

(Aus dem Hirnhistologischen und Interakademischen Hirnforschungsinstitut der  
kgl. ung. Universität Budapest.)

## Über ein eigenartiges histopathologisches Gesamtbild endogener Natur.

Von  
**Karl Schaffer.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Juni 1923.)

Die *Pelizaenus-Merzbachersche* Krankheit hat eine besondere Bedeutung teils vermöge ihrer interessanten Klinik — ist sie doch eine hervorragende Repräsentantin der heredofamiliären Erkrankungen —, teils infolge ihres äußerst bemerkenswerten histopathologischen Substrats. Letzteres veranlaßte den ersten Beschreiber desselben zur Aufstellung eines eigenartigen Begriffs, der *Aplasia axialis extracorticalis congenita*, gegen welchen ich in meiner Arbeit über cerebellare *Heredoataxie*<sup>1)</sup> 1921 Stellung nahm. Meine Auffassung erfuhr zwei Jahre später durch die Untersuchung eines zweiten Falles derselben *Merzbacherschen* Familie seitens *Spielmeyer*<sup>2)</sup> eine vollinhaltliche Bestätigung, und da ich meinen Fall von cerebellarer Ataxie kombiniert mit Idiotismus mit dem ersten *Merzbacherschen* Fall histopathologisch für übereinstimmend, beide aber für die Vertreter eines eigenartigen anatomischen Syndroms erachtete: so glaube ich auf gewisse Verhältnisse des histopathologischen Bildes beider Fälle von neuem zurückgreifen zu müssen, hauptsächlich aus dem Grunde, da ich in der Mitteilung meines Falles die charakteristischen Markfaserveränderungen wohl eingehend schilderte, doch illustrativ vernachlässigte. Dieses Versäumnis erlaube ich mir mit nachfolgender Mitteilung einzuholen, um so mehr, da die mit meinen früheren Ergebnissen vollkommen übereinstimmenden Forschungsergebnisse *Spielmeyers* diesen Zeilen eine gewisse Aktualität verleihen. Schließlich sollen noch gewisse Einzelheiten des Rindenprozesses ergänzt werden. — Worauf es mir diesmal ankommt, das ist der Nachweis bzw. die Umgrenzung eines eigenartigen histopathologischen Gesamtbildes, das so für die *Merzbacherschen* Fälle, wie für meinen singulären Fall charakteristisch ist; dieses Bild erschien in den-

selben als ein in seinem Endstadium befindliches, dem jüngere Phasen des Prozesses zur Seite zu stellen auf Grund der Fälle von *Creutzfeldt* und *Jakob* gelingen dürfte.

So in den *Merzbacherschen* Fällen, wie in meinem Fall, ist der am meisten in die Augen springende Umstand die *Aussparung von Markinseln*, während das übrige Gewebe als mehr oder minder entmarkt erschien. Die charakteristischen Markinseln traten im ersten *Merzbacherschen* Fall in der Marksubstanz zahlreich auf, während dieselben sich im zweiten von *Spielmeyer* aufgearbeiteten Fall bereits spärlicher bemerkbar machten, um dann endlich in meinem Fall zahlenmäßig noch geringer zu werden. Wohl behauptete *Merzbacher*, daß diese Markinseln nur im Hemisphaerenmark anzutreffen wären, doch widerspricht dem die Abb. 21 selbst, wo eine solche Markinsel zugleich im Grau und Weiß, eben an der Grenze beider, sichtbar ist; auch bildet *Merzbacher* eine Markinsel in der Rinde der Frontalwindung aus dem „Würzburger Fall“ ab, den er anatomisch mit seinem Fall für wesensverwandt hält. In meinem Fall erscheinen die Markinseln durcheinander, bald im Grau, bald im Weiß, mit der Bemerkung, daß dieselben in markantester Form gerade in der Rindensubstanz zu sehen sind. Zur genaueren Charakteristik der Markinseln sollen folgende photographische Abbildungen dienen, die sämtliche Markfaserverhältnisse meines Falles von Idiotismus in objektiver Weise veranschaulichen.

Bevor wir aber zur Schilderung dieser Markfaserverhältnisse übergingen, wäre der Begriff von *Cécilie Vogt*, die *Plaques fibromyéliniques* zu erwähnen. Es handelt sich um Markflecke, von denen *M. Bielschowsky*<sup>11)</sup> hervorhob, daß diese nicht allein in seinem pathologischen Fall von zentraler Neurofibromatose in der Hirnrinde vorkommen, sondern man findet solche von ganz ähnlichem Aussehen in der Hirnrinde ganz normaler Individuen gar nicht selten. *C. und O. Vogt*, die sich mit solchen Markflecken sehr eingehend befaßten, erwähnen dieselbe z. B. auch in ihrem Fall *Jacquet — état marbré —*, doch zeigten diese sich in der Hirnrinde in einer Zahl, die durchaus unter der *Höchstzahl* bei „normalen“ Individuen stehen, bei denen keine im Leben erkannte Anomalie des Zentralnervensystems vorkam. In der Rinde des Temporallappens sah ich selbst in einem Fall von amaurotischer Tabes, dessen Großhirn mit Ausnahme der Opticusatrophie in der Markstruktur nichts Abnormes darbot, einen Markfleck, der nichts anderes als eine lokale Markverdichtung ohne Strukturabnormität bedeutete. — Mit solchen „physiologischen“ Markflecken sind unsere Markinseln nicht zu verwechseln; erstere mögen eine Entwicklungsvariation darstellen, letztere bilden hingegen ein Residuum normaler Markstellen, wie wir das unten noch darlegen werden. Und nun übergehe ich zur Schilderung der marktopographischen Verhältnisse meines Falles von Idiotismus.

Ohne mich in spezielle Wiederholungen zu verlieren — ich verweise auf meine Originalarbeit<sup>1)</sup> —, sei hier nur die generelle Tatsache hervorgehoben, daß die Entmarkung der Großhirnrinde in zwei Hauptformen vonstatten ging. Erstens war die supraradiäre Schicht (*Nissls* äußere Hauptschicht) mit Ausnahme der Zonalschicht markleer, während gleichzeitig die radiäre Schicht entweder noch ziemlich deutlich gezeichnet

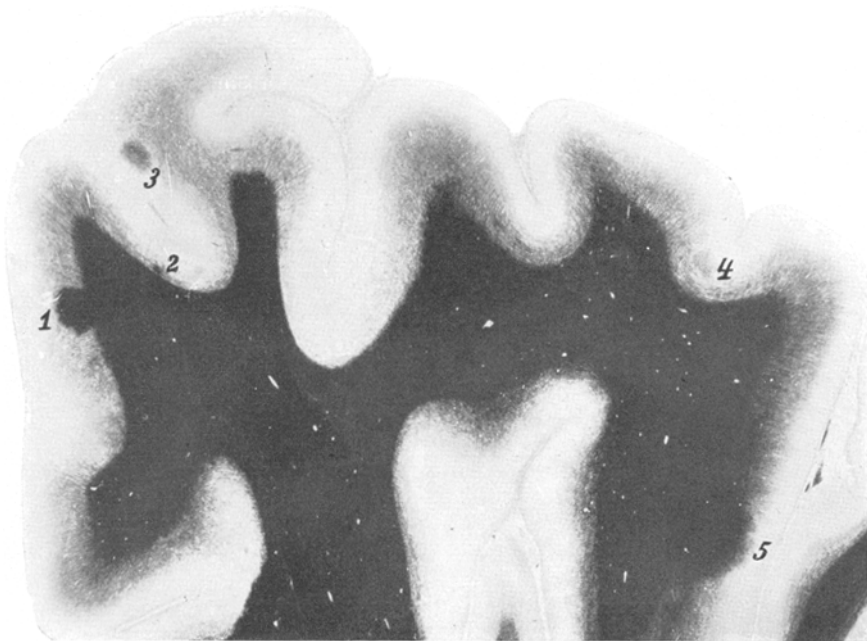


Abb. 1. Der Weigert-Wolters-Schnitt aus den motorischen Windungen von 70  $\mu$  Dicke enthält fünf Markinseln. 1: liegt im Parazentralläppchen, erstreckt sich auf die Breite der Supraradiärschicht und fließt mit dem Windungsmark zusammen; die gesättigte Farbe der Markinsel, verglichen mit dem gelichteten Stratum radiatum, gibt einen Maßstab für den bedeutenden diffusen Markausfall dieses Stratum ab, gegen welches das Stratum supraradiatum als absolut und den ganzen Hirnmantel durchlaufend marklos erscheint. 2: eine tupfartige kleine Insel. 3: Markschatten im Stratum supraradiatum. 4: dasselbe, nur blässer. 5: kräftige breite Markinsel wie 1. Die Inseln 4 & 5 liegen in der vorderen Zentralwindung.

erschien, oder aber Spuren eines im Ablauf befindlichen Markausfalls bekundete. Interessant und wichtig ist die Tatsache, daß die motorisch-sensibel-sensorischen Felder der Großhirnrinde eine noch leidlich erhaltene Radiärschicht besaßen, ein Umstand, der in der tiefschwarz gefärbten Marksubstanz zum Ausdruck gelangte, während *Flechsig's* sog. Terminalfelder (seine früheren Assoziationsfelder) hoch- bzw. höchstgradig entmarkt schienen. Wir wollen in *Abb. 1* die motorische Region

vorführen, auf der die geschilderten Markverhältnisse illustriert werden. Nebst der vollkommen leeren Supraradiärschicht fällt hier die Rinde durch ausgesparte Markinseln auf (1—5), die in ihrer Erscheinungsweise nicht ganz übereinstimmen. Die Markinsel 1 im Parazentralläppchen ist ein tiefschwarz tingierter, ziemlich scharf abgegrenzt erscheinender Markfleck, der die ganze Breite der Radiärschicht beansprucht, daher mit dem Windungsmark ebenso innig zusammenhängt, wie Markinsel 5 der vorderen Zentralwindung. — Die Markinsel 2 ist nur ein kleiner Tüpf; gegen diesen wie auch gegen die Markflecken 1 und 5 sind die Mark-

inseln 3 und 4 vermöge ihrer Blässe als Markschaten zu bewerten.



Abb. 2. Büschel vorzüglich erhaltener Markstrahlen einer Occipitalwindung, die infolge der Degeneration des inter-radiären Markfilzes in distinkter Weise zur Darstellung gelangen.

Die Genese der Markinseln erhellt besonders lehrreich aus Abb. 2, auf der infolge der Degeneration des inter-radiären Markfilzes die kräftigen Markstrahlen wohl individualisiert zum Vorschein gelangen; auch bemerkt man den ununterbrochenen Verlauf der Radiärfasern in das Windungsmark hinab. Ist ein Büschel solcher gut erhaltener Markfasern in die Marksubstanz gedrungen, so erscheint es daselbst

als eine durch ihre tiefgesättigte Farbe auffallende, kompakte und ziemlich umgrenzte Masse.

Von ganz besonderer Bedeutung ist die Abb. 3, Querschnitt aus dem höchstgradig entmarkten Frontalpol; das Präparat fesselt unsere Aufmerksamkeit aus mehrfachen Gründen. Vor allem dadurch, daß inmitten einer absolut entmarkten Rinde noch eine ausgesparte Markinsel von überraschender Gesundheit und Üppigkeit der Markfasern förmlich in die Augen sticht; aus dieser Insel zieht ein feiner Regen von

Markfasern gegen das Windungsmark hinab, woselbst diese sich zu einem tiefer gefärbten Markfleck zusammenfinden, wie dies aus den folgenden Serienschnitten ersichtlich war. Außerdem macht sich im Windungsmark ein ausgedehnter Markschaten bemerkbar, dessen Schattenart nicht durch die spärlichere Zahl der Markfasern, sondern durch die vorgeschrittene Degeneration der Markscheiden bedingt wird. Das Win-

dungsmark selbst erscheint *fast* markleer, höchst zerstreut finden sich blaß gefärbte Markfaserfragmente vor. Wir haben somit zweierlei Markinseln vor uns; einesteils vollkommen gesund imponierende, die durch ihre tiefschwarze Farbe förmlich in die Augen des Beschauers fallen, anderteils graulich erscheinende, deren Markfasern als unvollkommen gefärbte einer solchen Markinsel das Aussehen eines *Markschattens* verleihen.

Zu bemerken wäre hier, daß der Markschatten in seiner Färbbarkeit mehrere Abstufungen zwischen kräftiger Färbung und nur angedeuteter, gelblich-grauer Tinktion zeigen kann. Die höchst allmählich fortschreitende Degeneration der Markscheide macht sich eben in den fast fließenden Übergängen zwischen tiefschwarz bis gelblich-grau geltend, wobei natürlich auch die Kontinuität der Markscheide leidet, indem

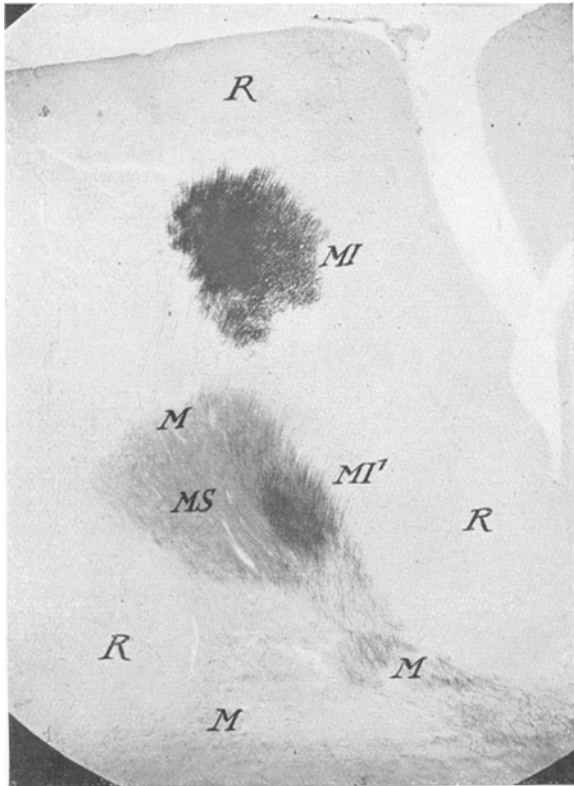


Abb. 3. Weigert-Schnitt aus dem Frontalpol. *R, R, R*: vollkommen entmarkte Rinde. *M, M, M*: höchstgradig entmarkte Marksubstanz. *MI*: Markinsel, deren radiäre Struktur deutlich zu erkennen ist; bemerkenswert die aus ihr gegen das Windungsmark hinabziehenden feinen Markfasern, die dann hier eine weitere Markinsel: *MI'* bilden. *MS*: Markschaten im Windungsmark.

Die höchst allmählich fortschreitende Degeneration der Markscheide macht sich eben in den fast fließenden Übergängen zwischen tiefschwarz bis gelblich-grau geltend, wobei natürlich auch die Kontinuität der Markscheide leidet, indem

diese zunehmend in kleine Kügelchen zerfällt, die entlang des Axons gereiht sind.

Die soeben geschilderten Markinseln machen sich in doppelter Beziehung, und zwar 1. in ihrer fasrigen Zusammensetzung und 2. in ihrer Topographie bemerkbar.

Hinsichtlich ihrer Konstitution hob ich bereits in meiner ersten Arbeit mit Betonung hervor, daß die Markinseln der Markstruktur des jeweiligen Ortes *genau* entsprechen, wie dies ja schon aus den vorgelegten Abbildungen hervorgeht. Insbesondere sind lehrreich die Abb. 2 und 3, die die mehr und minder erhaltene Markstruktur der Radiär-



Abb. 4. Frontalschnitt, die vordere Commissur passierend. *Ca*: mediales Schnittstück der vorderen Commissur, das eine tiefschwarze, gesunde und eine schwach gefärbte kleinere Markinsel enthält; erstere findet ihre ununterbrochene Fortsetzung in jener Markinsel, die im lateralen Schnittstück: *Ca'* liegt. Besonders zu beachten ist die absolut frontale Orientierung der Markinselfasern, wodurch diese in ihrer Gesamtheit als normale ausgesparte Commissuralfasern erscheinen.

schieht uns deutlich vorführen, womit dargetan ist, daß die Markinseln keine abnorme Bildung darstellen, wie dies *Merzbacher* meinte, der in den Rindeninseln Heterotopien erblicken wollte. Schlagend beweist meine Behauptung die *Abb. 4*, ein Frontalschnitt in der Höhe der vorderen Commissur; hier erscheint letztere in zwei Fragmenten, von denen der mediale Bruchteil eine gesunde Markinsel und einen Markschatten beherbergt, während im lateralen Bruchteil nur eine gesunde Markinsel

enthalten ist. An den Serienschnitten ließ sich der kontinuierliche Übergang bzw. die Zusammengehörigkeit zwischen den zwei gesunden Markinseln tadellos feststellen; wären diese commissuralen Markinseln „Heterotopien“, so müßten sie sich durch ihre dysarchitektonische Beschaffenheit hervortun. Nun sind aber die Fasern so der kräftigen Markinsel, wie des Markschatens *ausnahmslos* frontal orientierte, wie dies eben der Faserkonstitution eines Commissuralsystems entspricht. *Die ausgesparten Markinseln stellen somit faseranatomische Bruchstücke der normalen Rinde und des Marks dar.*

Ein äußerst bezeichnender und systematisch zu bewertender Zug dieser ausgesparten Markinseln besteht darin, daß ihr Untergang in einer Weise vonstatten geht, wonach nur gewisse Elemente der Inseln leiden; so sieht man dies sehr überzeugend auf Abb. 2, wo die Markstrahlen intakt sind, hingegen die *Fibrae obliquae* und *transversae* bereits einen hochgradigen Ausfall bekunden. Allerdings gibt es auch solche Markinseln, die die gleichintensive Degeneration aller fasrigen Elemente zeigen.

In bezug der Topographie ließ sich feststellen, daß die Markinseln mit Ausnahme des Striatum den gesamten Hirnmantel, ferner das Pulvinar thalami und den vorderen Vierhügelkern besetzen (hier allerdings nur an einer Stelle), während das Rautenhirn und Rückenmark keine Spuren von Markinseln zeigen. Die zwei letzteren Abschnitte wurden ebenso wie das Großhirn serienweise aufgearbeitet, daher ist die Möglichkeit des Unentdecktbleibens solcher Markinseln in den niederen Segmenten nicht wahrscheinlich.

Nach Erledigung der Morphologie der Markinseln bleibt uns die Erkennung jener ursächlichen Veränderung übrig, der diese Bildungen ihr Zustandekommen verdanken.

Da sei nebst Verweisung auf meine erste Arbeit summarisch soviel hervorgehoben, daß mit dem Markfaserbilde kongruierende Fibrillen- und Gliabilder sich *nicht* auffinden ließen. Mit anderen Worten, es zeigte sich kein Fibrillenausfall dort, wo die Markscheiden fehlen, und ebenso ließ sich an diesen Stellen nicht die geringste Spur einer gliösen Ersatztätigkeit feststellen. Somit gewann man den Eindruck, daß das progressive Absterben der Markscheide ein von den axialen und gliösen Elementen ganz unabhängiger Vorgang ist, der noch durch die wichtige Tatsache ergänzt werden muß, wonach selbst die Affektion der Nervenzellen keine topisch genaue Übereinstimmung mit dem Ausfall bzw. Erhaltensein der Markscheiden bekundet. Um Irrtümer auszuschließen, sei hervorgehoben, daß die Nervenzellen wohl als in progressiver Auflösung begriffene Elemente zu erkennen waren und dies sah man in erster Linie seitens der Nervenzellen der äußeren Hauptschicht, also Laminae II und III, während speziell die Lamina VI teils verschont,

teils nur in einzelnen Exemplaren angegriffen erschien. Doch traf man absoluten oder hochgradigen Markmangel auch dort an, wo eine parallel-intensive Affektion der Nervenzellen noch nicht zu erkennen war. Da nun die krankhafte Veränderung der corticalen Neuronen wohl zweifellos war, so dürfte der gangliocelluläre Ursprung auch der Markdegeneration nicht fraglich sein, nur läßt sich behaupten, daß eine Degeneration der Markscheiden zeitlich viel früher in Erscheinung tritt, als dies für die Nervenzellen und noch viel weniger für die Axone zu erkennen wäre.

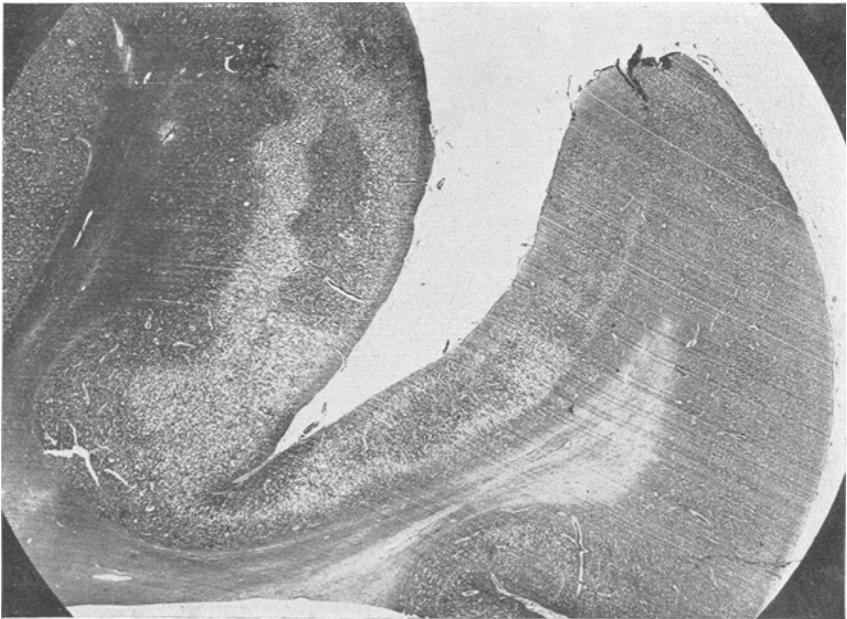


Abb. 5. Schnitt aus der 2. und 3. Temporalwindung, gefärbt nach *van Gieson*. Auf diesem fallen zonal sich ausbreitende spongiöse (hellere) Schichten auf, die teils die III., teils die V. und VI. Schicht einnehmen; nirgends bemerkt man ein Übergreifen in das Windungsmark, womit die rein corticale Natur der spongiösen Veränderung gegeben ist.

Somit ist im Fall von mit cerebellarer Ataxie kombiniertem Idiotismus eine in charakteristischer Form ablaufende Markscheidenentartung festzustellen, die wohl in der äußeren Hauptschicht der Rinde beginnt, von hier sich in die Tiefe verbreitet, doch ereignet es sich hierbei, daß sich inmitten völlig degenerierter Rinden- und Markterritorien erratische Markflecken, sog. Markinseln erhalten haben, die aber dem progressiven Degenerationsprozeß später ebenfalls unterworfen sind.



Die markinselförmige Verschonung der Rinde und der weißen Substanz dürfte darauf hindeuten, wie ich dies in meiner erwähnten Arbeit hervorhob, als geschähe die Degeneration in den einzelnen Lagen der Großhirnrinde multipel-fleckweise und aus der Summation zahlreicher Degenerationsflecken resultiert zuletzt die mit geringen Ausnahmen durchgreifende Degeneration zuerst der äußeren und später der inneren Hauptschicht, wobei der Verlauf auf Grund der histologischen Bilder in eminent chronischer Weise vonstatten gehen dürfte.

Und schließlich selbst die Präparate über Abbauprodukte, die Lipoidbilder, gaben auch keine topische Übereinstimmung mit den Stellen des Myelinzerfalls bzw. der Markaussparung. Hier erlaube ich meine ursprüngliche Darstellung mit einer Einzelheit zu ergänzen. Die Toluidin- und van Giesonschen Präparate zeigten ausschließlich in der Großhirnrinde sich zonal ausbreitende Flecken, woselbst eine als *spongiös* aussehende Veränderung Platz griff. Um hierüber eine deutliche Vorstellung zu geben, verweise ich auf Abb. 5, die, die Abhänge benachbarter Windungen darstellend, schon auf den ersten Blick dadurch auffällt, daß in der Rinde mit der Oberfläche ziemlich parallel verlaufende, oft stärker vascularisiert erscheinende Aufhellungszonen verlaufen, deren gelockerte bzw. siebartig durchlöchernte Grundsubstanz eben die tangentiell sich ausbreitenden Aufhellungen bewirken. Genauer zugehört, ergeben sich folgende Momente. Die Glialücken erscheinen klaffend; man bemerkt nach der am Toluidinpräparat unveränderten Laminae I und II eine sich zonal erstreckende, die Sublamina magnopyramidalis beanspruchende spongiöse Schicht, worauf die viel weniger alterierte Schicht IV folgt, unter der die Lamina VI frei ist; zwischen IV und VI sieht man eine spongiöse Zonalschicht dahinziehen. An Stellen der spongiös erscheinenden Rindenveränderung geben die rundlichen, klaffenden Lücken des Nervenparenchyms den Eindruck, als hätte hier eine durch Flüssigkeitsansammlung ausgeübte Dehnung stattgefunden; oft sieht man in solchen Lücken teils reduzierte Nervenzellen, teils apolare Gliaelemente exzentrisch liegen. Das Verhalten der Nervenzellen genauer genommen, findet man hier teils eingebuchtete, ausgehöhlte, ihres Tigroids verlustig gewordene, oft schattenartige, teils in körniger Auflösung begriffene Exemplare. Obschon recht selten Nervenzellen von apolaren Elementen ersetzt erscheinen, ist das Bild der Neuronophagie — richtiger ausgedrückt *Neuronolyse*, denn es handelt sich um eine zirkuläre Protoplasmaauflösung der Nervenzelle — eine Seltenheit, mit a. W. eine den Plan beherrschende Vermehrung der fortsatzlosen Gliazellen etwa in der Form der neuronimitierenden Gliaknötchen, Gliarosetten usw., ist nicht zu erkennen.

Ein anderes Bild bietet das *Herxheimersche* Präparat, das manchmal an Stellen der spongiösen Veränderung, doch oft auch an von diesen

freien Stellen die Besetzung des nervenzelligen Protoplasma mit feinem Lipoidstaub, ferner die Gegenwart von Stäbchenzellen und der apolaren runden Gliaelemente auf Grund des mit Lipoidkörnchen besetzten bipolaren oder runden Zelleib deutlich erkennen läßt. Endlich sieht man im Adventitialraum mancher Rindengefäße teils feine Lipoidballen, teils lipoidbesetzte apolare Gliaelemente, letztere allerdings in spärlicher Anzahl. Die fortsatzlosen runden Gliazellen bemerkt man an Nervenzellen angeschmiegt, während die Stäbchenzellen entweder dem Apikaldendrit der Pyramidenzelle anliegen oder anscheinend frei in der Rindensubstanz, also unabhängig von Nervenzellen und Gefäßen lagern, doch bemerkt man hie und da auch entlang der Blutgefäße etwas wie gemästete Stäbchenzellen. Immerhin wäre hervorzuheben, daß die Lage der Gliazellen — wohin ich auch die Stäbchenzellen zählen möchte, auf Grund der Forschung der *Cajalschen* Schule — sowie deren Verhältnis zu den Nervenzellen wie Blutgefäßen am Lipoidpräparat viel deutlicher in Erscheinung tritt wie an Toluidinpräparaten. Mit Betonung wäre endlich auf die Tatsache zu verweisen, daß die lipoidbesetzten Stellen der Großhirnrinde *fleckförmig* erscheinen, indem diese mit größeren lipoidfreien Gebieten abwechseln. Dieses Verhalten scheint mir mit dem multipel-fleckförmigen Degenerationsprozeß des Hirnmantels sehr gut übereinzustimmen. — Schließlich: nirgends Spuren (*Holzers* Methode, Viktoriablauf) einer Gliaverfaserung!

Die *Fibrillenpräparate* lehrten eine auffallende Intaktheit von Axonen selbst an Stellen der absoluten Entmarkung.

*Zusammenfassend* ließe sich über den corticalen Degenerationsprozeß in einem Fall kombiniert mit Kleinhirntaxie folgendes sagen. Es handelt sich um einen sicherlich recht allmählich abklingenden, bzw. fortschreitenden Abbauprozeß, der sich in histologischen Erscheinungen seitens der Markscheiden, dann der Nervenzellen und der stäbchenförmigen wie apolaren Gliaelemente kundgibt. Der Prozeß ist ein corticalbedingter, worauf die schichtenartige spongiöse Veränderung hinweist, ferner der Umstand, daß im Mark all jenes entmarkt erscheint, was von der Großhirnrinde abhängt (bezüglich Einzelheiten verweise ich auf meinen ersten Aufsatz). Nebst der Schichtenartigkeit ist der Degenerationsprozeß zugleich fleckförmig, womit ausgedrückt sei, daß die einzelnen Schichten in variabler Streckenlänge ergriffen wurden; hieraus resultiert eine Aussparung einzelner Rindenstellen, womit die Entstehung der für unseren Fall so ungemein charakteristischen Markinseln gegeben sein kann. Da im Verlauf des Degenerationsprozesses alles Neuronale und Gliöse litt, hingegen die mesodermalen Elemente sich völlig passiv verhielten, so handelt es sich in bezug der allgemeinsten histopathologischen Charakteristik um einen primär-parenchymatösen Prozeß.

Zur Ergänzung obiger knappen Sätze sei bezüglich der genaueren Ausbildung des corticalen Degenerationsprozesses folgendes hervorgehoben. Wir haben in dem die am meisten charakteristischen Markinseln liefernden Entmarkungsprozeß bereits das vollentwickelte Bild vor uns, für dessen Entstehung die fleckartig vor sich gehende Schichten-degeneration, die in der Rinde fleckförmig stattfindende Verfettung der Nerven- und Gliazellen wohl einen Hinweis geben, doch ist die anfänglichste Veränderung bereits überschritten, somit haben wir für die feinste Morphologie des beginnenden Prozesses keine Aufklärung. Es handelt sich eben um einen allem Anschein nach bereits lange bestehenden chronischen Degenerationsvorgang, in dem die positiven Initialveränderungen bereits in die Schlußveränderungen übergingen. Nur die Inaktivität der mesodermalen Elemente legt einem das Vorhandensein eines elektiv-primären Prozesses der ektodermalen Elemente nahe. Die oben erwähnte stellenweise reichlicher erscheinende Vascularisation der atrophischen Rinde kann als eine direkte Folge des parenchymatösen Prozesses betrachtet werden, da doch durch die Atrophie der Rinde die Gefäße förmlich herauspräpariert und somit dem Auge in aufdringlicher Weise vorgeführt werden.

Anläßlich der Aufarbeitung des oben kurz geschilderten Falles fesselte mich das Bild der markinselförmigen Aussparung derartig, daß ich nach den Literaturspuren ähnlicher Fälle fahndete, und so wurde ich mit dem von *L. Merzbacher* histologisch aufgearbeiteten ersten Fall der *Pelizaeus-Merzbacherschen* Krankheit näher bekannt<sup>3)</sup>. Letzteren erkannte ich als einen mit dem meinigen Fall vollkommen übereinstimmenden und fand zwischen beiden nur quantitative Differenzen. Meine eingehende Vergleichung, die ich zwischen den beiden Fällen anstellte, gehört nicht hierher und ich verweise den Interessenten auf meine diesbezügliche Arbeit<sup>1)</sup>. Hier sei nur meine Schlußfolgerung angeführt, die folgend lautet: „Zusammengefaßt: In *Merzbachers* Fällen ist über den Zustand der Ganglienzellen nichts bekannt, somit ist deren krankhafte Veränderung keineswegs ausgeschlossen, hingegen weisen die defekte Tinktion der Markscheiden und die Atrophie sowie der körnige Zerfall der Axonen auf den degenerativen Zustand der Nervenfasern hin. Unter solchen Umständen kann und darf man von einer *Aplasia axialis extracorticalis* nicht sprechen, somit ist dieser Begriff abzulehnen. Nach meinem Dafürhalten handelt es sich um ein zentrales Nervensystem, das im hochgradigen Abbau, d. h. Degeneration begriffen ist, in welchem mikromorphologische Stigmen wohl vorkommen, die jedoch keinesfalls das Wesen des aktuellen Zustands ausmachen. Dies um so weniger, da das klinische Bild des *Merzbacherschen* Falles keinen stationären Zustand darbot, sondern ein Krankheitsbild mit Beginn in den ersten Lebensmonaten, dann raschen Fortschritt bis zum sech-

sten Lebensjahr, schließlich langsamere Weiterentwicklung.“ Und so schloß ich folgend: „Die etwas eingehendere Befassung mit *Merzbachers* Fall geschah aus zweifachen Gründen, erstens hatte dieser hochinteressante und wichtige Fall mit meinem Falle so manches gemeinsam, dann aber schien mir eben wegen dieser anatomischen Verwandtschaft eine Klärung des anatomischen Substrats für wichtig.“ Die weitere Klärung geschah nun auf Grund neuen Materials zwei Jahre später durch *Spielmeyer*, der einen zweiten *Pelizaeus-Merzbacherschen* Fall aufgearbeitet hat; nachdem *Spielmeyers* Ergebnisse von jenen *Merzbachers* wesentlich abweichen, hingegen mit meinen Schlüssen übereinstimmen, so sei das Eigenreferat *Spielmeyers* wörtlich wiedergegeben:

Der makroskopische Befund stimmt ganz mit dem überein, den seinerzeit *Merzbacher* bei dem Geschwister unseres Falles erhoben hatte. Dasselbe gilt auch für die Markscheidenpräparate vom Großhirn, die geradezu identisch mit den Photogrammen in der *Merzbacherschen* Arbeit sind. Nur sind die erhaltenen Markinseln spärlicher als in jenem Falle. Bei der histologischen Untersuchung war besonders eine Ergänzung des *Merzbacherschen* Befundes anzustreben, und zwar mit Rücksicht: 1. auf die Ausdehnung des Prozesses und 2. auf seine Qualität, um so genaueren Aufschluß über das Wesen der Krankheit zu gewinnen. 1. Hinsichtlich der Verbreitung der krankhaften Veränderungen stellte sich heraus, daß außer dem Marklager des Groß- und Kleinhirns auch die anderen Teile des Zentralorgans betroffen sind: Entmarkungsherde in den basalen Ganglien und im übrigen Hirnstamm; ausgebreiteter Markschwund in den Fasersystemen des Mittelhirns, der Brücke, des verlängerten Marks, und des Rückenmarks. Im Rückenmark ist auch die graue Substanz schwer erkrankt. Ebenso läßt sich an den Stammganglien und hier und da in der Großhirnrinde ein Übergreifen der Entmarkung auf die graue Substanz nachweisen. 2. Zur genaueren Bestimmung der Qualität des Prozesses sind am wichtigsten die Achsenzylinder- und Gliabilder und die Abbauvorgänge. Die Achsenzylinder erwiesen sich im Silberpräparat in großen Mengen erhalten; nur stellenweise war ein stärkerer Ausfall zu bemerken. Die Gliafaserung ist entsprechend der Entmarkung sehr stark gewuchert, und zwar in der Form der isomorphen Gliose. Beträchtliche Gliawucherung wurde auch in den grauen Massen des Hirnstamms und besonders des Rückenmarks gefunden, auch hier entsprechend dem Markausfall. Mit den Fettmethoden ließ sich an vielen Stellen ein noch im Gang befindlicher Abbau des Markes zu einfacheren Fettstoffen nachweisen. Diese Stoffe werden von der fixen Glia verarbeitet und weitergeführt. Dazu stimmen die Bilder im Markscheidenpräparat, wo ein Dünner- und Blasswerden des Markrohres erkennbar ist (ähnlich den Markschattenherden *Marburgs* bei der multiplen Sklerose). — Diese Befunde klären die Frage nach dem Wesen des Prozesses. Schien es früher, daß eine Entwicklungshemmung im Sinne einer Aplasie vorliege, so läßt sich jetzt bestimmt sagen, daß es sich um einen langsam fortschreitenden ausgedehnten Prozeß handelt, dessen hervorstechendstes Merkmal eine Entmarkung in den großen Marklagern und der weißen Substanz überhaupt, aber auch in den grauen Massen ist.

Ein kurzer Vergleich des *Merzbacher-Spielmeyerschen* Falles mit dem meinigen ergibt folgende Abweichungen. Während im *Schafferschen* Fall der Entmarkungsprozeß sich nur auf das Groß- und Mittelhirn

erstreckte, mit der Bemerkung, daß dieser nur im Hirnmantel vollentwickelt war, erschien dieser im *Merzbacher-Spielmeyerschen* Fall noch in der Brücke, verlängerten und Rückenmark; somit ist der Prozeß hier ausgedehnter. Eine zweite Differenz ergibt sich in der starken Gliafaserwucherung entsprechend dem Markausfall. Doch erscheint der *Merzbacher-Spielmeyersche* Fall mit dem *Schafferschen* im wesentlichen völlig übereinzustimmen, denn das Ausschlaggebende ist die fortschreitende Entmarkung des Zentralnervensystems. Wie sehr diese Entmarkung genau gleicher Natur ist, geht aus den auch von *Spielmeyer* hervorgehobenen Markschatthenherden hervor, die im *Schafferschen* Fall eine charakteristische Rolle spielen.

Und so können wir es als erwiesen betrachten, daß ein fleckförmiger Entmarkungsprozeß der nervösen Zentralorgane, der allein durch die elektivektodermale Degeneration bewirkt wird, ein wohlcharakterisiertes histopathologisches Gesamtbild liefert. Diesem ist die multiple Sklerose als nur äußerlich ähnlich, jedoch als wesensverschieden scharf gegenüberzustellen; die polyinsulären Herde der multiplen Sklerose sind mesodermalen Ursprungs, indem sie auf durch Gefäße vermittelte Gifteinwirkung oder Mikroorganismeneinfuhr zustande kommen. Der multiple Entmarkungsprozeß, weil elektiv-ektodermaler Natur, stellt einen endogenen Vorgang dar, mit dem die multiple Sklerose als exogener Vorgang in der denkbar schärfsten Weise kontrastiert. Mit der anatomischen Tatsache harmoniert die Klinik vollkommen, stellt doch die *Pelizaeus-Merzbachersche* Krankheit ein Paradigma der progressiven heredofamiliären Nervenkrankheiten dar. Die in meinem Fall fehlende Anamnese hinsichtlich der Heredofamiliarität schmälert m. E. dessen endogenen Charakter nicht im geringsten, denn wir müssen dem in das Wesen der klinischen Affektion Einblick gewährenden, somit ausschlaggebenden anatomischen Prozeß die Entscheidung überlassen, wie ich dies unten noch betonen werde; nun erscheint mein Fall in typischer Weise gezeichnet als endogener Prozeß, stimmt er doch mit den zweifellos endogenen *Pelizaeus-Merzbacherschen* Fällen im wesentlichen ganz überein.

Oben bemerkten wir, daß jene Initialveränderungen, deren Finale der Entmarkungsprozeß ist, vermöge des langgezogenen Krankheitsverlaufs verschwunden sind, daher uns verborgen blieben. Um nun in dieser Frage zu einer Vorstellung zu gelangen, suchten wir Fälle in der Literatur, in denen reine Parenchymdegeneration als Erkrankung der grauen Substanz teils in der Form von umschrieben herdförmigem Untergang des ektodermalen Gewebes, teils in der Form tektonischer (laminärer) Ausbreitung vorhanden war; bei relativ jungem Datum des Prozesses. Solche Fälle schilderten *Creutzfeldt*<sup>4)</sup> und *A. Jakob*<sup>5)</sup>, die vermöge der grundsätzlichen Bedeutung ihres histopathologischen

Substrats wohl schon wissenschaftliches Gemeingut wurden, doch glaube ich nichts Überflüssiges zu tun, wenn ich in Kürze das anatomische Bild dieser Fälle wiedergebe, um dann die möglichen Beziehungen dieses Bildes zu jenem der *Merzbacherschen* Fälle bzw. zu meinem Fall herauszukriegen.

*Creutzfeldts Fall.* Bei einem 23jährigen Mädchen, dessen zwei Geschwister geistig nicht normal waren, traten vielleicht infolge familiärer Disposition in schubartigem Verlauf mit Remissionen nebst Spasmen und Hyperalgesien psychologische Symptome amentieeller Art mit Vorwiegen psychomotorischer Erscheinungen auf; der progressive Verlauf führte im Coma epilepticum zum Exitus. Das Zentralnervensystem zeigte die bezeichnendsten Veränderungen unter dem Mikroskop, die sich als miliar-herdförmige und diffuse erkennen ließen, nebst Abwesenheit aller exsudativen Erscheinungen seitens der Gefäße. Die mehr diffusen Veränderungen zeigten sich als herdförmiger Zerfall des Nervengewebes hauptsächlich in der Lamina pyramidalis; ein Übergreifen auf andere Rindenschichten findet von hier aus statt mit überwiegender Verschonung der Schichten II und IV. Die Nervenzellen der Lamina III zeigen zentrale Tigrolyse, jene der Lamina V (*Betzche* Zellen) das reinste Bild der Schwellung. Die Abräumung der zerfallenden neuronalen Elemente geschieht durch Neuronophagie, die von Gliazellen und Gliaverbänden vollzogen wird. Der Ersatz geschieht vorzüglich durch Stäbchenzellen und multipolare Elemente, wodurch Gliaherde entstehen. Solche Herdchen traten in der Lamina V und VI, im medialen Thalamuskern, sensiblen Trigeminuskern, in den tiefen Brückenkernen und in den motorischen Hirnnervenkernen auf. Diese Art Herdchen stehen anscheinend in Zusammenhang mit einer Nervenzellveränderung, die diffus über die gesamte graue Substanz verbreitet ist und außerhalb der bereits genannten Gebiete im Linsenkern, in den tiefen Sehhügelkernen und im Dentatus des Kleinhirns vorkommt. *In den Herden fehlen nicht allein Ganglienzellen, sondern auch Fibrillen und Markscheiden.* — Außerdem bemerkt man eine als lebhaft imponierende Gefäßproliferation, und so durchziehen geschlängelte Gefäße in großer Zahl das verödete Gebiet, wodurch dann die gefäßreichen Herde zustande kommen. Die aus proliferierten Gliazellen und Gefäßen bestehenden *frischen Herde* können in *alte Herde* (Narben) übergehen, und an solchen Stellen entwickelt sich eine deutliche Schrumpfung des ganzen Gewebes, die eine Einziehung der Rindenoberfläche bedingt. — Ähnlich gebaute, *miliare, umschriebene Herdchen* können wohl zusammenfließen, doch bleiben sie auch selbständig. — *Creutzfeldt* hebt hervor, man dürfe aus obigen Befunden nicht schließen, daß hier alle Möglichkeiten des Krankheitsvorgangs erschöpft wären, denn eben die diffusen Veränderungen weisen darauf hin, daß es sich hier nicht um einen

abgeschlossenen Prozeß handle. Namentlich der gut erhaltene Kern von weitgehend homogenisierten Nervenzellen läßt an die Möglichkeit denken, daß solche Zellen noch erholungsfähig sind. Die schwersten Veränderungen wurden in den corticalen Ursprungsstätten der Pyramidenbahn gefunden. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich um einen nicht entzündlichen herdförmigen Untergang des Nervengewebes der Großhirnrinde mit Neuronophagie nebst partieller Gefäßproliferation handelt; die nicht entzündliche diffuse Zellerkrankung mit Zellausfall fand im Bereich der gesamten grauen Substanz statt.

*A. Jakobs Fälle.* Es handelt sich um drei Fälle (51, 34jährige Frau, 42jähriger Mann), deren klinisches Bild überwiegend an die multiple Sklerose erinnerte, doch gab es auch Gegengründe, wodurch die Fälle als unklare organische Erkrankungen zur mikroskopischen Aufarbeitung gelangten. *A. Jakob* konnte nun einen nach Lokalisation und Wesen gleichgearteten und bemerkenswerten Befund im zentralen Nervensystem erheben, der *in reiner Parenchymdegeneration ohne jegliche Entzündungserscheinungen bestand*. Nebst diffusem Prozeß war ein herdförmig lokalisierter zu unterscheiden. — Die *diffusen Veränderungen* erschienen z. T. in Verfettung sich äußernder chronischen und z. T. in Schwellung sich kundgebender subakuten Degeneration der Nervenzellen nebst allgemeiner protoplasmatischer Gliawucherung. Durch Ausfall einzelner Rindenpyramiden erhielt die Rindenzeichnung ein fleckiges Äußere, die jedoch zu keiner architektonischen Störung führte. Nebst diffusem Ausfall von Markfasern (Marchimethode) ließ sich die Vermehrung der Abbauprodukte feststellen. — Die *herdförmigen Veränderungen* bestanden in gliogenen Neuronophagien, in kernreichen syncytialen Gliarosetten im Grau und Weiß, ferner in kleinen durch plasmatische Gliawucherungen gekennzeichneten Verödungsherden im Grau, besonders in der Rinde. Bei mehr chronischer Entwicklung der Herde machen sich neben der Lichtung an Nervenzellen protoplasmatische Gliawucherungen bemerkbar. Die erwähnten Veränderungen waren zu sehen in der vorderen Zentralwindung, in den vordersten Teilen des Nucleus caudatus, in den medialen Thalamuskernen, in den motorischen Kernen des verlängerten und Rückenmarks. Schwer betroffen war der hintere Abschnitt des Stirnhirns und der Temporalappen. Die Rindenverödungsherde liegen mit Vorliebe in der Lamina pyramidalis, kommen aber auch in den beiden untersten Schichten vor. Im Temporalappen erreichen die Verödungsherde eine größere Ausbreitung, hingegen erscheinen in der vorderen Zentralwindung nur isolierte Nervenzellausfälle und kleine Verödungsbezirke. — Blutungs-, Erweichungs- und Körnchenzellherde fanden sich nirgends vor. — *A. Jakob* bezeichnet gemäß der histologischen Eigenart den Krank-

heitsvorgang als *Encephalomyelopathia mit disseminierten Degenerationsherden*, der sich auf das Pyramidensystem, striäre System und anteromedialen Sehhügelkernen erstreckt; es handelt sich um eine partielle Erkrankung des pyramidalen und extrapyramidalen motorischen Systems.

Vergleiche ich nun in anatomischer Richtung die Fälle von *Creutzfeldt* und *Jakob* mit meinem Fall, so ergeben sich teils Abweichungen, teils Übereinstimmungen; freilich dürfen wir nicht vor Augen verlieren, daß das relativ recht frische Substrat der genannten Autoren eine Parallele mit dem echt chronischen Substrat meines Falles in allen Punkten durchzuführen nicht gestattet, denn man ist der Gefahr ausgesetzt, nicht gleich Geartetes einander gegenüberzustellen. Doch sehe ich trotz dieses Vorbehalts eine auffallende Differenz darin, daß *Creutzfeldt* an Stellen von Ausfall der Nervenzellen auch das Fehlen der Fibrillen und Markscheiden angibt, wie dieses für seine diffusen Herde zutrifft; nun sahen wir, daß so im *Merzbacher-Spielmeyerschen*, wie in meinem Fall an Stellen des Markausfalls sich Fibrillen (recte Axone bzw. Kollaterale) auffallend erhalten haben, ja in meinem Fall steht die normal aussehende Cytotektonik mit der hochgradigen Entmarkung an ein und derselben Stelle der Großhirnrinde in recht großem Mißverhältnis. *Creutzfeldt* fand in seinen miliaren Herdchen stets noch zahlreiche Nervenzellen, Achsencylinder und Markfasern — daher seine Gegenüberstellung der beiden Herdarten.

Abgesehen von dieser Diskrepanz zeigte sich in einer Reihe von Veränderungen eine hochgradige Übereinstimmung. So vor allem *im generellen histopathologischen Substrat*, da doch ausschließlich ektodermale Elemente angegriffen erscheinen gegenüber den unberührten mesodermalen; inwiefern man an Stellen von Rindenatrophie von einer Gefäßproliferation sprechen kann, ist eine Frage, die ich offen lassen möchte. Tatsächlich bezeichnen so *Jakob* wie *Creutzfeldt* ihre Fälle als reine primär-parenchymatöse, in denen Gefäßveränderungen vorzüglich exsudativer Natur keine Rolle spielen. — Ferner zeigt sich eine genaue Übereinstimmung in der teils herdartigen, teils diffusen Ausbreitung der Degeneration und speziell bezeichnend möchte ich letztere Art erachten, die die *Lamina pyramidalis* auffallend bevorzugte, doch sich auch auf die *Lamina ganglionaris* erstreckte. In *Creutzfeldts* Fall war „die dritte Schicht fast durchgängig primärer, meist sogar einziger Sitz der größeren Herde“ und mit Bezugnahme der Endogenität seines Falles, wodurch mit besonderen Verhältnissen der Anlage gerechnet werden muß, meint *Creutzfeldt* „in der Tatsache dieser eigenartigen Disposition einen Grund dafür zu sehen, daß die Ganglienzellen der *Lamina pyramidalis* eben an sich zu dysplastischen Abweichungen neigen“ (l. c. S. 31).



Auf die verschiedenen geartete Neigung zu krankhaften Veränderungen der einzelnen Rindenschichten des Großhirns wie sich noch im Jahre 1917 hin, und zwar in meiner Arbeit über normale und pathologische Hirnfurchung<sup>6)</sup>. Bekanntlich fand ich die *Lamina granularis externa Brodmanns* für die widerstandsfähigste, denn diese erschien selbst bei schwersten Rindenatypien der Mikrogylie als unversehrt, hingegen verriet die *Lamina granularis interna* eine hochgradige Veranlagung zu Bildungsfehlern durch ihren alle übrigen Schichten übertreffenden zeitlichen Ausfall. Daher bezeichnete ich die *Lamina granularis externa* als die *stabilste*, die *Granularis interna* als die *labilste Rindenschicht*. Dieses pathologische Verhalten wird durch die korrespondierenden Normalverhältnisse beleuchtet, da doch aus *Brodmanns* Untersuchungen bekannt ist, daß die variabelste Schicht die IV. ist, ferner daß starke Rückbildung bzw. Verschmelzung die Schichten III, IV und V erfahren können, also genau jene Schichten, die bei der Mikrogylie ausfallen.

Die schichtenartige Erkrankung der Großhirnrinde benutzten *C.* und *O. Vogt* zur Aufstellung des Begriffs der *speziellen* und *generellen Pathoklise*<sup>7)</sup>, „wobei die erstere die besondere Vulnerabilität gewisser Schichten oder Felder der Hirnrinde bei speziellen Schädigungen und die letztere allein eine allgemein gesteigerte Neigung bestimmter Laminae oder Areae zu erkranken betrifft“ (l. c. 268).

Ich erblickte in der schichtenmäßigen Affektion der Großhirnrinde in erster Linie ein Zeichen der endogenen Veranlagung, worauf meine Aufmerksamkeit das von mir oben geschilderte Verhalten der äußeren wie inneren Rindenhautschichten in meinem Fall von Idiotismus lenkte. Bei der Erklärung jener durchgängigen Erscheinung, wonach immer der äußere Abschnitt der Rinde die Degeneration erleidet, daher vom inneren Abschnitt biologisch differieren muß, kam ich mit Bezugnahme auf *Ariens Kappers* Auffassung über die funktionelle Bedeutung der äußeren, supragranulären Schicht zu folgender Ansicht. Die äußere Hauptschicht bedeutet die funktionell höchstwertige Lage der Großhirnrinde, deren Ausbildung den Schlußstein in der Rindenarchitektur, die höchste Stufe der Rindenentwicklung also der ontogenetischen Reihenfolge bedeutet. Zum besseren Verständnis dieses Satzes wären aus *A. Kappers* prachtvollern, höchst lehrreichem Werk<sup>9)</sup> folgende Einzelheiten anzuführen. Die erste Anlage des 6schichtigen Neocortex besteht im wesentlichen aus einer rezeptorischen supragranulären und aus einer effektorischen, Commissural- und Projektionssystemen zugeordneten infragranulären Schicht. Die granuläre Schicht (IV) ist die eigentlich rezeptorische, denn sie ist am reichlichsten dort entwickelt, wo eine reichliche Aufsplitterung sensibler Fasern stattfindet, wie man dieses in der Gehör- und noch mehr in der Sehrinde (hier als dreifache Schicht) bemerkt. Nach van *t'Hoog* bilden sich die supra-

granulären Schichten gewissermaßen aus der Schicht IV aus, und so ist es naheliegend, eine funktionelle Zusammengehörigkeit zwischen IV und III anzunehmen, die in der Aufarbeitung rezeptiver Eindrücke, d. h. in deren assoziativer Verwertung besteht. Diese assoziative Funktion der supragranulären Schicht erhellt auch aus *Bielschowskys* Arbeit, die nachwies, daß eine oberhalb der Schicht V gelegene Läsion keine Veränderungen in den corticofugalen Systemen bewirkt. — Nun betont *Kappers*, daß in der Ontogenese des menschlichen Cortex zuerst eine granuläre Schicht mit einer infragranulären, pyramidalen Schicht sich entwickelt und erst nachträglich eine weitere Ausbildung der supragranulären Zellmassen zu Schichten, die auch größere Pyramiden enthalten, geschieht. — Damit stimmt die Feststellung *Brodmanns* vollkommen überein, wonach im 5. Foetalmonat das ursprünglich undifferenzierte Neopallium den Beginn der Tektogenese darin zeigt, daß die tieferen subgranulären Schichten schon im 6. Monat eine gewisse Reife aufweisen, während die darüber liegende Schicht eine von der Granularis interna undifferenzierte Zellmasse bildet, die erst im 8. foetalen Monat eine weitere Gliederung erfährt. In diesen Forschungsergebnissen *Brodmanns* kommt die ontogenetische Zweigliederung in eine ältere subgranuläre und eine jüngere supragranuläre in exakter Weise zum Ausdruck.

Erachtet man nun mit *R. Brun*<sup>8)</sup> die phylo-ontogenetisch jüngeren Verbände für labilere als die älteren, so wäre die Erklärung für das frühzeitige Erkranken der Laminae III und IV in entwicklungsgeschichtlichen Gründen zu suchen. Auch *Vogts* heben hervor, daß die Erkrankung des Striatum entschieden viel häufiger vorkommt als solche des Pallidum und fügen zur Erklärung hinzu, „das Striatum ist durch eine *generelle Pathoklise* ausgezeichnet“ (l. c. S. 277), d. h. durch eine allgemein gesteigerte Neigung zur Erkrankung; nun erachtete ich diese Neigung durch die Momente der Entwicklungssukzession begründet, wissen wir doch durch *Ariens Kappers* und *de Vries*<sup>9)</sup>, daß es ein *Palaeo-* und ein *Neostriatum* gibt; ersteres entspricht dem Pallidum, letzteres dem eigentlichen Striatum.

Aus all diesen Erörterungen dürfte sich die Auffassung ergeben, wonach die elektive Erkrankung gewisser Rindenschichten sicherlich durch endogene Faktoren ihre Begründung erfährt, wobei freilich die Möglichkeit keineswegs ausgeschlossen bleibt, gemäß der die einzelnen endogen different vulnerablen Rindenschichten exogenen Einflüssen gegenüber auch eine abgestufte Reaktionsfähigkeit zu bekunden vermögen.

Kehren wir nun zu unseren vergleichenden Betrachtungen zurück, die wir zwischen den rezenten Fällen von *Creutzfeldt* und *Jakob* und den chronischen Fällen von *Merzbacher-Spielmeyer* und *Schaffer* anstellten,

so möchten wir von neuem betonen, daß eine Wesensgleichheit des anatomischen Prozesses vor allem auf Grund der ektodermalen Elektivität des Krankheitsvorgangs, ferner dessen schichtenartiger Ausbreitung, schließlich des herdförmigen Ergriffenseins gewisser Schichten sehr wahrscheinlich gemacht wird. *Trifft diese Folgerung zu, so haben wir in den Creutzfeldt-Jakobschen Fällen die Initialveränderungen jenes Prozesses zu erblicken, die in den Merzbacher-Spielmeyerschen und Schafferschen Fällen in ihrer terminalen Ausbildung erschienen.* — Die differente Lokalisation des ektodermal-elektiven Prozesses (bei *Creutzfeldt-Jakob* im extrapyramidalen System, im *Schafferschen* Fall die Verschonung des letzteren) hat allein klinische Bedeutung und drückt nur Syndromklassifikatorisches aus, hingegen berührt diese Differenz die anatomische Identität keineswegs. — Auch erblicke ich in den wechselnden gliösen Reaktionen (bei *Merzbacher I* und *Schaffer* keine, bei *Merzbacher II* sehr ausgesprochene) keine Wesensdifferenz. — Ebenso dürfte es nicht überraschen, daß von den so lebhaften plasmatisch-gliösen Wucherungen der rezenten Fälle in den chronischen Fällen keine Spur mehr zu entdecken ist, denn erstens geben die Stäbchenzellen des *Schafferschen* Falls so in ihrer Anordnung wie hauptsächlich Zahl keineswegs den Eindruck einer Ersatzwucherung, und zweitens sind diese Wucherungen bekanntlich vergängliche Gebilde, die später spurlos verschwinden können und auch pflegen.

Wenn ich nun nach obigen Angaben und Erörterungen meine Ansicht über ein eigenartiges histopathologisches Gesamtbild endogener Natur zusammenfasse, so komme ich zu folgendem Resultat.

Es gibt einen Prozeß im Zentralnervensystem, der im Zeichen der ektodermalen Elektivität verläuft und dadurch den Anforderungen einer endogen charakterisierten Affektion genügt. An a. O.<sup>(10)</sup> erörterte ich jene anatomischen Kennzeichen, die einem echten endogenen Leiden zukommen, und da schloß ich auf eine dreifache Elektivität, und zwar seitens des Keimblatts, des Segments und des Systems. Wenn eine zentrale Erkrankung sich darin äußert, daß allein die ektodermalen Elemente untergehen, so haben wir das Hauptzeichen der endogenen Nervenkrankheiten, wohin die systematische Herodegeneration gehört, vor uns. Ergänzt wird diese Keimblattwahl noch durch das Befallenwerden eines entwicklungsgeschichtlich definierten Abschnittes (z. B. Rautenhirn, usw.) sowie innerhalb desselben von phylo-ontogenetisch jüngsten Systemen; dies die Segment- und Systemwahl. Diese dreifache Elektivität, nämlich jene des Keimblatts, Segments und Systems stellt einen Rahmen dar, in den allein endogen entstandene Krankheiten hineinpassen, ohne Rücksicht darauf, ob wir über klinische Daten der Heredität, Familiarität, Konsanguinität und der Rassenauslese verfügen. Denn schließlich kam es ja bei den ausgeprägtesten

heredofamiliären Leiden *einstens* auch auf den ersten, d. h. singulären Fall an, mit dem die degenerative Familie begann, in der dann die Heredität noch keineswegs so offenkundig sein kann, wie in einer Familie, die bereits über eine heredofamiliäre Vergangenheit verfügt. Die Konsanguinität ist keine *conditio sine qua non* und schließlich kommt der Rassendisposition keine spezifische Bedeutung zu, fand man doch Leiden, die man bisher nur der jüdischen Rasse zuschrieb, auch in urchristlichen Familien vor (amaurotische Idiotie). Mit diesen Bemerkungen soll die Bedeutung der klinischen heredodegenerativen Kennzeichen keineswegs verringert werden, hingegen nur auf die Schwierigkeiten einer deutlichen klinischen Charakteristik hingewiesen sein und angesichts dieser dürfte das entscheidende Wort m. E. eben der Histopathologie zukommen. Und so möchte ich auch für *Jakobs* Fälle, in denen klinisch die Endogenität wenig oder gar nicht zum Ausdruck gelangt, gerade auf Grund der anatomischen Charakteristik deren endogene Natur als erwiesen erachten; es genügt der Hinweis, daß der zweifellos endogene Fall *Creutzfeldts* in seinem histopathologischen Substrat mit jenem der Fälle *Jakobs* vollkommen übereinstimmt, wie dies letztgenannter Autor selbst feststellt.

Es hat den Anschein, als dürfte für die anatomische Charakteristik eines endogenen Leidens die Keimblattwahl in erster Linie bestimmend sein, während die Segmentwahl infolge der Diffusion des Prozesses verschwommen sein mag, und die Systemwahl nicht immer im Sinne der phylo-ontogenetischen Reihenfolge entsprechend zur Geltung kommen mag, denn wie ich darauf hinwies, kann die Systemwahl auch im Sinne einer anatomisch-funktionellen Systematik vorhanden sein, die ich für *Jakobs* Fälle verwirklicht sehe, wo das pyramidale (phylogenetisch junge) und extrapyramidale (phylogenetisch alte) motorische System der Schauplatz der Degeneration ist.

Der im Zeichen der ektodermalen Elektivität sich ausbildende Prozeß kann nun zwei eigenartige Momente aufweisen, die herdförmige und die schichtenförmige Erkrankung der Großhirnrinde. Von diesen zwei Momenten scheint der herdförmige Zug der bezeichnendere zu sein, denn auf Grund desselben dürfen die so ungemein charakteristischen Markinseln entstehen. Die Herdförmigkeit ist es eben, die den vorliegenden histopathologischen Typ als endogen von dem klinisch-anatomisch zweifellos endogenen Typ der systematischen Heredodegeneration differenziert, da doch im letzteren das Herdartige nach unseren bisherigen Erfahrungen fehlt. Doch verliert die Herdförmigkeit innerhalb eines endogen charakterisierten Prozesses viel von ihrem befremdenden Wesen, wenn man vor Augen behält, daß der fleckförmige Ausfall innerhalb eines Systems bzw. eines Abschnitts dermaßen abläuft, daß das Endresultat ein systematisch ausschauender Degenera-

tionseffekt ist; wie ich mich ausdrückte<sup>1)</sup>: „primär-parenchymatöse Erkrankungen endogenen Charakters bei sehr langgezogenem Verlauf *innerhalb des Systems* ein Additionsbild zahlreicher degenerativer Einzelherde darstellen können“. — Freilich bleibt es bis auf weiteres eine offene Frage, warum das endogen labile, schwächer veranlagte System einmal multipel-herdförmig, das andere Mal so ziemlich gleichmäßig degeneriert.

### Angeführte Literatur.

- <sup>1)</sup> Schaffer, Karl: Beitr. zur Lehre der cerebellaren Heredodegeneration. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **27**, 1921. — <sup>2)</sup> Spielmeyer, W.: Der anatomische Befund bei einem zweiten Fall von Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit. Zentralbl. f. Neurol. u. Psychol. **32**, 3, 1923. — <sup>3)</sup> Merzbacher, L.: Eine eigenartige familiär-hereditäre Erkrankungsform. Berlin: Julius Springer 1910. — <sup>4)</sup> Creutzfeldt, H. G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Nissls Arbeiten, Ergänzt.-Bd. 1920. — Derselbe: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **65**, 1920. — <sup>5)</sup> Jakob, Alfons: Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **64**. — Derselbe: Über einen eigenartigen Krankheitsprozeß des Zentralnervensystems bei einer chronischen Psychose mit katatonen Symptomen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **64**. — <sup>6)</sup> Schaffer, Karl: Über normale und pathologische Hirnfurchung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **38**, 1917. — <sup>7)</sup> Vogt, Cécile und Oskar: Pathoarchitektonik und psychotische Erkrankungen. Libro en honor de Cajal **2**, 1922. — <sup>8)</sup> Brun, R.: Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie **2** u. **1**. — <sup>9)</sup> Kappers, Ariens: Die vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen. II. Abschnitt. Haarlem 1921. — <sup>10)</sup> Schaffer, Karl: Das morphologische Verhalten des zentralen Nervensystems bei der systematischen Heredodegeneration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**, 1923. — <sup>11)</sup> Bielschowsky, M.: Zur Histologie und Histogenese der zentralen Neurofibromatose. Libro en honor de Cajal **1**, 1922.