

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Kiel
[Geh. Rat *Siemerling*.])

Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. (Diffuse Sklerose.)

Von

E. Siemerling und H. G. Creutzfeldt.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Dezember 1922.)

Die bei der Addisonschen Krankheit auftretenden Krankheitsvorgänge sind nach der herrschenden Auffassung auf eine krankhafte Modifizierung resp. auf eine Aufhebung der für das normale Verhalten des Organismus notwendigen Funktionen des chromaffinen Systems, in erster Linie der Nebennieren und der mit diesen eng verbundenen Nervenbezirke zurückzuführen. Die anatomischen Untersuchungen richteten sich ganz wesentlich auf den Sympathicus und seine Bauchgeflechte, besonders das Ganglion semilunare. Es ist begreiflich, daß bei der Bronzekrankheit die fortschreitende Pigmentierung der Haut als hervorragendes Symptom das Hauptinteresse auf sich lenkte. In dem bekannten Werk von *L. R. Müller* über das vegetative Nervensystem weist *Zierl* (S. 257) auf die Abhängigkeit der Pigmentation der Haut von nervösen Einflüssen hin und führt des weiteren aus, wie das Nebennierenmark, wie alles chromaffine Gewebe, dem Sympathicus sehr nahe steht, und daß die Funktion des Nebennierenmarks, die Produktion des Adrenalin, unter dem Einfluß zahlreicher sympathischer Ganglienzellen steht. *Alexander* beschäftigt sich in seinem Referat über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem mit dieser Frage. Die in dem Sympathicus und in den Ganglien beschriebenen Veränderungen werden einer Kritik unterworfen und in Anlehnung an *v. Kahlden* darauf hingewiesen, daß die Anzahl der Fälle, in denen eine Affektion der Ganglien (Ganglion semilunare, coeliacum) nachgewiesen wurde, eine verhältnismäßig geringe ist, und daß die Angaben über das histologische Verhalten meist überaus ungenau und unbestimmt sind. In dieser ganzen Frage werden erst weitere Untersuchungen mit Anwendung der modernen Methoden der Histopathologie Klärung bringen können.

Über Veränderungen des Zentralnervensystems bei der Bronzekrankheit ist sehr wenig bekannt. Henneberg erwähnt bei der Ätiologie der Myelitis im Abschnitt „die Myelitis“ im Handbuch der Neurologie die von v. Kahlden erhobenen Befunde in Gestalt von myelitischen Herden. Sie stehen aber mit dem Addisonschen Symptomenkomplex in keiner näheren Beziehung, sondern sind in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Tuberkulose bzw. der durch diese bedingten Kachexie zu denken.

In seiner Arbeit über atypische Gliareaktionen wirft Jakob die Frage auf, ob sich aus den atypischen gliösen Einzelsymptomen Schlüsse auf die Pathogenese des betreffenden Prozesses ziehen lassen. Die Frage ist dahin zu beantworten, daß man aus gliösen Einzelerscheinungen die Genese eines Gehirnprozesses nicht mit Sicherheit ableiten könne.

Die atypischen Gliareaktionen im Sinne der großen Gliazellen (*Alzheimer*) können uns kein Hinweis sein auf etwa vorliegende oder mitspielende Entwicklungsstörungen oder blastomatöse Prozesse. Sie sind offenbar der Ausdruck eigenartiger, wohl stürmisch verlaufender pro- und regressiver Veränderungen, die sich besonders häufig in Verbindung mit schweren Parenchymstörungen rein toxischer Art entwickeln. Er teilt dann die Untersuchung eines Falles von Addisonscher Krankheit seine pigmentations mit.

24jährige Patientin, die am 12. XII. 1919 in einem heftigen Verwirrtheits- und Erregungszustand aufgenommen wurde. In den Entwicklungsjahren traten zeitweilig Krämpfe (wahrscheinlich hysterische) auf. In den letzten Jahren bestanden Klagen über allgemeine Mattigkeit, Gliederschmerzen, Störungen, die auf Blutarmut zurückgeführt wurden. Viel Kopfschmerzen. In einem Erholungsheim erkrankte sie plötzlich schwer, behauptete nichts mehr sehen zu können. In den letzten Tagen Fieber, das auf eine Angina zurückgeführt wurde. 2 Tage vor der Überführung nach Friedrichsberg wurde sie besonders aufgereggt und leicht benommen, klagte über Kopfdruck. Es traten Erregungs- und Verwirrtheitszustände auf. Bei ihrer Aufnahme ist sie sehr erregt, widerstrebend. Temp. 36,3. Puls 88, sehr weich. Unruhe mit Schlaflosigkeit. Pupillen sind gleich weit, gute Reaktion. Keine Anzeichen einer körperlichen Erkrankung. Unruhe hält an, verweigert Nahrung. Plötzlicher Kollaps, in dem der Tod erfolgt.

Anatomisch findet sich bei einer restlosen doppelseitigen tuberkulösen Verkäsung der Nebennieren eine ausgesprochene Hirnschwellung, die histologisch neben einem deutlich nachweisbaren Rindenödem durch allgemeine protoplasmatische Gliawucherungen auffällt. Daneben zeigen sich Verödungsherde in der Rinde, kleine Rindenherde mit atypischer protoplasmatischer Gliawucherung und vereinzelt in die Rinde eingestreut große, atypische, protoplasmareiche Gliazellen von

ganz bizarer und ungewöhnlicher Form. Die Abbauprodukte sind im ganzen Zentralnervensystem vermehrt. Der sympathische Grenzstrang zeigt eine lipoide Entartung der Ganglien.

Der maskrokopische Befund der Hirnschwellung und die mikroskopisch erhobenen Veränderungen im Zentralnervensystem geben eine hinreichende Erklärung für das schwere klinische Krankheitsbild. Der cerebrale Zustand der Kranken, der in akuter Progression den Tod herbeiführte und rein klinisch sehr an Pseudotumor erinnerte, kann im Sinne der Addisonschen Krankheit gedeutet werden.

Die gefundenen Veränderungen im Zentralnervensystem werden als durch den schweren Krankheitsprozeß des Morbus Addisonii bedingt aufgefaßt.

Ob diese Anschauung zu Recht besteht, erscheint zweifelhaft.

Eigene Beobachtung.

K. M., 7 Jahre, Bäckermeisterssohn.

Aufgenommen am 11. VI. 1920, gestorben am 14. VI. 1920.

7jähriger Knabe, früher gesund, seit 3—4 Jahren Bronzefärbung, beginnend an Gesicht und Händen, auf den übrigen Körper fortschreitend. Ende 1919 Zustände von Unruhe, Verschlechterung der Sprache und des Ganges. Starke Abmagerung. Zunehmende Verschlechterung: Steifigkeit der Beine mit Schwäche, seit April 1920 Gang unmöglich. Sprach- und Schluckstörung. Spastische Lähmung auch der oberen Extremitäten.

Status: Starke Bronzefärbung des ganzen Körpers. Schleimhäute frei. Hochgradige Abmagerung. Tetanische Starre des ganzen Körpers. Chvostek beiderseits positiv. Sprache unverständlich. Starke Schluckstörung. Spastische Parese der u. E. mit Steigerung der Kniephänomene, Babinski, Oppenheim. Stehen und Gehen unmöglich. Einmal Krampfanfall epileptischer Natur. Tod unter Erschöpfung.

Anatomisch: Atrophie der Nebennieren, sklerosierende Encephalomyelitis.

Der Vater, der mit der Frau in Ehescheidung wegen ehelicher Untreue der Frau liegt, berichtet, daß K. der mittelste von 3 Kindern sei, eine 15jährige und 4jährige Tochter sind gesund. Der Vater beschuldigt die Frau, daß sie die Kinder (er selbst war lange im Felde) vernachlässigt habe. Von Tuberkulose in der Familie des Vaters oder der Mutter ist nichts bekannt. Der Knabe ist anfangs gesund gewesen, hat mit einem Jahr laufen und sprechen gelernt, hat sich gut entwickelt. Seit 3—4 Jahren ist er zuerst im Gesicht, dann an den Händen „braun“ geworden, die Braunfärbung trat dann auch an den Füßen und dem übrigen Körper auf. Die Färbung nahm langsam zu. Unbekleidet in der Sonne habe er nie gelegen. Einmal vor Jahren hatte er Mandelentzündung. Weihnachten 1919 wurde er verändert: er wurde „wild“,

d. h. es trat eine Unruhe ein, er blieb nicht ruhig sitzen, lief viel umher. Zuckungen, Anfälle sind nicht beobachtet. Kein Erbrechen. Die Sprache wurde schlechter. Zu seinen Bedürfnissen meldete er sich, selten verunreinigte er sich mit Urin. Der Schlaf war gut. Der Gang verschlechterte sich langsam. Die Beine wurden steif, lahm und seit April 1920 konnte er nicht mehr gehen. Fieber nicht. Die Sprache ist immer undeutlicher geworden, nur einzelne Worte, wie „Papa“, „Mama“, „ja“, „nein“ konnte er noch sagen. Das Schlucken ging sehr langsam, verschluckte sich leicht.

Herr Dr. Ohl in Tarstedt berichtete in einem Attest vom 9. VI. 1920, daß der Knabe seit Februar 1920 an spastischen Lähmungen litt, an den unteren Extremitäten beginnend, die sich dann auch auf die anderen Körperteile fortpflanzte.

In den letzten Wochen haben die Kräfte infolge der mangelhaften Nahrungsaufnahme sehr abgenommen.

Aufnahme am 11. VI. 1920.

Status: Die ganze Haut des Körpers auch im Gesicht ist außerordentlich stark braun gefärbt. Die dunkle Färbung im Gesicht kontrastiert auffallend mit dem Weiß der Augäpfel, das Aussehen hat direkt etwas Negerhaftes. Die Färbung ist gleichmäßig dunkelbraun, nur die Gegend der Leistenbeuge, die Fußsohlen und die Handteller sind etwas heller, aber auch noch braun gefärbt. Im Nacken, in der Achselhöhle, in den Leistenbeugen sind bohnengroße, harte Lymphdrüsen fühlbar. Sehr dürftiger Ernährungszustand. Rippenbögen stark hervortretend

Der Kleine hat eine Größe von 1,08 m. Gewicht 17 kg. Die Temperatur 37,1. Er liegt mit zurückgebogenem Kopf in steifer Haltung, die Knie sind angezogen, die Füße in Spitzfußstellung. Zuweilen bewegt er den Kopf, als wollte er sich aufrichten, bringt aber den Kopf nicht von der Unterlage ab. Mit den Armen macht er dauernd leicht ausfahrende Bewegungen. Aufgetragene Bewegungen werden nicht ausgeführt, nur die Zunge zeigt er, nachdem ihm die Bewegung vorgenommen ist. Bei lauten Geräuschen wendet er sich nach der Seite des Schalls hin. Die Sprache ist vollkommen unverständlich, es werden nur einige unartikulierte Laute herausgebracht. Das Schlucken geht sehr langsam vor sich, nur flüssige Nahrung.

Die gesamte Muskulatur befindet sich in einem Spannungszustand. Der Kopf ist schwer beweglich, keine Schmerzen dabei.

Der Schädel ist nicht klopfempfindlich. Schädelmasse: längs 16,5, quer 14,5; Umfang 53 cm. Die Pupillen sind gleich, mittelweit, rund, Lichtreaktion erhalten, Konvergenzreaktion nicht zu prüfen. Augenbewegungen frei. Der Augenhintergrund zeigt keine Veränderungen (Prof. Oloff). Corneal- und Conjunctivalreflex schwach. Die Lidspalten gleichweit. Über der rechten Augenbraue eine 4 cm lange Narbe

(in frühester Kindheit zugezogen). Trigeminus nicht druckempfindlich. Linker Facialis ist etwas stärker innerviert als der rechte. Gesichtsausdruck starr, nur selten eine leicht zuckende Bewegung in der Mundmuskulatur. Chvostek deutlich beiderseits positiv. Lidschlag sehr verlangsamt. Beim Stirnrunzeln bleibt die rechte Hälfte zurück. Die Zunge weicht eine Spur nach links ab, ist stark belegt. In den o. E. starke Spasmen, die Finger werden in Beugestellung gehalten.

Starke Spannung der Rumpfmuskulatur. Aufrichten sehr schwierig. Der Leib ist stark gespannt. Abdominalreflex nur spurweise. An den u. E. sehr starke Spasmen. Kniephänomene sehr gesteigert. Patellar-klonus. Achillessehnenreflex beiderseits stark gesteigert, Fußklonus, rechts mehr als links. Babinski beiderseits deutlich. Oppenheim positiv. Die aktiven Bewegungen in den Beinen sind gering. Beim Beugen des Oberschenkels Schmerzäußerung. Wirbelsäule nicht klopfempfindlich. Die Nervenstämme nicht druckempfindlich. Keine Vermehrung der Muskellspannung. Kein Troussseau. Die Spannung in der Muskulatur bleibt von gleicher Ausdehnung. Brust- und Bauchorgane ohne Besonderheiten. Puls 86, regelmäßig. Die Atmung ist nicht beschleunigt. Herzgrenzen nicht verbreitert. Stehen und Gehen unmöglich. Die Beine bleiben steif, auch mit starker Unterstützung werden die Beine nicht vom Boden gebracht. Im Urin kein Eiweiß, kein Zucker.

In der Nacht vom 12. VI. tritt ein kurzer Krampf auf mit lautem Aufschreien, schmerhaftem Verziehen des Gesichts. Die Pupillen sind dabei erweitert, reagieren. Die Bulbi sind nach oben gerollt. Vor dem Munde blutiger Schaum. Nachher liegt er ruhig mit angezogenen Beinen. Temperatur 37 und 37,2.

13. VI. Sehr geringe Nahrungsaufnahme. Erbrechen. Nährklistiere. Temp. 36,8 und 37,6.

Puls klein, unregelmäßig, 110. Benommenheit. Unter zunehmender Benommenheit tritt am 14. VI. der exitus ein.

Die von Herrn Prof. Berblinger ausgeführte Sektion ergibt folgenden Befund:

Kleine magere Knabenleiche. Haut bronzefarben, Schleimhaut der Lippen braun. Bauchhöhle trocken, Bauchfell glatt, glänzend, grau. Netz ausgebreitet, fettarm. Wurmfortsatz in das kleine Becken herabhängend. Pleurahöhlen trocken. Lungen mit spärlichen, strangförmigen Verwachsungen zwischen den Lappen links. Herzbeutel enthält wenig klare Flüssigkeit. Epikard glänzend. Herz von mittlerer Größe. Myokard dick, graurot. In den Höhlen, die rechts weit sind flüssiges Blut, Cruor und Speckhautgerinnsel. Klappen und Endokard zart. Foramen ovale geschlossen. Kranzarterien glatt, ebenso die Intima der Aorta. Lungenoberfläche glatt, spiegelnd blaurot. Lungen überall luftthalig, trocken dunkelgraurot. Tonsillen klein. Schlund und

Rachen zeigen eine glatte Schleimhaut von grauroter Farbe. Oesophagusmucosa grau. Luftwege haben eine blasse Schleimhaut. Schilddrüse 3 zu 1,5 cm messend, beiderseits derb graurot. Thymus 30 g schwer, weich, blaßgelblichrot. Bronchiale Lymphdrüsen klein, derb, graurot. Milz 6 zu 2,5 zu 9 cm messend. Oberfläche glatt, Gewebe derb, braunrot, Follikel klein.

Nebennieren klein, Gewicht je 1,8 g betragend. Makroskopisch Rinde und Mark voneinander zu unterscheiden.

Nieren von mittlerer Größe. Kapsel leicht abzuziehen, Oberfläche glatt, bräunlich-rot, ebenso die Schnittfläche. Zeichnung wenig deutlich. Gewebe derb. Schleimhaut des Nierenbeckens blaß, von gewöhnlicher Weite, ebenso verhalten sich die Ureteren. Harnblase enthält wenig Urin, Mucosa blaß, Rectum leer. Schleimhaut etwas venös-hyperämisch. Magen wenig Inhalt aufweisend, Mucosa blaß und glatt, im Fundus einige Blutaustritte. Gallenwege durchgängig. In der Gallenblase nur wenig dünnflüssige Galle. Pankreas 14 zu 3 zu 1 cm messend, derb, blaßgraurot. Leber von mittlerer Größe, braunrot, derb. Dünndarm enthält wenig galligen Chymus, Schleimhaut zum Teil blaß, zum Teil gerötet, zum Teil gallig inhibiert. Solitärfollikel und Payersche Plaques geschwollen. Dickdarmfollikel klein, mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen klein, hart. Meningen des Rückenmarks durchscheinend und nicht verdickt. Auf Querschnitten sieht man in den Pyramidenvorder- und -seitensträngen graue Flecken.

Anatomische Diagnose: Extrem starke Melaninpigmentation der Haut wie der sichtbaren Schleimhäute. Atrophie der Nebennieren. Strangförmige Degeneration im Rückenmark.

Die mikroskopische Untersuchung der *Haut* ergibt reichliche Pigmentansammlung in den Basalzellen der Cutis. Die *Hypophysis* weist keine Veränderungen auf.

An den Nebennieren ist eine Hypoplasie von Rinde und Mark vorhanden.

Die *Hirnsektion* (Dr. Creutzfeldt) weist folgenden Befund auf:

Gehirn im Ganzen in Formalin eingelegt.

Nach der Formalinhärtung sieht man folgendes: Auf Frontalschnitten durch die Hemisphären sind in der Höhe der Bulbi olfactorii keine Veränderungen des Marks oder der Rinde. Erst 2 cm dahinter, etwa entsprechend dem Kopf des Schwanzkernes, ist das Hemisphärenmark in der Mitte sehr weich und macht den Eindruck, als sei es schwammig grobfaserig zerfallen. Besonders die linke Hemisphäre und der Balken sind erkrankt, während in dem Centrum semiovale nur eine geringe keilartige mit der Basis nach der Seite gerichtete Erweichung besteht. Die größte Ausdehnung des Herdes sieht man im hinteren Stirnlappen und im Schläfenlappen. Während er sich vorn mehr nach

oben gegen die erste Stirnwindung ausdehnt, erstreckt er sich nach hinten mehr auf die Markmitte und besonders die äußere Seitenventrikelpforte. Der Balken scheint in seiner ganzen Ausdehnung, links weiter, erkrankt zu sein als rechts. Die innere Kapsel weist einige rötlich-graue Herde auf. Die Abgrenzung gegen das Gesunde ist an den Bogenfasern durchschnittlich scharf, im übrigen nicht ganz deutlich. Und zwar erscheint das Gewebe hier etwas kompakter als der Herd, aber doch weich, gelblich-grau. Im Hirnstamm ist die gesamte Brückenfaserung rötlich-grauglasig verfärbt unter Verwaschung der normalen Struktur. Im Bereich des hinteren Corp. quadr. beginnt diese quer durch die Brücke reichende Veränderung sich zu verkleinern. Erstreten an den Kleinhirnschenkeln und beiderseits neben der Raphe isolierte, den Pyramidenbahnen entsprechende Herde hervor. In der Medulla oblongata und im Bulbus ist der Bezirk der Pyramiden grau verfärbt, teilweise etwas blutreicher. In den Kleinhirn-Hemisphären, rechts stärker als links, erscheint das gesamte Mark schwammig erweicht und gelblichgrau gefärbt. Der Nucl. dent. ist rechts nicht mehr erkennbar, links ist er noch deutlich abgesetzt. Auch zeigt das ihn umgebende Mark nicht den krümelig-faserigen Zerfall wie das an den Windungen liegende.

Mikroskopische Untersuchung.

Frontalschnitte aus dem Frontallappen, aus der Höhe der Parazentralwindung und aus dem Hinterlappen werden zur Gewinnung von

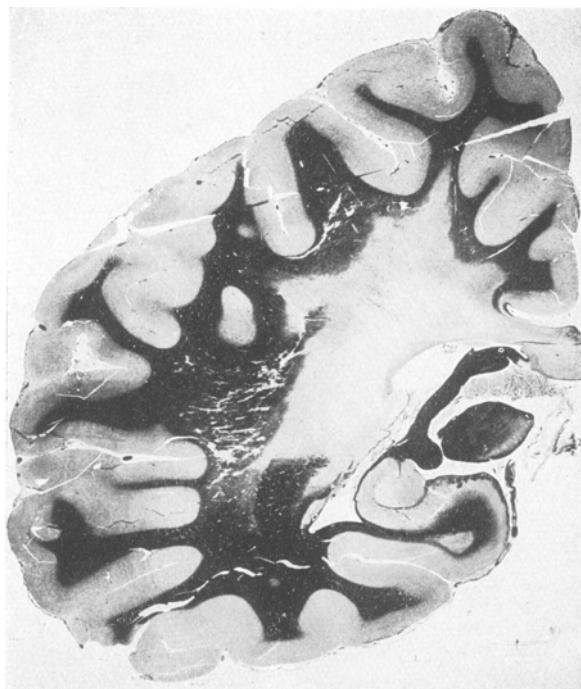


Abb. 1. Linke Großhirnhälfte (Weigert-Markscheiden).

Übersichtspräparaten nach *Weigert-Pahl* eingelegt und gefärbt. Ebenso behandelt werden Stücke aus dem Hirnstamm, Horizontal- und Sagittalschnitte aus dem Kleinhirn und Querschnitte des Rückenmarks. Außerdem wird nach *Nissl*, *Bielschowsky*, *Weigert* (Elastica und Glia), *Mallory* (Dreifarbgemisch), *Alzheimer-Mann*, *Spielmeyer* (Markscheiden), *Herxheimer* und *Jahnel* gefärbt. Dazu kommen die Mikroreaktionen auf Eisen und Kalk. Übersichtsbilder der linken Hemisphäre nach *Weigert*

zeigen in dem hinteren Drittel des Stirnhirns eine zentrale Aufhellung des Marks, die besonders im Bereich des Balkenknees deutlicher hervortritt. Diese Aufhellung scheint von einer in der Mitte des Marks liegenden, etwa mandelförmigen, besonders markscheidenarmen Stelle nach der Mitte zu fächerförmig auszustrahlen. Auf dem Schnitte weiter hinten, in der Höhe des Parazentralläppchens, sieht man mit bloßem Auge einen sehr ausgedehnten Ausfall

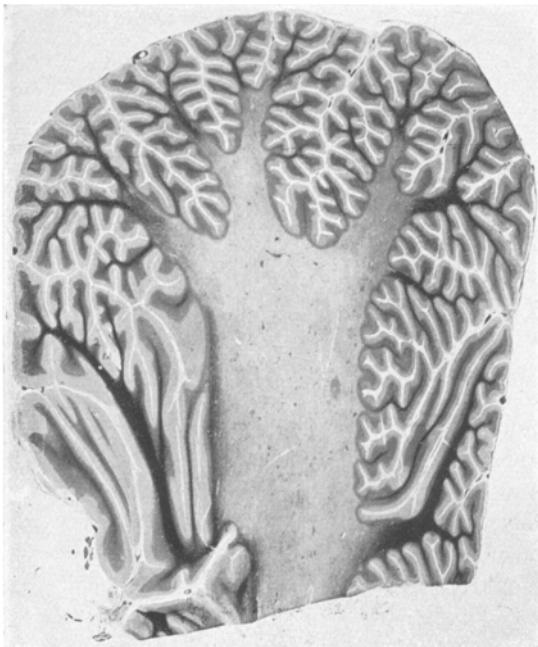


Abb. 2. Rechte Kleinhirnhälfte (Weigert-Markscheiden).

des Hemisphärenmarks. Es ist großenteils ungefärbt, auch die Balken und fleckweise die innere Kapsel zeigen keine Markscheidenfärbung. Dieser marklose Bezirk setzt sich am Seitenventrikel entlang bis weiter ins Unterhorn reichend fort und bildet ein Trapez, dessen Grundfläche nach außen oben gerichtet ist, und von dessen Seiten aus sich Strahlen in das Mark erstrecken. Am deutlichsten sind Zacken nach oben, während nach unten zu mehr eine einfache Aufhellung, wie die Abbildung zeigt, besteht (Abb. 1). Isolierte kleine Herde finden sich außerdem im Gyr. lingualis, im Mark der Calcarinagegend und in der Capsula interna. Auf Nisslbildern erkennt man einen großen Herd, der beide Hirnstiele inne hat, sich in die innere Kapsel hinein ausdehnt und die Substantia nigra umschließt. Er

läßt sich, wie aus den von der Brücke hergestellten Serienschnitten hervorgeht, distalwärts weiter verfolgen. In der Brücke sieht man in der Höhe der Augenmuskelkerne ein breites markloses Band die gesamte Brückenfaserung, einschließlich der Pyramiden, einnehmen, nur die basalsten Teile des Stratum profundum scheinen verschont zu sein (Abb. 3). Dorsal ist in geringer Ausdehnung die mediale Schleife aufgehellt. Nach hinten zu sieht man, wie die völlige Entmarkung, rechts stärker als links, auf das Kleinhirn übergreift. Im Anfangsteile des 4. Ventrikels sind zwei etwa den Pyramidenbahnen entsprechende Bezirke und die Kleinhirnbrückenarme marklos. Weiter distal findet sich ein auf die Pyramidenbahn beschränkter, markloser Bezirk, der sich auch nach der Pyramidenkreuzung nur an diese Bahnen hält (Abb. 3). Während in der rechten Kleinhirnhemisphäre (Abb. 2) fast das ganze Mark, mit Ausnahme einiger mehr oder weniger stark aufgehellten Windungsstrahlen, verloren gegangen zu sein scheint, sieht man links noch um den gezähnten Kern herum ein, wenn auch stark aufgehelltes, so doch noch deutlich gefärbtes Markvließ. Die mikroskopische Untersuchung läßt in den oben beschriebenen Bezirken fast überall noch einzelne zum Teil sehr zarte, zum Teil aber mächtig aufgetriebene oder rosenkranzartige Markscheiden und geschwärzte Klumpen erkennen. Im Großhirn sowohl als auch im Kleinhirn und in den Teilen der Brücke, wo der diffuse Herd sich findet, ist von einer scharfen Abgrenzung nicht immer zu reden. Ebensowenig findet sich ein Beschränktbleiben auf bestimmte Bahnen (Abb. 3). Man sieht vielmehr nicht selten ganze Faserzüge wie die Borsten eines Besens am Herde abbrechen und andere an der Herdgrenze allmählich sich lockern und aufhellen. Ebenso unvermittelt treten kompakte markhaltige Flecken in den großen Herden auf. Im Rückenmark besteht eine starke Aufhellung in den Pyramidenseiten- und Vordersträngen, im Halsmark

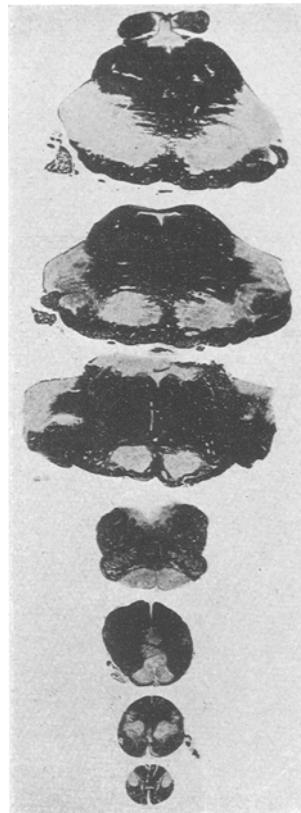


Abb. 3. Herd in der Brücke und seine Ausbreitung in Kleinhirnbrückenarmen und Pyramiden, unten sekundäre Degeneration der Pyramidenseiten- und -vorderstränge im Brustmark.

ist sie am stärksten, im Lendenmark am schwächsten. Die Aufhellung ist streng an die Pyramidenbahn gebunden. Andere Herde kommen nicht vor (Abb. 3).

Die *feinere histologische Untersuchung* der in ihren Hauptzügen übereinstimmenden Herde ergibt zunächst an Markscheidenpräparaten ein fast völliges Zugrundegehen der *Markscheiden*. Nur sehr spärliche, meist gequollene und ungleichmäßig geschwärzte Markscheiden lassen sich nachweisen, nach dem Rande zu sind sie reichlicher, aber weit aus-



Abb. 4. (*Capsula interna.*) Herd in der inneren Kapsel. Thionin, Planar 35, Plattenabst. 34 cm. Zellvermehrung (Glia) und mit Plasmazellen infiltrierte Gefäße.

einandergedrängt und teilweise aufs schwerste erkrankt. Man sieht Quellungen, ballon- und spindelartige Aurtreibungen, Vakuolisierung, Abblässung, Schlängelung, rosenkranzartige Bildungen, unvermittelte Endigungen, wie wenn die Markscheiden abgebrochen seien. Sie sind außerdem auseinandergedrängt durch Körnchenzellen, die mit nach *Weigert* und *Spielmeyer* schwarzgefärbenen Körnchen prall gefüllt sind. Auch in den Adventitialscheiden von Präcapillaren und kleineren Venen findet man solche Körnchenzellen. Diese den Eisenlack annehmenden Abbaustoffe sieht man vorzugsweise am Rande der Herde, während die in seiner Mitte liegenden Körnchenzellen ungefärbt bleiben.

Die *Achsenzylinder* sind auf *Bielschowsky*-Präparaten im ganzen er-

heblich an Zahl vermindert, in der Mitte der Herde auch in Bezirken mit reichlichen Körnchenzellen fehlen sie fast völlig, nur hier und da sieht man einige zarte, stark geschwärzte, teilweise auch blassere bandartig verbreiterte, kurze oder längere geschlängelte Axone (Abb. 6). Doch ist der Bezirk, in dem sie fehlen, entschieden kleiner als der der Entmarkung. Am Herdrande sind mannigfache Veränderungen an den Nervenfasern festzustellen, Auftreibungen von spindeliger und dick-



Abb. 5. Pyramidenbahn in der Medulla oblongata. Thionin, Zeiß-Planar 35. Plattenabst. 49 cm. Lebhafte Gliazellvermehrung. Gefäße stark infiltriert mit Lymphocyten und Plasmazellen.

kolbiger Art, Schlängelungen, Fragmentierungen, doch sieht man in Randteilen, wo schon zahlreiche Körnchenzellen liegen, die auseinander gedrängten Axone meist nicht erkennbar geschädigt. Regenerationserscheinungen sind nicht mit Sicherheit festzustellen.

Im *Nissl*-Bilde zeichnet sich der Herd durch seinen außerordentlichen Zellreichtum und durch die Weitmaschigkeit und stärkere Färbbarkeit seines retikulären Grundgewebes aus (Abb. 4). Bei stärkerer Vergrößerung erblickt man eine starke Vermehrung der gliosen Elemente und das Auftreten der mannigfachsten Zellformen, von denen zunächst die in dem Maschenwerk ruhenden Gitterzellen (Abb. 7) auffallen, so dann Monstregliazen bzw. die *Nissl*schen gemästeten Gliazellen

hervortreten und weiterhin pro- und regressive Gliaelemente in allen Formen sich finden. In manchen Herden stellen die *Gitterzellen* die überwiegende Mehrzahl der gliosen zelligen Elemente dar. Sie sind die durch die Alkoholbehandlung ihrer Fettladung beraubten *Körnchenzellen*, haben einen abgerundeten gut begrenzten Zelleib und nur selten einige wenige (2—5) kurze starre oder leicht geschlängelte Fortsätze. Ihr Cytoplasma ist feinmaschig, lässt aber auch hier und da größere

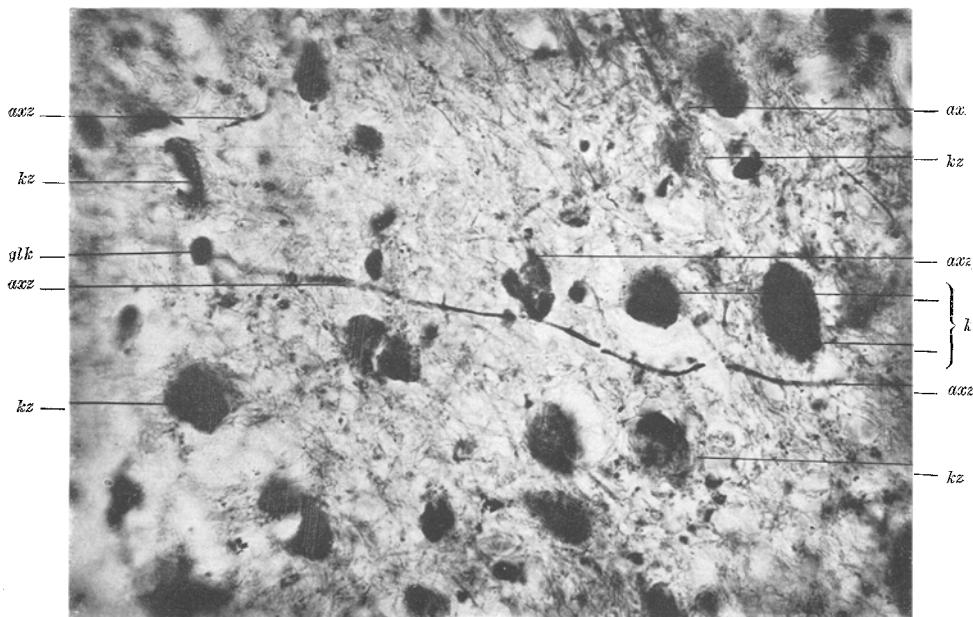


Abb. 6. Kleinhirnmark. Bielschowskyimprägnation. Zeiß Homog. Immers. Apochr. 3 mm, Projektionsokular Nr. 2. Plattenabst. 39 cm. Starker Achsenzylderausfall in verhältnismäßig frischem Zerfallsbezirk.
axz Achsenzyylinder kz Körnchenzellen glk Gliakerne.

Vakuolen erkennen. Ihr Kern zeigt die verschiedensten Bilder. Stets liegt er am Zellrande. Bald sieht man ihn als runde Scheibe mit gutem Chromatingerüst und gleichmäßig gefärbter Membran, meist aber bietet er Zeichen deutlicher regressiver Veränderungen wie Schrumpfung und Randhyperchromatose oder diffuse Dunkelfärbung seines Inhalts oder ist ein unregelmäßig gestaltetes, fast leeres Bläschen mit einer verhältnismäßig derben Membran. Zwei, hier und da mehr Kerne sind keine Seltenheit. Das beste Bild der Körnchenzellen liefert das Fettpräparat. Nach der Anordnung der Fetttröpfchen sind hier die voll ausgebildeten Körnchenzellen, die bei weitem die Mehrzahl darstellen,

unterschieden von einzelnen Elementen, bei denen nur eine mehr oder weniger breite Randzone scharlachgefärbte Körner enthält. Der Kern dieser unvollständig infiltrierten Zellen ist oft noch zentral gelagert und zeigt vortreffliche Chromatinzeichnung bei gut erhaltener Kugelform. Der Leib dieser Elemente ist nicht so gleichmäßig abgerundet, wie der der anderen Körnchenzellen, sondern ähnelt mehr den plasma-reichen Faserbildern. Nach der Größe sind die Körnchenzellen nicht

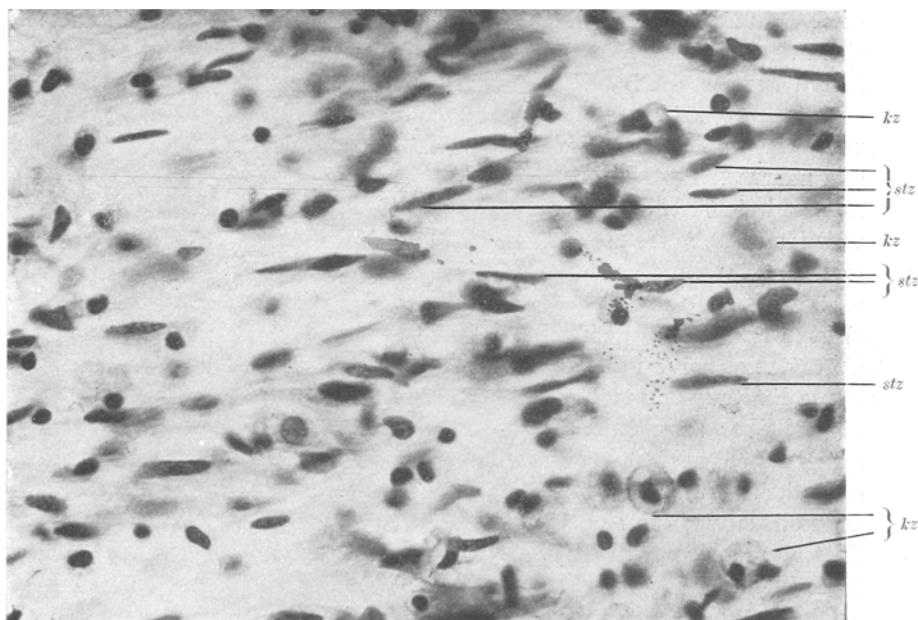


Abb. 7. Pedunculus cerebri. Thionin, Zeiß Apochr. 3 mm. Proj.-Ok. 4. Platten-abst. 35 cm. Gliöse Stäbchenzellen (*stz*) und Körnchenzellen (*kz*).

scharf gegeneinander abzugrenzen, nur so viel möchten wir erwähnen, daß es unter ihnen außerordentlich umfangreiche Einheiten gibt, die wie *riesenzellenartige* Gebilde aussehen, und in denen bis zu 6 Kernen gezählt werden konnten. Die Körnchengröße liefert keine Anhaltpunkte bestimmter Art. Wohl sieht man große Fetttropfen häufig gerade in kleineren, epitheloiden Zellen, die in den fettarmen Zentren großer Herde liegen, vorwiegen, während an den Orten lebhaften Zerfalls die feinere Körnelung bis zur staubartig feinen Verteilung beobachtet wird. Größere Fettkugeln scheinen auch häufiger in der Nähe von Gefäßen vorzukommen, deren Wandungen selbst mit Fett beladen sind. Doch ist da eine Regelmäßigkeit nicht sicher festzustellen.

Im *Alzheimer-Mann*-Präparat werden außerdem in den Körnchenzellen rötliche, nicht selten eine blaue Masse umschließende Kügelchen gefunden, die in der Färbung und Beschaffenheit den zugrunde gehenden Myelinscheiden sehr ähneln, so daß man wohl berechtigt ist, sie als *Marktrümmer* aufzufassen. Das von ihnen manchmal umschlossene blaue Kügelchen ist nicht sicher zu deuten. Um Axonreste dürfte es sich schwerlich handeln, weil ja öfters unversehrte Achsenzyylinder an den Zellen vorbeiziehen. Nicht selten sieht man eine zugrunde gehende, abgeblätterte und fragmentierte Markfaser sich tief in eine Körnchenzelle einfurchen. Diese Körnchenzellen in ihren zahlreichen Verschiedenheiten bezeichne ich als *Abbau-* und *Abräumelemente*.

Ihnen gegenüber stellen wir zunächst die *Stützglia*, deren Hauptvertreter die *Monstrezellen bzw. gemästeten Zellen* sind. Sie kommen in den bekannten Typen vor, haben einen großen, feinschaumigen Zelleib mit zahlreicheren dickeren und dünneren Fortsätzen, die sich zum Teil weit ins Gewebe erstrecken. Auf *Nissl*-Bildern sind die Fortsätze nicht recht dargestellt, aber in *Alzheimer-Mann*-Präparaten sieht man sie sehr schön und kann deutlich Faserbildung in ihnen erkennen. Gelegentlich sieht man Körnchenzellen von ihnen umspannt, besonders kräftige Fortsätze ziehen an die Gefäße, wo sie mit breiten Füßen an der Membrana limitans ansetzen. Je nach dem Bau des Grundgewebes können die Zelleiber verschiedene Formen annehmen. So wird bei dessen einseitiger Längsrichtung auch eine vorwiegend langgestreckte Zellform gefunden. Einige von ihnen zeigen im *Alzheimer-Mann*-Präparat eine Vakuolisierung, die sich bis in die allerdings teilweise fragmentierten Fortsätze ausdehnt. In diesen Elementen haben wir keine Fasern finden können. Man sieht sie in zahlreichen Übergängen bis zur fortsetzunglosen, abgerundeten Körnchenzelle, wie oben beschrieben ist. Die großen, oft vielfach gelappten, fast immer exzentrisch liegenden, meist randständigen Kerne sind im *Nissl*-Bilde hell, zeigen ein mehr oder weniger deutliches Chromatingerüst, ein oder zwei, selten mehr, blaue oder metachromatische nucleolenartige, der scharf gezeichneten Kernmembrane genäherte oder angelagerte Körperchen. Manchmal sieht man zwei runde dunkle oder helle, bläschenartige Kerne in ihnen, die den Eindruck erwecken, als sei eine (amitotische) Kernteilung vor sich gegangen, auch schmale karyoplasmatische Bänder verbinden nicht allzu selten zwei Kerne. Außer diesen Kernformen finden sich nur anscheinend besonders in der inneren Kapsel, dem Striatum und den Hirnstielen mächtige Plasmaleiber von sehr feinkörniger Beschaffenheit, in denen zwei bis vier größere Kernblasen liegen, deren Inhalt ein bis vier mit Toluodin tiefblau gefärbte Kugeln von der Größe kleinerer Gliakerne sind, während sie sonst chromatinleer erscheinen. Ferner gibt es Zellen, in denen bis zu fünfzehn kleine Bläschen liegen, deren einige

wie ausgebildete Kerne aussehen, andere nur eine oder zwei Chromatinkügelchen enthalten, wieder andere blaß und leer als Kernchenschatten imponieren. Diese *symplymatischen Gebilde* erinnern an Abbildungen wie *Anton* und *Wohlfahrt* sie gegeben haben, zeigen aber auch Ähnlichkeit mit den von *Neubürger* letzthin beschriebenen „Riesenzellen“. Fast niemals aber fehlen die *Stäbchenzellen* (*Westphal* und andere) die dem Faserverlauf des Grundgewebes folgend fischschwarmartig das Bild durchziehen (Abb. 7). Ihre Kerne sind birnförmig, kolbig, meist aber sehr langgestreckt und schlank, haben ein schönes Chromatinnetz und gut gefärbte Membran, sie liegen in der Mitte oder sehr häufig mehr nach dem Ende des lang ausgezogenen im *Nissl*-Bilde blaß metachromatischen, feinkörnigen Zelleibs, der nicht selten kurze Ausläufer nach den Seiten entsendet. Die Stäbchenzellen sind in Anordnung und Form der Ausdruck der ursprünglichen nervösen Struktur des Grundgewebes, wie sich besonders überzeugend an Präparaten aus dem Balken und den Hirnschenkeln erkennen läßt.

Außer diesen Elementen sieht man die gewöhnlichen *sogenannten freien Gliakerne* und die einen mehr oder weniger ausgebildeten metachromatischen Leib besitzenden *epitheloiden Gliazellen*. Progressive Veränderungen scheinen hier vorzuerrschen. Oft liegen kleine Gliaelemente den großen Faserbildnern trabantzellenähnlich an. Im Fettpräparat sind feine Fettröpfchen oft sternartig unter Freilassung der unmittelbaren Kernnähe um den Kern angeordnet. Atypische Gliazellen haben wir nicht gefunden, was mit Rücksicht auf *A. Jakobs* belangvolle Mitteilung über einen Fall von Addison zu betonen ist. Mitosen haben wir ebenfalls nicht gesehen, wohl aber Bilder, die auf amitotische Teilung hinwiesen. Eine eigentliche perivasculäre Vermehrung der Glia läßt sich nicht feststellen, es handelt sich in den Herden mehr um eine mächtige allgemeine Gliaproliferation von anscheinend raschem Entwicklungstempo.

Die Verteilung der verschiedenen Formen ist so, daß man zwar überall Abbau- und Stützelemente findet, daß aber in der Herdmitte die Stützzellen überwiegen, während sonst die Abbau- und Abräumzellen das Bild beherrschen. Dieser Anordnung der Zellarten entspricht die Stärke der Gliafaserentwicklung in den verschiedenen Herden oder Herdteilen. Nur sind in völlig vernarbenen, von einem dichten, derben Faserfilz erfüllten Bezirken die Gliazellen und -kerne anscheinend in der Zahl reduziert. In den körnchenzellreichen Gebieten sind die Fasergespinste zarter und spärlicher als in den spinnenzellreichen Teilen, die bei größeren Herden die Mitte des Herdes ausmachen. In den erst erwähnten ist das Bild des *Status spongiosus* oft sehr schön ausgeprägt, besonders an der Grenze zum gesunden Gewebe.

Besonders auffallend sind die Veränderungen an den *Gefäß*en. Auf

allen Präparaten sieht man zahlreiche Gefäße (Abb. 4 und 5) deutlich hervortreten. Doch ist diese scheinbare Gefäßvermehrung mehr einer starken Zellvermehrung in den Wandungen der größeren und kleineren Venen, der Präcapillaren und Capillaren zuzuschreiben, wie auch andere Untersucher des öfteren betont haben. Die adventitiellen Räume zeigen eine starke Infiltration mit Plasma- und Lymphzellen (Abb. 9). Diese Infiltrate können außerordentlich umfangreich werden, so daß das

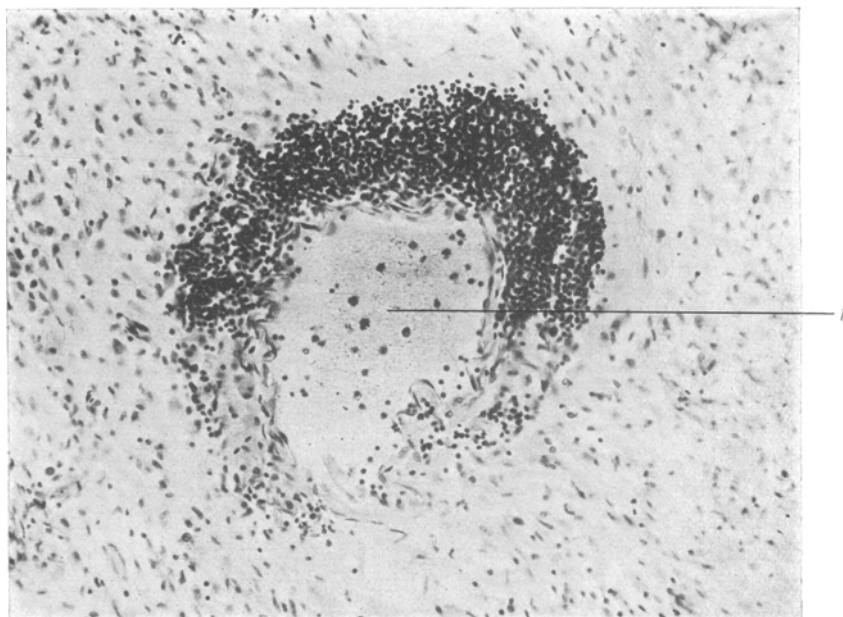


Abb. 8. Pedunculus cerebri. Thionin, Obj. 16. Proj.-Ok. 4. Plattenabst. 75 cm. Gefäß, das in seiner oberen Hälfte Rundzelleninfiltration der Adventitia, in der unteren vorwiegend adventitielle Körnchenzellen zeigt. *l* Lumen mit Leuko- und Erythrocyten.

Gefäßlumen nur einen kleinen Teil des Gefäßdurchmessers einnimmt. An Capillaren sitzen die Plasmazellen fast epithelartig den Endothelien auf oder sind zwischen Adventitialzellen eingelagert. Sie liegen aber auch hier und da in der Nähe von Gefäßen anscheinend frei im ektodermalen Gewebe. Neben diesen Infiltrationszellen finden sich *plasma-reiche epitheloide Elemente* (Makrophagen) mit gut gefärbtem chromatinreichen Kern. Das Plasma dieser Zellen ist feinkörnig, mit Thionin und Toluidinblau metachromatisch gefärbt und enthält mehr oder weniger feine Vakuolen, die besonders peripher im Zelleib auftreten und dadurch den Eindruck erwecken, als handele es sich hier um Übergänge zu meso-

dermalen Gitterzellen. Ausgebildete *Gitterzellen* sind nun sehr zahlreich vorhanden, und zwar liegen sie in den Mesenchymmaschen der Adventitia. Sie sind in Präcapillaren und Capillaren oft die einzigen Infiltratzellen und beherrschen in solchen Bezirken das Bild, wo auch die ektodermalen Körnchenzellen vorwiegen. Im Markscheidenpräparat nach *Weigert* und *Spielmeyer* erscheinen sie als mit bläulichschwarzen Körnchen gefüllt, während das Scharlachrot- und Sudanpräparat sie dicht

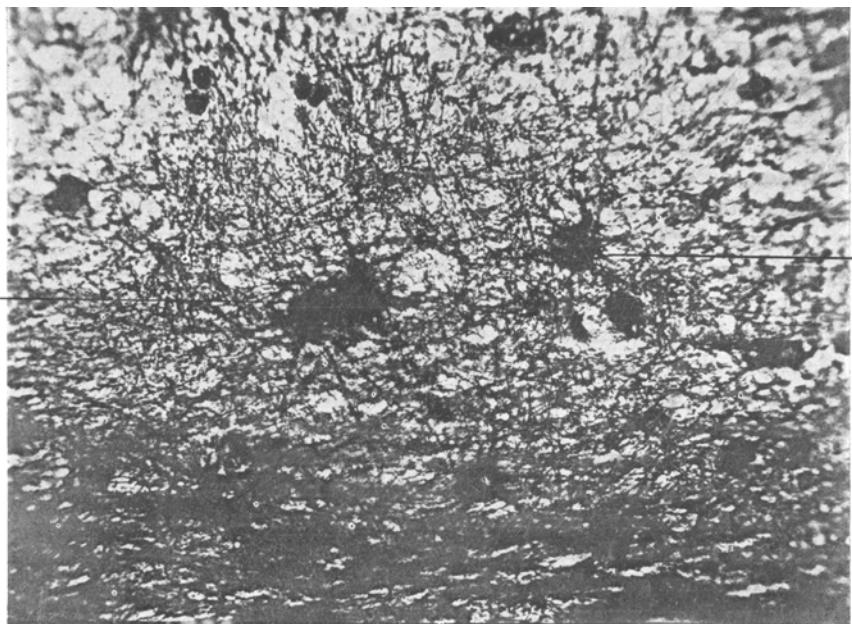


Abb. 9. Alter Herd, Glia. Ranke-Färbung, Zeiß Homog. Immers. 3 mm, Proj.-Ok. 2. Plattenabst. 68 cm. Glianarbe, unten perivasculärer Filz, darüber leichte Aufhellung, in der 2 Spinnenzellen (glz) sichtbar sind.

beladen mit Fetttröpfchen darstellt. Im *Alzheimer-Mann-* und *Bielchowsky*-Präparat sieht man sie nirgends aus dem Faserverband der Gefäßwand austreten, ebensowenig geraten sie in den Bereich der Intima. Liegen Plasma- und Lymphzellen mit den Körnchenzellen zusammen, so scheinen diese mehr die äußeren Lagen der Gefäßscheiden einzunehmen, dann kommen nach innen zu jene kleinen Infiltratzellen und dann nicht selten noch eine oder mehrere Lagen von Körnchenzellen. Doch gibt es auch Gefäße, in denen ein Teil der Wand mit Körnchenzellen, ein anderer mit lymphocytären Elementen erfüllt ist (Abb. 8). Die Intimazellen sind vielfach stark gequollen, haben große

geblähte Kerne mit zarter Chromatinzeichnung, in den adventitiellen Elementen sind Kernzerfallsbilder häufig, besonders karyorektische Prozesse scheinen da eine Rolle zu spielen. Gefäßsprossung haben wir nicht einwandfrei feststellen können. Wenn auch hier und da einzelne Gefäßwandzellen — sensu strictiori — ins Gewebe abbiegen, so sind es doch stets nur Adventitialzellen, und es ist nicht sicher, ob sie nicht der Wand einer auf dem Schnitt nicht ganz getroffenen abzweigenden Präcapillare oder Capillare angehören.

Mit der *Achucarro-Klarfeldschen* Imprägnierung erkennt man in frischen Herden ein Hineinreichen von mesenchymalen Silberfibrillen in das ektodermale Gewebe, wo sie ein Maschenwerk, das von den Gefäßen ausgeht, bilden. In diesem Maschenwerk liegen Körnchenzellen von gleicher Form wie im übrigen Gewebe. Es läßt sich nicht sicher entscheiden, ob es sich um gliöse oder mesodermale Zellen handelt. Wenn es auch für die überwiegende Mehrzahl der Körnchenzellen sicher ist, daß sie aus der Glia entstanden sind, so scheinen doch diese von Mesenchymfasern umspinnenden Elemente zum Teil mesodermaler Herkunft zu sein. Sicher beweisen läßt sich diese Annahme nicht, aber es spricht vielleicht für ihre Richtigkeit der häufiger zu erhebende Befund, daß einzelne Zellen (Plasmazellen), die in das Nervengewebe ausgewandert zu sein scheinen, ebenfalls im *Achucarro-Klarfeld*-Präparat von feinen Silberfasern eingefaßt sind. In den Verödungsbezirken besteht ebenfalls mancherorts eine mesenchymale Faserwucherung, wobei gerade im Balken deutlich wird, daß die Silberfibrillen in die vorgebildeten ektodermalen Strukturen hineinwachsen. Diese Beteiligung der Mesenchymfasern am frischen Prozeß und an der Narbenbildung haben wir aber nur in Gegenden gefunden, wo Herd und Pia sich unmittelbar berühren. In solchen Bezirken scheinen die Gefäße ebenfalls vermehrt zu sein.

Einige *Venen* sind von einer amorphen etwas krümeligen Masse umgeben, so daß der Eindruck eines starken Ödems der adventitiellen Räume erweckt wird. Derartige Gefäße sind mehr in der Umgebung der Herde als in ihnen selbst anzutreffen. Sie werden vorzugsweise in den basalen Ganglien nahe den Ventrikelwänden gesehen. Blutungen werden gänzlich vermißt.

Wo die *Pia* in unmittelbare Beziehung zu einem Herde tritt, zeigt sie einen enormen Zellreichtum, Makrophagen, die anscheinend zum Teil zu Körnchenzellen werden bzw. geworden sind, Polyblasten und Lymphzellen erfüllen sie, auch in den Gefäßwänden liegen Infiltratzellen. Plasmazellen finden sich äußerst spärlich. Die Abgrenzung gegen das nervöse Gewebe ist nirgends aufgehoben.

In einem Bezirk des gliösen Narbengewebes findet man eigenartige Klümmpchen und Schollen (Abb. 10), die ohne erkennbare Beziehung zu den Gefäßen in Maschen des Grundgewebes liegen. Sie imprägnieren sich

gut nach *Bielschowsky*, färben sich mit *Hämotoxylin* und anderen basischen Farbstoffen orthochromatisch, sind im Markscheidenpräparat die einzigen Elemente des narbigen Bezirks, die geschwärzt sind, sie geben Fibrinreaktion, nehmen aber keine Fett- und keine Eisenfärbung an. Es sind oft Körper von der Größe einer Spinnenzelle, sie sind deutlich geschichtet. Eine blassere Grundsubstanz enthält entweder eine große Scholle, die nicht selten nach der Mitte zu aufgehellt ist, oder die

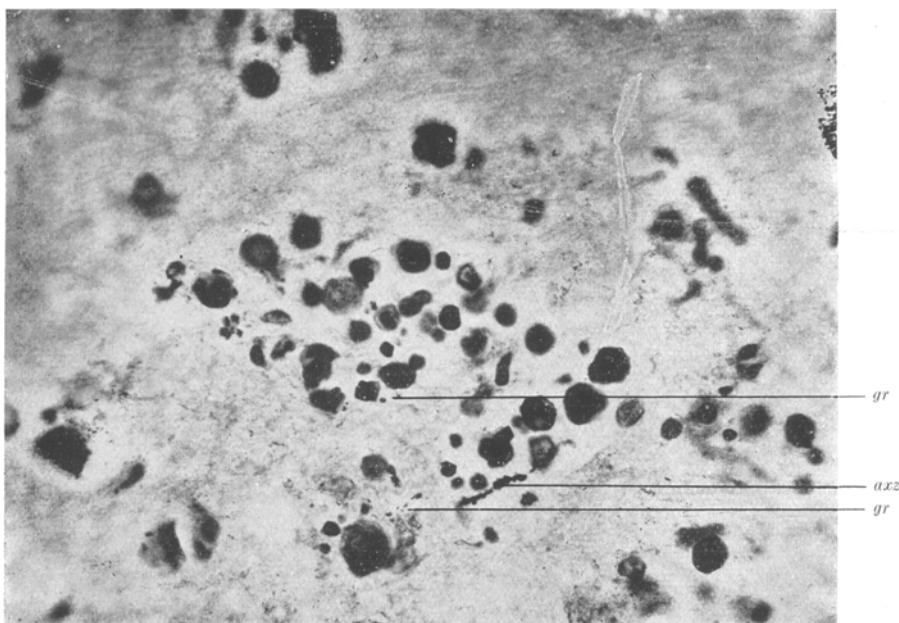


Abb. 10. Einlagerungen im Narbenbezirk. Bielschowskyimprägnation. Zeiß Homog. Immers. 3 mm, Proj.-Ok. 2. Plattenabst. 71 cm. Die großen silbergeschwärzten Scheiben und Schollen sind Konkremente.
axz inkrustierter Achsenzyylinder gr Körnchen der Einlagerungen.

Einlagerung zeigt regelmäßige konzentrische Schichtung von nach der Mitte zu zunehmender Färbbarkeit. Ein Achsenzyylinderrest ist mit kleinen Kugelchen dieser abnormalen Substanz besetzt (Abb. 10axz). Auch liegen kleinste Körnchen in Gliazellen der Umgebung. Manchmal liegen drei bis vier solche Schollen in einer homogenen blassen Grundsubstanz, manchmal scheinen kleinere oder größere Klumpen zusammengeballt, wie man es bei Kalkkonkrementen sieht. Einmal sah ich einen größeren Ring dieser Art, der etwa den Durchmesser einer Capillaren besaß, aber ihn sicher als Gefäßwandinkrustat anzusprechen wage ich nicht. Es dürfte sich hier nicht um Kalk handeln, weil eine über zwei Jahre

dauernde Formolbehandlung des Materials vorausgegangen war. Manche der Gebilde erinnern an Querschnitte von Markscheiden, doch glaube ich nicht, daß eine Markscheideninkrustation erfolgt ist. Vielmehr scheint hier im Grundgewebe und wohl auch in den Gliazellen ein Stoff sich niedergeschlagen zu haben, der eine Inkrustation aus liegengebliebenen Abbaustoffen darstellt oder unvollständig zerstörten Gewebsstrukturen (Achsenzylinder, Capillaren?). Welcher Art diese Massen sind, läßt sich nicht sicher sagen. Mit dem Corpora amylacea haben sie nichts zu tun. Vielleicht sind sie den neuerdings viel beredeten pseudokalzinösen Stoffen zuzurechnen.

Rindenherde haben wir nicht gesehen, wohl aber im Kleinhirn ein Übergreifen der Herde auf die Körnerschicht und den Nucleus dentatus, im Bereiche der basalen Ganglien eine Ausdehnung derselben auf das Striatum, den vorderen Teil der Substantia nigra, des Corpus Luyisi (?), das Pulvinar, die Ponsganglien.

Die *Ganglienzellen* dieser Bezirke können ganz unverändert sein. Bei manchen von ihnen sind aber auch Trigoidzerfall, Kernschädigungen, Fibrillenverlust festzustellen. Indes fehlen bestimmte und gleichmäßige Veränderungen. Man sieht das so recht an den Kerngebieten, die nur teilweise in einen Herd eingeschlossen sind, da finden sich die gleichen Zellformen inner- und außerhalb des Herdes, so daß man von einer spezifischen Herdschädigung nicht sprechen kann.

Die außerhalb der Herde auftretenden Veränderungen sind in zwei Gruppen zu teilen, in solche, die als Folge der durch die Herde verursachten Leistungsunterbrechungen aufzufassen sind, und in solche, die einen unmittelbar funktionellen Zusammenhang mit ihnen nicht erkennen lassen. Die ersterwähnten finden in dem vorliegenden Falle ihren Ausdruck in der absteigenden Degeneration der Pyramidenbahnen, die histologisch durchaus dem der sekundären Degeneration entspricht, wie sie von *A. Jakob* beschrieben ist. Zu erwähnen ist dabei nur, daß nicht alle corticomotorischen Fasern ausgefallen sind, vereinzelte gut bemerkte Axone sind in allen Querschnitten feststellbar. Lympho- und plasmacytäre Gefäßinfiltrate sieht man noch bis in die Pyramidenbahnen des oberen Halsmarks hinein, aber schon vom proximalen Anfangsteil der Rautengrube ab bleibt der Degenerationsprozeß streng an die Pyramidenbahn gebunden.

Die Zellen der Substantia nigra enthalten nur wenig Pigment, viele sind ganz pigmentlos. Doch sind keine sicheren Anzeichen für einen vermehrten Abbau oder für eine verminderte Menge von Melanin vorhanden, wenn man berücksichtigt, daß es sich um ein siebenjähriges Kind handelt.

Der mitgeteilte Fall ist durch die Schwere der klinischen Erscheinungen, die in wenigen Jahren zum Tode führen und durch die aus-

gesprochenen Veränderungen im Zentralnervensystem ausgezeichnet. Die Melanodermie ist eine sehr ausgebreitete und erreicht einen hohen Grad. Die Haut des ganzen Körpers ist dunkelbraun gefärbt, die Schleimhäute sind frei. Die mikroskopische Untersuchung der Haut ergibt eine ausgedehnte Pigmentablagerung in den Basalzellen des Corium. Es stellen sich starke Adynamie und Zustände von großer Unruhe ein, Sprach- und Schluckstörung, spastische Parese aller Extremitäten mit tetanischer Starre des ganzen Körpers, Steigerung der Sehnenreflexe, Babinski. Im Anschluß an einen Krampfanfall epileptischen Charakters tritt der Tod ein.

Störungen von seiten des Nervensystems und der Psyche sind nicht selten beobachtet. *V. Neusser* und *Wiesel* erwähnen einen Fall, der unter dem Bilde einer spastischen Spinalparalyse verlief, *Bittorf* sah Kombination mit Paralysis agitans. *Mann* berichtet über ungewöhnliche konstante Schmerzen in der Perinealgegend und in den Beinen bei einem 19jährigen Infanteristen. In kaum vier Wochen führte die Erkrankung zum Tode. Trotz der fast vollständigen Zerstörung beider Nebennieren durch den tuberkulösen Prozeß waren die Addisonschen Symptome kaum angedeutet und teilweise überhaupt nicht vorhanden. Mit Rücksicht auf die Beziehungen des Status thymo-lymphaticus zum chromaffinen System ist der Befund einer Thymuspersistenz als prädisponierendes Moment aufzufassen.

Chauffard, *Huber* und *Clement* beobachteten bei einem Fall von chronischer Malaria Addisonsche Symptome, einseitige Opticusatrophie und Polyneuritis. Mit Ausnahme der Augenveränderungen besserten sich die Störungen nach einer kombinierten Kur mit Nebennierenextrakt, Chinin und Salvarsan.

Psychische Veränderungen sind bei der Bronzekrankheit häufig beschrieben. *Bonhoeffer* hebt hervor, daß sich vielleicht immer gewisse psychische Veränderungen finden. Nach ihm sind die psychischen Störungen bei Addison nicht einheitlich und nicht pathognomonischer Natur. Dem Symptom der Adynamie oder Asthenie, das oft sehr frühzeitig auftritt, kommt eine große Bedeutung zu.

Reizbarkeit, emotionelle Schwäche, Schlafsucht und Schlaflosigkeit, Depressionen und ängstliche Verstimmungen sind beschrieben. Er berichtet über einen Fall einer psychopathischen Patientin, bei der sich zunächst eine Phobie (krankhafte Angst auszugehen und mit Menschen zusammenzukommen) entwickelte und später, wenige Monate vor dem Tode, eine zunehmende motorische Unruhe, die zeitweise einen fast choreaartigen Charakter annahm. Die Kranke war meist stark depressiv verstimmt, zeitweise ausgesprochen ängstlich, mitunter auch von übertriebener Heiterkeit, halluzinierte gelegentlich und zeigte krankhafte Eigenbeziehung, hypochondrische Befürchtungen.

In einem Fall *Porters* bestanden psychische Störungen: Erregung, Verwirrtheit, Halluzinationen, ein ausgedehnter Tremor, Störungen der Sprache und der Schrift, so daß der Fall lange als Paralyse aufgefaßt wurde.

Von allen Autoren wird berichtet, wie in dem Endstadium der Erkrankung sehr häufig stürmische Erscheinungen von seiten des Nervensystems in den Vordergrund treten, wie Delirien, Halluzinationen, meningo- und amentiaartige Bilder, Aufregungszustände manikalischen Charakters, epileptiforme Krämpfe, Kollaps, Somnolenz, Koma.

In unserem Falle gesellt sich zu der spastischen Starre des ganzen Körpers die Schluck- und Sprachstörung, noch ein epileptiformer Anfall, der in Koma übergeht.

Will man versuchen, die oben beschriebenen Gewebsveränderungen in ihrer Ausbildung in den verschiedenen Herden morphologisch zu ordnen und zusammenzufassen, so darf man vielleicht die Körnchenzellen einerseits, die faserbildenden Elemente andererseits, oder das Verhalten der Axone als Hinweise auf die Schwere und Frische des Prozesses benutzen. Für alle Herde erscheint es aber wichtig, vorweg die Frage zu beantworten, ob es sich um entzündliche oder nicht entzündliche Veränderungen handelt. Wir finden *Alteratio* des Gewebes — in unserem Falle Untergang der Markscheiden und großenteils der Achsenzylinder —, *Proliferatio* — hier Gliavermehrung, Bildung von Körnchenzellen, Stäbchenzellen und von Faserglia —, *Infiltratio* — Anfüllung der Gefäßscheiden mit histiogenen und hämatogenen (?) Elementen (Lymph- und Plasmazellen) —, d. h. die drei morphologischen Kennzeichen der Entzündung (*Nissl*, *Lubarsch*, *Spielmeyer*, *Klarfeld* u. a.). Wir dürfen also sagen, daß es sich um einen entzündlichen Prozeß handelt. Und zwar um eine *nichtentzündliche Entzündung des Marklagers*. Denn die Rinde ist frei von Veränderungen. Die Kerngebiete, die in dem Bereich erkrankten Gewebes liegen, zeigen ebenfalls keine Veränderungen der Nervenzellen, die in Schwere und Art als wesentlich oder kennzeichnend angesehen werden können. Deshalb darf man von einer *nichtentzündlichen Myelitis des Gehirns* sprechen, die wie die Abb. 1—4 zeigen, zur Bildung mehrerer Herde geführt hat. Mit Ausnahme von zellarmen, gliafaserreichen Verödungsbezirken, die sich im Zentrum des großen Hemisphärenherdes und in den oberen Balkenlagern, in dem Ponsherde und in der Kleinhirnmitte befinden, sind überall die Merkmale einer schweren nichtentzündlichen Entzündung ausgesprochen. Es ist daher unangebracht von jugendlichen oder frischen Herden zu reden. Als solche in reiner Form kommen höchstens einige kleine in der Capsula interna und ein subcorticaler im Gyrus lingualis in Betracht. Alle aber lassen eine ausgesprochene Abhängigkeit von der Gefäßverteilung erkennen,

besonders deutlich ist diese Erscheinung in den Hirnschenkeln und in der Pons (*Heubner, Duret, Schimamura*). Bei jenen sind es die kleinen Äste aus dem Ende der Arteria basilaris, vielleicht auch der Arteria cerebri posterior und des Ramus communicans posterior; bei diesen gerade die seitlichen Ponsgefäße, die zum großen Teil wohl aus der Arteria cerebelli superior stammen und deren Ausbreitungsgebiet mit der Ausdehnung des Herdes zusammenfällt. Der Verlauf dieses Gefäßes leitet auch weiter über die Kleinhirnbrückenarme nach dem Kleinhirn selbst hin.

Der Großhirnherd ist dagegen nicht so zwanglos auf ein Gefäßgebiet zu beziehen. In seinem oberen Teil und seiner Ausdehnung auf den Balken, der ja fast völlig entmarkt ist, entspricht er der Ausbreitung der Arteria cerebri anterior (*Heubner usw.*), auch seine Wanderung am Ventrikel entlang könnte (*Monakow*) noch möglicherweise diesem Gefäßbezirk entsprechen. Nicht so einfach aber ist es mit seinen seitlichen Teilen, mit denen er in das Gebiet der Arteria cerebri media sive fossae Sylvii hineinreicht, und mit den unteren, hinteren Ausläufern, die zum mindesten hart an den Bezirk der Arteria cerebri posterior herankommen. Es können nur für dieses Verhalten folgende Möglichkeiten angenommen werden: Erstens könnte es sich um ein Zusammenfließen mehrerer Herde handeln, doch scheint uns gegen diese Auffassung sowohl die Form des Herdes und sein innerer Aufbau als auch das Freibleiben des Windungsmarkes der Konvexität zu sprechen (s. Abb. 1). Zweitens könnte die seitliche Ausdehnung des zentralen Herdes durch sekundäre Degeneration der ihm nächstgelegenen Markteile bedingt sein, dagegen sprechen aber die starken entzündlichen Erscheinungen, die gerade in diesen Rindengebieten gefunden werden. Drittens könnte ein Weiterwandern der den Prozeß verursachenden Schädlichkeit in dem glößen Grundgewebe und damit auch in den Markscheiden das Wachstum des Entmarkungsherdes bedingen. Der Herd wird auf diese Weise weiter gegen die Konvexität vorgeschoben und erfährt erst an den Fibrae arcuatae (*Meynerts U-Fasern*) seine Begrenzung, weil diese Faserzüge eine ganz andersartige Richtung und tektonische Struktur besitzen, außerdem unmittelbar mit der Blutversorgung der zugehörigen Rinde in Zusammenhang stehen. Das Wachstum der Gliome zeigt uns ganz ähnliche Verhältnisse und macht diesen Weg einer Infiltration des Centrum semiovale wahrscheinlich, wie auch *Neubürger* letzthin angedeutet hat. Daß außerdem eine sekundäre Degeneration sensu stricto im Centrum semiovale vorkommt, lehrt der Aufhellungsbezirk in dem tiefen Schläfen- und im Stirnmark (Abb. 1).

Ein weiterer Beweis für die Möglichkeit der dritten Art der Ausbreitung der Myelitis scheint geliefert zu werden durch die — vom rein morphologischen Standpunkte aus — echt entzündliche Pyramiden-

bahnenerkrankung, die von der Brücke bis in das obere Halsmark reicht und streng auf diese Leitungsbahn beschränkt bleibt, also eine eigentliche Systemerkrankung darstellt. Weiter abwärts sind, wie oben erwähnt, die Tract. corticospinales rein sekundär degeneriert und lassen lediglich, wie oben betont, die von A. Jakob genauer beschriebenen Kennzeichen dieser Art des Parenchymuntergangs erkennen. Dabei sind wir uns wohl bewußt, daß gerade diese langsam abnehmende „entzündliche“ Erkrankung der Pyramidenbahnen auch im Sinne einer einfachen Intensitätsabnahme des Destruktionsprozesses (*Klarfeld*) gedeutet werden kann. Doch scheint mir ein näheres Eingehen auf diese Frage, zu deren Beantwortung das ganze Entzündungsproblem wieder aufgerührt werden müßte, belanglos. Uns liegt an der Feststellung, daß eine *Degeneration oder Entzündung in einem Fasersystem in der Form einer morphologisch gleichsinnigen Schädigung*, d. h. als Systemerkrankung, sich ausbreiten kann, also nicht nur als sekundäre Degeneration (*Spielmeyer*).

Eine andere Frage ist es, ob der Großhirnherd vom Ventrikel aus seinen Ursprung nimmt. Obwohl das makroskopische Bild eine solche Auffassung möglich und verständlich macht, wie ja auch bei der multiplen Sklerose Ventrikelherde vorkommen, spricht doch in unserem Falle der histologische Befund gegen sie. Denn es fehlen: 1. Ependymwucherung, 2. irgendwelche Reizerscheinungen von seiten der subependymalen Glia im Bereich der Berührung des Herdes mit dem Ependym, 3. zeigen die dem Ventrikel nächstgelegenen Herdteile die gleichen frisch entzündlichen Veränderungen wie andere Herdrandteile, während Narben mehr nach der Herdmitte zu liegen. Dagegen müßte man gerade subependymal Narben erwarten, wenn vom Ventrikel her die Schädlichkeit primär in das Hemisphärenmark eingedrungen wäre.

Es ist nach diesen Feststellungen sehr wahrscheinlich, daß *auf dem Gefäßwege eine Schädlichkeit in das Zentralnervensystem und anscheinend nur in das Gehirn gelangt ist, die eine herdformige, nicht-eitrige, subakute Markentzündung verursacht hat*. Ob es sich um eine Infektion oder eine Intoxikation gehandelt hat, läßt sich nicht sicher sagen. Irgendwelche patogenen Keime wurden nicht gefunden. Insbesondere blieb das Suchen nach Spirochäten erfolglos.

Die Tatsache, daß im vorliegenden Falle die herdformigen entzündlichen Veränderungen des Markes mit Ausgang in gliöse Narben (Sklerose) das histopathologische Bild kennzeichnen, läßt zunächst an die *multiple Sklerose* denken. Und in der Tat besteht eine gewisse Ähnlichkeit, die sich in der entzündlichen Natur des Prozesses, seiner Abhängigkeit vom Gefäßverlauf, dem Markzerfall mit Körnchenzellbildung und der schließlichen Vernarbung äußert. Was aber mit dem Bilde dieser Erkrankung nicht übereinstimmt, ist die mächtige Ausdehnung

der Herde, ihre nicht strenge Gebundenheit an ein Gefäßgebiet, die nicht immer scharfe Begrenzung, das Fortschreiten entsprechend den vorgebildeten Strukturen des Grundgewebes und der verhältnismäßig starke Untergang der Achsenzylinder. Der vorliegende Prozeß ist also nicht nur in Stärke und Ausdehnung, sondern auch in der Art seiner Herde besonders durch ihre unscharfe Begrenzung mit starker Neigung zur weiteren Ausbreitung und die fast der Markscheidenerkrankung entsprechende Zerstörung der Axone von der multiplen Sklerose zu unterscheiden. *Der Prozeß in unserem Falle ist kontinuierlich*, der der multiplen Sklerose grundsätzlich diskontinuierlich (*Marburg*). Auch von der *Anton-Wohlgemuthschen* multiplen nichtitritigen Encephalomyelitis dürften die oben aufgeführten Merkmale sie trennen.

Nähere Beziehungen scheinen dagegen zu der von *Schilder* beschriebenen *Encephalitis periaxialis diffusa* zu bestehen, die dieser Autor aus der unter dem Namen „*diffuse Sklerose*“ seit *Heubner* bekannten Krankheitsgruppe herausnahm. Man kann darüber streiten, ob die von ihm beschriebenen Fälle — wir denken an den auch von *Lewy* und *Neubürger* beanstandeten Fall I — alle wirklich entzündlich sind. An der Tatsache, daß die *Schildersche Encephalitis periaxialis* ein wohlumschriebenes Krankheitsbild ist, ändert das nichts. Seitdem haben *Schröder* (Fall I, IV, V), *P. Marie* und *Foix*, *Henneberg*, *A. Jacob*, *v. Staußenberg*, *Neubürger* über Fälle berichtet, die dieser *Schilderschen* Form zuzuzählen sind, von früheren gehören vielleicht die Fälle von *Rossolimo* und *Redlich* hierher. Nichtentzündlich, rein degenerativ sind wohl die von *Schröder* (Fall II), *Walter*, *Krabbe*, *Hermel*, *Kaltenbach*, *Klarfeld* beschriebenen Prozesse, während blastomatös vielleicht *Cenis* 1899 beschriebener Fall sein dürfte, sehr wahrscheinlich aber der von *Cassirer* und *Lewy* neuerdings veröffentlichte es ist.

Teilen wir sonst die als diffuse Sklerose bezeichneten Prozesse mit *Lewy*, *Neubürger* und *Klarfeld* in:

1. Entzündliche (*Encephalitis periaxialis diffusa Schilders* oder *diffuse infiltrative Encephalomyelitis Jakobs*;
2. rein degenerative;
3. blastomatöse,

so werden wir unseren Fall zu den entzündlichen Formen rechnen müssen. *Henneberg*, *Neubürger* und *Jakob* fanden in ihren Fällen Beteiligung des Mesoderms bei der Vernarbung der Herde. Die Abbildungen in *Jakobs* Arbeit und in *Spielmeiers Lehrbuch* zeigen ein außerordentlich starkes Hineinwuchern mesenchymaler Züge (Silberfibrillen) in das gliöse Gewebe und eine innige Vermischung von meso- und ektodermalen Bestandteilen bei der Narbenbildung. *Neubürgers* Abbildung läßt nur geringe perivaskuläre Faserung erkennen, die anscheinend auf die Randzonen beschränkt bleibt. Auch in unserem Falle war das Mesoderm in

dieser Form an frischen Herden und an der Narbenbildung beteiligt. Doch war dieses Verhalten anscheinend an die Nähe der Pia gebunden. Im übrigen aber haben wir bei unserer Untersuchung alle die von den früheren Beobachtern beschriebenen Erscheinungen vorgefunden.

Es ist nun die Frage, wo wir unseren Fall einzureihen haben. Er bietet die Zeichen der multiplen Sklerose, der *Anton-Wohlwillschen* multiplen, nichteitrigen Encephalomyelitis und der *Schilderschen* periaxialen Encephalitis, ähnelt also am meisten den Beschreibungen *Rossolimos*, *Schröders*, *Jakobs*, *Hennebergs*, *v. Stauffenberg*s, *Neubürgers*. Der Prozeß ist nicht aufs Hemisphärenmark begrenzt, wenn er auch im wesentlichen *auf exquisit neencephale Teile beschränkt* zu sein scheint. Nur in der Pons greift er in unserem Falle auf die mediale Schleife über und zieht im Mittelhirn die Substantia nigra in seinen Bereich hinein. *Spielmeyers* Bezeichnung: *Sklerosierende Encephalitis des Hemisphärenmarkes* scheint uns daher zu eng gefaßt, wenn sie auch auf eine Eigentümlichkeit des Prozesses sehr wohl hinweist. Diese liegt hier viel ausgesprochener als bei der multiplen Sklerose (*Brouwer*) — nicht etwa in dem Befallensein des Hemisphärenmarks, sondern allgemein der phylogenetisch jüngeren neencephalen Hirnteile und trifft eigenartig zusammen mit der Unterentwicklung der Nebenniere und dem Addison-schen Symptomenkomplex.

Aus diesem Zusammentreffen darf man vielleicht in unserem Falle die konstitutionelle Komponente der Erkrankung erschließen und dadurch die eigenartige Anordnung der Herde verständlich machen (*Anton*, *Wohlwill*, *Landau* u. a.).

Ob engere ätiologische Beziehungen bestehen, ist eine Frage, die sich nach dem heutigen Stande unseres Wissens nicht sicher beantworten läßt. Bei der ausgesprochen entzündlichen Art des Prozesses erscheint uns die Annahme, daß die Nebennierenerkrankung zu einer toxischen Encephalomyelitis geführt hat, nicht genügend gestützt. Zudem ist ein einzelner Fall keine ausreichende Basis zur Lösung derartiger Fragen.

Zusammenfassend möchten wir den vorliegenden histopathologischen Prozeß also als *sklerosierende Encephalomyelitis* bezeichnen und dabei betonen, daß sie durch eine auf dem Gefäßwege herangetragene *toxische* oder *infektiöstoxische* Schädlichkeit verursacht und in ihrer Lokalisation durch eine Vorliebe zu jüngeren Marklagen des Gehirns beeinflußt ist, die ihrerseits vielleicht in einer anlagemäßig geringeren Widerstandsfähigkeit der betroffenen Gewebe ihre Ursache hat.

Soweit wir die bisherigen Veröffentlichungen über diffuse Sklerose und die Encephalitis periaxialis durchgesehen haben, fehlen genauere Angaben über den Zustand der Nebennieren. Der vorliegende Befund, bei dem die Nebenniereninsuffizienz im klinischen Bilde als Bronzekrankheit und im anatomischen als Nebennierenhypoplasie klar hervor-

tritt, dürfte dazu anregen, in ähnlichen Fällen auf das ganze chromaffine System das Augenmerk zu richten.

Literaturverzeichnis.

- d'Abundo, E.:* Contributo allo studio del crano degli anencefali. Riv. ital. di neuropatol., psichiatr. ed elettroterap. **15**, 41, 1922. — *Alexander, Carl:* Untersuchungen über die Nebennieren und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**, 145, 1892. — *Alzheimer:* Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Nissl-Alzheimers histologische und histopathologische Arbeiten usw. **1**, 1904. — *Alzheimer:* Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihre Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Ebenda. **3**, 1, 1910. — *Anton u. Wohlwill:* Multiple nicht-eitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **12**, 31, 1912. — *Bauer:* Untersuchungen über die Funktion der Nebenniere, Pigmentbildung und Morbus Addison. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **225**, 1, 1918. — *Bonhoeffer:* Infektionspsychosen. Handb. d. Psychiatrie. **3**. Abtlg., 1. Hälfte, S. 105, 1912. — *Borst:* Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Zieglers Beiträge. **21**, 308, 1897. — *Borst:* Die multiple Sklerose. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse. **IX**, 67, 1903/04. — *Ceni:* Über einen interessanten Fall von glimatischer Infiltration beider Großhirnhemisphären. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **31**, 809, 1899. — *Chaufard, A., J. Huber u. A. R. Clement:* Paludisme chronique complique d'addisonisme, d'atrophié papillaire unilatérale et de polynévrite périphérique. (Chronische Malaria, kompliziert durch Addisonsche Krankheit, einseitige Opticusatrophie und Poli-neuritis.) Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris. Jg. 38, Nr. 2, S. 117—125, 1922. — *Doinikow:* Über De- und Regenerationserscheinungen von Achencylindern bei der multiplen Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., **27**, 151, 191. — *Goldzieher:* Die Nebennieren. Wien 1911. — *Greiff:* Über diffuse und disseminierte Sklerose des Zentralnervensystems usw. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **14**, 286, 1883. — *Henneberg:* Über disseminierte Encephalitis. Vortragsref. Neurol. Zentralbl. **35**, 652, 984, 1916. — *Henneberg:* Die Myelitis. Handb. d. Neurologie. **2**, S. 773. — *Hermel:* Über einen Fall von Encephalomyelomalacia chronica diffusa bei einem 4jährigen Kinde. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68/69**, 335, 1921. — *Heubner:* Die luetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig, Vogels Verlag, 1874, S. 170—189. — *Jakob, A.:* Zur Pathologie der diffusen infiltrativen Encephalomyelitis in ihren Beziehungen zur diffusen und multiplen Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **27**, 290, 1915. — *Jakob, A.:* Über atypische Gliareaktionen im Zentralnervensystem. (Zugleich ein Beitrag zu der Frage nach den Hirnveränderungen bei der Addisonschen Krankheit.) Zieglers Beiträge. **69**, 197, 1922. — *Jedlicka, J. u. V.:* Über Pluriglandulärsyndrom bei der Addisonkrankheit; zugleich eine Einführung in die organische Cerebropathie. Časopis českých lékarův. **59**, 645, 1920 (Tschechisch). Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **24**, 1921, S. 140. — *Kaltenbach:* Über einen eigenartigen Markprozeß mit metachromatischen Abbauprodukten bei einem paralyseähnlichen Krankheitsbild. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **75**, 138, 1922. — *Klarfeld:* Zur Frage der subakut verlaufenden diffusen Erkrankungen des Hemisphärenmarks. Vortrag gehalten in der 100. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte zu Leipzig. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **31**, 50, 1922. — *Krabbe:* Beitrag zur Kenntnis der Frühstadien der diffusen Herdsklerose (perivaskuläre Marknekrose). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **20**, 108, 1913. — *Kufs:* Über den herdförmigen Mark-

faserschwund und über die polysklerotischen Formen der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **75**, 281, 1922. — *Lewy, F. H.*: Die multiple Sklerose. Kraus-Brugsch Handbuch der inneren Medizin, Nervenband. — *Lewy, F. H.*: Die diffuse Sklerose. Manuskript. Ebenda. — *Lewy, F. H.*, u. *Cassirer*: Die Formen der Glioblastose und ihre Stellung zur diffusen Hirnsklerose (Manuskript). — *Marburg*: Multiple Sklerose. Lewandowskys Handbuch der Neurologie. Bd. 2, S. 911, 1911. — *Mann, G.*: Über einen Fall von Morbus Addisonii mit höchst akutem Verlauf. Wien, klin. Wochenschr. **31**, 1107, 1918. — *Marie u. Foix*: Sklerose intracerebrale centrolobaire et symmetrique. Syndrom paraplegique. Rev. neurol. **22**, 1, 1914. Ref. im Jahresbericht Nder eurol. u. Psychiatr. **18**, 290, 1914 und im Ref.-Teil der Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **11**, 289, 1915. — *Merzbacher*: Eine eigenartige familiär-hereditäre Erkrankungsform (Aplasia axialis extracorticalis congenita). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **3**, 1, 1910. — *Neubürger*: Histologisches zur Frage der diffusen Hirnsklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **73**, 336, 1921. — *Neubürger*: Zur Histopathologie der multiplen Sklerose im Kindesalter. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **76**, 384, 1922. — *Neusser*: u. *Wiesel*: Die Erkrankungen der Nebennieren. Wien 1910. — *Neumann, J.*: Zur Addisonschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. **63**, 488, 1916. — *Obersteiner*: Bau der nervösen Zentralorgane. Leipzig-Wien 1901. — *Porter, Ph.*: Nervous and mental symptoms in a case of Addisons disease. Brit. med. Journ. 1705, 1912. — *Pulay*: Zur Pathologie der multiplen Sklerose. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **54**, 46, 1916. — *Rossolimo*: Zur Frage über die multiple Sklerose und Gliose. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **11**, 88, 1897. — *Riess, L.*: Die Addisonsche Krankheit. Deutsche Klinik. **3**, 226. — *Schilder*: Zur Kenntnis der sogenannten diffusen Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **10**, 1, 1912. — *Schilder*: Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa (sogenannte diffuse Sklerose). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **15**, 359, 1913. — *Schimamura*: Über die Blutgefäßversorgung der Pons- und Hirnschenkelgegend, insbesondere des Oculomotoriuskerns. Neurol. Zentralbl. **13**, 685/769, 1894. — *Schröder*: Encephalitis und Myelitis. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **43**, 146, 1918. — *Schuster*: Beitrag zur Kenntnis der multiplen Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **65**, 1, 1921. — *Siemerling u. Raecke*: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Arch. f. Psychiatr. **48**, 824, 1911. — *Siemerling u. Raecke*: Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Sklerose. Arch. f. Psychiatr. **53**, 385, 1914. — *Spatz*: Über die Vorgänge nach experimenteller Rückenmarksdurchschneidung. Nissl-Alzheimers Arbeiten, Ergänzungsband. **49**, 1921. — *Spielmeyer*: Über einige anatomische Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **1**, 660, 1910. — *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922. — *v. Stauffenberg*: Ein Fall von Encephalitis periaxialis diffusa (Schilder). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **39**, 56, 1918. — *Walter*: Zur Symptomatologie und Anatomie der diffusen Hirnsklerose. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **44**, 87, 1918. — *Wiesel*: Krankheiten der Nebennieren. Handbuch d. Neurol. Bd. 4. Spezielle Neurologie III, S. 348. — *Westphal, A.*: Über Encephalomyelitis disseminata und arteriosklerotische Erkrankungen des Zentralnervensystems und ihre Beziehungen zur multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. **28**, 547, 1909. — *Wohlwill*: Multiple Sklerose. Sammelreferat im Ref.-Teil der Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **7**, 849, 1913. — *Zander*: Über funktionelle u. genetische Beziehungen der Nebennieren zu anderen Organen, speziell zum Großhirn. Krit. Stud. usw. Zieglers Beiträge. **7**, 439, 1890.