

Histologisches zur Frage der diffusen Hirnsklerose.

Von
Karl Neubürger.

(Aus der deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Juli 1921.)

Heubner hat als diffuse Hirnsklerose eine sehr seltene cerebrale Erkrankung des Kindesalters beschrieben, die mit spastischen Lähmungen der Unterextremitäten beginnt und gleichmäßig fortschreitend nach und nach die gesamte Motilität und alle höheren psychischen Funktionen vernichtet, bis die völlig verblödeten Kranken nach 1—1½ jähriger Dauer des Leidens sterben. Anatomisch schien die Erkrankung eine Art entzündlicher Affektion darzustellen, die namentlich die tiefen Markmassen des Großhirns in weiter Ausdehnung befällt und zum Schwund der Markfasern und hochgradiger Verhärtung der weißen Substanz führt. Eingehende histologische Untersuchungen der Heubnerschen Fälle fehlen leider. Und auch die von anderen Autoren in den beiden letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts veröffentlichten Fälle leiden unter dem gleichen Mangel, entsprechend der damals noch unvollkommenen Technik.

Weiterhin wurde die Bezeichnung „diffuse Hirnsklerose“ indessen für anatomisch recht unterschiedliche Prozesse, vorzugsweise des Großhirnmarks, von den Autoren gebraucht; und es ist ja auch begreiflich, daß mit dem wenig präjudizierenden Namen histologische Veränderungen verschiedenster Pathogenese sich bezeichnen lassen. Schließlich könnte man jede Verödung und gliöse Vernarbung ausgedehnter Abschnitte der weißen Substanz so nennen; derartige Gewebsveränderungen werden wir aber z. B. einmal bei einem diffusen Gliom, ein andermal etwa bei einem sehr ausgedehnten encephalitischen Herd finden. Selbst Befunde, wie man sie oft bei cerebraler Kinderlähmung hat, nämlich Atrophie und Verhärtung ausgedehnter Rinden- und Markbezirke durch Narbenglia werden von manchen als diffuse Sklerose, meist freilich als lobäre Sklerose bezeichnet.

Es ist das Verdienst Schilders, in eingehenden eigenen Untersuchungen und kritischer Betrachtung einiger älterer Fälle viel zur

Umgrenzung des Krankheitsbildes der diffusen Hirnsklerose beigetragen zu haben. Er gab einer von ihm herausgearbeiteten und enger umgrenzten besonderen Krankheitsform des jugendlichen Alters die Bezeichnung: *Encephalitis periaxialis diffusa*. Ihr klinisches Bild ist ein sehr wechselndes. Es kann den Eindruck eines Hirntumors, einer multiplen Sklerose oder der Heubnerschen Erkrankung hervorrufen. Ätiologisch ist die Erkrankung ungeklärt. Makroskopisch-anatomisch findet sich ein ausgedehnter scharf begrenzter auf das Hemisphärenmark beschränkter Herd, der die Gesamtkonfiguration des Hirns intakt läßt; histologisch findet sich in ihm Markscheidenausfall bei relativer Intaktheit der Achsenzylinder, reichliches Auftreten von Körnchenzellen und großen Spinnenzellen mit Vermehrung der Faserghia, Gefäßinfiltrate aus Körnchenzellen und vereinzelt Lymphocyten.

Nach den Schilderschen Arbeiten wurde noch eine Reihe von ähnlichen Beobachtungen bekannt. Ich werde später auf diese und ihre Bedeutung zurückkommen und möchte zunächst die Untersuchungsergebnisse zweier Fälle mitteilen, die den Schilderschen nahe verwandt sind, sich aber doch in einigen nicht unwesentlichen Punkten von ihnen unterscheiden und vielleicht dazu berechtigen, eine noch eigenartigere und schärfer umrissene Encephalitisform aufzustellen. Was die Beschreibung der makroskopischen und histologischen Einzelbefunde betrifft, so darf ich mich kurz fassen und bezüglich des Falles J. auf meine in den Nisslschen Beiträgen erscheinende ausführliche Darstellung mit zahlreichen Abbildungen verweisen.

Es fand sich da bei einem 13jährigen Jungen, der im Status epilepticus gestorben war, ein reichlich walnußgroßer Herd im linken Stirnhirn, der sich auf das Mark beschränkte und zentral derbe, peripher weichere Konsistenz aufwies. Die zentrale Partie war von weiß-grauer Farbe, die periphere heller und mit vielen Blutpunkten versehen. Außer Hydrocephalus internus bot das ganze Zentralnervensystem keinerlei von der Norm abweichende Befunde dar. Die äußere Form des Gehirns war normal.

Im Falle S. — es handelte sich um ein 5jähriges Kind — bekam ich das Gehirn leider erst in völlig zerlegtem Zustande zu sehen, so daß ich außerstande bin, sichere Angabe über den makroskopischen Befund zu machen. Immerhin ließ sich auch so noch feststellen, daß das beiderseitige Großhirnhemisphärenmark aller Lappen, insbesondere des Frontal- und Parietallappens, ferner zum Teil auch die innere Kapsel erkrankt war; nur dicht unter den Windungszügen der Rinde sah man dünne Streifen normalen weißen Marks. Im übrigen war die weiße Substanz durchweg von hellgrauer Farbe. Ihre Konsistenz war verschieden. Er hatte den Anschein, als ob sie in den näher der Rinde gelegenen Partien weicher, in den tieferen Teilen härter als der Norm

entsprechend war. Doch kann ich darüber nichts ganz Sicheres aussagen. Weitere pathologische Veränderungen waren nicht mehr festzustellen.

Die mikroskopischen Befunde in beiden bezüglich der Ausdehnung des Prozesses so verschiedenen Fällen wiesen nun eine so weitgehende Übereinstimmung auf, daß ich sie im wesentlichen gemeinsam beschreiben kann. Ich betone nochmals, daß ich hier nur die wirklich charakteristischen, für die Auffassung des Prozesses wesentlichen Veränderungen schildern möchte, ohne auf einige in erster Linie für den Histopathologen interessante Einzelheiten näher einzugehen.



Abb. 1. Markscheidenfärbung nach Spielmeier. Oben tiefe Rinde, anschließend intakte *Fibrae arcuatae*, dann Markscheidenausfall und reichlich Körnchenzellen in der weißen Substanz.

In den befallenen Partien fehlten die Markscheiden vollkommen, nur die Züge der unmittelbar subcortical verlaufenden *Fibrae arcuatae* waren meistens intakt und gaben so den erkrankten Gebieten eine scharfe Grenze gegen die Peripherie (Abb. 1). Der Herd war im Fall J. auch anderwärts in ähnlicher Weise scharf begrenzt; wie sich dies im Falle S. verhielt, darüber kann ich naturgemäß keine sicheren Angaben machen.

Nicht ganz so sehr wie die Markscheiden, aber doch auch recht erheblich waren die Achsenzyylinder geschädigt (Abb. 2.). In weiten Gebieten, besonders solchen, die von der Rinde entfernt lagen, war kein Achsenzyylinder imprägniert. In mehr peripheren Abschnitten fand

sich eine hochgradige Lichtung der Neurofibrillenzüge; die wenigen vorhandenen Fasern zeigten im Falle J., viel weniger im Falle S., allenthalben Degenerationserscheinungen.

Besonders die subcorticalen Gebiete waren Sitz fettigen Abbaues. Es fanden sich ungeheure Massen typischer Fettkörnchenkugeln, ferner auch wohl frei im Gewebe liegende Partikel, die mit Scharlachrot gefärbt waren. In der Umgebung der Gefäße und in den Adventitialräumen waren die Gitterzellen am dichtesten gehäuft. Die Übergangsbereiche zum fettfreien Gewebe wiesen viele Elemente auf, die das Fett als feintropfigen Beschlag lediglich kranzförmig an der Peripherie ihres

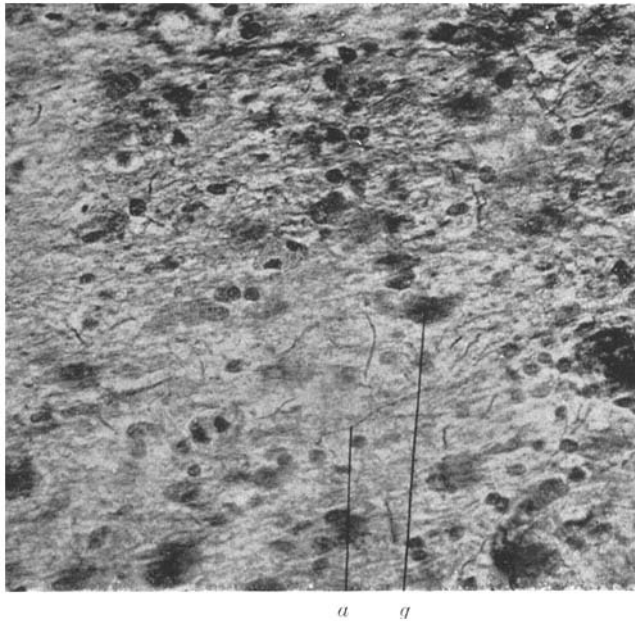


Abb. 2. Silberimprägnation nach Bielschowsky. Nur wenige Achsenzylinder erhalten (z. B. bei a). g gemästete Gliazelle.

blaßgefärbten Plasmaleibes führten. Das Fehlen scharlachfärbbarer Substanzen in weiten, mehr zentralen Gebieten wies darauf hin, daß hier der Prozeß schon älter und der Abbau bereits beendet war.

Die Nisslbilder ließen die peripheren Partien der krankhaft veränderten Bezirke als sehr zellreich, besonders im Falle J., erkennen. Vor allem fielen hier die Gefäße auf, deren Endothelien zwar intakt und deren Zahl im ganzen wohl kaum vermehrt war, die aber vielfach erweitert und sämtlich von adventitiellen, besonders im Falle J. sehr voluminösen Infiltraten umgeben waren. Diese bestanden zum Teil aus Körnchenzellen und Lymphocyten, in der Hauptsache

jedoch aus Plasmazellen (Abb. 3). Solche fehlten an keinem Gefäß; an den Präcapillaren und Capillaren beider Fälle, im Fall S. auch an vielen größeren Gefäßen, fand man ausschließlich Plasmazellen, während an entsprechenden Kalibern des Falles J. Lymphocyten dominierten. Gegen das zentrale Mark zu schwanden die Infiltrate allmählich; doch fand man solche hier und da auch völlig außerhalb der erkrankten Gebiete. Das zwischen den Gefäßen liegende zellreiche Gewebe zeigte zahlreiche ausgewanderte Plasmazellen (Abb. 4), zum Teil große, zweikernige Exemplare, im Falle J. vereinzelt auch Mastzellen. Die massen-

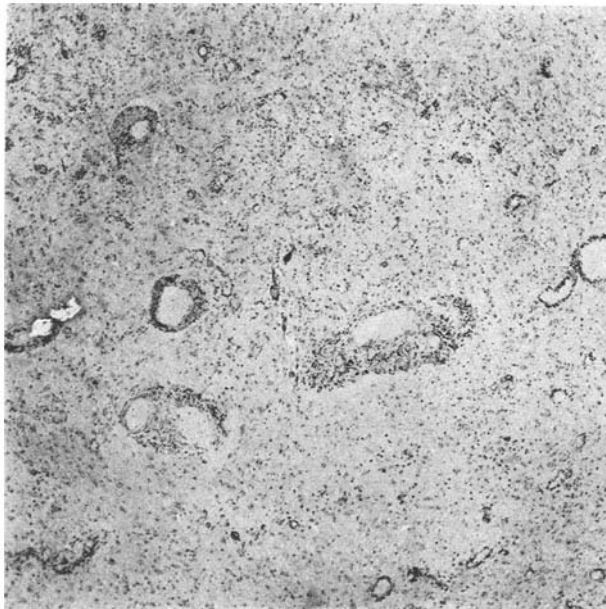


Abb. 3. Nissl-Färbung. Gefäßinfiltrate aus Körnchenzellen, Lymphocyten und Plasmazellen. (Übersicht.)

haften Körnchenzellen habe ich erwähnt; wo man solche bei Betrachtung zentralerer Gebiete in abnehmender Zahl antraf, traten mehr und mehr große progressive gliöse Elemente auf (auch in den Bielschowskybildern gut zu sehen). Viele von ihnen entsprachen im allgemeinen den gemästeten Zellen Nissls; zwischen ihnen und den Gitterzellen gab es allerhand Übergangsformen. Die Hauptfunktion der großen, oft mit langen plasmatischen Fortsätzen versehenen Zellen, die hier und da atypische, an Tumorelemente erinnernde Kernformen zeigen konnten und manchmal von kleinen Elementen wie von Trabantzellen umgeben waren, war jedenfalls die Bildung Weigertscher Fasern.

Während in der äußersten Zone der vaskulär-infiltrativen Veränderung die gliöse Faserbildung noch unbedeutend war, konnte man ihre Zunahme deutlich zentralwärts verfolgen, entsprechend dem vermehrten Auftreten der faserbildenden Zellen. Auf eine derartige astrocytenreiche Zone folgte schließlich beim Falle J. in den innersten Bezirken des Herdes ein sehr dichter kernarmer feinfaseriger Gliafilz; für den Fall S. gilt hier bezüglich mancher Abschnitte besonders im tiefen Mark Ähnliches, während anderwärts mehr ein faseriges Netz-

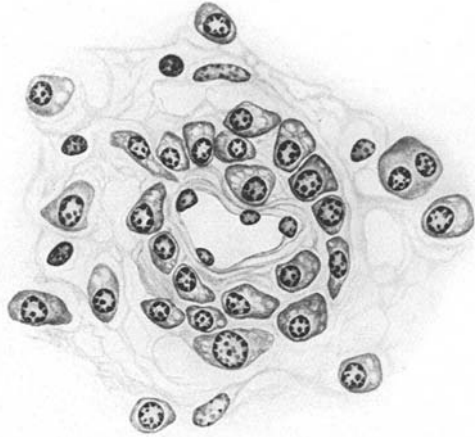


Abb. 4. Nissl-Färbung. Gefäßinfiltrat nur aus Plasmazellen; solche sind auch ins nervöse Parenchym ausgewandert. (Zeichnung bei Immersionsvergrößerung.)

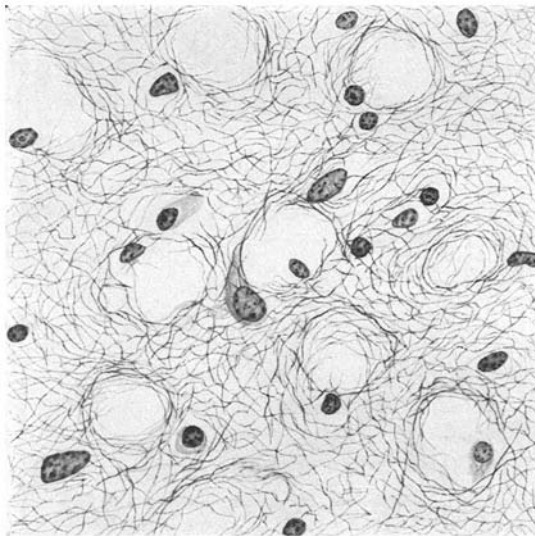


Abb. 5. Weigertsche Gliafaserfärbung. Fasernetzwerk mit großen Lücken. (Zeichnung bei Immersionsvergrößerung.)

werk mit relativ großen Lücken zu sehen war (Abb. 5). Dies Verhalten findet makroskopisch in den bereits erwähnten Konsistenzunterschieden

seinen Ausdruck. Aber auch die faserreichsten Gegenden blieben stets weit faserärmer als der erwähnte dichte Filz des Falles J.

Verglich man Gliafaserpräparate mit unmittelbar darauf folgenden Schnitten, die mit der Tanninsilbermethode behandelt waren, so bemerkte man ausgedehnte mesenchymale Faserzüge, die vielfach geradezu mit den gliösen Fasermassen vermischt lagen und erst in den innersten Bezirken der krankhaften Veränderung verschwunden waren. Die Verdichtung des adventitiellen Maschennetzes, in das die Infiltratzellen eingesponnen waren und die Entwicklung freier Bindegewebsfibrillen ins nervöse Parenchym hinein war für beide Fälle sehr charakteristisch (Abb. 6). Im Falle J. noch

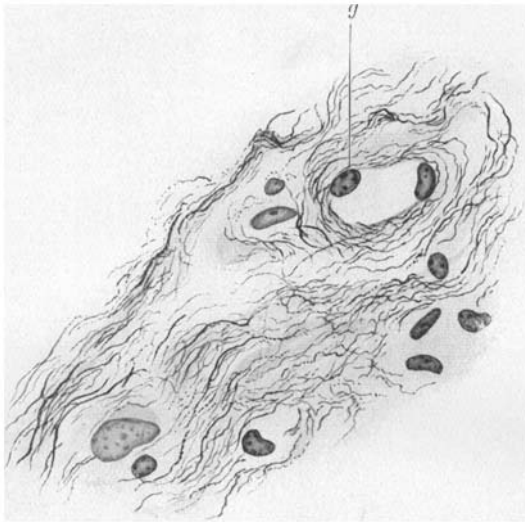


Abb. 6. Tanninsilberimprägnation des mesenchymalen Bindegewebes nach Klarfeld. *g* Gefäß, von dem mesenchymale Faserzüge ins nervöse Parenchym ausstrahlen. (Zeichnung bei Immersionsvergrößerung.)

ausgedehnter als im Falle S. fand man breite Stränge und Konvolute, die sich sogar an einzelnen Stellen als kollagenhaltig erwiesen, wie die Färbung nach van Gieson zeigte. Mit geradezu photographischer Treue kehrten in beiden Fällen Bilder wieder, die das unmittelbar subcortical gelegene Mark, also das Gebiet der *Fibrae arcuatae* betrafen, manchmal auch wohl noch den tiefsten Teil der 6. Rindenschicht. Es fand sich hier im Verein mit frischester Markscheidenerkrankung ein bald schmäleres, bald breiteres, die Markrindengrenze wellenförmig begleitendes Band von Gefäßen, mit mesenchymalen mäßig weit ins Gewebe ausstrahlenden Wucherungen, die büschel- oder pinselförmig die Wunden umgaben.

Sekundäre Degenerationen fanden sich im Falle J. lediglich in den vom Herd medianwärts zum Balken laufenden Markmassen, während bei Fall S. beiderseits die Pyramidenbahn betroffen war. In diesem Falle stand übrigens leider vom Rückenmark nur oberstes Halsmark zur Verfügung, dessen Pyramidenseitenstränge entartet waren; beim Falle J. wurden Schnitte aus verschiedenen Rückenmarkshöhen normal befunden.

Erwähne ich noch, daß beide Male die Rinde ohne charakteristische Veränderungen war, daß die Pia ein normales Verhalten zeigte, und daß auch die übrigen Abschnitte des Zentralnervensystems (Stammganglien, Kleinhirn) nichts Abweichendes boten, so sind die Hauptpunkte des histologischen Bildes gekennzeichnet.

Was nun die klinischen Verhältnisse anlangt, so stehen mir leider für den Fall S. keinerlei Daten zur Verfügung. Es ist dies um so mehr zu bedauern, als gerade bei dem so außerordentlich vielgestaltigen Krankheitsbilde, das die der diffusen Hirnsklerose zugerechneten Fälle aufweisen, eine Vergleichung der klinischen und anatomischen Befunde immer wieder wünschenswert erscheint. Im Falle J. hatten wir die überraschende Tatsache festzustellen, daß der Hirnherd bis unmittelbar vor dem Tode keine klinischen Symptome gemacht hatte. Es handelte sich um einen jugendlichen Psychopathen mit schweren ethischen Defekten, aber guter intellektueller Begabung, der niemals auch nur die leiseste Andeutung einer organischen Erkrankung des Nervensystems gehabt hatte. Er erkrankte aus vollem Wohlbefinden urplötzlich mit gehäuften epileptischen Anfällen und starb im Status bereits am nächsten Tage.

Zusammenfassend möchte ich folgende Hauptergebnisse der histologischen Untersuchungen festlegen:

1. Im Kindesalter auftretende Erkrankung mehr oder weniger ausgedehnter Abschnitte des Hemisphärenmarks unter Verschonung der Rinde und vielfach auch der unmittelbar angrenzenden Markgebiete.
2. Im erkrankten Gebiet Ausfall der Markscheiden.
3. Ausfall oder schwere Schädigung der Achsenzylinder.
4. Auftreten lipoider Abbauprodukte in Gitterzellen.
5. Gefäßinfiltrate, hauptsächlich in der Peripherie der erkrankten Bezirke, vorwiegend aus Plasmazellen, ferner aus Körnchenzellen und Lymphocyten bestehend.
6. Wucherung des adventitialen Maschennetzes und Eindringen von Bindegewebsfibrillen ins nervöse Parenchym.
7. Auftreten großer faserbildender glüser Elemente und Bildung eines kernarmen, mehr oder weniger dichten glüsen Faserfilzes, hauptsächlich in den zentralen Teilen des veränderten Gebietes.

Allgemein pathologisch betrachtet, handelt es sich hier fraglos um einen echten Entzündungsprozeß, der mit Narbenbildung ausheilt. Die wesentlichen Kriterien der Entzündung — Alteration, Exsudation, Proliferation — sind deutlich vorhanden; die Alteration betrifft Markcheiden und Achsenzyylinder der weißen Substanz; eine m. E. als primär zu deutende, nicht etwa sekundäre durch die auftretenden Zerfallsprodukte bedingte Exsudation aus den Gefäßen spielt eine große Rolle. Mesenchymale und gliöse faserige Proliferation dient reparatorischen Zwecken. Daß die Entzündung primär ist, dafür scheint mir zu sprechen, daß die exsudativen und proliferativen Erscheinungen an den Gefäßen in den Randbezirken zeitlich mit den frischen alternativen Vorgängen am Parenchym dortselbst zusammen fallen.

Es fragt sich nun: Darf man diesen Prozeß als eine Erkrankung *sui generis* auffassen, oder läßt er sich in eines der bekannten Krankheitsbilder zwanglos einreihen? In Betracht käme hier, sofern es sich nicht um eine selbständige Krankheit handelt, wohl zunächst die multiple Sklerose und die nichteitrige Encephalitis. Ich möchte hier nicht auf die vieldiskutierte Frage eingehen, ob sich diese beiden Prozesse histologisch absolut sicher voneinander trennen lassen; die hier zur Erörterung stehende Erkrankung weist jedenfalls gegen beide gewisse Unterschiede auf. Als solche möchte ich die exquisite Erkrankung des Marks bezeichnen, das Auftreten eines einzigen relativ sehr großen Herdes, der im Falle S. fast die ganze weiße Substanz des Großhirns einnahm; ferner ergibt einen graduellen Unterschied die bei unseren Fällen so hervortretende Schädigung der Achsenzyylinder; und endlich entspricht die Invasion der Blutelemente ins Parenchym und die Entwicklung mesenchymaler Fasernetze nicht den üblichen Befunden jener Krankheiten. Doch muß betont werden, daß Plasmazellen im Nervengewebe bei frischen Herden von multipler Sklerose immerhin nicht selten sind, und daß dort auch Wucherungen der Bindegewebsfibrillen vorkommen können. Herr Prof. Spielmeier hatte die Freundlichkeit, mir diesbezügliche Präparate zu zeigen; er erwähnt solche Befunde auch in seiner Arbeit über die Wilsonsche Krankheit. Ohne Zweifel muß man aber auch an das sogenannte diffuse Gliom denken. Und ich glaube auf Grund neuerer Untersuchungen, daß die relativ scharfe Begrenzung des Prozesses und die Aussparung der Rinde nicht gegen ein solches sprechen würde. Es wird oft sehr schwierig sein, diffuses Gliom einerseits und diffuse nicht blastomatöse (reaktive oder sekundäre) Gliose andererseits auseinanderzuhalten. Hierauf einzugehen würde zu weit führen. Sicher ist, daß man beim diffusen Gliom oft Partien finden kann mit Astrocyten und Faserghia, die den narbig ausgeheilten Bezirken bei unseren Fällen aufs Haar gleichen. Sicher ist aber ebenfalls, daß das diffuse Gliom stets eine schon makroskopisch

auffallende Volumsvermehrung der befallenen Region, wenn auch bei oft erhaltener äußerer Struktur, bedingt, daß wir in seiner Peripherie, freilich häufig nur in geringster Ausdehnung, deutlich blastomatöse Zell- und Kernformen mit Teilungsfiguren finden müssen und an den Gefäßen höchstens Körnchenzellen und vielleicht einige leichte sekundäre entzündliche Infiltrate antreffen werden, nicht aber die beschriebene charakteristische primäre entzündliche Reaktion.

Ich komme nun in Kürze auf die Fälle von Schilder und verwandte Beobachtungen einiger anderer Autoren zu sprechen. Bei dieser Gelegenheit darf ich darauf hinweisen, daß F. H. Lewy in Kraus-Brugsch' Handbuch der inneren Medizin eine Klassifikation zahlreicher Fälle gegeben hat, die in der Literatur eine Rolle spielen. Es wird sich auch für uns um den Versuch handeln, festzustellen, ob diese Beobachtungen in ihren wesentlichen Teilen tatsächlich die Merkmale des eigenartigen oben beschriebenen Entzündungsprozesses tragen. Was die Merkmale der Entzündung überhaupt betrifft, so möchte ich an der Definition von Nissl und Lubarsch festhalten und Alteration, Exsudation und Proliferation postulieren. Außer entzündlichen Prozessen kommen noch rein degenerative sowie blastomatöse Prozesse in Frage.

Schilders erster „akuter“ Fall (wesentlicher Befund: Großer doppelseitiger Markherd mit leicht verminderter Konsistenz, Markscheidenverlust bei relativ intakten Achsenzyklindern, große plasmareiche faserbildende Gliazellen mit höchstgradiger Kernatypie und Degenerationserscheinungen, geringe Vermehrung der Faserglia, Vorkommen kleiner Cysten, massenhaft Körnchenzellen auch in Infiltraten, hier nur ganz spärlich Lymphocyten) kann m. E. nicht als primär entzündlich aufgefaßt werden. Es fehlt die exsudative Komponente. Die Körnchenzelleninfiltrate sind sicherlich sekundär und dienen dem Transport der Zerfallsprodukte des Marks. Schilder selbst, der den Fall zunächst als Gliom ansah, verwirft die Diagnose, da die Konfiguration des Hirns intakt war, Volumsvermehrung fehlte und der Prozeß mit scharfen Grenzen abschnitt. Nur das 2. Argument dürfte m. E. mit Sicherheit gegen Gliom sprechen. Daß das Gliom die äußere Struktur des Hirns intakt lassen kann, habe ich schon erwähnt. Und daß es scharf begrenzt sein, ja ganz wie unsre Fälle stellenweise auf das Mark beschränkt an den Fibrae arcuatae haltmachen kann, davon hatte ich erst kürzlich Gelegenheit, mich durch eigene Anschauung zu überzeugen. Das Intaktbleiben der Achsenzyklinder spricht gewiß nicht gegen Gliom. Selbst die Markscheiden können in diffusen Gliomen zum Teil oft auffallend gut erhalten bleiben. In solchen Tumoren dürften übrigens stets mitotische und besonders amitotische Teilungsfiguren zu sehen sein; davon erwähnt Schilder nichts. Ich bin deshalb geneigt, den Prozeß als einen

rein degenerativen anzusehen, ohne aber die Möglichkeit eines diffusen Glioms sicher ablehnen zu können.

Zu einer anderen Auffassung bin ich bezüglich des „chronischen“ Falles 2 von Schilder gekommen. (Hauptbefund: Herd, Markscheiden wie oben, Achsenzyylinder weit mehr geschädigt, rarefiziert, gequollen, Gliazellformen weit weniger abenteuerlich, keine degenerativen Formen, mächtige Gliafaserwucherung, Körnchenzellen wie oben, starke lymphocytäre Gefäßinfiltrate, keine Emigration von Blutelementen, Störung der Lymphzirkulation, Gewebssauflockerung, Gefäßinfiltrate auch außerhalb der Herde.) Diese Angaben lassen Gliom wohl ausschließen. Es ist das Nächstliegende, an einen entzündlichen Prozeß zu denken.

Es würde zu weit führen, wenn ich hier noch die bei Schilder erörterten, älteren Fälle der Literatur in extenso besprechen wollte. Ich beschränke mich darauf mitzuteilen, daß ich die Fälle von Rosso-limo und Redlich (bei letzterem war die Patientin bereits 41 Jahre alt, einseitiger Herd im rechten Par.- u. Occip.-Lappen) für eng verwandt mit den meinigen halte, während die Fälle von Ceni und Beneke möglicherweise den diffusen Gliomen zugehören. Eine bestimmte Entscheidung wage ich indessen hier nicht zu treffen.

Der Fall von Marie und Foix scheint histologisch den Fällen J. und S. sehr ähnlich gewesen zu sein. Die Verfasser nehmen selber eine entzündliche Genese an.

Anders wieder der Fall von Krabbe (Gehirn makroskopisch ohne Besonderheiten, Rinde intakt, besonders im tiefen Mark um viele Gefäße herum totaler Markscheidenausfall, daselbst Körnchenzellen und weniger plasmareiche Gliazellen, nur zum Teil faserbildend, keine Gefäßinfiltrate). Der Autor bezeichnet ihn als „perivasculäre Marknekrose“ und sieht in ihm ein Frühstadium der diffusen Sklerose, auf deren ganz verschiedenartige Entstehungsmöglichkeiten er mit Recht hinweist. Der Prozeß ist ohne Zweifel als rein degenerativ anzusehen und läßt eine auf dem Blutwege das Zentralorgan erreichende Noxe vermuten. Ob er wirklich zu dem uns bekannten Bild der diffusen Sklerose geführt hätte, muß dahingestellt bleiben.

Vielleicht darf ich in diesem Zusammenhange den Fall von Hermel erwähnen, den dieser als „Encephalomyelomalacia chronica diffusa“ bezeichnet (Marklager grau, erweicht; kein mechanischer Gefäßverschluß, totaler Ausfall von Markscheiden und Achsenzy lindern, reichlich Körnchenzellen, mächtige plasmareiche Gliazellen, miliare Hämorrhagien, Fehlen von entzündlichen Infiltraten und von irgendwelcher faseriger Proliferation). Auch dieser Fall darf als degenerative Erkrankung angesehen werden. Er scheint mir eng mit Krabbes Fall verwandt zu sein und ein etwas späteres Stadium des gleichen Prozesses darzustellen.

In Kürze kann ich den interessanten Fall von Jakob behandeln. Er hat eine ganz außerordentliche Ähnlichkeit mit meinen Fällen. Er ist fast der einzige, bei dem in völlig analoger Weise Achsenzylinderausfall, Eindringen von Plasmazellen und Silberfibrillen ins Parenchym beschrieben sind. Außerdem fanden sich noch hochgradige endarteriitische Vorgänge. Es besteht kein Zweifel, daß der Gesamtprozeß entzündlich ist. Höchst bemerkenswert ist, daß Jakob außer dem Hauptherd im Stirnhirnmarklager beiderseits noch einige verstreute kleine Herde und einige Herde vom Typ der multiplen Sklerose gefunden hat.

Die Demonstrationsfälle von Henneberg scheinen in allen wesentlichen Punkten mit den meinen übereinzustimmen, auch bezüglich Bindegewebsteilnahme und Blutzellenemigration in das Parenchym.

Der Fall von v. Stauffenberg (große erweichte Bezirke im beiderseitigen Occipital- und Parietalmark, scharfe Grenzen, Markscheidenausfall bei meist erhaltenen Achsenzylindern, reichlich Fett, riesige Gliazellen bei ganz geringer Faserbildung, mäßige Gefäßinfiltrate) darf wohl gleichfalls als entzündlich gelten. Die Diagnose auf einen entzündlichen Prozeß war bei der 21jährigen Patientin aus dem subfebrilen Verlauf schon intra vitam gestellt worden. Auch hier ist wieder von Interesse, daß im Chiasma ein Plaque saß, der in seiner Struktur ganz der multiplen Sklerose entsprach.

Ich komme schließlich zum Fall von Walter, der nicht leicht zu beurteilen ist (derbe Sklerosierung fast des ganzen Großhirnmarklagers, scharfe Grenzen, Markscheidenausfall, Achsenzylinder meist gut erhalten, reichlich Körnchenzellen, hochgradige Wucherungen der Faserglia, keinerlei vasculäre Veränderungen). Das Bild, das einwandfrei zu rubrizieren der Autor selbst noch für unmöglich hält, bedeutet jedenfalls ein Narbenstadium. Ein gliomatöser Prozeß wird kaum in Frage kommen, denn man würde dann doch sicher an den Rändern Tumorgewebe mit Zellreichtum, Atypie, Teilungen usw. finden. Entsprechendes scheint mir für einen entzündlichen Prozeß zu gelten, der auch an den Rändern Gefäßinfiltrate usw. zeigen müßte, falls diese nicht gerade bei sehr langer Dauer wieder geschwunden sind; das wäre immerhin möglich, da die Krankheit des im 5. Jahrzehnt stehenden Patienten 4—5 Jahre gedauert hatte, doch glaube ich nicht, daß dann noch solche großen Massen von Körnchenzellen vorhanden wären, wie es Walter angibt. So kommt vielleicht hier wieder ein degenerativer Prozeß in Frage, möglicherweise ähnlich wie bei Krabbe und Hermel, nur viel weiter fortgeschritten, im Stadium der gliösen Reparation.

Es würde hier zu weit führen, wenn ich die klinischen Symptome der Krankheitsfälle im einzelnen beschreiben wollte. Ein einheitliches Krankheitsbild, etwa dem Heubnerschen entsprechend, läßt sich doch

nicht herausarbeiten, so wechselnd waren die Symptome. Ich möchte hier nur erwähnen, daß relativ oft angegeben sind: Psychische Störungen (Wesensveränderung, läppische Euphorie oder Apathie) spastische Lähmungen, epileptiforme Anfälle, Sehstörungen und Papillitis, leichtes Fieber. Das Lumbalpunktat ist nur selten untersucht. Einmal fand sich Drucksteigerung, Eiweiß und Zellen im Liquor.

Was lehrt uns nun die Betrachtung der zitierten Fälle im Vergleich mit den eigenen? Es unterliegt keinem Zweifel, daß sich aus den Beobachtungen die Krankheitsform einer chronischen diffusen zur Sklerosierung neigenden Entzündung der weißen Markmassen herauschälen läßt. In diese Kategorie dürften streng genommen noch gehören: Fall 2 von Schilder, dann die Fälle von Jakob, v. Stauffenberg, wahrscheinlich auch diejenigen von Henneberg und Marie und Foix, ferner auch wohl die älteren Fälle von Rossolimo und Redlich. Von diesen sicher entzündlichen ließen sich einige rein degenerative Fälle abtrennen. Es läßt sich aber nicht leugnen, daß Fälle mit ganz geringen infiltrativen Erscheinungen an den Gefäßen, deren primäre oder sekundäre Natur fraglich ist, sowohl zu dieser als zu jener Kategorie gerechnet werden können, so sehr man auch versuchen muß, die beiden Formen streng auseinanderzuhalten. Von beiden abgrenzbar werden stets blastomatöse Prozesse, diffuse Gliome sein, sofern sich in deren Randpartien ein blastomatöses Wachstum feststellen läßt. Diese Feststellung wird nötig sein, wenn man einem gliösen Wucherungsprozeß bestimmten Tumorcharakter zusprechen will; sie war jedoch bei keinem der besprochenen Fälle mit absoluter Sicherheit möglich.

Wenn ich auch für unsere Encephalitisform eine gewisse nosologische Selbständigkeit beanspruchen möchte, so kann doch nicht scharf genug betont werden, daß sie in nächsten Beziehungen zur multiplen Sklerose steht. Das beweist nicht nur das Vorkommen typischer Herde dieser Krankheit neben den eigenartig erkrankten Bezirken (Fälle Rossolimo, Jakob, v. Stauffenberg), sondern auch das Verhalten dieser Bezirke selber. Gewiß sind diese so ausgedehnt, daß man sie als „diffus“ bezeichnet; aber wo soll man bei unserer Erkrankung die Grenze zwischen „diffus“ und „herdförmig“ ziehen? Es handelt sich da um Übergänge; und man wird sicherlich geneigt sein, die Erkrankung des Falles J. herdförmig zu nennen; freilich ist der Herd eben ungewöhnlich groß und sein histologisches Verhalten berechtigt dazu, ihn hier mit zu verwerten. Ein Unterschied zwischen diffus und herdförmig im Sinne einer unscharfen bzw. scharfen Begrenzung, wie er von manchen, namentlich bei der Einteilung der Gliome gemacht wird, kann übrigens auch nicht angenommen werden, da die als diffus bezeichneten Prozesse vielfach scharfe Grenzen zeigten. Jedenfalls

ist m. E. die Ausdehnung unserer Erkrankung ein mehr äußerliches Unterscheidungsmerkmal der multiplen Sklerose gegenüber; und auch ihre Lokalisation im Mark unter Aussparung der U-Fasern erinnert an eine Art der Anordnung der Herde, die bei multipler Sklerose gar nicht so selten vorkommt. Im übrigen zeigt histopathologisch betrachtet unsere Erkrankung nichts, was nicht schließlich auch in den frischen Herden der multiplen Sklerose bzw. den davon rein histologisch kaum abtrennbaren Herden der nicht eitrigen Encephalitis einmal vorkommen könnte. Darauf habe ich schon oben hingewiesen.

Diese Fragen bringen uns auf die Ätiologie der Erkrankung. Die exsudativ-infiltrativen Erscheinungen legen den Gedanken an einen pathogenen Mikroorganismus nahe. Für eine luetische Ätiologie hat sich in keinem Falle ein sicherer Anhalt ergeben. Jakob dachte an Tuberkulose, die sich in progredienter Form bei seinem Fall (ähnlich auch bei Marie und Foix) an den Lungen fand; doch hatten seine diesbezüglichen Untersuchungen kein positives Ergebnis. Trauma ist einigemale in der Anamnese erwähnt. Auch endogene Momente (Fall 2 von Schilder: Schwester des Patienten soll an der gleichen Erkrankung leiden) scheinen unter Umständen eine Rolle spielen zu können. Entwicklungsstörungen am Gehirn dürften nicht in Frage kommen. In meinen Fällen habe ich die üblichen Bakterienfärbungen gemacht, habe insbesondere auch auf Tuberkelbacillen (Fall J. hatte einen alten tuberkulösen Lungenherd) gefahndet und im Gedanken an die Spirochätenbefunde bei multipler Sklerose auch die Jahnelsche Imprägnation vorgenommen: leider alles gleichfalls ohne positive Resultate.

Es scheint manches dafür zu sprechen, daß die Noxe, die die Krankheit verursacht, auf dem Blutwege antransportiert wird. So die Tatsache, daß die hauptsächlichsten bzw. ältesten Veränderungen stets im tiefen Hemisphärenmark sitzen und in ihrer Lokalisation dem Versorgungsgebiet der langen aus der Tiefe aufsteigenden Markgefäße entsprechen, ähnlich, wie man es bei der Arteriosklerose des Großhirnmarks findet. Pia und obere Rinde werden stets, tiefe Rinde und Gebiet der *Fibrae arcuatae* mindestens am Anfang frei von entzündlichen Veränderungen gefunden, entsprechend der andersartigen Gefäßversorgung: kurze piale Gefäße versorgen die obere Rinde, längere die tiefe Rinde und das unmittelbar subcorticale Mark. Der weitere Verlauf kann dieses klare Bild etwas verwischen; der Prozeß kann dann doch hier und da auf die bisher resistenten U-Fasern, evtl. auch auf die unterste Rinde übergreifen. Gerade in diesen Regionen kommen dann jene eigenartigen und zierlichen, girlandenartig verlaufenden mesenchymalen Strukturen zur Entwicklung, die oben beschrieben sind.

Ähnlich wie in unseren Fällen lokalisieren sich auch manchmal, knapp an den U-Fasern abschneidend, Herde der multiplen Sklerose;

ein eigenartiger Fall von infantiler multipler Sklerose zeigte uns erst jüngst dies besonders schön und deutlich. Vielleicht kommen aber für diese Lokalisation auch strukturelle Eigentümlichkeiten des Stützgerüsts in Frage. Hierauf weist Schilder mit Recht hin und zieht zum Vergleich manche Gliome heran, die sich zum Teil deutlich an bestimmte Faserzüge halten. Ich habe oben erwähnt, daß wir an einem diffusen Gliom, das vielfach mit der Markrindengrenze abschnitt, Ähnliches sahen.

Die in den einzelnen Fällen graduell so sehr verschiedene Schädigung der Achsenzylinder beruht vielleicht auf einer jeweils verschieden starken Wirkungskraft der Noxe. Analoge Unterschiede sind von der multiplen Sklerose her bekannt. Jedenfalls sehen wir, daß die Schildersche Bezeichnung „Encephalitis periaxialis diffusa“ für einen Teil der Fälle nicht mehr ganz zutrifft.

Auch die Faserglia variiert sehr in ihrem Verhalten. An der Peripherie des Prozesses vermag sie zweifellos den stürmischen Gewebszerfall nicht allein zu decken; hier beteiligt sich das Bindegewebe zusammen mit der Glia an der histiogenen Reaktion und Organisation. Im Falle J. kam es weiterhin zur Bildung eines dichten Filzes, im Falle S. sahen wir vielerorts ein weitmaschiges Lückennetz, einen Status spongiosus. Hier darf man annehmen, daß — neben ödematöser Gewebsdurchtränkung — in den Lücken noch gequollene Zerfallsprodukte liegen, und daß bei längerer Dauer des Prozesses es zu vermehrter Fibrillenbildung und Zusammenrücken des Netzes, denn zu narbiger Schrumpfung und Verdichtung des Faserwerks, kurz zu völliger Ausfüllung der Defekte gekommen wäre, zu Bildern, wie wir sie beim Falle J. und auch in manchen tieferen Partien des Markes beim Falle S. sahen. Sicherlich stellt die diffuse Hirnsklerose ein Endstadium dar, das oft erst spät und nur bei genügender Fähigkeit der Glia zur Faserbildung erreicht wird; und in manchen Fällen, die noch unter der Bezeichnung gehen, ist es nur bis zu einer Malacie gekommen. So scheint beispielsweise im Falle von v. Stauffenberg die Faserglia kaum eine Rolle zu spielen. Man darf vielleicht daran denken, daß die hypothetische Noxe manchmal von vornherein die Glia so hochgradig schädigt, daß ausreichende reparatorische Leistungen ihr nicht mehr möglich sind. Auch wäre in Rechnung zu ziehen, daß bereits entstandene glöse Strukturen wieder zerfallen und so cystische Gebilde resultieren, wie Schilder dies bei seinem ersten — degenerativen — Fall beschreibt. Ähnliches mag auch für die von Redlich angegebenen multiplen kleinsten Erweichungsherde gelten. Besondere Reaktionsformen des jugendlichen, noch nicht markreifen Zentralnervensystems kommen nicht in Frage, denn die Fälle waren durchweg bei Krankheitsbeginn schon über das betreffende Alter hinaus.

Kurz streifen möchte ich schließlich noch das Verhalten der Rinde. Daß der Prozeß ihre unterste Schicht manchmal einbezieht, haben wir gesehen. Er verhält sich hier nicht wesentlich anders als im Mark. Im übrigen haben wir selber verschiedene Veränderungen der Rindenzellen gesehen; auch die anderen Autoren beschreiben solche. Ich habe nirgends den Eindruck, daß sie irgend etwas für den Prozeß Charakteristisches bieten.

Hauptergebnisse.

1. Die sogenannte diffuse Hirnsklerose stellt in histopathologischer Hinsicht das Endstadium degenerativer oder entzündlicher Prozesse im Großhirnmark dar; auch in diffusen Gliomen finden sich Bilder, die histologisch ihr zuzurechnen sind. Im mikroskopischen Bild ist allen Formen meist der eigenartig lokalisierte Markscheidenausfall gemeinsam.

2. Eine besondere Form der Entzündung, die zu diffuser Hirnsklerose führen kann, ist die diffuse oder doch einen ausgedehnten Herd einnehmende nicht eiterige Entzündung des Hemisphärenmarks. Ihr gehört ein Teil der im letzten Jahrzehnt publizierten Fälle von diffuser Hirnsklerose bzw. Encephalitis periaxialis diffusa (Schilder) und diffuser infiltrativer Encephalomyelitis (Jakob) an. Sie befällt mit Vorliebe, doch nicht immer, jugendliche Individuen und liefert klinisch außerordentlich differente Bilder. Histologisch ist sie in ihrer voll ausgebildeten Form gekennzeichnet durch Erkrankung kleinerer oder größerer Bezirke der weißen Hemisphärensubstanz, unter Umständen fast des ganzen Großhirnmarklagers; Ausfall von Markscheiden und Achsenzylindern; fettigen Abbau; peripher entzündliche Reaktion an den Gefäßen und mesenchymale Wucherungen; mehr zentral gliose Vernarbung von jeweils sehr verschiedener Dichtigkeit des Fasernetzes unter Auftreten oft atypischer großer Gliazellen; sekundäre Degenerationen. Makroskopisch ist das befallene Mark meist gelbgrau verfärbt und je nach dem Grad der Stützgewebswucherung von erhöhter oder verminderter Konsistenz.

3. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar; da aber in einigen Fällen außer den beschriebenen Prozessen noch Herde vom Typ der mult. Sklerose gefunden wurden, so sind engste Beziehungen zu dieser Krankheit anzunehmen.

Literaturverzeichnis.

Beneke, Ein Fall hochgradigster und ausgedehnter diffuser Sklerose des Zentralnervensystems. Arch. f. Kinderheilk. **47**, 420. 1908. — Ceni, Über einen interessanten Fall gliomatöser Infiltration beider Großhirnhemisphären. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **31**, 809. 1896. — Henneberg, Über disseminierte Encephalitis. Neurol. Centralbl. **35**, 652 u. 984. 1916. — Hermel, Über einen

Fall von Encephalomyelomalacia chronica diffusa bei einem 4jährigen Kinde. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68/69**, 335. 1920. — Heubner, Lehrb. d. Kinderheilk. **2**, 118. 1906. — Jakob, Zur Pathologie der diffusen infiltrativen Encephalomyelitis in ihren Beziehungen zur diffusen und multiplen Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **27**, 290. 1915. — Krabbe, Beitrag zur Kenntnis der Frühstadien der diffusen Hirnsklerose (die perivaskuläre Marknekrose). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **20**, 108. 1913. — Lewy, Kapitel über diffuse Sklerose im Nervenabschnitt von Kraus-Brugsch, Handbuch der inneren Medizin (noch im Druck). — Marie und Foix, Sclérose intracérébrale centrolobaire et symétrique. Rev. neurol. **22**, 1. 1914. (Ref. in d. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Ref. **11**, 289. 1915.) — Neubürger, Ein Fall von sklerosierender Encephalitis des Hemisphärenmarks. Nissls Beiträge zur Frage nach der Beziehung zwischen klinischem Verlauf und anatomischem Befund bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Springers Verlag. H. 4 (noch im Druck). — Redlich, Demonstration im Wiener Verein für Psychiatrie. Wien. klin. Wochenschr. 1913, H. 3. — Rossolimo, Zur Frage der multiplen Sklerose und Gliose. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **11**, 88. 1897. — Schilder, Zur Kenntnis der sog. diffusen Sklerose (über Encephalitis periaxialis diffusa). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **10**, 1. 1912 (hier auch ältere Literatur). — Schilder, Zur Frage der Encephalitis periax. diffusa (sog. diffuse Sklerose). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **15**, 359. 1913. — Spielmeyer, Die histopathologische Zusammengehörigkeit der Wilsonschen Krankheit und der Pseudosklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **57**, 312. 1920. — v. Stauffenberg, Ein Fall von Encephalitis periax. diffusa (Schilder). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Orig. **39**, 56. 1918. — Walter, Zur Symptomatologie und Anatomie der diffusen Hirnsklerose. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **54**, H. 2. 1918.