zusammen, weshalb die Fälle unserer Gruppe eine gewisse Sonderstellung beanspruchen können, so ergibt sich: 1. der klinische Verlauf ist im allgemeinen viel stetiger progredient als bei der multiplen Sklerose (nur im Falle Rossolimos wird von einer Remission gesprochen); 2. es findet sich anatomisch stets ein Herd von sehr großer Ausdehnung, welcher im Hemisphärenmark etabliert ist und die Rinde im wesentlichen verschont, nur ausnahmsweise findet sich daneben ein zweiter Herd (Rossolimo, Beneke); 3. im Gegensatz zu der Seltenheit, mit der bei multipler Sklerose von kompakteren sekundären Degenerationen die Rede ist, sind solche in allen bisher bekannten Fällen der Encephalitis periaxialis diffusa anzutreffen.

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß jüngst von Redlich ein Fall demonstriert wurde, der wohl als diffuse Encephalitis beim Erwachsenen aufgefaßt werden muß.

Ich gebe das kurze Referat in extenso wieder:

41jährige Frau. Erste Erscheinung Vergeßlichkeit; dann in rascher Folge Entwicklung des Symptomenbildes eines Hirntumors: Kopfschmerz, Benommenheit, linksseitige Hemiparese, Hemianästhesie und Hemianopsie, Stauungspapille, rechtsseitige Abducensparese. Unter Jodmedikation nahezu vollständiger Rückgang der Erscheinungen für $\frac{3}{4}$ Jahre, dann wieder Kopfschmerz, Stauungspapille. Rasche Entwicklung einer malignen Struma, der die Kranke erlag.

Bei der Obduktion fand sich ein großer Herd im Mark des rechten Scheitel und Hinterhauptlappens, der die Rinde respektierte. Mikroskopisch erwies sich derselbe als vorwiegend gliomatös mit großen Gliazellen und reicher Gliafaserbildung.

¹⁾ Eine kritische Zusammenstellung der Literatur über kindliche multiple Sklerose ist nicht beabsichtigt, weitere Literatur bei Marburg und Wolf.

Daneben fanden sich ungemein zahlreiche kleinste Erweichungsherde, meist von gliomatösem Gewebe eingescheldet und von Abräumzellen ausgefüllt. An vielen Orten fanden sich auch lymphocytäre Infiltrate um Gefäße und im Gewebe, stellenweise auch außerhalb des großen Herdes. Nach einer Diskussionsbemerkung fehlten Verdrängungserscheinungen.

Ich möchte diesen Fall aus den gleichen Gründen, aus denen ich in meinem akuten Fall zu der Ablehnung der Diagnose Gliom kam, nicht als Gliom deuten.

Für die Zugehörigkeit zur Encephalitis diffusa spricht meines Erachtens:

1. Es ist ein großer Herd vorhanden, der die Rinde respektiert und sich auf das Hemisphärenmark beschränkt.
2. Fehlen von Verdrängungserscheinungen.
3. Die Cystenbildung entspricht vollkommen der meines akuten Falles.

Die Beschreibung der Gliaverhältnisse widerspricht jedenfalls dieser Annahme nicht. Es stehen allerdings Angaben über das nervöse Parenchym noch aus. Soweit eine Identifizierung der Krankheitsprozesse ohne solche überhaupt möglich ist, muß sie hier vorgenommen werden.

Die Besonderheiten des Falles wären dann folgende:

1. Es handelt sich um einen einseitigen Herd.
2. Es finden sich entzündliche Infiltrate auch im Gewebe und auch außerhalb des Herdes.
3. Im klinischen Verlaufe ist eine sehr ausgeprägte Remission nachweisbar.
4. Handelt es sich um ein erwachsenes Individuum.

Es erhellt, daß es von Wichtigkeit wäre, die Frage entgültig zu entscheiden, ob dieser Fall der Encephalitis periaxialis diffusa zugehört. Die Stauungspapille spricht durchaus nicht gegen diese Diagnose, da ich eine solche in meinem akuten Falle gleichfalls beobachtet habe.

Die Untersuchung des akuten Falles führte zu der Annahme, daß ein entzündlicher Prozeß vorliege. Für die akuten Formen der multiplen Sklerose ist ja diese Auffassung ziemlich unbestritten. In letzter Zeit hat Jakob Plasmazellen in Fällen von multipler Sklerose sogar frei im Gewebe gefunden. In meinem akuten Falle waren die Gefäßscheiden fast ausschließlich mit Körnchenzellen vollgestopft, Lymphocyten waren nur ausnahmsweise anzutreffen, es waren aber sichere Zeichen einer selbständigen Schädigung des ektodermalem Stützgerüsts nachweisbar: Kerndegeneration der großen Gliazellen und wie ich jetzt hinzufügen möchte, Quellung der Gliafasern. Bedenkt man, daß in dem vorhin erwähnten Fall Lüttges von multipler Sklerose mit Höhlenbildung, der auch in histologischen Details meinem ersten Falle entspricht,

sichere Zeichen der Entzündung vorhanden waren, bedenkt man ferner, daß die Gefäßscheiden des chronischen Falles reichlich Lymphocyten enthalten, so kommt man zu der von Schmauß vertretenen Anschauung, daß reichliche Körnchenzelleninfiltrate im Zentralnervensystem die gleiche Bedeutung haben können, wie Rundzelleninfiltrate. Ist das Angebot lipoider Substanzen sehr reichlich, so erfolgt rasche Umwandlung der emigrierenden Zellen in Körnchenzellen. Die Annahme, daß in dem jetzt untersuchten chronischen Fall, die Fettkörnchenzellen ihre lipoiden Substanzen abgegeben hätten, und daß es sich in den Rundzelleninfiltraten um reduzierte Körnchenzellen handele, ist mir nicht sehr wahrscheinlich. Man wird sich bei der Beurteilung von Krankheitsprozessen im Zentralnervensystem die eigenartige Rolle des ectodermalen Stützgerüsts einerseits, die besondere Bedeutung der Körnchenzellen andererseits, stets vor Augen halten müssen. Ich kann mich also mit der Annahme Hubers, daß die sogenannten degenerativen Encephalitiden Prozesse seien, die man von der Encephalitis abgrenzen müsse, nicht ohne weiteres einverstanden erklären.

In dem chronischen Falle fanden sich zunächst perivasculäre Lymphstauungen. Es ist bemerkenswert, daß gerade hier nirgends ein präformierter Hohlraum in Erscheinung tritt. Vielmehr werden die Gliafasern in der Umgebung der Gefäße auseinandergedrängt. Es scheinen mir die Bilder, die man hier zu sehen bekommt, sehr gegen die Annahme präformierter, perivasculärer Räume zu sprechen¹⁾.

Außerdem fanden sich die Borstischen Lichtungsbezirke. Sie waren nur in der nächsten Umgebung des großen Herdes anzutreffen. Anton und Wohlwill haben sich dahin ausgesprochen, daß diese bei der multiplen Sklerose nicht als die ersten Stadien der Herdbildung anzusprechen seien. Auch für meinen Fall entbehrt diese Annahme der Begründung. Auch mir erscheint am wahrscheinlichsten, daß sie „der kombinierten Wirkung von Lymphstauung und spezifischem Virus ihre Entstehung verdanken“. Es nötigt uns also auch die Untersuchung des chronischen Falles nicht, von der bereits ausgesprochenen Anschauung abzugehen, es handele sich um ein auf dem Blutweg verbreitetes Toxin. Auch für einen Transport des Toxins durch den Ventrikelliquor fehlen die Anhaltspunkte, denn häufig sind gerade die in der Umgebung des Ventrikels liegenden Faserzüge intakt. Auch wäre bei einer solchen Annahme eine Verbreitung des Herdes, wie ich sie auf Tafel 1, Figur 1, meiner ersten Mitteilung abgebildet habe, nicht erklärlich.

Es seien noch einige Details kurz berücksichtigt. Bei dem jetzt

¹⁾ Morphologische Hinweise auf eine Verklebung der Lymphscheiden habe ich niemals angetroffen.

untersuchten Falle haben sich auch in jenen Teilen des Hemisphärenmarks, die nicht unmittelbar betroffen schienen, schwerere Veränderungen gezeigt. Es ist auffallend, daß diese auf das Großhirnhemisphärenmark beschränkt sind. Mit Rücksicht darauf, daß auch der Prozeß selbst im wesentlichen im Hemisphärenmark angreift, glaube ich in diesen Veränderungen eine Toxinwirkung sehen zu sollen und verweise hier wieder darauf, daß das Mark eine andere Gefäßversorgung hat, als die Rinde. Anton und Wohlwill haben in einem Falle akuter multipler Sklerose auch in den nicht unmittelbar betroffenen Partien des Großhirnmarks Monstregliazellenbildung beobachtet. Mit der diffusen Schädigung des Gesamthirns hängt auch das Auftreten der Gebilde zusammen, welche den Corpora amylacea nahestehen. Sie unterscheiden von den gewöhnlichen Formen dieser jedoch dadurch, daß sie nicht in konzentrischen Ringen aufgebaut sind, sondern sich aus kleinen Klümpchen von wechselnder Form zusammensetzen. Es ist mir nicht bekannt, ob diese Varietät der Corpora amylacea bereits beschrieben ist. Die Gebilde meines Falles müssen jedenfalls als Niederschläge der Gewebsflüssigkeit aufgefaßt werden, eine Auffassung, welche von Alzheimer auch für die übrigen Formen der Corpora amylacea vertreten wird.

Auf besondere Schwierigkeiten dürfte in diesen chronischen Fällen die Abgrenzung gegen Gliom trotz der unscharfen Grenzen nicht stoßen. Von makroskopischen Merkmalen wird der Mangel an Verdrängungs-Erscheinungen bei der großen Ausdehnung des Herdes, von mikroskopischen der dichte regelmäßige Gliafaserfilz und die beträchtliche Anzahl der intakten Achsencylinder herangezogen werden können.

Es hat also diese Untersuchung die Ergebnisse der ersten Mitteilung in den wesentlichen Punkten bestätigt und hat auch eine Reihe neuer Resultate gebracht. Ich fasse zusammen:

1. Die akuten Formen der Encephalitis periaxialis diffusa verhalten sich zu den chronischen (subakuten) ähnlich wie die akuten multiplen Sklerosen zu den chronischen.

2. Die akuten und chronischen Formen unserer Erkrankung sind durch Noxen verschiedener Wirkungskraft verursacht.

3. Der Prozeß ist ein entzündlicher. Das Toxin wird wahrscheinlich auf dem Blutweg verbreitet. Es können sich sekundäre Erscheinungen von Lymphstauung einstellen.

4. Es können bei der beschriebenen Erkrankung unter dem Einfluß des Toxins auch außerhalb des Herdes im Großhirnhemisphärenmark Schädigungen des Parenchyms und Wucherungen der Glia eintreten.

Literaturverzeichnis¹⁾.

1. Anton u. Wohlwill, Multiple nicht eitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **12**, H. 1—3. 1913.
2. Henschen, Akute disseminierte Rückenmarkssklerose mit Neuritis nach Diphtherie bei einem Kinde. Neurol. Zentralbl. 1899.
3. Huber, Über die degenerative Form der akuten Encephalitis usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **9**, 105. 1912.
4. Jakob, Über die feinere Histologie der sekundären Faserdegeneration usw. Nissl-Alzheimer Arb. **5**, 1. 1912.
5. — Demonstration. VI. Jahresvers. der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1912.
6. Lüttge, Demonstration. VI. Jahresvers. d. Gesellschaft Deutscher Nervenärzte 1912.
7. Nobel, Zur Kenntnis der Sklerosen im frühen Kindesalter. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **13**. 1912.
8. Redlich, Demonstration des Wiener Vereins f. Psych. Wiener klin. Wochenschrift N. 3. 1913.
9. Schlesinger, Zur Frage der akuten multiplen Sklerose und der Encephalitis disseminata im Kindesalter. Arb. aus d. neurol. Institut in Wien **17**, 410. 1909.
10. Schmaus, Die Anwendung der Entzündungsbegriffes auf die Myelitis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde **26**, 391. 1904.
11. Wolf, Die multiple Sklerose im Kindesalter. J. D. Bonn 1912.

¹⁾ Die in der ersten Mitteilung: Zur Kenntnis der sog. diffusen Sklerose Zeitschr. f. d. gesamte Neurol. u. Psych. **10**, 1. 1912 angeführten Arbeiten sind nicht mehr erwähnt. Einige störende Druckfehler dieser Arbeit seien hier verbessert.

Es ist zu lesen S. 31 Zeile 3 v. o. statt plasmareich — plasmaarm,
 S. 39 Zeile 18 v. u. statt auch — noch,
 S. 49 Zeile 12 v. o. statt . . hirn — horn.
 S. 54 Zeile 15 v. u. statt cortical — subcortical.

An den Literaturangaben ist zu ändern: Nr. 4 hinzuzufügen Arch. f. Psych. **32**; zu Nr. 13 statt 1896 1899; zu Nr. 14 statt 1909 1903; zu Nr. 23, statt S. 185. B. 185; zu Nr. 39 statt **3**, **13** zu Nr. 51 statt **147 114**; zu Nr. 58 statt **60 9**.

In der Tafelerklärung S. 59, 60 ist zu lesen statt Fig. 8, 9, Fig. 15, 16, Fig. 17, 18, jedesmal Fig. 1 u. 2.