

# Ein bemerkenswerter Übergangsfall von diffuser zu multipler Hirnsklerose mit dem Beginn der Krankheit im 63. Lebensjahr und über einen Fall von Heubnerscher Form der diffusen Hirnsklerose.

Von  
**H. Kufs**, Leipzig-Dösen.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1931.)

Zur Kasuistik der diffusen Hirnsklerose sind seit dem Jahre 1912, in dem *Schilder*<sup>1</sup> das Krankheitsbild der Encephalitis periaxialis diffusa scleroticans aufstellte, zahlreiche neue Fälle veröffentlicht worden. Es hat sich herausgestellt, daß unter der Bezeichnung diffuser Hirnsklerose ganz heterogene Krankheitsvorgänge zusammengefaßt wurden, deren Differenzierung und Identifizierung mit anderen pathologischen Vorgängen des Gehirns gleicher oder verwandter Genese in den letzten Jahren gute Fortschritte gemacht hat. Man unterscheidet eine entzündliche Form, die nahe Beziehungen zur multiplen Sklerose hat, eine degenerative und insbesondere heredodegenerative Form (*Haberkamp-Spieler*<sup>2</sup>, *Krabbe*<sup>3</sup>, *Scholz*<sup>4</sup>, *Bielschowsky* u. *Henneberg*<sup>5</sup>, *Ferraro*<sup>6</sup>), die Übergänge (*Bodechtel*<sup>7</sup>) zur Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit zeigt und die diffuse Glioblastose, die den Hirntumoren zuzurechnen ist (*Cassierer* u. *Lewy*<sup>8</sup>, *Matzdorf*<sup>9</sup>). Wenngleich bis jetzt schon von verschiedenen Autoren Fälle von diffuser Hirnsklerose mitgeteilt worden sind, bei denen einzelne Herde von der gleichen Beschaffenheit wie bei der multiplen Sklerose gefunden wurden (Fälle von *Rossolimo*<sup>10</sup>, *Jakob*<sup>11</sup>, *v. Stauffenberg*<sup>12</sup>, *Marie* et *Foix*<sup>13</sup>, *Henneberg* u. *Kramer*<sup>14</sup> *Greenfield*<sup>15</sup>, *Schaltenbrand*<sup>16</sup>, *Bouman*<sup>17</sup>, *Schilder*<sup>18</sup> u. *Gagel*<sup>19</sup>), so liegt doch noch kein Fall vor, der in vollem Sinne des Wortes als Misch- oder Übergangsfall bezeichnet werden kann. Über einen derartigen, wegen seines späten Beginns bemerkenswerten Fall, der auch sonst durch einige auffällige, noch nicht beschriebene histologische Details von den bisher bekannten anatomischen Befunden sich abhebt, möchte ich jetzt berichten. Ich halte diesen Fall für ganz besonders geeignet, zu beweisen, daß die sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarks und die multiple Sklerose in ihrer Pathogenese einander so nahe stehen, daß man beide zu einer nosologischen Einheit zusammenfassen darf. Die

Ätiologie der multiplen Sklerose ist noch nicht geklärt. Wir wissen jedoch mit Sicherheit, daß die Syphilisspirochäten bei der Paralyse Entmarkungsherde hervorrufen können, deren histopathologische Merkmale sich vollständig mit den Plaques der multiplen Sklerose decken. Aber die Frage ist noch nicht spruchreif, welche Eigenschaften das Virus der multiplen Sklerose sensu strictiori hat, und ob es ein und derselbe Keim ist, der die verschiedenen Krankheitsbilder der akuten diffusen und dissiminierten Encephalomyelitis, der akuten und chronischen multiplen Sklerose hervorruft. Nach Pette<sup>20</sup> kann uns das Tierexperiment bei der Erforschung der akuten entzündlichen Erkrankungen des Gehirns mit vorzugsweiser Beteiligung der weißen Substanz deshalb keinen Aufschluß geben, weil in der ganzen Tierwelt keine Krankheit bekannt ist, die mit diesen für die menschliche Pathologie so wichtigen entzündlichen Hirnaffektionen vergleichbar wäre. Daß der akuten multiplen Sklerose gegenüber der gewöhnlichen chronischen keine Sonderstellung zukommt, darin stimmen erste Kenner dieses speziellen Gebietes der Neuropathologie wie Marburg<sup>21</sup>, A. Jakob<sup>22</sup>, Pette u. a. völlig überein. Sträubler<sup>23</sup> hat auf der vorjährigen Versammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte in Dresden über einen Fall von ausgedehnter diffuser Encephalomyelitis berichtet, bei dem neben schweren entzündlichen Veränderungen mit Blutungen und Erweichungen auch Herde mit den typischen Attributen der multiplen Sklerose sich fanden. Daher kann man mit gutem Grunde die Frage aufwerfen, ob alle diese genannten Affektionen des Gehirns eine einheitliche Genese, vielleicht auch ein einheitliches Virus haben, und ob die wechselnden pathologischen Befunde von verschiedenen Faktoren wie schwankender Infektiosität des Virus, wechselnder Empfänglichkeit der einzelnen Individuen, besonders auch in den verschiedenen Lebensaltern abhängt. Um zu diesen Fragen Stellung nehmen zu können, werde ich mich bei meinen Ausführungen außer auf unseren bemerkenswerten Übergangsfall von diffuser zu multipler Hirnsklerose noch auf einen in der hiesigen Universitätskinderklinik sehr eingehend beobachteten Fall von schwerster diffuser Hirnsklerose mit Beginn im Alter von 1 Jahr 3 Monaten und Exitus im 4. Lebensjahr und auf einen kürzlich verstorbenen Fall von in jeder Beziehung typischer multipler Sklerose stützen. Zunächst möchte ich die wichtigsten klinischen und pathologisch anatomischen Befunde anführen, die die Untersuchung unseres Übergangsfalles ergeben hat.

Patient E. G., geb. den 3. 8. 58, Invalid, hat vor 30 Jahren an schwerem Gelenkrheumatismus gelitten. Im Jahre 1921 verlor er ganz plötzlich die Sprache, die dann aber wiederkehrte. Gelähmt war er dabei nicht. Am 3. 9. 24 fand ihn seine Tochter neben seinem Bette liegen, wobei die linke Seite gelähmt war. Er wurde deshalb in das Krankenhaus St. Jakob überführt und von dort mit der Diagnose Encephalomalacie, Arterio-

sclerosis cerebri am 14. 9. 24 der Universitätsnervenklinik überwiesen. Hier wurde festgestellt:

Kleiner, schwächlich gebauter Mann von senilem Aussehen und stark reduziertem Ernährungszustand. Pupillen übermittelweit, keine deutliche Reaktion auf Licht. Konvergenzreaktion sehr träge und wenig ausgiebig, Augenbewegungen frei, geringer horizontaler Nystagmus in den Endstellungen. Beginnender Altersstar. Der linke Mundwinkel steht ein wenig tiefer als der rechte. Die Tricepssehnenreflexe sind lebhaft,  $r. = li.$  Radialisreflexe, Ulnarisreflexe lebhaft, gleich. Plantarreflexe lebhaft,  $r. = li.$  Bauchdeckenreflexe, obere schwach +, untere nicht auslösbar. Patellarreflexe lebhaft, links stärker als rechts. Achillesreflexe links stärker als rechts. Kein deutlicher Babinski. Die Sprache ist ungestört. Es findet sich eine Parese am linken Arm und linken Bein. Linkes Bein wird im Knie rechtwinklig gebeugt gehalten, kann aktiv nicht gestreckt werden. Beim Versuch der passiven Streckung erfolgt starker Muskelwiderstand und starke Schmerzäußerung. Beim Kniehakenversuch rechts +, links nimmt Patient die Arme zu Hilfe. Zeigerversuch rechts +, links stärkere Ataxie. Bei der Indolenz des Patienten sind Angaben über die Sensibilität nicht zu erlangen. Die Herzähmung ist nicht vergrößert, die Herzschläge sind leise, rein, die Herzaktion ist regelmäßig. Der Blutdruck beträgt 108 mm (*Riva-Rocci*). Die peripheren Arterien sind rigide und leicht gespannt. Leber, Milz, Nieren o. B. An beiden Trochanteren Hautdruckbrandstellen. Am 17. 9. 24 wurde er nach Leipzig-Dösen überführt. Hier wurde auf somatischem Gebiete der gleiche Befund wie in der Nervenklinik erhoben. In psychischer Beziehung erschien Patient örtlich und zeitlich nicht orientiert, wußte aber, daß er vorher in der Nervenklinik war, konnte dagegen nicht angeben, aus welchem Grunde er dorthin gebracht worden war. Sein Geburtsdatum und Jahr gab er richtig an, sein Alter dagegen als 34 Jahre. Die Auffassung und das Verständnis für Fragen waren sehr erschwert, der Gedankenablauf stark verlangsamt. Es wurden beträchtliche Gedächtnislücken festgestellt. Über sein Vorleben konnte er einige Angaben machen, doch waren sie alle sehr ungenau und unsicher. Es bestand eine beträchtliche Herabsetzung der Merkfähigkeit. 4stellige Zahlen konnte er nach 2 kurzen Zwischenfragen nicht wiederholen. Er rechnete:  $17 + 12 = 29$ ,  $79 - 23 = 71$ , dann richtig 56,  $38 + 27 = 55$ , dann richtig 65,  $7 \cdot 18 = 126$ ,  $117 - 29 = 112$ . Sein Allgemeinwissen war stark reduziert, die Stimmung war gedrückt. Patient machte sich Gedanken über seine gestörte Gesundheit und klagte über Schwindel- und Angstgefühle. Im weiteren Verlaufe der Krankheit war Patient immer desorientiert, zeitweise unruhig, körperlich hinfällig, sehr pflegebedürftig und oft unsauber.

Im Januar 1929 hatte er einen Schwächeanfall, der als neuer apoplektiformer Insult gedeutet wurde, aber nicht mit Lähmungsscheinungen verbunden war. Patient wurde noch hinfälliger als sonst, bekam mäßiges Fieber und einen leichten Decubitus in der rechten Hüftgegend. Im März 29 hatte er sich wieder gut erholt, der Decubitus war abgeheilt. Er war freundlicher und zugänglicher, williger und geduldiger geworden und versorgte sich teilweise allein. Ende August 29 wurde er wieder hinfälliger, mußte teilweise gefüttert, gewaschen und abgeführt werden. Außerdem war er ganz stumpf geworden, so daß man keinen Rapport mehr mit ihm gewann.

Am 15. 11. bekam er plötzlich heftige Krampfanfälle, die über 1 Stunde anhielten, mit lautem Aufschreien einsetzen und die rechte Körper- und rechte Gesichtshälfte bevorzugten. Darauf wurde er ganz benommen, sehr schwach, bekam hohes Fieber und übelriechende Durchfälle. Aber es waren zur alten Parese links keine neuen Lähmungen hinzugetreten. Am 20. 11. 29 ging er an Erschöpfung zugrunde.

Daß bei einem derartigen Krankheitsverlaufe und bei dem Alter des Patienten die ursprünglich im Krankenhaus St. Jakob gestellte Diagnose Arteriosklerose

des Gehirns und Encephalomalacie weiterhin aufrecht erhalten wurde, ist verständlich. Eine um so größere Überraschung bildete das Ergebnis der Obduktion:

Harte Hirnhaut innen glänzend, weiche Hirnhäute stark getrübt und verdickt. Die Windungen des Gehirns sind deutlich verschmäler. Das Gehirn wiegt 1180 g. Die Arterien der Hirnbasis sind fast durchweg ganz zart. Nur an wenigen Stellen finden sich leichte Wandverdickungen von weißer Farbe. Die Hirnnerven sind intakt. Die Hirnhöhlen sind ziemlich stark erweitert. Das Ependym ist durchweg glatt. Nirgends finden sich Erweichungen oder Blutungen oder Residuen davon. Als das Gehirn in frontale Scheiben zerlegt wird, fällt der ungewöhnlich stark ausgeprägte Konsistenzunterschied zwischen den Windungen und dem tiefen weißen Hemisphärenmark auf. Fast in ganzer Ausdehnung um die Seitenventrikel (Stirnhirnzentralgebiet, Scheitellhirn und teilweise auch Schläfenlappen) fühlt sich das tiefe Marklager ungewöhnlich derb, fast knorpelartig hart an und kontrastiert sehr mit den weichen Randpartien des Marks und den weichen Windungen. Etwa in der Mitte der dem Ventrikellumen zugekehrten konvexen Oberfläche des linken Thalamus findet sich eine linsengroße, scharf umschriebene, wie ausgestanzte, grau durchscheinende Stelle, die in jeder Beziehung mit einem Entmarkungsherd bei multipler Sklerose übereinstimmt. Bei der zunächst nur unvollständigen Zerlegung des ganzen Gehirns werden keine weiteren solchen Plaques gefunden, auch nicht in der Brücke, im verlängerten Mark und Rückenmark. Auf dem Boden der Rautengrube und im Kleinhirn findet sich keine deutliche Konsistenzvermehrung des Marks. Die Partien des tiefen Marklagers, die sich durch ihre derbe Beschaffenheit abheben, unterscheiden sich im Aussehen wesentlich von dem Entmarkungsherd im Thalamus. Sie sehen hellgrauweiß aus und lassen eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem Mark mit normaler Konsistenz und Farbe nicht erkennen. Im Gegenteil hat der tastende Finger das Gefühl, als ob die Resistenz immer geringer wird, je mehr man sich vom Ventrikel nach den Hirnwindungen zu entfernt. Von den übrigen Sektionsbefunden nenne ich noch als wesentlich die totale Synechie beider Pericardialblätter, desgleichen eine frische verrucöse Endokarditis an den Mitralklappen.

Histologische Untersuchung: Zur Charakterisierung der histologischen Befunde will ich, um Wiederholungen zu vermeiden, nur einige Präparate herausgreifen, die alle die Veränderungen zeigen, auf die es hier ankommt. Angewandt wurden die verschiedensten Färbungsmethoden: *Nissl*-Färbung, Hortegazeldarstellung nach *Kanzler*, Fibrillenimprägnation nach *Bielschowsky*, Gliafärbung nach *Weigert* und *Holzer* und nach einer neuen Methode *Kanzlers*, Markfaserfärbung nach *Spielmeyer* und *Wolters*, Eisenreaktion. Ich beschreibe zunächst die Entmarkungsherde im linken Thalamus, von denen der sklerotische Herd an der Oberfläche bei der Sektion zuerst auffiel und Veranlassung zu einer genauen Untersuchung des Gehirns gab (Abb. 1). Dieser oberflächliche Herd hat die Form einer unvollständigen Biconvexlinse und dringt von der Oberfläche aus etwa 2 mm in die Tiefe. Im Bereich dieses sich scharf absetzenden Herdes sind die Markscheiden vollständig geschwunden. Sie sind am Rande des Herdes wie mit dem Rasiermesser abgeschnitten. Im Gegensatz hierzu ergibt das *Bielschowsky*-präparat eine absolute Persistenz der Achsenzylinder ohne jede Deformierung. Im Gliapräparat erscheint der Herd durch eine beträchtliche Wucherung großer faserbildender Gliazellen markiert. Die Ganglienzellen zeigen im *Nissl*-präparat keine

krankhaften Veränderungen. Entzündliche Infiltrationen sind nicht vorhanden. Es finden sich nur ganz vereinzelte mit Fett beladene Gitterzellen im sklerotischen Herd. Ein kleiner Entmarkungsherd befindet sich unterhalb des eben geschilderten und wurde erst bei der Herstellung von Markscheidenpräparaten an Gefrierschnitten wahrgenommen. Er zeigt ausgesprochene Abhängigkeit von einem Blutgefäß, einer Vene, die in der Mitte sich befindet, und unterscheidet sich hinsichtlich der histopathologischen Details in keiner Weise von dem größeren



*Fall 1:*

Abb. 1. Entmarkungsherde im linken Thalamus. Markscheidenfärbung nach *Wolters*.

linsenförmigen Herd. Ein scharf umschriebener rundlicher Herd von der Größe einer kleinen Linse findet sich in der Mitte des medialen Randes des linken Thalamus oberhalb des hier getroffenen *Vicq d'Azyr*-schen Bündels, der im Gliapräparat durch eine sehr dichte Gliose sich abhebt. Eine eigenartige fleckige und streifenförmige Gliaproliferation nimmt den oberen Teil des medialen Thalamuskernes ein. Im Markfaserpräparat ähnelt der diskontinuierliche Markprozeß hier dem fleckförmigen Markschwund bei der progressiven Paralyse.

Ein 2. Präparat (Gliafärbung) aus dem linken Stirnhirn zeigt den diffusen Sklerosierungsprozeß in größter Ausdehnung. Er beginnt am Seitenventrikel mit einer außerordentlich dichten grobfaserigen, isomorphen Gliose, die streifenförmig das ganze Hemisphärenmark durchsetzt

und in das Windungsmark ausstrahlt. Die Gliose wird nach dem Cortex zu immer lichter, dünnfaseriger. In dem Präparat fällt eine zweite lokale Verdichtung des gliösen Faserfilzes im Randgebiet des Hemisphärenmarks auf, die als selbständiger sklerotischer Herd imponiert und auch als solcher aufgefaßt werden muß (Abb. 2). An der Grenze zwischen Rinde und Mark findet sich ein streifenförmiger, etwa 7 mm langer, schmaler sklerotischer Herd, der unterhalb eines Sulcus endigt. An dieser Stelle zeigt die Rinde bei mikroskopischer Betrachtung schwerste



Abb. 2. Diffuse Sklerose und disseminierte Herde, ineinander übergehend, Rindenherde. Gliafärbung nach Kanzler.

Veränderungen, eine sehr breite und dichte Randgliose, deren Fasern sich senkrecht in die Rinde einsenken und hier auf ein helles, von wabigen Zellen ausgefülltes Zentrum stoßen. Nach dem Mark zu wird die aufgelockert erscheinende Gewebspartie von einem breiten Wall von monströsen faserbildenden Gliazellen abgeschlossen, die die ganze Rinde durchsetzen und in den streifenförmigen Herd an der Markrindengrenze übergehen. Etwa 2 mm von diesem Rindenherd entfernt wird schon bei schwacher Vergrößerung eine zweite auf das schwerste geschädigte Rindenpartie festgestellt, die außer einer sehr breiten und dichten grobfaserigen Randsklerose und einem etwas lockeren Fasergewirr von hochgradig gewucherten Monstergliazellen besteht. In einigen Präparaten von dem gleichen Gewebsstück sind die Rindenherde in etwas größerer

Anzahl enthalten, unterscheiden sich aber mehr oder weniger in der Form und Lokalisation von den eben geschilderten Rindenveränderungen. Sie sind scharf abgesetzt von dem an dieser Stelle meist stark gewucherten und verbreiterten gliösen Randsaum, liegen gewöhnlich unterhalb desselben in der 2. und 3. Rindenschicht oder auch noch tiefer. In der Form und Größe variieren sie sehr, sind entweder länglich oval oder streifenförmig oder unregelmäßig zackig. Die kleinen Rindenherde in der 2. und 3. Schicht bestehen aus einem hellen Zentrum, in dem man

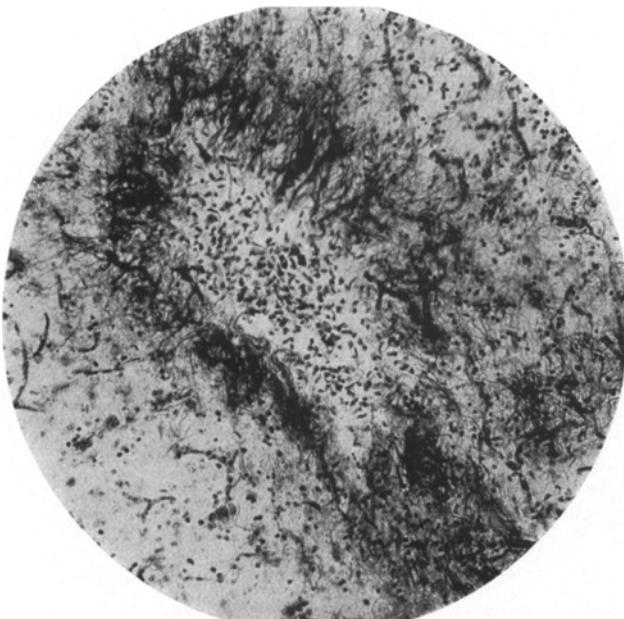


Abb. 3. Großer Rindenherd. Gliafärbung nach Kanzler.

eine Anzahl rundlicher oder gebogener Gliakerne mit nur undeutlichem Protoplasmaleib erkennt. Um dieses Zentrum befindet sich ein breiter Kranz aus dichten und langen Gliafasern, die mit großen Astrocyten in Verbindung stehen und nach allen Richtungen hin in das Gewebe ausstrahlen, in größter Zahl aber nach oben, nach der gliösen Randzone zustreben, mit der sie sich vereinigen. Diese Rindenherde wurden nur an wenigen Stellen des Stirnhirns rechts und links in mäßiger Anzahl festgestellt. An den anderen Stellen habe ich sie nicht nachweisen können. Im Zentrum der größeren Rindenherde ist die Zahl der Zellen ziemlich beträchtlich (Abb. 3). Die Natur der Zellen verrät die Hortegazzellimprägnation nach Kanzler, die hier eine große Anzahl gut erhaltener, aber auch regressiv veränderter Mikrogliazellen darstellt. Eine Ansammlung zahlreicher gewuchterter Hortegazellen findet man auch in den am

dichtesten sklerotisierten Partien des periventrikulären Hemisphärenmarks.

Die Markscheidenpräparate decken sich durchaus mit den Gliapräparaten insofern, als an den Stellen der dichtesten Gliose die Markscheiden so gut wie vollständig zugrunde gegangen sind. Das betrifft die periventrikuläre Partie des Hemisphärenmarks und den großen sklerotischen Herd im Windungsmark. An den anderen sklerotischen Partien sind die Markscheiden ja nach der Stärke der Gliaproliferation verschieden stark rarefiziert. Am Rand der diffusen Sklerose nach dem Cortex zu verliert sich die Marklichtung ohne scharfe Grenze. In der Rinde sind die Tangentialfasern stellenweise stark reduziert. Das supra- und intraradiäre Flechtwerk ist intakt. Sehr charakteristische Bilder liefern die *Bielschowsky*-Silberpräparate, die beweisen, daß die Achsenzylinder überall ausgezeichnet dargestellt werden: in der Rinde, in dem sklerotischen Herd des Windungsmarks und auch größtenteils im Bereich der diffusen Sklerose des Hemisphärenmarks. Nur in den dichtesten Partien der Markgliose in der Nachbarschaft der Seitenventrikel erscheinen die Achsenzylinder an Zahl vermindert. Gröbere Degenerationserscheinungen sind nicht vorhanden. Ebenso fehlen Veränderungen, die man als Regenerationserscheinungen auffassen könnte. In *Herxheimer*-Präparaten lassen sich nur ganz spärliche, mit Fett beladene Gitterzellen nachweisen. Im Toluidinblau-Präparat erscheint die Pia mäßig verbreitert, aber frei von entzündlichen exsudativen Veränderungen. In der Rinde ist die Zellarchitektonik gut erhalten bis auf die Stellen, die im Gliapräparat als typische Rindenherde imponieren. Hier findet sich eine umschriebene Destruktion der Rindenstruktur und ein Ausfall von Ganglienzellen, dem eine herdförmige Vermehrung progressiv gewuchter gliöser Elemente entspricht. Die Rindengefäße erscheinen bei flüchtiger Betrachtung frei von Infiltratzellen. Aber beim genauen Durchsuchen der Rinde mit einem starken Objektiv lassen sich hier und da vereinzelte typische Plasmazellen in den adventitiellen Lymphscheiden der Gefäße auffinden. Die Ganglienzellen zeigen gute Schichten- und Reihenbildung, die einzelnen Exemplare mehr oder weniger fortgeschrittene chronische Veränderungen. Die Marksubstanz erscheint durchweg kernreicher als normal. In den sklerotischen Partien nimmt der Kerngehalt rasch zu und ist im Bereich der dichtesten Gliose am größten. Es heben sich aber auch im *Nissl*-Präparat einzelne sklerotische Herde im Rindengebiet der Markleiste verschiedener Windungen recht scharf von der Umgebung durch die beträchtlich vermehrten und progressiv gewucherten Gliazellen ab. Im tiefen Hemisphärenmark finden sich trotz des chronischen Charakters des Krankheitsprozesses um viele Blutgefäße Zellmantel aus zahlreichen lymphocytoiden Elementen. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei hier nur noch bemerkt, daß in fast allen Präparaten aus den verschiedensten Gegenden des Gehirns neben

der periventrikulären diffusen Sklerose noch einzne oder auch mehrere kleine sklerotische Plaques vom typischen Bau der multiplen Sklerose gefunden wurden (Abb. 4). Im Kleinhirn sind die Veränderungen der diffusen Hirnsklerose auffallend stark ausgeprägt, und zwar ist das linke Corpus dentatum und dessen nähere Umgebung hochgradig sklerosiert. Aber auch die Rinde ist in großer Ausdehnung affiziert. Es findet sich in der Molekularis eine grobfaserige Gliose, der an der Peripherie der Körnerschicht ein breiter Saum aus gewucherten Gliazellen entspricht.



Abb. 4. Diffuse periventrikuläre Sklerose und sklerotischer Herd in der Markleiste einer Windung. Gliafärbung nach *Kanzler*.

Die Brücke zeigt mehrere typische Entmarkungsherde von Stecknadelkopf- bis Linsengröße. Der größte findet sich im zentralen Höhlengrau neben dem Aquaeductus Sylvii. In der Medulla oblongata ist die linke Olive in *toto* verkleinert und erscheint im Gliapräparat als dunkelblau gefärbter sklerotischer Herd (Abb. 5). Die Markfasern sind in der Olive bis auf einen stecknadelkopfgroßen, typischen markfreien Herd nur reduziert. In der rechten Olive sind die gleichen Veränderungen nur in viel geringerem Grade vorhanden. Weitere Entmarkungsherde finden sich in der Medulla oblongata auf dem Boden der Rautengrube (Abb. 6). Nur das oberste Halsmark konnte untersucht werden, das keine pathologischen Veränderungen zeigte. Das übrige Rückenmark war nicht herausgenommen worden.

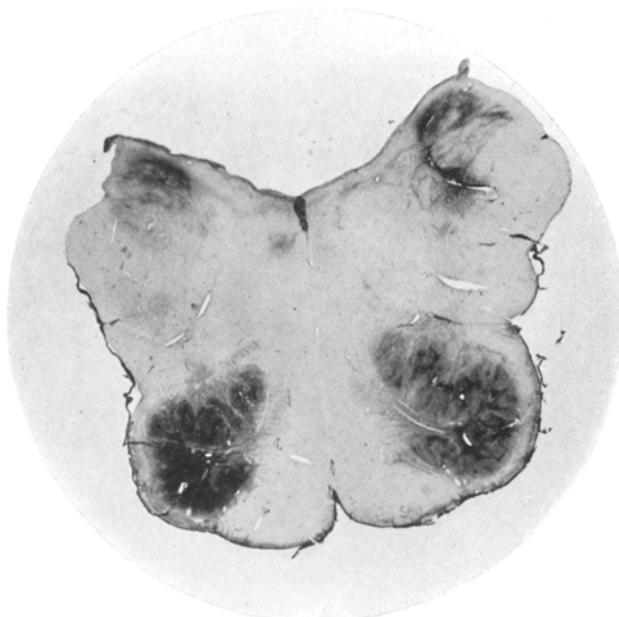


Abb. 5. Sklerose der Olivien, besonders der linken. Sklerotische Herde am Boden der Rautengrube. Gliafärbung nach Kanzler.

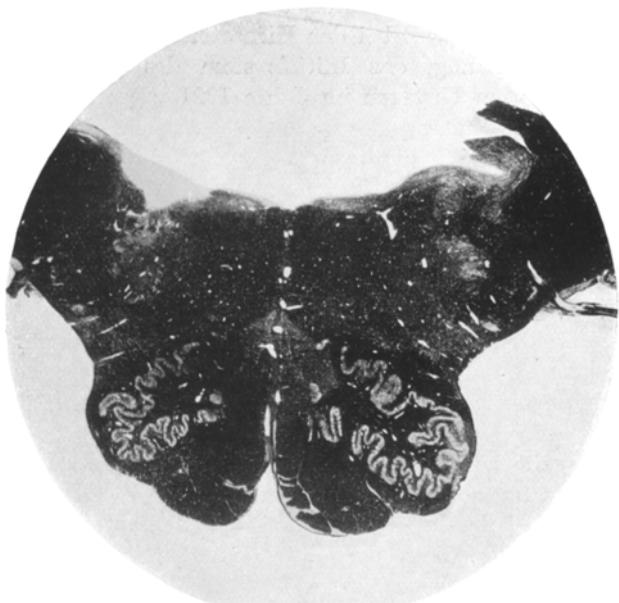


Abb. 6. Entmarkungsherd in der Medulla oblongata am Boden der Rautengrube. Markscheidenfärbung nach Wolters.

Daß wir es hier mit einer ungewöhnlichen Beobachtung zu tun haben, bei der es zweifelhaft erscheint, ob man sie zur diffusen oder multiplen Sklerose rechnen soll, darin werden mir alle Autoren, die Erfahrungen auf diesem Gebiete der Histopathologie des Zentralnervensystems gesammelt haben, zustimmen. Bevor ich auf die wichtigen histologischen Befunde und ihre pathogenetische Auswertung eingehe, will ich mit einigen Worten die klinische Seite des Falles berühren und zu der Frage mich äußern, ob *in vivo* die Möglichkeit bestand, durch eine genaue Analyse der klinischen Symptome der Diagnose näherzukommen. Retrospektiv lassen sich doch einige für die multiple Sklerose mehr oder weniger charakteristische Merkmale aus dem klinischen Symptomenkomplex herausschälen. Es wurde ein deutlicher, aber doch nur geringer Nystagmus in den Endstellungen des Auges festgestellt. Eine genaue ophthalmoskopische Untersuchung war wegen des beginnenden doppelseitigen Katarakts nicht möglich. Die Bauchdeckenreflexe waren oben nur schwach auslösbar, unten fehlten sie vollständig. Der Nystagmus und die Anomalie der Bauchdeckenreflexe gehören zum Symptomenbild der multiplen Sklerose. Doch waren alle diese Erscheinungen bei unserem Patienten nur angedeutet oder so unvollständig entwickelt, daß sie niemals Veranlassung geben konnten, von der Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Hirnarteriosklerose abzugehen. Die apoplektiformen Insulte und die persistente Halbseitenlähmung, die bei unserem Patienten während des Verlaufes der Krankheit auftraten, kommen sowohl bei der multiplen Sklerose als auch bei der Hirnarteriosklerose vor. Auch die flüchtige Sprachlähmung, das Initialsystem des sklerotischen Hirnprozesses bei unserem Kranken im Jahre 1921 war nicht geeignet, die Diagnose Hirnarteriosklerose umzustoßen, da solche in weitgehendem Maße rückbildungsfähige, kurze aphatische Störungen sowohl bei der Hirnarteriosklerose als auch bei der multiplen Sklerose beobachtet werden. Selbst die terminal auftretenden heftigen epileptiformen Konvulsionen sind der Symptomatologie der Hirnarteriosklerose nicht fremd. Es bestand also keine Möglichkeit, der richtigen Diagnose näherzukommen. Wenn man nun noch das psychische Verhalten des Kranken, die weit fortgeschrittene Demenz in Betracht zieht, die bei der multiplen Sklerose gewöhnlich nicht derartige hohe Grade zu erreichen pflegt, so lag noch weniger Veranlassung vor, von der gestellten Diagnose abzugehen.

Auf eine recht wichtige Frage möchte ich hier eingehen, die das Lebensalter betrifft, in dem bei unserem Patienten die ersten Krankheitserscheinungen einsetzten und der Krankheitsprozeß abließ (vom 63. bis vollendetem 71. Lebensjahr). Das ist aber keineswegs das Alter, in dem mit dem Auftreten der sklerosierenden Entzündung des Hemisphärenmarks und der multiplen Sklerose gerechnet werden kann. Die multiple Sklerose hat eine außerordentliche Vorliebe für das jugendliche

Alter (nicht Kindesalter) und erreicht im 3. Lebensdezennium ihr Maximum (40% aller Fälle). Bei  $\frac{3}{4}$  aller Fälle begann das Leiden im Alter von 20—40 Jahren, am seltensten ist es im Kindesalter (1.—10. Lebensjahre). Jenseits des 40. Lebensjahres nimmt die Zahl der Erkrankungen an multipler Sklerose rasch ab. Fälle mit dem Beginn der Krankheit nach dem 60. Lebensjahr gehören zu den größten Seltenheiten. Analoge statistische Aufstellungen über den Zeitpunkt des Beginns der diffusen Hirnsklerose zu machen, stößt deshalb auf Schwierigkeiten, weil in der Literatur unter dieser Bezeichnung auch Fälle mit ganz anderer Pathogenese veröffentlicht worden sind (Glioblastose, heredodegenerative Prozesse) und bei der kritischen Sichtung der Kasuistik, die verschiedene Autoren wie *Guttmann*<sup>24</sup>, *Lewy*<sup>25</sup>, *Neubürger*<sup>26</sup> versucht haben, eine einheitliche Auffassung über die Genese einzelner Fälle nicht erzielt werden konnte. Soweit ich mir auf Grund des *Guttmannschen* Sammelerferats und ergänzender eigener Literaturstudien einen Überblick verschaffen konnte, scheint mir auch bei der Encephalitis periaxialis diffusa scleroticans der Beginn der Krankheitserscheinungen am häufigsten in das 20.—40. Lebensjahr zu fallen. Jenseits des 40. Lebensjahres wird die Krankheit sehr selten. Der einwandfreie Fall *Guttmanns*<sup>27</sup> mit dem Beginn der Krankheitssymptome im 70. Lebensjahr und Exitus nach 7 Jahren muß als ein Unicum bezeichnet werden. Er steht unserem Falle mit dem Auftreten der ersten klinischen Erscheinungen nach vollendetem 63. Lebensjahr und dem Exitus Anfang des 72. Lebensjahres sehr nahe. Auch beim Falle *Guttmanns* standen apoplektiforme und epileptiforme Anfälle im Vordergrund des klinischen Krankheitsbildes. Nur waren die psychischen Störungen vielgestaltiger als bei unserem Kranken, aber doch nicht so, daß sie der während der ganzen 7jährigen Krankheitsdauer festgehaltenen Diagnose Hirnarteriosklerose widersprachen. Wodurch sich aber die sklerosierende Entzündung des Hemisphärenmarks sehr wesentlich von der multiplen Sklerose unterscheidet, ist die viel stärkere Beteiligung des Kindesalters an der Erkrankung. *Heubner*<sup>28</sup> hat im Jahre 1897 unter dem Namen der diffusen Hirnsklerose eine seltene Hirnerkrankung mit charakteristischem klinischen Symptomenkomplex beschrieben, der sich aus einer fortschreitenden spastischen Lähmung aller Gliedmaßen und progressiver Verblödung zusammensetzt. Da eine genaue histologische Untersuchung der *Heubnerschen* Fälle in der Literatur fehlt, auch sonst nur wenig Fälle mit dem Beginn der Krankheit im frühen Kindesalter beschrieben worden sind, will ich hier einen in der Universitätskinderklinik Leipzig klinisch sehr genau beobachteten Fall, der in hiesiger Anstalt zur Sektion kam, einfügen.

Der Knabe G. R., geboren am 10. 5. 25, der mit 13 Monaten laufen lernte und sich geistig durchaus normal entwickelte, erkrankte am 2. 9. 26 ganz plötzlich mitten im Spielen an Krämpfen, nach denen er sehr müde war und seine Eltern nicht erkannte. Die Krämpfe wiederholten sich in der Nacht fast alle 10 Minuten. Dabei wurde der Kopf ins Kissen gebohrt. Am 3. 9. 26 wurde der Knabe in die

Universitätskinderklinik aufgenommen. Hier lag das große kräftige Kind ganz bewußtlos mit mäßigem Opisthotonus im Bett. Während der Untersuchung traten Krämpfe auf. Es fanden sich keine Zeichen für Rachitis. Die Pupillen waren eng und reagierten prompt auf Licht. Die Bauchdeckenreflexe waren nicht mit Sicherheit auslösbar. Keine meningitischen Zeichen, keine Nackensteifigkeit, kein Kernig. Ophthalmoskopischer Befund 0. Bei der Lumbalpunktion wurde der Liquor im Strahl entleert, der klar und kulturell steril war. Die Temperatur war bis auf 40° erhöht. Die Krämpfe wiederholten sich und der Knabe war vollkommen bewußtlos. Während der Anfälle war die Pupillenreaktion erloschen. Die Blutuntersuchung ergab: 4,5 Millionen rote Blutkörperchen, weiße 25 800, davon segmentierte 53%, stabförmige 10%, jugendliche 4%, Lymphocyten 29%, mononukleäre 4%. Die nächsten Tage stieg die Temperatur noch höher bis 41°. Das Befinden verschlechterte sich, die Krämpfe dauerten an und konnten nur durch Narcotica (Chloral, Urethan) bekämpft werden. Das Kind verfiel immer mehr, nahm spontan keine Nahrung mehr zu sich, so daß zur Sondernahrung geschritten werden mußte. Etwa nach einer Woche (10. 9. 26) ließen die Krämpfe nach, und auch das Fieber, das während der ersten Woche sich immer auf der Höhe von 39–41° gehalten hatte, ging zurück. Das Kind fing an, spontan aus der Flasche zu trinken, war aber immer noch benommen. Spontane Bewegungen wurden nicht ausgeführt. Vom 12. bis 28. 9. stieg die Temperatur nicht mehr über 37,5°. Das Kind lag meist regungslos im Bett. Die Reflexe waren gesteigert, Fußklonus angedeutet. Die Spasmen in den Extremitäten wurden geringer, die Pupillen reagierten gut auf Licht. Am 29. 9. stieg die Temperatur wieder an und erreichte am 4. 10. 38,7°. Es fanden sich geringe Nackenstarre und Kernig, im Harn eine Spur Eiweiß. Am 16. 10. ging die Temperatur wieder herunter und blieb normal. Am 3. 11. Temperaturanstieg bis 38,4°, im Urin reichlich Colikolonien. Am 12. 11. 26 wurde das Kind in gutem körperlichen Ernährungszustand nach Hause entlassen. Es machte dabei einen völlig idiotischen Eindruck, fixierte nicht, griff nach nichts und lachte unmotiviert auf. Die letzte Zeit war die Temperatur normal. Der Knabe wurde zum 2. Male in der Universitätskinderklinik vom 4. 1. bis 23. 1. 29 beobachtet. Hier wurde festgestellt: Das Kind ist seinem Alter entsprechend gut entwickelt. Es liegt in dauernder Unruhe im Bett, kann den Kopf jetzt frei halten und versucht, sich immer mit dem Kopf aufzurichten. Es kann nicht sitzen, macht fortwährend athetoidre Bewegungen mit den Händen, grimassiert viel. Hin und wieder treten blitzartige Zuckungen am ganzen Körper auf. Die Muskulatur ist mäßig entwickelt, hypotonisch. Es besteht Kyphose der Wirbelsäule, die in Bauchlage nicht ganz ausgleichbar ist. Die Beine sind an den Leib gezogen. Die Bauchdeckenreflexe sind nicht auslösbar. Die Patellarreflexe sind gesteigert, kein Babinski. Die Pupillen reagieren gut auf Licht. Befund am Augenhintergrund normal. Lumbalpunktion: Rasche Tropfenfolge, Zellen  $\frac{2}{3}$  Pandy 0, Nonne-Apelt 0, keine meningitischen Symptome. Das Kind reagiert psychisch in keiner Weise, greift nicht nach Gegenständen, fixiert nicht, schreit oft laut mit gellender Stimme. Die Diagnose lautete Idiotie nach Encephalitis.

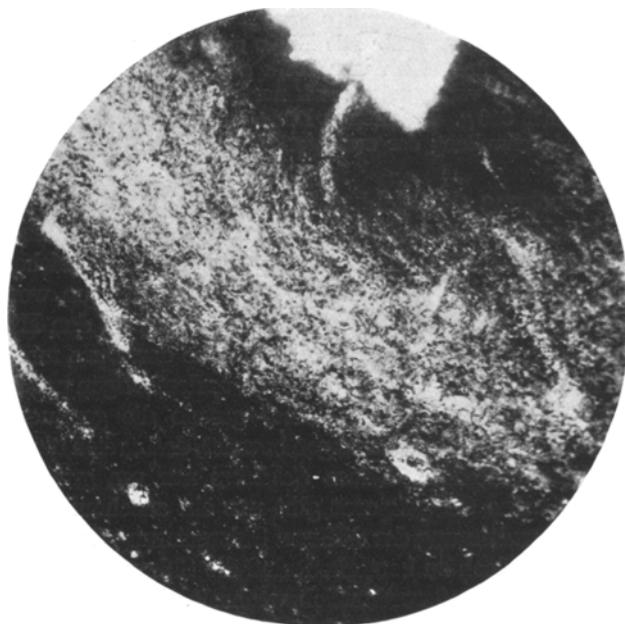
Am 26. 4. 29 wurde das Kind der Anstalt Dösen zugeführt, weil die Pflege in der Familie auf Schwierigkeiten stieß. Hier wurde im Einklang mit der Beobachtung in der Kinderklinik festgestellt: Mäßig genährtes Kind, 16 kg schwer. Pupillen gleich weit, reagieren prompt auf Licht. Das Kind bohrt den Kopf ins Kissen, der ruhelos hin und her bewegt wird. Die Arme befinden sich gleichfalls in stetiger Bewegung, ebenso Hände und Finger. Die Bewegungen ähneln durchaus den athetotischen. Auch die unteren Extremitäten werden incoordiniert bewegt. Babinski ist nicht vorhanden. Die Patellarreflexe sind lebhaft, gleich. Das Kind kann nicht sitzen und stehen. Beim Versuche, den Knaben aufzurichten, krümmt sich der Rücken mit starker Kyphose. Psychisch tief idiotisches Kind, stößt grunzende Laute aus, greift nach nichts, ist immer unsauber.

Am 13. 5. erkrankte es an einem fieberrhaften Darmkatarrh mit wiederholtem Erbrechen, der mit hohem Fieber andauerte und am 26. 5. 29 zum Exitus führte.

Die Obduktion ergab: Sehr stark abgemagertes Kind, das sonst seinem Alter entsprechend entwickelt ist. Die harten Hirnhäute sind schlaff, sehr dick. An der Innenfläche findet sich eine dicke schwielige, grauweiße, neoplastische Membran. Die weiche Hirnhaut ist verdickt, etwas sulzig und an vielen Stellen mit der Dura verlötet. Die Hirnwindungen sind zahlreich, aber sehr stark verschmälert, am stärksten die Stirnwindungen rechts bis zum Hinterhauptsappen, etwas weniger die Windungen der linken Großhirnhalbkugel in der gleichen Ausdehnung. Die geschrumpften Windungen und das tiefe Hemisphärenmark fühlen sich ungewöhnlich hart, fast knorpelartig an. Dagegen erscheint das Striatum weich, Thalamus vielleicht etwas derber als normal. Die Rinde sieht blaßgrau aus und hebt sich an vielen Stellen ganz undeutlich vom Mark ab. Im Gegensatz zum Großhirn sind Kleinhirn, Brücke, verlängertes Mark normal groß und von normaler Konsistenz. Hirngewicht 840 g. Im unteren Dünnd- und Dickdarm starke Schwellung der Schleimhaut. Schwellung der mesenteriellen Lymphdrüsen. Übrige Befunde o. B.

Die Untersuchung des Gehirns des 4jährigen Knaben stellt einen ganz ungewöhnlich hochgradigen sklerotischen Prozeß fest, der an Intensität und Extensität die Befunde übertrifft, die bisher bei der diffusen Hirnsklerose des jugendlichen Alters beschrieben worden sind. Man könnte wegen der Schwere der Veränderungen an den Hirnhäuten, der neoplastischen Membran an der Innenfläche der Dura mater geneigt sein, den Fall als narbigen Endzustand eines andersartigen pathologischen Prozesses im Gehirn aufzufassen. Aber gerade die genauere Analyse der histopathologischen Veränderungen beweist, daß es sich hier gegenüber der Encephalitis periaxialis diffusa *Schilders* nur um graduelle Unterschiede handelt. Das Gliapräparat gibt uns ein anschauliches Bild von der Stärke und Ausdehnung der diffusen Sklerosierung des Hemisphärenmarks. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß die Sklerose an den einzelnen Bezirken des Gehirns außerordentlich wechselt. Im Stirnhirn erscheint das Hemisphärenmark ganz gleichmäßig und vollständig sklerosiert. Weiter nach hinten zieht sich ungefähr durch die Mitte des Hemisphärenmarks ein 2—4 mm breiter, ziemlich scharf begrenzter Streifen hindurch, der im Gliapräparat nur leicht bläulich gefärbt erscheint und mit der ganz intensiv dunkelblau gefärbten sklerotischen Umgebung stark kontrastiert. Schon bei der makroskopischen Betrachtung des Präparats fallen Stellen auf, wo die Rinde in geringerer oder größerer Ausdehnung an der pathologischen Wucherung der Glia teilnimmt. Hier ist die Rinde ganz beträchtlich verschmälert, an manchen Stellen bis auf einen schmalen Saum reduziert und hebt sich nur undeutlich oder gar nicht vom sklerotischen Mark ab (Abb. 7). An anderen Stellen ist die Rinde frei von sklerotischen Veränderungen, denen meist auch eine wesentlich schwächere Gliaproliferation im Mark entspricht. Die Gliose hat im Hemisphärenmark einen ausgesprochen isomorphen Charakter. Es handelt sich um wellige kompakte Gliafaserbündel, in die zahlreiche Gliakerne eingestreut sind. An den Stellen der stärksten Sklerose macht

der Prozeß nicht an den U-Fasern hält, sondern greift kontinuierlich auf die hier beträchtlich verschmälerte Rinde über. Die Randgliose ist in den am stärksten geschrumpften Rindengebieten ungewöhnlich hochgradig entwickelt und unterscheidet sich nicht von der Sklerose des Hemisphärenmarks. In einzelnen Windungsabschnitten, besonders in der Umgebung der Sulci zeigt die Rinde so erhebliche destruktive Veränderungen, daß sie von der Marksubstanz kaum noch abgrenzbar



*Fall 2:*

Abb. 7. Diffuse Sklerose (Heubnersche Form), starke Beteiligung der Rinde.  
Gliafärbung nach Kanzler.

ist. Die Ausdehnung des Prozesses entspricht durchaus der bei der Obduktion durch den tastenden Finger festgestellten Verhärtung des Gehirns. Die Markscheidenpräparate geben uns in sinnfälliger Weise Aufschluß über die nach Intensität und Extensität in den einzelnen Teilen des Gehirns außerordentlich stark wechselnde Rarefizierung der Markfasern. Zu einem völligen Schwund der Markscheiden ist es im Hemisphärenmark nicht gekommen. Aber sie sind in den Markleisten der Windungen und im Hemisphärenmark hochgradig gelichtet. Der im Gliapräparat sich durch seine auffallend geringe Sklerosierung scharf von der Umgebung abhebende, 2—4 mm breite Streifen im Hemisphärenmark tritt im Markscheidenpräparat durch die intensive Schwärzung der Markfasern sehr deutlich hervor. In diesem Bezirk sind die Mark-

fasern fast völlig erhalten. Auch in der Rinde ergänzen sich die Markscheiden- und Gliafaserpräparate so vollständig, daß sie wie Positiv und Negativ zueinander wirken. An den Stellen der dichtesten Rinden-sklerose mit hochgradiger Verschmälerung der Rinde sind die Markscheiden bis an die Markleiste der Windungen heran fast völlig zugrunde gegangen. Man findet alle Übergänge vom vollständigen Schwund der Markfasern in der Rinde bis zu einer guten, wenn auch nicht ganz normalen Konservierung der Tangentialfasern und des supra- und intraradiären Markfasergeflechts, dem im korrespondierenden Gliafaserpräparat eine hochgradige bis fehlende Rinden-sklerose entspricht. Auch das *Nissl*-Präparat verschafft uns einen guten Überblick über die Schwere der Schädigung der Rindenstruktur durch den Sklerosierungsprozeß. Da die neoplastische Membran unter der Dura stellenweise mit der Pia verwachsen war, so finden sich in der Pia Veränderungen, die mit der Pachymeningitis chronica interna im Zusammenhang stehen. Die Pia ist durchweg stark hyperplastisch, von zahlreichen gewucherten Gefäßen mit breiten, kernreichen Wandungen durchsetzt. Auch die Pialamellen sind sehr reich an spindelförmigen Kernen. Zwischen ihnen finden sich ziemlich reichlich typische Makrophagen, von denen an einzelnen Stellen viele Exemplare mit gelben Pigmentschollen (Blutpigment) beladen sind. Die erste Schicht ist kernreicher als normal und zeigt progressiv gewucherte Gliazellen verschiedener Form und Größe, auch in Bezirken, die im Gliapräparat keine sklerotischen Veränderungen erkennen lassen. In den übrigen Rindenschichten ist je nach dem Grade der Beteiligung an dem pathologischen Prozeß die Rindenarchitektonik nur wenig oder mehr oder in der stärksten Weise geschädigt. Durchgängig hat die 2.—4. Ganglienzellschicht am meisten gelitten. Wir finden hier ganz beträchtliche Verödungen an Nervenzellen. Dabei ist bemerkenswert, daß die großen Ganglienzellen auffallend resistent erscheinen und am besten sich erhalten haben. Der Ausfall an Ganglienzellen wird durch eine beträchtliche Vermehrung gewucherter Gliazellen gedeckt. An den Stellen der dichten Rinden-sklerose mit beträchtlicher Schrumpfung der Rinde (meist Partien um die Sulci) ist die Rinde von Ganglienzellen ganz entblößt und wird von dicht gedrängten, progressiv gewucherten Gliazellen durchsetzt. Hier geht die Rinde ohne deutliche Grenze in die gleichfalls sehr kernreiche Marksubstanz über. Was nun die Frage anlangt, ob noch deutliche Zeichen von Entzündungen vorhanden sind, so ist hervorzuheben, daß wir es hier mit einem gliös narbigen Endzustand eines abgelaufenen entzündlichen Prozesses zu tun haben. Die Blutgefäße sind in der Rinde, besonders in den atrophisch-sklerotischen Partien meist beträchtlich gewuchert, verbreitert. Nur ganz vereinzelt finden sich einige lymphocytoide Elemente. Etwas anders liegen die Verhältnisse im sklerotischen Hemisphärenmark. Hier liegen in vielen, meist stark erweiterten adventitiellen Lymphräumen von

Blutgefäßen reichlich lymphocytäre Elemente und auch einzelne Plasmazellen. Das *Nissl*-Bild der Ganglienzellen in der Rinde erscheint in allen Abstufungen pathologisch verändert. Fast durchgängig handelt es sich um chronische Erkrankung der Ganglienzellen. Am besten erhalten ist die Struktur der großen Ganglienzellen in den nichtsklerotischen Rindenpartien. Von der größten Bedeutung für die Pathogenese und Rubrizierung des Krankheitsprozesses ist die Anwendung der

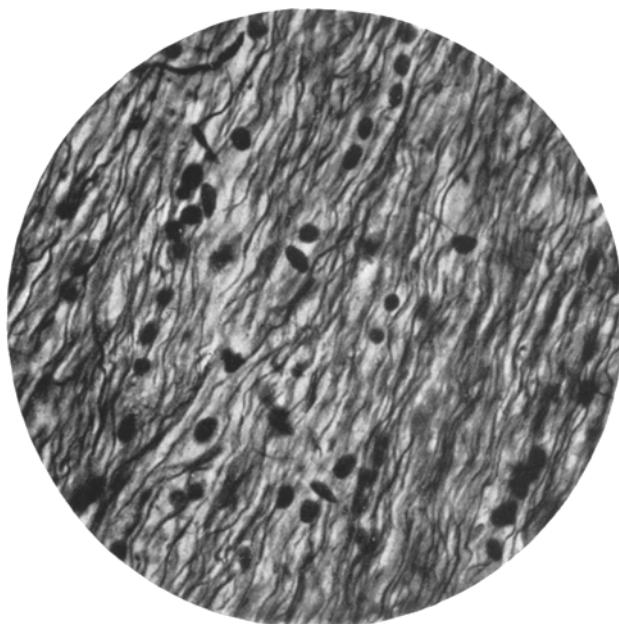


Abb. 8. Persistenz der Achsenzyylinder im Bereich der dichten Sklerose des Hemisphärenmarks. Fibrillenimprägnation nach *Bielschowsky*.

*Bielschowskyschen* Fibrillenimprägnationsmethode. Im Fibrillenbild erscheint der Fibrillengehalt der Hirnrinde fast durchweg mehr oder weniger erheblich reduziert. Auch hier richtet sich der Grad des Untergangs der Silberfibrillen nach der Stärke der Sklerose. Im Hemisphärenmark dagegen sind die Achsenzyylinder so gut wie vollständig erhalten, und es zeigt sich hinsichtlich der Persistenz dieser Gebilde kein Unterschied, ob man bei der mikroskopischen Untersuchung der Präparate Stellen der stärksten Sklerose des Hemisphärenmarks oder den 2—4 mm breiten Streifen mit sehr geringer Sklerose und guter Konservierung der Markscheiden einstellt (Abb. 8). Das Fettpräparat zeigt in den Partien der dichtesten Sklerose noch einen recht lebhaften Abtransport von lipoiden Degenerationsprodukten durch mobile gliogene Körnchenzellen, wobei der nur wenig sklerosierte Streifen des Hemisphärenmarks

ausgespart erscheint. Überall liegen an den genannten Stellen zahlreiche große, im Scharlachpräparat leuchtend rot gefärbte Fettkörnchenzellen, mit denen auch die adventitiellen Räume der Gefäße angefüllt sind. Das Gleiche gilt für die am stärksten sklerosierten Rindenpartien. Über die tieferen Teile des Gehirns will ich nur noch kurz anfügen, daß die Stammganglien in sehr mäßigem Grade an dem Sklerosierungsprozeß beteiligt sind, daß in der Brücke und im Kleinhirn und verlängerten Mark sklerotische Veränderungen vollständig fehlen oder nur andeutungsweise vorhanden sind. Ebenso wird eine absteigende Degeneration vollkommen vermißt.

Daß hier ein ungewöhnlich schwerer Fall von diffuser Hirnsklerose der frühen Kindheit vorliegt, beweist außer dem Ergebnis der histologischen Untersuchung der klinische Verlauf. Die Krankheit setzte bei dem  $1\frac{1}{4}$  Jahre alten Kind ganz akut mit hohem Fieber und schweren cerebralen Störungen, Krämpfen, Benommenheit ein. Die sehr genaue klinische Beobachtung konnte eine Meningitis ausschließen. In wenigen Wochen war das vorher geistig normal entwickelte Kind tief verblödet. Bei wiederholten Lumbalpunktionen war der Liquor immer normal und steril. Es mußte sich also um eine Infektion mit einem unbekannten, bakteriologisch nicht nachweisbaren Virus handeln. Die Diagnose wurde deshalb auf Encephalitis gestellt. Weder ging der Encephalitis eine andere Infektionskrankheit voraus, noch waren Symptome einer solchen beim Beginn der Hirnerkrankung vorhanden. Das ist um so wichtiger, als beim Falle *Gagels*, einem 9jährigen Knaben, die cerebralen Symptome der diffusen Hirnsklerose sich unmittelbar an eine Maserninfektion anschlossen. *Jakob* ist der Meinung, daß bei diesem Falle ein ursächlicher Zusammenhang mit den Masern wegen der neueren Erfahrungen über Masernencephalitis nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden könne. Die Bedeutung des Infektes für die diffuse Hirnsklerose wird durch keine andere Beobachtung so in den Vordergrund gestellt, wie durch die *F. Bielschowskys*<sup>29</sup>: Ein Mann erkrankt im 53. Lebensjahr mehrmals mit Fieber bis zu 39°. Nach 4 Jahren tritt wieder Fieber auf, das sich in Pausen von 3 Wochen noch 2mal wiederholt. Die schweren cerebralen Symptome bilden sich nach dem Abklingen der Temperatur immer wieder vollständig zurück. Im 6. Fieberanfall geht Patient zugrunde. Der Autor läßt die Frage unentschieden, ob der im Krankheitsverlauf sich scharf ausprägende rezidivierende Infekt in ursächlicher Beziehung zu den in den entzündeten Meningen gefundenen Keimen (Diplokokken und Stäbchen) steht. *F. Bielschowsky* weist auf den 3. Fall *Schilders*<sup>30</sup> hin, bei dem sich die ersten neurologischen Symptome an einen einen Monat dauernde Grippe anschlossen. Auch der bei der Obduktion seines Falles nachgewiesenen Endokarditis valvulae mitralis mißt er eine gewisse Bedeutung für die Frage bei, ob Infekte bei der Entstehung der diffusen Hirnsklerose eine besondere Rolle spielen. Endokarditis

verrucosa fand sich außer bei dem Fall *Brauns* auch bei unserem Übergangsfall von diffuser zu multipler Hirnsklerose. Die Literatur berichtet noch über weitere Fälle, bei denen Temperatursteigerungen ohne nachweisbare klinische Ursache bemerkt wurden. Ganz besonders gilt das für den Fall *v. Stauffenbergs*, bei dem dieses Symptom für die Diagnose ausschlaggebend war. Bevor ich weiter zur Pathogenese der diffusen Hirnsklerose Stellung nehme und die Schlußfolgerungen aus den beiden Fällen ziehe, möchte ich mich zunächst mit der Deutung der histologischen Befunde beschäftigen.

Ich habe oben hervorgehoben, daß nur der kleine Entmarkungsherd an der Oberfläche des linken Thalamus bei der Sektion verriet, daß neben der diffusen Sklerose des tiefen Hemisphärenmarks noch ein anderer mit der multiplen Sklerose übereinstimmender Prozeß vorlag. Erst die weitere Zerlegung des Gehirns und insbesondere die mikroskopische Untersuchung stellte noch eine Anzahl von Herden fest, die alle charakteristischen Merkmale der multiplen Sklerose aufweisen. Zunächst muß ich hervorheben, daß der diffuse sklerotische Prozeß des Gehirns bei unserem Falle sich streng an die Randpartie der Seitenventrikel hält und an den einzelnen Stellen in wechselnder Stärke und Ausdehnung im Hemisphärenmark sich ausbreitet, hier und da auch weit in das Windungsmark sich vorschiebt und die Rindengrenze erreicht. Dabei findet sich die dichteste Gliose, die überall einen isomorphen Charakter zeigt, an der Wand der Seitenventrikel. In der Tiefe des Marklagers wird die gliogene Sklerose immer faserärmer und verliert sich meist ohne scharfe Grenze im Mark. Das Hauptcharakteristikum unseres Falles besteht in einer Verbindung der diffusen Sklerosierung des Großhirnmarklagers mit Herden, deren histopathologische Details sich mit den Plaques der multiplen Sklerose vollkommen decken. Diese Herde sind gewöhnlich scharf umschrieben und liegen meist weit von dem diffus-sklerotischen Hemisphärenmark entfernt im Windungsmark in der Nähe der Rinde. Nur 3 Herde machen davon eine Ausnahme, die in der Nähe der Oberfläche des linken Thalamus festgestellt werden konnten, der linsengroße bei der Sektion, der sehr kleine bei der histologischen Untersuchung. An wenigen Stellen gehen diffuse Sklerose des Hemisphärenmarks und isolierter sklerotischer Herd in einander über. Letzterer erscheint als lokale Akzentuation der Sklerose in den Ausläufern des periventrikulären diffusen Sklerosierungsprozesses. Auch multiple kleine, fleckförmige, gliöse Verdichtungen am Rande des Hemisphärenmarks und besonders in der Markleiste der Windungen werden entfernt von den diffus-sklerotischen Hirnpartien an zahlreichen Stellen angetroffen. Es handelt sich also bei unserem Falle um einen sklerotischen Prozeß im Gehirn, der in seltener Reichhaltigkeit die histopathologischen Befunde der multiplen Sklerose und der diffusen Hirnsklerose in sich vereinigt, und dem deshalb mit voller Berechtigung die Bezeichnung

Misch- oder Übergangsfall zwischen beiden Affektionen zugesprochen werden muß. Wie ich oben ausführte, stimmen zunächst die kleinen Entmarkungsherde im Thalamus in ihrer histologischen Struktur vollkommen mit den Plaques der multiplen Sklerose überein. Sie sind scharf umschrieben, völlig entmarkt, und die Achsenzylinder sind vollständig erhalten. Es besteht eine isomorphe Gliose. Der kleine Herd im Thalamus zeigt ausgesprochene Abhängigkeit von einem Gefäß. Je nach der Intensität der Sklerose sind die Markfasern nur rarefiziert, oder der Herd ist völlig markfrei. Die Achsenzylinder sind ausgezeichnet erhalten. Die diffuse Gliaproliferation stellt nicht nur einen reaktiven Wucherungsvorgang auf den Zerfall der Markscheiden dar, sondern verrät überall einen primär excessiven Proliferationscharakter, wie er der multiplen Sklerose zukommt. Fast genau das gleiche Verhalten zeigen die diffus-sklerotischen Partien des erkrankten Hemisphärenmarks in der Umgebung der Ventrikel. Aus der ganzen Anordnung der pathologischen Veränderungen gewinnt man den Eindruck, daß eine Noxe vom Ventrikel aus deletär auf das Hemisphärenmark eingewirkt hat. Nur unter dieser Voraussetzung kann man es verstehen, daß gliogene Sklerose und Entmarkungsprozeß immer geringer werden, je mehr man bei der Betrachtung der Präparate vom Ependym der Ventrikel gegen den Cortex vordringt. Nur innerhalb der dichtesten Sklerose im periventrikulären Hemisphärenmark ist es zu einer mehr oder weniger deutlichen Reduktion der Achsenzylinder gekommen. In den isolierten sklerotischen Plaques sind sie vollständig intakt.

Entzündlich infiltrative Veränderungen finden sich überall nur mäßiger Menge, was bei der langen Dauer der Krankheit und dem Alter der pathologischen Befunde auch nicht überraschen kann. Es handelt sich meist um Ansammlungen von Lymphocyten, stellenweise auch Plasmazellen in den adventitiellen Lymphscheiden einzelner Gefäße der isolierten Plaques vom Typus der multiplen Sklerose und in etwas größerer Anzahl auch um Gefäße des diffus sklerosierten tiefen Hemisphärenmarks. Zeichen von mobilem Abtransport fettiger Abbauprodukte aus zerfallenden Markscheiden sind überall nur noch sehr spärlich vorhanden. Auf einen besonderen pathologischen Befund möchte ich hier noch aufmerksam machen, das sind die sehr charakteristischen Rindenherde. Über Rindenherde bei der diffusen Hirnsklerose haben bisher schon mehrere Autoren berichtet (*Jakob, Schilder III* <sup>30</sup>, *Bouman, Guttmann, Braun* <sup>31</sup>, *F. Bielschowsky*). Am wichtigsten für uns ist die Arbeit *F. Bielschowskys*, die sehr eingehend sich mit den Rindenveränderungen beschäftigt. Er beschreibt hauptsächlich entzündliche Veränderungen in den Meningen, die sich auf die Rindengefäße fortsetzen und Herde in der Rinde, die sich aus proliferativ und regressiv veränderten kleinen Rindengefäßen und ringförmig um sich angeordnete Gliazellhaufen zusammensetzen. Aus den Gliazellsyncytien lösen sich typische gliogene Gitterzellen ab.

An der Peripherie der Herde erscheinen Zellen mit langen verästelten Fortsätzen, die den Verdacht auf faserbildende Gliazellen erwecken. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die von *F. Bielschowsky* geschilderten herdförmigen Rindenprozesse mit unseren Rindenherden pathogenetisch identisch sind und nur eine frühe Entwicklungsform derselben darstellen. Dafür scheint unter anderem auch die beginnende Astrocytenentwicklung in der Randzone der Rindenknötchen bei dem Falle *F. Bielschowskys* zu sprechen. Bei unserem Falle bestehen die Rindenherde, die in allen Schichten der Rinde von der Markrindengrenze bis zur Randzone angetroffen werden und an vereinzelten Stellen die Rinde völlig durchsetzen, aus einem breiten Fall von hochgradig gewucherten, faserreichen Astrocyten. In der Mitte dieser Herde finden sich Zellen, die teilweise den Gitterzellen ähneln. Im Hortegazellpräparat nach *Kanzler* werden im Zentrum dieser Herde sehr reichlich Hortegazellen, vielfach mit den charakteristischen Veränderungen der regressiven Umwandlung nachgewiesen. Die histologischen Details dieser an einigen Stellen der Stirnhirnrinde reichlich vorhandenen Rindenherde decken sich vollständig mit der Schilderung, die *Jakob*<sup>22</sup> von den Rinden- bzw. Rindenmarkherden der multiplen Sklerose gibt. Nur ist zu bemerken, daß entsprechend dem Alter der histopathologischen Veränderungen lipoide Abbauprodukte fast gar nicht mehr in Gitterzellen und Hortegazellen angetroffen werden. Aber die reaktive Wucherung der *Cajal*-schen Makroglia hat hier einen derartigen Grad erreicht, wie er bisher noch bei keinem anderen Falle von diffuser Hirnsklerose beschrieben worden ist.

Mit wenigen Worten will ich auf die Fälle von diffuser Hirnsklerose eingehen, bei denen gleichfalls einzelne sklerotische Herde vom Typus der multiplen Sklerose nachgewiesen werden konnten. Schon *Schilder* hat in seiner ersten Arbeit darauf aufmerksam gemacht, welch' weitgehende Analogien zwischen dem von ihm aufgestellten Krankheitsbild der Encephalitis periaxialis diffusa scleroticans und der multiplen Sklerose bestehen.

Bei dem Fall *v. Stauffenbergs*, dessen entzündliche Genese schon im klinischen Symptomenkomplex sich ausprägte, fand sich im Chiasma ein typischer sklerotischer Herd.

*Jakob* stellte bei seinem Falle von diffuser infiltrativer Encephalomyelitis mehrere Herde mit allen charakteristischen Eigenschaften der multiplen Sklerose fest.

*Bouman* berichtete bei seinem Falle von diffuser Hirnsklerose über Herde im Stamm vom Typ der multiplen Sklerose.

*Gagel* schreibt in seiner Arbeit: Zur Frage der diffusen Sklerose: „Die Herde im Sehnerven und in der inneren Kapsel erinnern an die Plaques der multiplen Sklerose“.

*Greenfield* fand bei einem akuten Fall von Encephalitis periaxialis diffusa Herde im Opticus, im Hirnstamm und im Rückenmark, deren Abgrenzung gegen die multiple Sklerose schwierig war.

Bei den Fällen von *Rossolimo*, *Schaltenbrand*, *Marie* et *Foix* handelt es sich um analoge Beobachtungen. Auf die Bedeutung dieser Befunde für die Frage der Beziehungen der diffusen Hirnsklerose zur multiplen Sklerose haben schon verschiedene Autoren hingewiesen. *Neubürger*<sup>27</sup> hat das Vorhandensein von Mischformen beider diskutiert. Als einen solchen Misch- bzw. Übergangsfall glaube ich unsere Beobachtung mit gutem Rechte bezeichnen zu können. Bei unserem Falle stimmen nicht bloß die isolierten sklerotischen Plaques hinsichtlich ihrer Lokalisation und ihrer histologischen Struktur mit denen der multiplen Sklerose überein, sondern auch der Ausbreitungstypus der diffusen Sklerose in der Umgebung der Seitenventrikel ist mit den Prädilektionsorten der multiplen Sklerose identisch. Wie ich oben ausführte, ließen sich bei unserem Falle mehrere Stellen finden, wo je nach der Schnittrichtung der diffuse periventrikuläre sklerotische Prozeß und der in der Randpartie des Hemisphärenmarks gelegene sklerotische Herd entweder getrennt im Präparat erscheinen oder ineinander übergehen. Da nun schon hinreichend Beobachtungen in der Literatur niedergelegt sind, die beweisen, daß eine scharfe Trennung zwischen der *Schilderschen* Form der diffusen Hirnsklerose und der multiplen Sklerose nicht möglich ist und Übergangsfälle existieren, bei denen es zweifelhaft erscheint, welche Bezeichnung man wählt, so ist der Vorschlag gut begründet, die Encephalitis periaxialis diffusa und die multiple Sklerose zu einer nosologischen Einheit zusammenzufassen. Die fließenden Übergänge zwischen den leichten Formen der disseminierten Herdsklerose bis zu den schwersten Formen der diffusen Hirnsklerose sprechen gegen die Be rechtigung, alle diese Fälle nach klinischen und anatomischen Gesichtspunkten in Sondergruppen zu zerlegen. Die anatomisch und klinisch so variablen Krankheitsbilder erklären sich aus der verschiedenen Akuität und Intensität eines einheitlichen pathogenetischen Vorganges. Wahrscheinlich spielt dabei auch der verschiedene Grad der Infektiosität des noch unbekannten Virus, die wechselnde Empfänglichkeit der einzelnen Individuen und besonders auch das Lebensalter eine wichtige Rolle. Die Seltenheit der multiplen Sklerose im Kindesalter bis zum 10. Lebensjahr möchte ich auf eine außerordentliche Empfindlichkeit des kindlichen Organismus dem infektiösen Agens gegenüber zurück führen. Der Organismus reagiert im frühen Kindesalter auf das Virus meist mit den schwersten Formen der diffusen Hirnsklerose, wie sie zuerst *Heubner* als typisches Krankheitsbild aufgestellt hat. Die Krankheit verläuft in diesem Lebensalter rasch progradient mit Vernichtung der gesamten motorischen und besonders auch aller höheren psychischen Funktionen. Anders liegen die Verhältnisse in den folgenden Lebens-

dezennien bis ins Senium. Hier scheinen ebenso wie bei der multiplen Sklerose die Fälle von diffuser Hirnsklerose am häufigsten zwischen dem 20.—40. Lebensjahr aufzutreten. Nach dem 60. Lebensjahr wird die diffuse Hirnsklerose ebenso wie die multiple Sklerose nur noch ganz vereinzelt festgestellt. Der Fall *Guttmanns* und unser Übergangsfall von diffuser zu multipler Sklerose sind zwei solche seltene charakteristische Beobachtungen von diffuser Hirnsklerose, die erst im Praesenium bzw. Senium sich entwickelten. Es gilt als ein sehr auffälliges Merkmal des Virus der multiplen Sklerose, daß es viele Jahre im menschlichen Körper verweilen und nach jahrelangem Stillstand der Krankheit neue Schübe erzeugen kann. Daß die gleiche Verlaufsart auch bei der *Schilderschen* Form der diffusen Hirnsklerose beobachtet wird, dafür bilden die Fälle *Guttmanns*, der unsrige und besonders auch der Fall *F. Bielschowskys* überzeugende Belege. Bei unserem Falle betrug das Intervall zwischen dem ersten und zweiten apoplektiformen Anfall etwa 3 Jahre. Bei dem Falle *F. Bielschowskys* verstrichen nach der ersten Attacke 4 Jahre, ehe die zweite auftrat. Verschiedene Autoren haben versucht, die in der Literatur unter der Bezeichnung diffuser Hirnsklerose veröffentlichten Fälle in der Richtung hin zu analysieren (*Neubürger, Guttmann, Lewy*), ob sie zu den entzündlichen, degenerativen oder blastomatösen Formen gehören. Dabei haben sich bei der Beurteilung einiger für die Lehre von der Pathogenese der diffusen Hirnsklerose wertvoller Fälle erhebliche Meinungsverschiedenheiten ergeben. Es liegt mir durchaus fern, nun hier gleichfalls meine Meinung über die hinsichtlich ihrer Genese noch strittigen Fälle zu äußern. Aber an dem sehr charakteristischen Falle *v. Stauffenbergs*, den *Lewy* zu den gliomatösen Prozessen rechnet, *Weimann*<sup>32</sup> als degenerativ betrachtet, möchte ich beweisen, daß der histologische Befund häufig nicht ausreicht, ein endgültiges Urteil über die Pathogenese des Falles zu gewinnen. Wenn auch bei dem Falle *v. Stauffenbergs* große erweichte Bezirke im Occipital- und Parietalmark, reichlich fettige Abbauprodukte, nur geringe Gliaproliferation und nur mäßige Gefäßinfiltrate sich fanden, die ohne Kenntnis des klinischen Krankheitsverlaufes wohl verleiten könnten, den Krankheitsprozeß zu einem rein degenerativen zu stempeln, so bewies gerade der fieberhafte Verlauf der Krankheit und der bei der Sektion festgestellte sklerotische Herd im Chiasma, daß hier ein entzündlicher Prozeß vom Typus der Encephalitis periaxialis diffusa sich abspielte, der seine nahe Verwandtschaft mit der multiplen Sklerose durch den Chiasmaherd verriet. Es hängt eben ganz und gar von der Intensität und Akuität des Krankheitsprozesses ab, welche Veränderungen im Marklager sich entwickeln, ob die Entmarkung zu einer dichten isomorphen Gliose führt oder ob bei tiefgreifender Schädigung des nervösen Gewebes durch die Noxe nur eine ungenügende gliös-mesodermale Proliferation zustande kommt. Noch auf ein weiteres Beispiel von anfechtbarer Gruppierung von Fällen

von diffuser Hirnsklerose möchte ich hinweisen. *Gagel* hat versucht, seinen interessanten, gründlich untersuchten und auch in jeder Beziehung richtig interpretierten Fall von diffuser Hirnsklerose mit isolierten sklerotischen Plaques in der inneren Kapsel und im Chiasma bei einem 9jährigen Knaben mit 4 jugendlichen Fällen aus der Literatur, die sich durch eine auffallende Gleichartigkeit des anatomischen Befundes und des klinischen Verlaufs auszeichnen, zu einer Gruppe zu vereinigen. Darunter führt er auch den Fall 2 von *Scholz* an, der zu der heredofamiliär-degenerativen Gruppe gehört und daher pathogenetisch ganz anders bewertet werden muß. Aus der Neuropathologie lassen sich leicht noch andere Beispiele dafür anführen, die beweisen, daß idiotypisch entstandene pathologische Veränderungen im histologischen Bild mit solchen exogener Natur übereinstimmen können, und daß nur unter Berücksichtigung aller Momente, der genauen klinisch-symptomatologischen und insbesondere auch genealogischen Untersuchung die Genese solcher Fälle aufgeklärt werden kann.

### Zusammenfassung.

Unser Übergangsfall von diffuser zu multipler Hirnsklerose beweist mit anderen Fällen der Literatur, bei denen gleichfalls einzelne sklerotische Herde neben der diffusen Sklerose angetroffen wurden, daß die Encephalitis periaxialis diffusa scleroticans *Schilders* kein selbständiges Leiden darstellt, sondern mit der multiplen Sklerose zu einer nosologischen Einheit zusammengefaßt werden darf. Streng davon zu trennen sind alle die Fälle von diffuser Hirnsklerose, die erbiologisch bedingt sind und somit zu den heredofamiliär-degenerativen Krankheitsprozessen gerechnet werden müssen. Ebenso gehören die Fälle von Entmarkung des Hemisphärenmarks nicht hierher, bei denen es sich um einen glioblastösen Prozeß handelt. Unser Übergangsfall von diffuser zu multipler Sklerose hebt sich mit dem Falle *Guttmanns* aus der Gruppe der *Schilderschen* Krankheit durch den ungewöhnlich späten Beginn der Krankheitssymptome heraus (bei unserem Falle im 63., bei *Guttmanns* Fall im 70. Lebensjahr). Diese im praesenilen bzw. senilen Alter beginnenden diffusen Sklerosen sind bisher klinisch immer mit arteriosklerotischen Prozessen im Gehirn verwechselt worden, zumal apoplektiforme und epileptiforme Anfälle neben progredienter Demenz das klinische Symptomenbild beherrschten. In histologischer Beziehung ist unser Fall dadurch bemerkenswert, daß er in seltener Reichhaltigkeit die typischen Veränderungen der diffusen und multiplen Sklerose in sich vereinigt. Der diffuse Sklerosierungsprozeß hat das Hemisphärenmark in ganzer Ausdehnung um die Seitenventrikel ergriffen und ist von hier aus an den einzelnen Stellen verschieden tief gegen den Cortex in das Mark vorgedrungen. In den periventrikulären Anteilen ist die Sklerose am dichtesten; weiter corticalwärts wird sie immer faserärmer und endigt in

feinen Faserzügen zwischen den Markfaserbündeln. Es finden sich aber auch Gebiete, wo die tiefe Marksklerose sich weit in die Markleiste der Windungen vorschreibt und die Markrindengrenze erreicht. Neben diesen diffusen sklerotischen Veränderungen im Mark zeigt das Gehirn noch eine große Anzahl von scharf umschriebenen sklerotischen Herden mit allen Attributen der multiplen Sklerose. Der linsengroße Entmarkungsherd an der Oberfläche des linken Thalamus, der bei der Sektion zunächst auffiel, gab Veranlassung zur sorgfältigen Untersuchung des Gehirns. Die disseminierten sklerotischen Herde bevorzugen das Randgebiet des Hemisphärenmarks oder liegen im Windungsmark in der Nähe der Rinde. Weiter ist bemerkenswert, daß auch das Kleinhirnmark und ganz besonders das Corpus dentatum und dessen nähere Umgebung auffallend stark an dem Sklerosierungsprozeß beteiligt sind, der die Rinde an verschiedenen Stellen in Mitleidenschaft gezogen hat. Einzelne Herde vom Typus der multiplen Sklerose finden sich in der Brücke und in größerer Anzahl in der Medulla oblongata, in der beide Oliven diffus sklerosiert sind. Die Gliose zeigt überall einen isomorphen Charakter. Die Achsenzylinder sind in den ältesten und dichtesten sklerotischen Partien deutlich rarefiziert, in den einzelnen sklerotischen Plaques immer ausgezeichnet erhalten. Man findet in den sklerotischen Gebieten eine mehr oder weniger weit fortgeschrittene Rarefizierung der Markscheiden bis zu völliger Entmarkung in den sklerotischen Herden und in den periventrikulären Anteilen der tiefen Marksklerose. Die entzündlich-infiltrativen Veränderungen sind der Dauer der Krankheit gemäß nur in geringem Grade, aber in durchaus charakteristischer Form vorhanden. Fettige Abbauprodukte fehlen fast völlig. Wodurch sich aber unser Fall von den meisten übrigen bisher veröffentlichten Fällen von sklerosierender Entzündung des Hemisphärenmarks unterscheidet, ist die starke Beteiligung der Rinde. Die Herde in der Rinde deuten in ihrem histologischen Aufbau gleichfalls auf einen langen Bestand hin. Man darf wohl annehmen, daß sie sich gleichzeitig mit den Markprozessen entwickelt haben. Die histologischen Details stimmen mit den Rinden- bzw. Markrindenherden überein, die wiederholt bei der multiplen Sklerose beschrieben worden sind.

Der 2. Fall von diffuser Hirnsklerose, der ein mit  $1\frac{1}{4}$  Jahr erkranktes, mit 4 Jahren gestorbenes Kind betrifft, ist ein Beispiel der *Heubnerschen* Form, die durch einen ganz akuten Beginn mit hohem Fieber und durch eine stürmische Entwicklung der schweren cerebralen Symptome gekennzeichnet ist. Der Schwere des klinischen Krankheitsbildes entspricht auch die Stärke der histologischen Veränderungen. Der größte Teil des Großhirns ist von dem Sklerosierungsprozeß ergriffen, an dem hier nicht nur das Hemisphärenmark, sondern auch die Rinde an vielen Stellen flächenhaft, ja in ganzer Breite beteiligt ist. In der Rinde hat der Prozeß stellenweise zu einer erheblichen Reduktion der Nervenzellen

und zu einer beträchtlichen Rarefaction der Fibrillen und markhaltigen Nervenfasern geführt. Im Hemisphärenmark sind entsprechend der großen Ausdehnung der grobfaserigen isomorphen Gliose die Markfasern sehr stark gelichtet, aber nicht völlig geschwunden. An diesem Falle ist noch ein Befund von besonderer Bedeutung, d. i. das völlige Fehlen der absteigenden Degeneration. Zur Klärung dieses Phänomens wird auf die gute Konservierung der großen Pyramidenzellen in der Rinde und auf die vollkommene Persistenz der Achsenzylinder im sklerotischen Hemisphärenmark hingewiesen. Ebenso wird damit die Frage beantwortet, warum während des ganzen Verlaufs der schweren cerebralen Erkrankung des Kindes niemals pathologische, auf eine Läsion der Pyramidenbahnen hindeutende Reflexe auftraten.

Was nun das Wesen der hier geschilderten Krankheitsprozesse selbst anlangt, so beweisen unsere 2 Beobachtungen von diffuser Hirnsklerose unter Verwertung der gesamten Kasuistik, daß allen diesen in verschiedenen Lebensaltern auftretenden diffusen und disseminierten Hirnsklerosen, zwischen denen es fließende Übergänge gibt, wie unser Fall besonders eindringlich bestätigt, ein einheitlicher pathogenetischer Vorgang zugrunde liegt, ein durch ein exogenes Virus hervorgerufener, vorwiegend in der weißen Substanz ablaufender Entzündungs- und Entmarkungsprozeß mit weitgehender oder absoluter Erhaltung der Achsenzylinder und gliogener Sklerosierung der affizierten Hirnpartien. Die schwersten Formen dieser Krankheit können plötzlich einsetzen und mit hohem Fieber verbunden sein. Das gilt in erster Linie für die im frühen Kindesalter auftretenden diffusen Hirnsklerosen. Aber auch noch im späteren Lebensalter kann der Infekt in einem fiebigen Verlauf sich offenbaren (Fall *v. Stauffenbergs* und *F. Bielschowskys*). Wegen der fließenden Übergänge zwischen allen den hier geschilderten pathologischen Prozessen im Zentralnervensystem neige ich dazu, ein einheitliches Virus anzunehmen, das die nach Stärke und Ausdehnung so wechselnden krankhaften Veränderungen hervorzurufen imstande ist. Die Akuität und Intensität der Infektion, die individuelle Empfänglichkeit, das Lebensalter, in dem die Betroffenen erkranken, und vielleicht auch andere, uns noch ganz unbekannte Faktoren entscheiden, in welcher Form die Krankheit sich im Zentralnervensystem manifestiert. Solange wir das infektiöse Agens nicht genau kennen, kann die Frage nicht beantwortet werden, ob auch andere Infektionen (Masern — *Gagel*, schwere und langdauernde chronische Infekte — *Steiner* u. a.) an der Pathogenese der diffusen und multiplen Sklerose beteiligt sind. Daß bei der Ausbreitung des Krankheitsvirus Liquor, Lymphscheiden und Blutgefäße eine bedeutsame Rolle spielen, lehrt die Lokalisation der krankhaften Veränderungen.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Schilder*: Z. Neur. **10** (1912). — <sup>2</sup> *Haberfeld-Spieler*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **60** (1910). — <sup>3</sup> *Krabbe*: Z. Neur. **20** (1913). — <sup>4</sup> *Scholz*: Arch. f. Psychiatr. **99** (1925). — <sup>5</sup> *Bielschowsky* u. *Henneberg*: J. Psychol. u. Neur. **36** (1928). — <sup>6</sup> *Ferraro*: J. nerv. Dis. **66** (1927). — <sup>7</sup> *Bodechtel*: Z. Neur. **121**, 487 (1929). — <sup>8</sup> *Cassierer* u. *Lewy*: Z. Neur. **81** (1923). — <sup>9</sup> *Matzdorf*: Z. Neur. **91** (1924). — <sup>10</sup> *Rossolimo*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **11**. — <sup>11</sup> *Jakob, A.*: Z. Neur. **27** (1914). — <sup>12</sup> *Stauffenberg*, v.: Z. Neur. **39** (1918). — <sup>13</sup> *Marie et Foix*: Revue neur. **1914**. — <sup>14</sup> *Henneberg* u. *Kramer*: Neur. Zbl. **1916**. — <sup>15</sup> *Greenfield*: Brain **50** (1927). — <sup>16</sup> *Schaltenbrand*: Arch. of Neur. **8** (1927). — <sup>17</sup> *Bouman*: Brain **47** (1924). — <sup>18</sup> *Schilder*: Arch. f. Psychiatr. **71** (1924). — <sup>19</sup> *Gagel*: Z. Neur. **109** (1927). — <sup>20</sup> *Pette*: Infektion und Nervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **110**. — <sup>21</sup> *Marburg*: Die multiple Sklerose. Handbuch der Neurologie v. *Lewandowsky*. — <sup>22</sup> *Jakob, A.*: Spezifische Histopathologie des Großhirns. Bd. 2, Teil 4. — <sup>23</sup> *Gerstmann* u. *Sträußler*: Zbl. Neur. **57**, 423 (1930). — <sup>24</sup> *Guttmann*: Zbl. Neur. **41** (1925). — <sup>25</sup> *Lewy*: Diffuse Sklerose. Kraus-Brugschs spezielle Pathologie und Therapie **10**, part.  $2^{1/2}$  (1924). — <sup>26</sup> *Neubürger*: Z. Neur. **73** (1921). — <sup>27</sup> *Guttmann*: Z. Neur. **94** (1925). — <sup>28</sup> *Heubner*: Über diffuse Hirnsklerose. Charité-Annalen Anno **22** (1895). — <sup>29</sup> *Bielschowsky, F.*: J. Psychol. u. Neur. **33** (1927). — <sup>30</sup> *Schilder*: Arch. f. Psychiatr. **71** (1924). — <sup>31</sup> *Braun*: Z. Neur. **80** (1923). — <sup>32</sup> *Weimann*: Z. Neur. **104** (1926). — <sup>33</sup> *Steiner*: Handbuch der Geisteskrankheiten v. *Bumke*, spez. Teil, 7. Teil, 318.