

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik in München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Bumke] und aus der Landesanstalt Landsberg-Warthe [Direktor: Sanitätsrat Dr. Marthen].)

Über die konzentrische Sklerose und die physikalisch-chemischen Faktoren bei der Ausbreitung von Entmarkungsprozessen.

Von

J. Hallervorden und H. Spatz.

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Oktober 1932.)

Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Die konzentrische Sklerose	641—682
1. Eigene Fälle	642—663
a) Fall Krach (aus der Münchner Klinik)	642—661
b) Fall Hase (von Dr. Struwe, Neustadt i. Holstein)	661—663
2. Beobachtungen aus der Literatur	663—669
3. Zur Klinik und Anatomie der konzentrischen Sklerose	669—671
4. Zur Pathogenese der konzentrischen Sklerose	671—682
a) Physikalisch-chemische Vorbemerkungen (<i>Liesegang'sche Ringe</i>)	672—676
b) Die physikalisch-chemischen Faktoren bei der Pathogenese der konzentrischen Sklerose	676—682
II. Zur Pathogenese anderer Entmarkungsprozesse (<i>multiple und diffuse Sklerose</i>)	682—696
III. Schluß	696—699

I. Die konzentrische Sklerose.

Unter der Bezeichnung „periaxiale konzentrische Leukoencephalitis“ und „Encephalitis periaxialis concentrica“ beschrieb der ungarische Pathologe *Josef Baló* 1927 und 1928 — auf Grund eines Falles — eine durch ihre Ausbreitung eigenartige Entmarkungskrankheit. Die qualitativ der diffusen (und multiplen) Sklerose nahestehenden Veränderungen werden dadurch besonders gekennzeichnet, daß die auf das Hemisphärenmark beschränkten Herde die Form konzentrisch angeordneter Kugelschalen aufweisen. Diese sehen auf dem Durchschnitt wie die Jahresringe von Baumstämmen aus. Eine Erklärung der eigenartigen Anordnung der

Herde wußte *Baló* nicht zu geben, ebensowenig wie andere Autoren, die gelegentlich schon früher ähnliches gesehen hatten¹.

1. Eigene Fälle.

Von dieser Erkrankung² haben wir 2 Fälle untersuchen können, welche uns Gelegenheit gaben, zur Frage der Pathogenese der merkwürdigen Bildung Stellung zu nehmen. Der erste Fall stammt aus der Münchner psychiatrischen Klinik³, den zweiten hat uns Herr Dr. *Struwe* aus Neustadt in Holstein freundlichst überlassen, wofür wir ihm zu besonderem Danke verpflichtet sind.

a) Fall Krach (München).

Klinisches.

Bruno Krach (Nr. 3540; 727/31). 24 Jahre alt, Kaufmann aus einem kleinen württembergischen Ort nahe der bayerischen Grenze, ist früher nie ernstlich krank gewesen. Er ist ein kräftiger Mann, der nachweislich weder mit Alkohol noch mit Nicotin Abusus getrieben und keine Geschlechtskrankheiten durchgemacht hat. In der Familie ist über Nerven- und Geisteskrankheiten nichts bekannt. Nach Angaben des Hausarztes ist er immer etwas still und zurückgezogen gewesen; in der Schule hat er mittelmäßig gelernt. — 5 Wochen vor seinem Tode fühlte K. ein pelziges Gefühl in der rechten Hand und merkte, daß er nicht mehr gut schreiben konnte. Es entwickelte sich dann langsam zunehmend eine Lähmung der rechten Hand. 2 Wochen später begannen Schwierigkeiten beim Sprechen, die sich rasch steigerten; gleichzeitig machten sich Schluckbeschwerden geltend. Eine weitere Woche später traten Lähmungserscheinungen im rechten Bein hinzu. 2 Wochen nach Beginn der Erkrankung war K. noch imstande gewesen, allein nach Ulm zu fahren, sich eine Fahrkarte zu lösen und sich auch sonst zu verständigen. In der 4. Krankheitswoche nahm die Verschlechterung der Sprache rapid zu, bald konnte er gar nicht mehr sprechen, wenn er auch noch Laute von sich zu geben vermochte; nach Angabe des Vaters konnte er aber alles verstehen. Das Gedächtnis ist nicht schlechter geworden. Schmerzen irgendwelcher Art sind nicht aufgetreten; kein Erbrechen, Stuhlgang und Wasserlassen in Ordnung. Appetit gut, schlechter Schlaf.

Am 28. 6. 1931, am Ende der 4. Krankheitswoche, wurde Patient in die psychiatrische und Nervenklinik in München aufgenommen. — Er bringt als einziges Wort ein klobiges, dumpfes „Ja“ heraus; er versucht auch gar nicht weiter zu sprechen, sondern verständigt sich durch Zeichen mit der linken, nicht gelähmten Hand, bzw. durch Kopfnicken oder -schütteln. Als der Vater sich von ihm verabschieden will, deutet der Kranke auf die Schreibmaschine, steht auf, geht langsam darauf zu, fängt mit dem linken Zeigefinger zu tippen an und gibt dem Vater ein Zeichen, wenn er auf den Umsteller drücken soll. (Der Inhalt des Geschriebenen ist, daß der Vater dableiben solle.) — Die Auffassung des Kranken ist gut, das Bewußtsein klar. Die Reaktionen erfolgen meistens ziemlich rasch. Die Frage

¹ Vgl. *Hallervorden*: Über die Art und Ausbreitung von Entmarkungsprozessen im Zentralnervensystem. Vorläuf. Mitt. Münch. med. Wschr. 1931, 1937. Ferner Zbl. Neur. 63, 285 (1931) und 64, 246 (1932).

² Das anatomische Bild ist so eigenartig, daß es uns zweckmäßig, ja notwendig erscheint, hier als von einer besonderen Erkrankung mit eigenem Namen zu sprechen — trotz der engen Verwandtschaft mit anderen Formen der Entmarkung.

³ *Spatz*: Über Leukoencephalitis concentrica. Allg. Z. Psychiatr. 96, 367 (1931).

nach dem Alter beantwortet er sofort, indem er die Finger der linken Hand 4mal auf- und zumacht und dann noch 4 Finger hochhält. Er ist zeitlich und örtlich orientiert; zum Zeichen, daß er zum erstenmal in München sei, streckt er den linken Daumen hoch.

Das Gesicht ist merkwürdig unbeweglich, aus dem geöffneten Mund fließt der Speichel; es bewegen sich eigentlich nur die Augen, die einen suchenden Ausdruck haben. Im Gegensatz zur Unbeweglichkeit des Gesichtes fällt eine motorische Unruhe am ganzen Körper auf: Der Kranke richtet sich auf, beugt sich nach vorne, legt sich wieder zurück, dreht sich nach der Seite usw.

Befund: 1,67 m großer, kräftig gebauter junger Mann von gesundem Aussehen. Gesichtshaut glatt, Andeutung von Salbengesicht. Zunge stark belegt, übler Mundgeruch. Hals- und Brustorgane o. B. Blutdruck 130/80. Puls: 74 in der Minute. Leib: o. B. — Nervensystem: Es besteht eine Lähmung vom Typus einer rechtsseitigen Hemiplegie. Der rechte Arm, der in Beugestellung gehalten wird, ist hochgradig spastisch gelähmt; die Finger sind eingeschlagen, die rechte Schulter kann nur schlecht, der Arm höchstens um 45° gehoben, nur zur Hälfte gebeugt und gestreckt werden; Bewegungen im Handgelenk fast ganz, Bewegungen der Finger völlig unmöglich. Die Lähmung des rechten Beines ist dagegen weniger ausgesprochen. Es besteht aber keine deutliche Tonuserhöhung gegenüber links, die Bewegungen sind im Verhältnis zur linken Seite nur wenig behindert; beim Gang schleift das rechte Bein etwas am Boden und gibt im Kniegelenk nach. Die grobe Kraft ist im rechten Bein im Gegensatz zum rechten Arm nur wenig herabgesetzt. Armreflexe, Patellar- und Achillessehnenreflexe sind rechts gesteigert, aber kein Klonus; *Babinskisches* Phänomen rechts. Die Bauchdeckenreflexe und die Cremasterreflexe sind normal. *Oppenheims*, *Rossolimos* und *Mendel-Bechterews* Zeichen fehlen.

Keine Ataxie, kein *Rombergsches* Phänomen, keine Zuckungen, keine Atrophien. — Es besteht eine leichte Hypästhesie der ganzen rechten Seite. Fernerhin sind von seiten der *Hirnnerven* eine Reihe von Störungen, und zwar *beiderseits* zu vermerken: Es besteht eine symmetrische Lähmung der Stirn- und Mundäste des *Facialis*; der linke Mundwinkel steht etwas tiefer als der rechte; der Lidschluß ist nur mangelhaft möglich, links noch schlechter als rechts, auch berühren sich die Augenlider beim Lidschluß nicht ganz. Der Schluckakt ist langsam und verzögert. Der Rachenreflex ist vorhanden. Die Zunge weicht stark nach links ab. Der motorische Teil des *Trigeminus* ist erheblich befallen: Mundöffnen stark erschwert, Mahlbewegungen beiderseits unmöglich; kein Kinnklonus. —

Die Augenbewegungen sind im ganzen auffallend langsam. Leichte Ptoxis beiderseits, links etwas stärker wie rechts. Kein Nystagmus. Die Pupillen sind mittelweit, Lichtreaktion links prompt, rechts etwas weniger prompt, aber ausgiebig. — Bezüglich der Sensibilität ist im Hirnnervengbereich nur eine Herabsetzung des Cornealreflexes sowie eine leichte Hypästhesie der Gesichtshälfte rechts zu bemerken. — Geruch und Geschmack zeigen keine gröbere Störung. — Der Visus erscheint rechts etwas herabgesetzt gegenüber links. Die rechte Papille ist unscharf begrenzt und etwas blaß, die Gefäße sind verdünnt und mit weiten Scheiden umgeben. Das gleiche Bild findet sich links, nur weniger stark ausgeprägt (postneuritische Atrophie) (Dr. *Marchesani*).

Der Kranke kann, wie gesagt, nur unverständliche, näselnd-klobige Laute hervorbringen. Es bestehen sicher nicht die geringsten sensorisch-aphasischen Störungen. Man muß sich immer wieder wundern, wie rasch der Kranke auffaßt. K. kann ohne weiteres lesen. Das läßt sich dadurch nachweisen, daß er die Buchstaben eines vorgehaltenen Textes auf einer Buchstabentafel der Reihe nach aufzeigt; er schreibt mit dem Zeigefinger der linken Hand auf der Bettdecke seinen Namen und verschiedene Zahlen, nach denen er gefragt wird, ohne langes Bedenken.

Dagegen gelingt es ihm nicht, mit dem Bleistift zu schreiben. Eigentliche apraktische Störungen sind aber in der linken Hand nicht nachweisbar.

Die Lumbalpunktion ergibt einen klaren, ungefärbten Liquor, Druck 240 mm, 142/3 Zellen (meist Lymphocyten), die Nonnesche Reaktion ist positiv; Gesamteiweiß: $\frac{2}{3}\frac{0}{100}$. Die Wa.R. ist negativ.

Das Blutbild ergibt 5 980 000 Erythrocyten und 10 000 weiße Blutkörperchen (61% Leukocyten, 38% Lymphocyten, 1% Eosinophile), 80% Hämoglobin.

Urin: Eiweiß. Leichte Opalescenz, kein pathologisches Sediment; kein Zucker, Uribilinogenreaktion: schwach positiv.

Verlauf: Die 9 Tage, welche der Kranke in der Klinik verbrachte, sind durch eine unaufhaltsame Verschlechterung seines Zustandes gekennzeichnet. Die genannten Symptome verstärkten sich und breiteten sich aus, neue Symptome traten dazu; nur das Bewußtsein blieb bis zuletzt klar, das Urteilsvermögen, soweit dies nachzuweisen möglich war, ungestört; er hat niemals unter sich gehen lassen. Am Tage nach der Aufnahme machte sich eine erhebliche motorische Unruhe bemerkbar, sowie starke Pulsbeschleunigung und Atmungsstörung von *Cheyne-Stockeschem* Charakter. Die Temperatur ging nachts auf 38,7° in die Höhe, fiel dann wieder ab, um späterhin neuerlich nächtlich auf 38° anzusteigen; außerdem stellte sich eine völlige Urinretention ein, welche vorübergehend Katheterisierung nötig machte. Am 3. Tage ist vermerkt, daß es dem Kranken jetzt überhaupt nicht mehr gelingt, irgendeinen Laut von sich zu geben, die Zunge kann nicht mehr über die Unterlippe vorgestreckt werden, Bewegungen nach der Seite sind noch mehr erschwert wie vorher. Zunahme der Schluckstörung. Der Mund kann willkürlich nur mehr eine Spur geöffnet werden, bei passiven Bewegungen des Unterkiefers fällt ein nicht unerheblicher Widerstand auf. Die willkürlichen Augenbewegungen sind eingeschränkt, aber die Augen wandern häufig anscheinend unwillkürlich langsam von einer Seite auf die andere, ohne daß dabei der Kopf bewegt wird. Zunahme der Ptosis beiderseits, willkürlicher Lidschluß fast ganz aufgehoben. Das Gesicht hat jetzt eine maskenartige Starre bekommen, jeder mimische Ausdruck fehlt. Im Liquor finden sich 80/3 Zellen (Lymphocyten) und $\frac{1}{2}\frac{0}{100}$ Eiweiß; Behandlung mit Meningokokkenserum. K. gibt auch ferner noch durch Zeichen mit der linken Hand auf Fragen Antwort und befolgt Aufforderungen, soweit es ihm möglich ist, richtig. Von sich aus macht er allerdings nie den Versuch, sich zu verständigen, anscheinend besteht Mangel an Spontaneität. Der rechte Arm ist jetzt völlig spastisch gelähmt, während die Beweglichkeit des rechten Beines auch jetzt noch wenig eingeschränkt ist. Am 5. Tag wurden neben einem erneuten Fieberanstieg vereinzelte nichtklingende Rasselgeräusche über beiden Lungen festgestellt. Die Atmung wieder oberflächlich und gezogen. Bei der Lumbalpunktion fanden sich diesmal noch 40/3 Zellen. Eine Untersuchung im bakteriologischen Institut ergab das Fehlen von Tuberkelbacillen und anderer Bakterien; mehrere Kulturversuche verliefen steril. In den letzten Tagen gelang es dem Kranken nur noch selten, den Mund etwas zu öffnen, die Zunge konnte überhaupt nicht mehr nach vorn bewegt werden. Nahrungsaufnahme durch den Mund war unmöglich geworden. Das Gesicht begann langsam einzufallen, willkürliche Augenbewegungen wurden unmöglich, der Lidschlag selten und wenig ausgiebig. Zunehmender Kräfteverfall trotz künstlicher Ernährung und Kochsalzinfusion. Nasenflügelatmen. Am letzten Tag, wo das Fieber auf 39,5° anstieg, ist zum erstenmal eine Beeinträchtigung des Bewußtseins (Fieber?) vermerkt; offenbar war ein pneumonischer Prozeß im Gange. Eine erneute Untersuchung des Augenhintergrundes ergab keine Veränderung gegenüber früher. Der Kranke hatte auch niemals über Kopfschmerzen oder Schwindel geklagt, niemals erbrochen. Es hatten auch niemals neurologische Anzeichen einer Meningitis bestanden: Keine Nackensteifigkeit, kein Kernig, keine Überempfindlichkeit (auch bei der Punktion nicht).

Die spastischen Phänomene an den rechten Extremitäten sind am Ende weniger deutlich gewesen (schlechter Allgemeinzustand), das *Babinskische* Phänomen war nicht mehr nachweisbar. Bei passiven Bewegungen des Kopfes langsame unwillkürliche Augenbewegungen (Puppenkopffänomen), aber kein eigentlicher Nyctagmus.

Auf Wunsch der Angehörigen wurde der Kranke am 9. Tage seines Aufenthaltes nach Hause entlassen. Auch hier war zeitweise, wie aus den Angaben des Hausarztes hervorgeht, eine Verständigung mit ihm noch möglich. Das Bewußtsein war also auch jetzt noch, trotz der schweren Lähmungserscheinungen und trotz des Fiebers, nicht vollkommen aufgehoben. 2 Tage nach dem Heimtransport erfolgte der Tod. Die Krankheitsdauer betrug also 5–6 Wochen.

Zusammenfassung. Bei einem 24 Jahre alten, bis dahin völlig gesunden Mann entwickelte sich, mit einer Schreiberschwerung und Parästhesien beginnend, zunächst eine Lähmung der rechten Hand. Im Verlauf von 3–4 Wochen gesellten sich allmählich eine motorische Sprachstörung, Schluckbeschwerden und eine Erschwerung des Gehens hinzu. Bei der Aufnahme in die psychiatrische Klinik in der 4. Woche bestand eine spastische Lähmung des *rechten* Armes und eine leichte Parese des *rechten* Beines. Fernerhin wurde eine *doppelseitige* supranucleäre Lähmung fast aller motorischen Hirnnerven festgestellt: Augenmuskelparesen, Kau-muskellähmung, vollkommene Facialislähmung, Paresen der Schluckmuskulatur, Zungenlähmung. Bezüglich der Sensibilität war nur eine leichte Hypästhesie der rechten Körper- und Gesichtsseite und eine Abschwächung des rechten Cornealreflexes bemerkt worden. Die Sinnesorgane schienen nicht wesentlich gestört; nur am Augenhintergrund ergab sich ein Befund, der im Sinne einer älteren Neuritis optica gedeutet wurde. Der Kranke konnte zuerst noch unverständliche klobige Laute hervorbringen, später war er völlig stumm, verstand aber alles und führte Aufforderungen mit der nicht gelähmten linken Hand richtig aus. Er war vollkommen klar und ließ keine Störung des Urteilsvermögens erkennen. Während des Aufenthaltes in der Klinik erfuhren die genannten Störungen eine unaufhaltsame Steigerung und Ausbreitung; das Bewußtsein aber blieb klar bis zum Schluß, wo eine Temperaturerhöhung bis zu 39,5 mit Pneumonie hinzutrat. Im Liquor ergaben mehrere Punktionen eine beträchtliche Zellvermehrung und erhöhten Eiweißgehalt. Der Tod erfolgte nach einer Krankheitsdauer von 5–6 Wochen.

Die klinische Diagnose wurde zunächst auf Meningoencephalitis gestellt, und zwar wurde an Tuberkulose als Ursache gedacht. Die Hemiparese rechts suchte man durch einen Herd in der inneren Kapsel bzw. im Hirnschenkelfuß links (infolge einer vermutlichen tuberkulösen Endarteriitis) zu erklären. Später wurde an diffuse Sklerose und an Encephalomyelitis disseminata acuta gedacht.

Makroskopischer Befund.

Die Sektion des Gehirnes war infolge des verständnisvollen Entgegenkommens der Angehörigen sowie des Hausarztes, Herrn Dr. *Fritz*, dem auch an dieser Stelle

gedankt sei, möglich. Sie wurde von dem einen von uns (S.) gemeinsam mit Herrn Dr. *Marchesani* 16 Stunden nach dem Tode im Hause des Verstorbenen vorgenommen. Die äußeren Umstände ermöglichten nur die Herausnahme des Gehirnes und des rechten Opticus mitsamt dem hinteren Bulbusabschnitt. Eine Körpersektion mußte leider unterbleiben.

Das Gehirn, welches unfixiert 1730 g wog, zeigte von außen gesehen nur wenig Besonderheiten. Der sehr dicke und harte Schädelknochen wies eine blutreiche

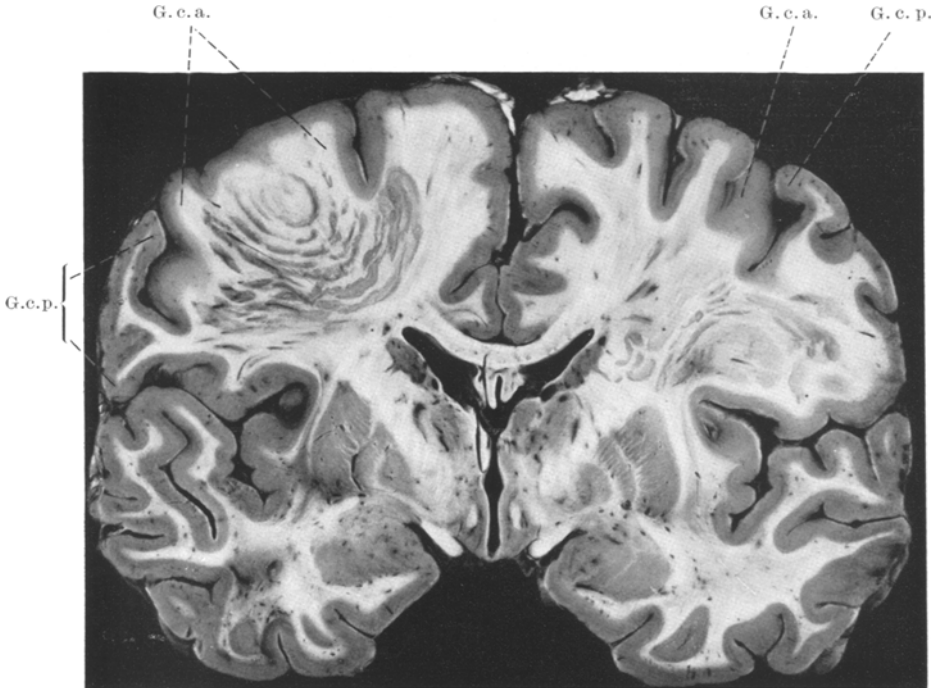


Abb. 1. Fall 1. Frontalschnitt auf Höhe der vorderen Thalamusabschnitte und der größten Entfaltung des Linsenkernes. Links ist durch den konzentrisch geschichteten Herd im Hemisphärenmark die vordere Zentralwindung (G. c. a.) blockiert, rechts ist ihre Verbindung zur inneren Kapsel weniger gestört. Links bilden die Streifen meist einen nach oben offenen, rechts einen nach unten offenen Bogen. Die Flecken in der Insel rechts und im Schläfenlappenmark links sind Kunstprodukte.

Diploe auf, die Dura war glatt, spiegelnd und nicht gespannt. Unter der Arachnoidea fanden sich mäßige Liquormengen. Das Relief der Windungen trat in gehöriger Weise hervor; es bestanden weder Anzeichen einer Hirnschwellung, noch eines Hirnödems, noch einer Hirnatrophie. Die weichen Häute waren an der Basis nur ganz wenig getrübt und verdickt (im Gebiet der Brücke, der Medulla oblongata und der cerebellomedullären Cisterne etwas deutlicher als im Gebiet der großen Basalcisterne). Dagegen zeigten sich über den vorderen Teilen der Hirnkonvexität in der Nachbarschaft der ziemlich prall gefüllten Venen stellenweise gelb-weißliche Verfärbungen der Meningen. An den Hirngefäßen fanden sich makroskopisch keine pathologischen Veränderungen. Rinde, Hirnstamm und Kleinhirn waren bei der Betrachtung von außen normal. Auch die Gehirnnerven boten nichts Besonderes. Rückenmark und periphere Nerven konnten nicht herausgenommen werden.

6 Tage später wurde am formolfixierten Gehirn der Hirnstamm durch Mittelhirnschnitt vom Großhirn abgelöst und das erstere in frontale Scheiben von etwa 1 cm Dicke zerlegt; der Hirnstamm wurde senkrecht zu seiner Achse geschnitten. Während die Schnitte durch den Hirnstamm und das Kleinhirn keine Besonderheiten ergaben, fand sich im Großhirn im Mark beider Hemisphären ein höchst merkwürdiges Bild:

Man sieht beiderseits ziemlich unregelmäßig geformte, bald schmalere, bald breitere Streifen, die in ihrer Färbung der grauen Substanz gleichen. Diese Streifen bilden annähernd konzentrische Ringe oder Halbringe, welche mit Schichten von anscheinend normal gebliebener weißer Substanz abwechseln. Das Bild erinnert auf den ersten Blick etwas an das Aussehen der Jahresringe eines Baumstumpfes; nur sind die grauen Streifen unregelmäßiger beschaffen als die Ringe des Baumquerschnittes. Am Rindengrau machen sie stets halt; sie sind hier durch eine Schicht markhaltiger Fasern (*Fibrae arcuatae*) von der Rinde getrennt. Die Streifen hören auch da auf, wo der Balken in das Hemisphärenmark einstrahlt und lassen die innere Kapsel frei. In der Umgebung der Seitenventrikel, also an den Prä-dilektionsstellen der Herde der multiplen Sklerose, sind makroskopisch keine Veränderungen festzustellen. Der Befund ist auf das Mark des Frontal- und Parietallappens beschränkt, der Temporal- und auch der Occipitallappen sind ebenso wie das Mark des Kleinhirns und des Hirnstammes unverändert.

Unsere Abb. 1 zeigt die Herde auf beiden Hemisphären in ihrer größten Entfaltung. Der Schnitt geht durch die vordersten Teile des Thalamus und liegt auf der Höhe der größten Ausdehnung des Linsenkerns und der Ansa lenticularis. Links ordnen sich die Streifen konzentrisch um einen idealen Mittelpunkt, der im Mark der vorderen Zentralwindung gelegen ist. Die meisten Streifen liegen darunter mit einem nach oben offenen Bogen und ragen tief in das Centrum semiovale hinein, so daß hier offenbar die Bahnen von der vorderen Zentralwindung zur inneren Kapsel unterbrochen sind. Auf der rechten Seite liegt der Mittelpunkt, um den sich die Streifen mit einem nach unten offenen Bogen konzentrisch gruppieren, mehr ventral und lateral. Rechts ist also die Verbindung der vorderen Zentralwindung zur inneren Kapsel weniger gestört als links. Das Mark der Schläfenlappen ist beiderseits frei.

Abb. 2 zeigt einen Schnitt etwa 1 cm hinter dem erstgenannten. Man erkennt, daß die Streifen beiderseits im Prinzip die gleiche Anordnung aufweisen; links blockieren sie wieder mit ihren nach oben offenen Bögen die vordere Zentralwindung, während rechts die Verbindungen mit der inneren Kapsel völlig frei bleiben.

Geht man von hier weiter caudalwärts, so verschwinden die Streifen rechts bald völlig, während sie links noch länger zu verfolgen sind. Auf einem Querschnitt auf der Höhe des Ganglion geniculatum laterale sind sie, wenn auch in geringerer Zahl, so doch noch deutlich an der charakteristischen Stelle im Mark der vorderen Zentralwindung und an der Sohle des Sulcus Rolandi zu erkennen.

Geht man von Abb. 1 oralwärts, so hört die Veränderung zuerst auf der linken Seite auf. Auf einem Schnitt durch die vordere Commissur finden sich die Streifen noch auf beiden Seiten; rechts füllen sie hier einen großen Teil des Hemisphärenmarkes aus. Die Verbindungen zur inneren Kapsel sind hier beiderseits verlegt. Auch auf dem nächsten Schnitt, der durch den Schläfenlappenpol und den Tractus olfactorius geht, ist die Veränderung rechts im Gegensatz zur linken Seite noch sehr ausgedehnt (vgl. Markscheidenbild von Abb. 3); das Mark der 2. und 3. Stirnwindung ist von den Streifen erfüllt, die hier einen besonders frischen Eindruck machen; das Mark der 1. Stirnwindung bleibt hier, wie auch auf den übrigen Schnitten, frei. Noch weiter nach vorn zu sieht man die letzten Streifen rechts auf der Höhe des vorderen Endes des Seitenventrikels. Die Stirnpole sind aber beiderseits unversehrt.

Die grauen Streifen haben also zwar in beiden Hemisphären das nämliche Aussehen und dieselbe charakteristische „konzentrische“ Anordnung, aber in der Ausbreitung bestehen bemerkenswerte Unterschiede zwischen beiden Seiten: Links liegt das Zentrum der Streifen im tiefen Mark der vorderen Zentralwindung, rechts lateral und ventral hiervon, etwa oberhalb des dorsalen Endes des Sulcus semicircularis im Mark der 3. Stirnwindung. Links reicht die Veränderung weiter nach hinten, rechts kann man sie erheblich weiter nach vorn verfolgen. Links erscheint überall die vordere Zentralwindung blockiert, rechts sind die Verbindungen mit der inneren Kapsel offen.

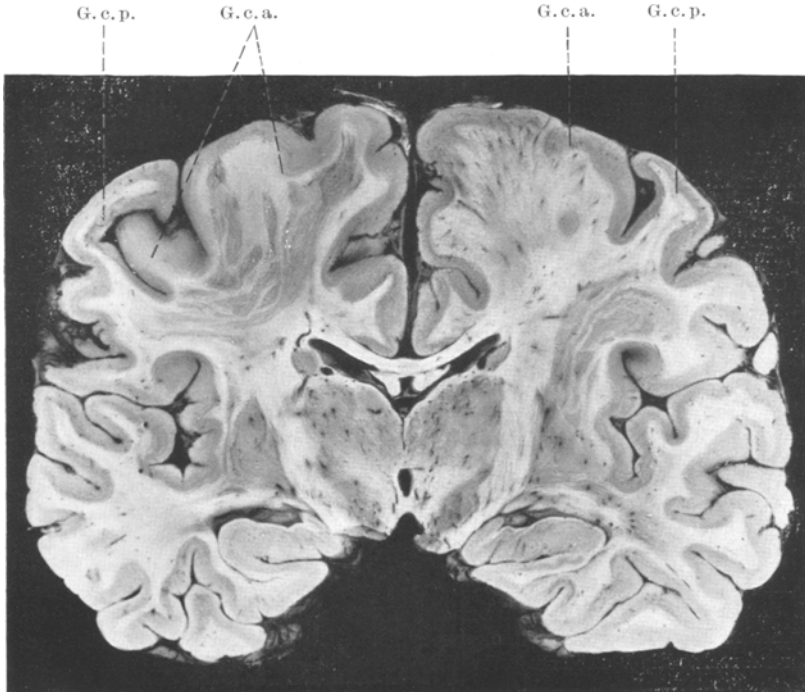


Abb. 2. Fall 1. Frontalschnitt etwa 1 cm hinter dem von Abb. 1 mitten durch den Thalamus (Commissura mollis und das Corpus subthalamicum). Die konzentrisch geschichteten Herde sind beiderseits, besonders rechts, kleiner geworden.

Die zwiebschalenartige Anordnung der Streifen ist beiderseits die Regel, doch sieht man vereinzelt auch Streifen oder auch anders geformte Herde, deren Zugehörigkeit zu der konzentrischen Anordnung nicht ohne weiteres deutlich ist; auch sie sind indes beschränkt auf das Mark des Frontal- und Parietallappens. — In den vorderen Bezirken, besonders rechts, machen die Herde einen frischeren Eindruck. Das Mark fühlt sich hier besonders weich an. In den zentraleren Gebieten der Veränderung sind die grauen Herde ganz solid, sehr scharf konturiert, sie erinnern hier mehr an Herde der multiplen Sklerose.

Im übrigen fällt das Gehirn durch seine sehr reichlichen Blutpunkte auf; diese haben indessen keinerlei Beziehungen zu den eigenartigen Veränderungen im Hemisphärenmark. Die Stammganglien, der tiefere Hirnstamm, das Kleinhirn und die Medulla oblongata zeigen, wie gesagt, außer Anzeichen der Hyperämie keine Besonderheiten. Namentlich erscheint das Gebiet der Hirnnervenkerne intakt.

Eine graue Verfärbung der Pyramidenbahn im Bereich des Hirnstammes ist nicht nachzuweisen.

Die makroskopisch-anatomische Diagnose lautet: Geringgradige frische Meningitis, besonders an der Konvexität. Eigenartige, in konzentrischen Streifen angeordnete graue Herde im Hemisphärenmark beider Seiten.

Zusammenfassung des makroskopischen Befundes. An dem 1730 g schweren Gehirn fielen äußerlich nur leichte meningitische Veränderungen auf. Bei der Zerlegung in Scheiben fanden sich im Hemisphärenmark des Frontal- und Parietallappens beiderseits große Herde, die sich aus konzentrisch angeordneten grauen Streifen zusammensetzen. Im übrigen Großhirn, sowie im Hirnstamm und Kleinhirn fehlten solche Veränderungen.

Histologischer Befund.

Es wurden von beiden Hemisphären mehrere ganze Scheiben in frontale Schnitte zerlegt und Serien von Markscheidenpräparaten (*Kulschitzky*) und *Nissl*-Bilder hergestellt. Die serienmäßige Verarbeitung erwies sich in diesem Falle als unbedingt notwendig, weil man nur auf diese Weise die eigenartige Ausbreitung der Veränderungen rekonstruieren konnte. Selbstverständlich wurden auch die anderen üblichen Methoden angewendet.

Übersicht bei Betrachtung der Schnitte mit bloßem Auge bzw. schwacher Vergrößerung.

Am deutlichsten treten die Veränderungen am Markscheidenbild hervor. Auf Abb. 3, einem Frontalschnitt der rechten Hirnhälfte, welcher den vordersten Teil des Striatums trifft — er liegt also vor dem Schnitt von Abb. 1 —, ist fast das ganze Hemisphärenmark von konzentrisch geschichteten hellen Streifen durchsetzt, in welchen die Markscheiden fehlen. Im tiefen Mark unter F 3 gruppieren sie sich ringförmig um ein kleines helles Zentrum. In weiterer Entfernung von diesem Zentrum sind die Streifen nur mehr Segmente eines Kreisbogens. Zwischen diesen entmarkten Partien sind immer schmalere, manchmal auch breitere Markstreifen erhalten geblieben. Die Entmarkungsstreifen machen überall unmittelbar an den U-Fasern halt, sie dringen nirgends in die Rinde ein und verschonen jedenfalls das Striatum, obwohl sie noch etwas in den Anfangsteil der inneren Kapsel hineinreichen. Ein einzelner Streifen liegt im Markstrahl von F 2; er sieht auf dem Schnitt wie ein isolierter Herd aus, die Serie aber ergibt, daß er ebenfalls zu den konzentrischen Streifen gehört. Von besonderer Wichtigkeit ist, daß sich die Entmarkungsstreifen ohne jede Rücksicht auf den Verlauf von Nervenfaserbündeln ausbreiten.

Die Entmarkungen dicht am Zentrum (Abb. 4) sind kaum 1 mm breit, in der Peripherie dagegen beträgt ihr Durchmesser fast $\frac{1}{2}$ cm. Während sonst alle Streifen völlig hell erscheinen, zeigt der äußerste (Abb. 3) einen grauen Ton; hier ist die Entmarkung keine vollständige, man kann da von einem „Markschattenherd“ sprechen. Die zwischen den Streifen liegenden erhaltenen Markzonen sind im allgemeinen viel dünner als die Streifen; an einzelnen Stellen verbreitern sie sich unregelmäßig. Die Entmarkungsstreifen sind an ihrem konkaven, dem Zentrum zugekehrten Rande ziemlich scharf, am konvexen peripheren dagegen unscharf konturiert (Abb. 4). Dementsprechend sind die dazwischenliegenden markhaltigen Zonen umgekehrt innen unscharf und außen schärfer abgesetzt. Diese markhaltigen Zonen sind nicht immer vollständig voneinander getrennt, sondern sind vielfach miteinander verbunden („Anastomosen“); dadurch werden die Entmarkungsstreifen in einzelne Stücke geteilt. Wenn auch die Breite der

Entmarkungstreifen nach der Peripherie hin im allgemeinen etwas zunimmt, so geschieht dies doch nicht ganz gleichmäßig, und vielfach wechseln breitere mit schmälere Streifen ab.

Räumlich entsprechen diese Entmarkungstreifen konzentrisch angeordneten Kugelschalen. Um einen Einblick in die Anordnung des ganzen Gebildes zu

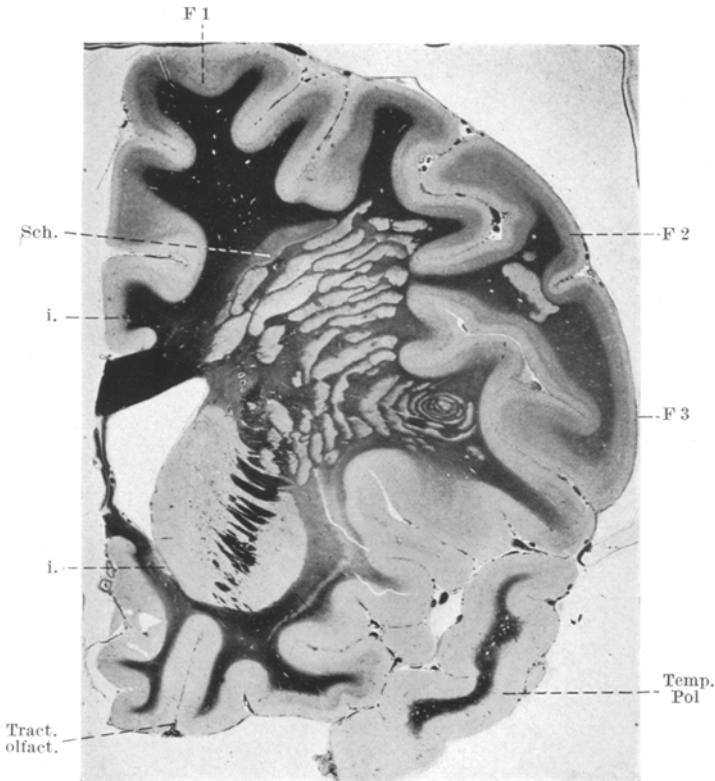


Abb. 3. Fall 1. Frontalschnitt durch die rechte Hemisphäre auf der Höhe des Kopfes des Nucleus caudatus und des Schläfenlappenpoles; der Schnitt liegt vor dem von Abb. 1. Markscheidenbild nach *Weigert-Kulschitzky*. Natürliche Größe. In der Tiefe von F 3 das Zentrum des Herdes. Der äußerste Entmarkungstreifen (Sch.) hat die Eigentümlichkeiten des Markschattherdes. In der Tiefe von F 2 ein Entmarkungstreifen, der nach der Serie zum großen Herd gehört. Bei i. isolierte kleine Entmarkungsflecken.

bekommen, war es wichtig, das Zentrum mit Sicherheit festzustellen. Es war zu suchen auf einem Schnitte, der *alle* Schalen trifft; dieses Präparat ist das in Abb. 3 wiedergegebene. Man erkennt, daß das Zentrum in einem kleinen Entmarkungsfleck von 1 mm Durchmesser besteht; in ihm ist deutlich ein Gefäßquerschnitt zu sehen. Es zeigt sich, daß das Zentrum sich keineswegs in der Mitte des Herdes befindet, sondern sehr stark seitlich liegt. Der Herd als Ganzes entspricht also keineswegs einer Kugel.

Ferner fällt auf (Abb. 3), daß im Umkreis des ganzen aus konzentrischen Streifen zusammengesetzten Herdes das gesamte Mark viel weniger gut gefärbt ist („Aufhellungskreis“) als das Mark in weiterer Entfernung. Man vergleiche hiermit

z. B. das tiefdunkel hervortretende Mark von F I, das Mark des Gyrus cinguli und der Balkenmitte, auch das Mark der Orbitalwindungen ist wieder dunkler gefärbt. In diesem „Aufhellungskreis“ liegt ein Teil des Striatums sowie die Capsula externa und extrema; auch in der Rinde, die in dieses Gebiet fällt, sind die Radii und die Querfasern spärlicher. Dieser Aufhellungskreis ist entsprechend der Form des Herdes, kein mathematisch regelmäßiges Gebilde, sondern oval verzogen; das Ganze entspricht räumlich etwa einem Ellipsoid von ungefähr 5—6 cm Durchmesser.

Endlich bemerkt man auf Abb. 3 einige kleine Entmarkungsflecken, die tatsächlich mit den konzentrischen Streifen keinerlei Zusammenhang besitzen.



Abb. 4. Fall 1. Detail aus Abb. 3; zeigt das Zentrum des Herdes bei 7facher Vergrößerung.

Ein solcher unscharf begrenzter Fleck befindet sich im Mark des Gyrus cinguli, ein weiterer im Mark der unteren Balkenstrahlung, wo diese die innere Ecke des Striatums berührt.

Die Abb. 5 ist ein Markscheidenschnitt aus der *linken* Hemisphäre, welcher durch den Thalamus und das Ganglion geniculatum laterale geht; er liegt etwas hinter dem Schnitt, den Abb. 2 veranschaulicht. Man sieht im Gebiet der vorderen und hinteren Zentralwindung einige halbkreisförmige Entmarkungsstreifen, welche bis tief in das Centrum semiovale reichen; ihre konvexe Seite ist dem Hemisphärenmark zugekehrt. Aus der Serie ergibt sich, daß es sich hier um die peripheren Entmarkungsstreifen eines Herdes handelt, dessen Zentrum weiter vorn im Hemisphärenmark gelegen ist und zwar ungefähr auf der Höhe von Abb. 1. Die Kugelschalen sind also hier tangential getroffen und die Streifen dementsprechend breit. Vergleichen wir Abb. 5 (von der rechten Seite) mit Abb. 3 (von der linken Seite), so sehen wir, daß entsprechend den schon bei der Sektion gemachten Beobachtungen die Streifen rechts einen nach unten konkaven Bogen beschreiben, während sie links nach oben geöffnet sind. Dem entspricht, daß die

durch ihren Markschatte ncharakter gekennzeichne en äußersten Streifen im ersten Fall oben, im letzten unten liegen. Auch links (Abb. 5) liegen die Streifen innerhalb eines Aufhellungskreises, der das ganze Gebiet der vorderen¹ Zentralwindung umfaßt.

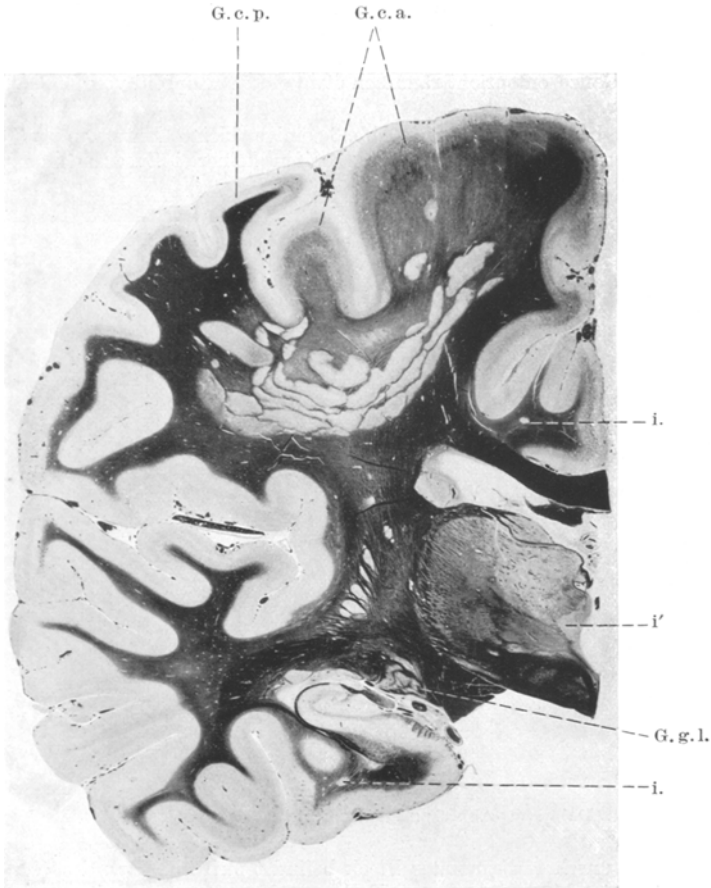


Abb. 5. Fall 1. Frontalschnitt durch die linke Hemisphäre auf Höhe des Nucleus ruber und des Corpus geniculatum laterale (G.g.l.); der Schnitt liegt ein wenig hinter dem von Abb. 2. Weigert-Kulschitzky. Natürliche Größe. i. isolierte Herde; i' ein solcher im Thalamus an der Wand des III. Ventrikels.

Auf der linken Seite sind auch wieder (Abb. 5) außer den geschichteten Entmarkungsstreifen einzelne, hiervon ganz unabhängige Entmarkungsherde vorhanden, z. B. im Mark des Gyrus cinguli und im Ammonshorn. Besonders bemerkenswert ist ein relativ großer, isolierter Entmarkungsherd im Thalamus unmittelbar am III. Ventrikel (Abb. 5). Dieser Herd entspricht durchaus den typischen periventrikulären Herden in dieser Gegend bei der multiplen Sklerose. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß an den Ecken der Seitenventrikel, der wichtigsten Prädispositionsstelle der multiplen Sklerose, nirgends Herde vorhanden sind¹.

¹ In den letzten Schnitten dieser Serie taucht als ein neuer Befund in T3 an der Rindenmarksgrenze ein ungefähr stecknadelkopfgroßer hypermyelinisierter Fleck auf.

Das positive Bild zu dem Negativ der Markscheidenschnitte gibt das nach *Nissl* gefärbte Zellpräparat. Abb. 6 ist ein Frontalschnitt aus der rechten Hemisphäre, welcher einem Block entnommen ist, der unmittelbar vor dem Markscheidenblock von Abb. 3 liegt. Die Entmarkungsstreifen treten hier (wegen ihres Zellreichtums) dunkler gefärbt zwischen den intakten helleren Partien hervor. Es fällt auf, daß die mittelsten Streifen intensiver gefärbt sind als die innersten und

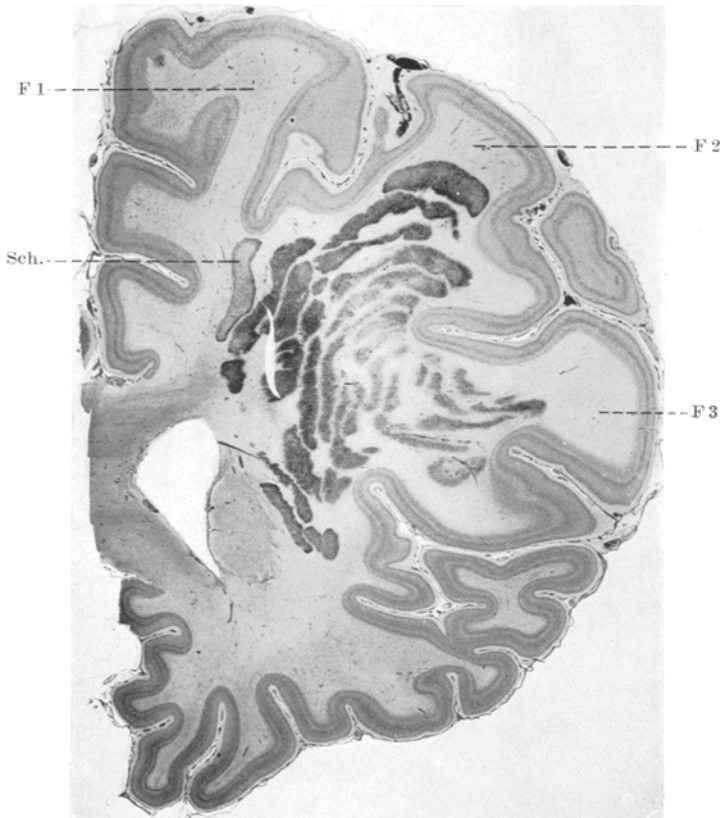


Abb. 6. Fall 1. Frontalschnitt durch die rechte Hemisphäre, Nisslbild. Vergrößerung 1,4fach. Der Schnitt liegt etwas vor dem von Abb. 3. Sch. entspricht dem Markschatthenherd in Abb. 3. Einige Streifen treten wegen ihres Zellreichtums dunkler hervor.

die alleräußersten. Bei diesen letzteren sind die Ränder besonders zellreich, so daß man geradezu von einer Wallbildung sprechen kann (vgl. Abb. 7). Die übrige Marksubstanz und die Rinde dieses Schnittes bieten nichts Besonderes. — Wenn man aber die *Nissl*-Präparate nicht, wie sonst üblich, zur Entfernung der myelinhaltigen Brocken und Niederschläge, die bei der Konservierung zu entstehen pflegen, vor der Färbung mit Alkohol im Brutschrank vorbehandelt, sondern sofort nach dem Schneiden färbt, so kann man auch den vorher beschriebenen Aufhellungskreis sichtbar machen. In einem solchen frischgefärbten Präparat bleibt nämlich der genannte Bezirk frei von solchen Produkten, während die übrige Marksubstanz reichlich damit beladen ist, wodurch sich das gesunde Mark leicht

grünlich angefärbt hervorhebt, während die erkrankte Partie einschließlich der konzentrischen Streifen heller aussieht.

Einzelheiten bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung.

Es soll ausgegangen werden von den mittleren Partien des Herdes. — Im Markscheidenbild finden sich in den Entmarkungstreifen nur mehr ganz ver-



Abb. 7. Fall 1. Nisslbild. Detail aus Abb. 6 bei 7,5facher Vergrößerung. Sch. entspricht dem Markschattenherd auf Abb. 3; hier ist Wallbildung deutlich. G. Gefäße mit Infiltraten.

einzelte markhaltige Fasern, die vielfach Auftreibungen zeigen, außerdem größere und kleinere schwarzgefärbte Ballen, Ösen und Ringe als Reste zugrunde gegangener markhaltiger Fasern (Abb. 8). Nach den konvexen Rändern hin nehmen die erhaltenen Fasern an Menge allmählich zu, zeigen aber noch deutliche Zerfallserscheinungen. Auffällig ist, daß vielfach diejenigen Fasern, die in der Längsrichtung der Streifen verlaufen, offenbar stärker geschädigt sind als diejenigen, welche quer dazu stehen. Während also am konvexen äußersten Rande des Ent-

markungstreifens ein mehr allmählicher Übergang in das markhaltige Gebiet besteht, ist die Grenze des Streifens an der konkaven, dem Zentrum zugerichteten Seite viel unvermittelter. In den schwarzen Zonen sind die Markfasern natürlich ungleich besser erhalten, aber man sieht auch hier öfters Aufblähungen und frei liegende Kugeln. Bemerkenswert sind endlich noch rundliche Löcher im Gewebe, die am peripheren Rand der Entmarkungstreifen besonders zahlreich sind.

Die Entmarkungstreifen sind mit Fett (Scharlachrotfärbung) dicht vollgepfropft (Abb. 9). Das Fett findet sich in erster Linie eingeschlossen in Fettkörnchenzellen und ist ziemlich gleichmäßig über die ganze Ausdehnung der Streifen verteilt.

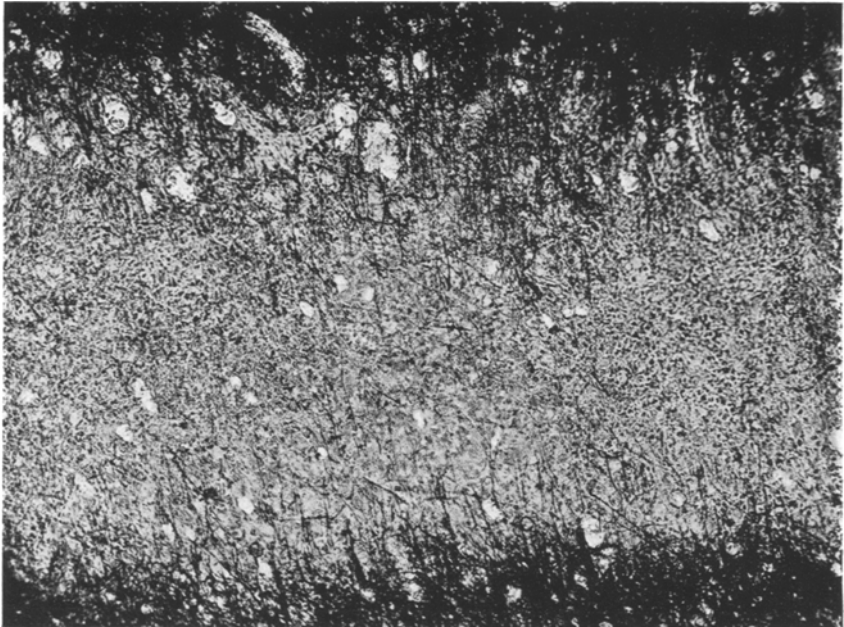


Abb. 8. Fall 1. Entmarkungstreifen mit angrenzenden Markzonen im Markscheidenbild nach *Spielmeyer*. Vergrößerung 83fach. Der untere schärfere Rand des Streifens ist dem Zentrum zugekehrt, der obere unscharfe Rand ist der periphere. Die Lückenbildung tritt deutlich hervor.

Die Fettkörnchenzellen zeigen den gewöhnlichen Anblick, sie sind rundlich und lassen keine Fortsätze erkennen, die Fetttropfen sind klein oder mittelgroß. An den Rändern der Entmarkungstreifen überwiegen fettspeichernde Zellen, die noch Fortsätze besitzen; die Fetttropfen sind hier durchschnittlich feiner. Die mit Fortsätzen versehenen fettspeichernden Zellen sind zum Teil proliferativ veränderte Astrocyten. Man findet hier das charakteristische Bild der feinen Fetttropfchen am Rande des stark vergrößerten Zelleibes und in den Anfangsstücken der sternförmigen Fortsätze, während das Innere des Zelleibes fettfrei bleibt; der große blasse Kern ist randständig. Übrigens gibt es solche mächtig vergrößerte Astrocyten auch ohne Fettspeicherung. Andererseits sieht man auch eine Fettspeicherung in Zellen mit schmalen dunklen Kern und langgestrecktem Zelleib, also in Elementen vom *Hortegaschen* Typus, doch ist dieses Bild keineswegs vorherrschend. In der Adventitia der Gefäße begegnet man ebenfalls fettspeichernden Elementen, doch nur in mäßiger Zahl; in ihnen ist das Fett auffallend feinkörnig verteilt. Viel

auffälliger ist, daß die Gefäßscheiden mit reichlichen Mengen von Infiltratzellen vollgestopft sind. Gelegentlich liegen im Gefäßlumen kleine runde Zellen, kaum größer als Lymphocyten, deren Zelleib mit feinen Fetttropfen vollgepfropft ist. — In den markhaltigen Zonen, zwischen diesen Entmarkungsstreifen, ist kaum Fett vorhanden; doch findet sich auch hier eine recht erhebliche Wucherung von Astrocyten.

Im Silberpräparat nach *Bielschowsky* sieht man in den Entmarkungsstreifen überall eine überraschende Zahl von gut erhaltenen Achsenzyklindern, die zwischen den Gitterzellen hindurchziehen. Auftreibungen und Ösenbildungen an den Nerven-



Abb. 9. Fall 1. Entmarkungsstreifen (E.-St.) an der Grenze gegen eine Markzone (M.-Z.) im Fettbild bei derselben Vergrößerung wie Abb. 8. Bei G. Gefäße mit Infiltraten.

fasern sowie Anzeichen des körnigen Zerfalls begegnet man nur in mäßiger Menge. Man sieht diese auch in den markhaltigen Zonen, wo im übrigen die Mehrzahl der Achsenzyklinder intakt ist.

Im *Nissl*-Bild (Abb. 10) liegen in der Mitte der zellreichen Streifen, welche den Entmarkungen entsprechen, Gitterzellen, größtenteils mit sphärischen Konturen. Öfters begegnet man an diesen Elementen Mitosen. Zwischen Gitterzellen liegen auch unveränderte Gliazellen, teils mit rundlichen, teils mit mehr länglichen Kernen. Am Rande findet man wieder gewucherte Astrocyten, die hier das typische Bild der gemästeten Gliazellen erkennen lassen. Hin und wieder zeigen die Kerne an Amitosen erinnernde Lappungen oder kleine knopfartige Auswüchse. In etwas geringerer Zahl begegnet man den gemästeten Gliazellen stets auch in den markhaltigen Zonen (!). Ganz besonders deutlich treten im *Nissl*-Bild ferner die Gefäßinfiltrate hervor: Neben Lymphocyten sieht man reichlich Plasmazellen, auch Mitosen an Gefäßwandzellen werden beobachtet. Die Gefäße verlaufen in beliebigen Richtungen durch die Streifen und Zonen; man hat den Eindruck, daß der Entmarkungsprozeß keinerlei Beziehung zum Verlauf der Gefäße besitzt.

Mit elektiven Gliamethoden (*Cajal* und *Holzer*) kann man die gewucherten Astrocyten — in den Entmarkungstreifen sehr zahlreich, in den markhaltigen Zonen etwas weniger häufig — gut darstellen (Abb. 11). In den Entmarkungstreifen sieht man im *Cajal*-Bild nicht selten Auftreibungen an den Fortsätzen der Astrocyten (ohne das typische Bild der ausgebildeten Klamatodendrose); oft hat sich zwischen den Zellen ein diffuses Netz imprägniert. In den markhaltigen Zonen ist eine solche Netzimprägnation nicht vorhanden und die gewucherten Astrocyten sind hier besser dargestellt. Im *Holzer*-Präparat erkennt man, daß eine deutliche Vermehrung der Gliafasern im Gange ist. — Die *Hortega*-Methode gelang nicht.

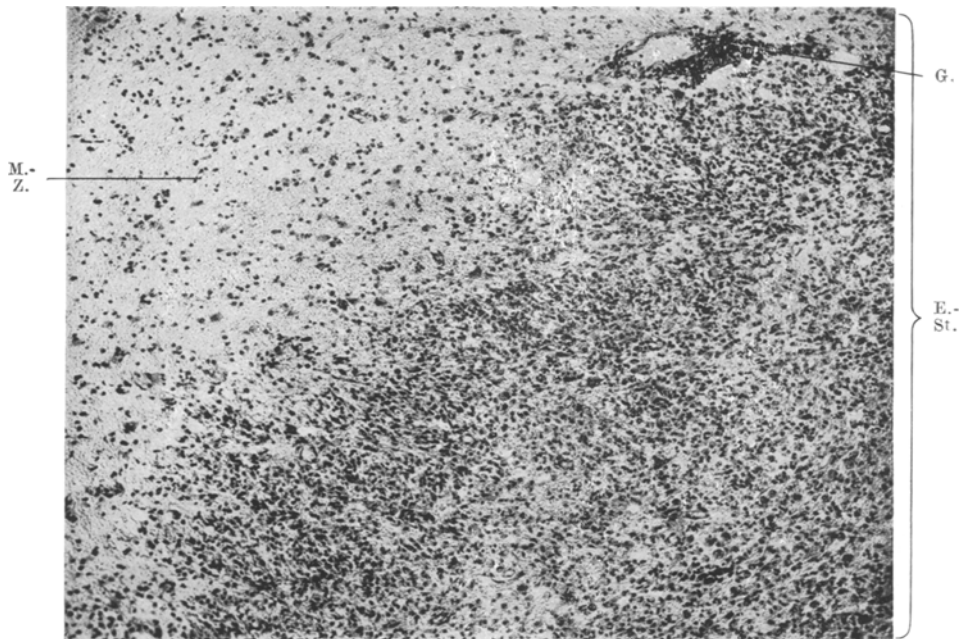


Abb. 10. Fall 1. Nisslbild bei derselben Vergrößerung wie Abb. 8 und 9. Entmarkungstreifen (E.-St.) sehr reich an gewucherten Gliazellen. Markzone (M.-Z.) mit einigen proliferativen Astrocyten.

Bei der Versilberungsmethode nach *Perdrau* treten die Gefäße in den Entmarkungstreifen durch Zunahme ihrer Silberfasern sehr markant hervor, wenn sich auch keine ausgesprochenen mesenchymalen Netze vorfinden. In den markhaltigen Zonen sind die Gefäße unverändert.

Pigment, Eisen u. dgl. ist nicht vorhanden.

Dies ist das durchschnittliche Bild der Entmarkungstreifen aus den mittleren Partien des ganzen Herdes; der Abbauprozess ist hier in vollster Entwicklung begriffen. Etwas anders stellt sich der Befund dar, wenn wir die innersten, dem Zentrum zunächst gelegenen, und die periphersten Streifen betrachten. In den Entmarkungstreifen an der Peripherie der Herde ist die Entmarkung noch weniger vorgeschritten, man hat im Markscheidenbild den Typus des Markschattenherdes. Die Glia zeigt hier das erste Stadium der Umbildung zu Gitterzellen. Man sieht sehr viele Zellen mit gittrigen Strukturen, die noch mit Fortsätzen versehen sind; Mitosen sind hier besonders zahlreich. Große gemästete Gliazellen sind nicht so

häufig wie in den Streifen der mittleren Herdpartien. Am Rande fallen große gliogene Riesenzellen auf, welche dem von *Creutzfeldt* beschriebenen Typus

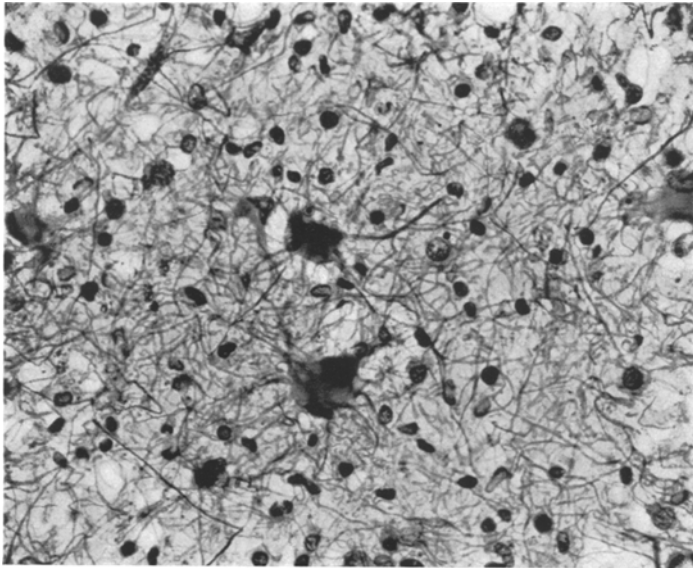


Abb. 11. Fall 1. Holzerbild. 400fache Vergrößerung. Gewucherte Astrocyten (randständige Kerne); Produktion von Gliafasern.

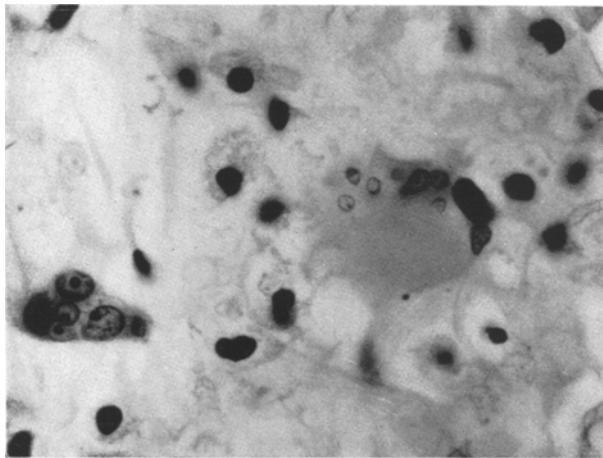


Abb. 11a. Fall 1. Gliogene Riesenzelle. Nisslbild bei 800facher Vergrößerung.

entsprechen (Abb. 11a); diese vielkernigen Gebilde speichern kein Fett. Sie sind zweifellos ein Anzeichen lebhaftester Proliferation. Der Fettabbau hat gerade begonnen und man sieht daher noch wenig scharlachfärbbare Substanzen. Jedenfalls haben wir hier die frischesten Veränderungen vor uns.

Umgekehrt liegen die Verhältnisse bei dem innersten Streifen; hier haben wir offenbar das älteste Stadium der Veränderungen vor uns. Von einer lebhaften Zellproliferation ist nicht mehr viel zu sehen, Riesenzellen der beschriebenen Art fehlen ganz, die gemästeten Gliazellen sind weniger zahlreich als in den mittleren Streifen. Überhaupt ist das ganze Gebiet zellärmer. Auch die Körnchenzellen sind viel spärlicher, Mitosen sind kaum noch vorhanden. Die Gliafaserbildung erreicht hier ihren höchsten Grad, stellenweise sind schon richtige Filze von Gliafasern entstanden.

Ebenso wie in den markhaltigen Zonen sind in dem ganzen Aufhellungskreis gemästete Gliazellen in mäßiger Zahl gleichmäßig verteilt in der Marksubstanz zu finden. Allerdings ist das Gewebe außerhalb des Aufhellungskreises auch nicht völlig normal. Im Zellbild sieht man überall eine mäßige, aber deutliche Vermehrung der Gliazellen, hier und da begegnet man Gliaknötchen. Besonders trifft man allenthalben im Mark, aber auch in der Rinde, Gefäßinfiltrate bis zur Bildung dicker Zellmäntel.

Die weichen Häute zeigen überall an der Konvexität eine deutliche Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen. Diese meningitischen Veränderungen sind ganz unabhängig von der Verteilung der konzentrischen Entmarkungsherde. Eine Ependymitis besteht nicht. Die Gefäße der weichen Häute sind prall mit Blut gefüllt, ebenso wie auch häufig die Gefäße der nervösen Substanz.

Die Rinde zeigt eine normale Architektonik und so gut wie gar keine Ausfälle von Nervenzellen. Diese bieten aber überall das Bild der akuten Zellveränderung *Nissls*. Die nämlichen allgemeinen Veränderungen finden sich auch im ganzen übrigen Zentralorgan — es wurden die verschiedensten Teile untersucht —, insbesondere entzündliche Infiltrate. Auch der Sehnerv, der bis zur Retina verfolgt wurde, ist nicht frei davon. Außerdem gibt es hier noch einige Besonderheiten: nämlich einen Ausfall der markhaltigen Fasern an der Peripherie des intraorbitalen Opticus (besonders in seinem nasalen Teil). Es muß sich hier um das Residuum eines älteren Prozesses handeln, denn es ist kein Fett nachweisbar, wohl aber eine Vermehrung der Astrocyten und eine Verdickung der bindegewebigen Septen („*Neuritis interstitialis peripherica*“). In den Papillen finden sich große „Drusen“, d. h. strukturlose, tropfsteinartige Massen, die sich mit Hämatoxylin dunkel färben; in der Umgebung Hyalinisierung der verdickten Gefäßwände und Gliawucherung, die auch noch in der Retina zu bemerken ist.

Zusammenfassung. Wir können A) herdförmige und B) diffus ausgebreitete Veränderungen unterscheiden. Die herdförmigen bestehen 1) in großen Entmarkungsherden mit eigenartigem Bau, von denen einer im Mark der rechten und einer im Mark der linken Großhirnhemisphäre gelegen ist, und 2) in einigen kleineren Entmarkungsflecken nach Art der multiplen Sklerose.

A. *ad 1.* Die beiden großen Herde sind von annähernd gleichen Dimensionen, etwa von der Größe eines Hühnereies. Die Herde bestehen aus Entmarkungen, die kugelschalenförmig umeinander geschichtet sind. Auf dem Querschnitte erscheinen diese Kugelschalen als konzentrisch angeordnete Entmarkungsstreifen, welche mit markhaltigen Zonen abwechseln. Sie gruppieren sich um einen Mittelpunkt, der im Herde exzentrisch liegt. Der Mittelpunkt, der durch die Serie genau festgestellt werden konnte, ist ein kleiner rundlicher Entmarkungsfleck, in dem ein Gefäß liegt. Die beiden großen Herde sind auf die Marksubstanz des Großhirns beschränkt; die Entmarkungsstreifen machen an den Fibræ

arcuatae halt und verschonen die graue Substanz. An den Stellen, wo die Entmarkungsstreifen sich der Rinde nähern, nehmen sie häufig unregelmäßige Formen an. Von besonderer Wichtigkeit ist, daß die Entmarkungen sich sonst ohne jede Rücksicht auf den Verlauf von Faserbündeln oder Gefäßen ausbreiten. Durch den großen Herd links werden die Verbindungen der Zentralwindung mit der inneren Kapsel vollkommen unterbrochen, während sie rechts nahezu freigeblieben sind. Die Halbseitenerscheinungen rechts des klinischen Bildes finden hierdurch ihre Erklärung.

Die dem Zentrum des Herdes zunächst gelegenen Entmarkungsstreifen sind schmal, nach der Peripherie zu werden sie im allgemeinen immer breiter. Der einzelne Streifen ist an seinem konkaven, dem Zentrum des Herdes zugekehrten Rande scharf, an seinem konvexen Rande weniger scharf abgegrenzt; er geht da allmählich in die benachbarte markhaltige Zone über. Dementsprechend sind die markhaltigen Zwischenzonen umgekehrt an ihrem inneren Rande unscharf, am äußeren scharf abgesetzt. Sie sind in ihrer Breite wenig different; infolge der nach der Peripherie hin zunehmenden Breite der Entmarkungsstreifen wird der Abstand der Markzonen nach dem Rande des Herdes zu im allgemeinen größer. Die markhaltigen Zonen sind vielfach miteinander verbunden.

Die feinere histologische Untersuchung ergibt, daß die Entmarkungsstreifen in ihrer Struktur den Herden der multiplen, bzw. der diffusen Sklerose entsprechen. Im Gegensatz zum Ausfall der Markscheiden sind die Achsenzyylinder relativ gut erhalten. Im Zellbild sieht man eine sehr starke Zunahme der Glia, die einerseits zur Bildung zahlreicher Fettkörnchenzellen, andererseits zur Entstehung faserbildender Astrocyten führt. An den Gefäßen besteht eine entzündliche Reaktion (Lymphocyten und Plasmazellen). Die dem Zentrum zunächst liegenden inneren Streifen zeigen den Prozeß offenbar in seinem ältesten Stadium; hier ist die Gliafaserbildung am weitesten fortgeschritten. Der Höhepunkt des durch die Fettkörnchenzellen angezeigten Abbaues findet sich in den mittleren Streifen. Ganz an der Peripherie dagegen ist die Entmarkung noch unvollkommen („Markschattenherde“); der Abbau und die Gliazellproliferation sind hier erst im Werden (Gliawallbildung am Rande der Streifen).

Zu betonen ist, daß die markhaltigen Zonen zwischen den Streifen nicht frei von Veränderungen sind. Neben einer leichten Lichtung im Markfaserbilde findet man hier vor allem auch bereits eine deutliche Reaktion der Glia. Endlich ist eine Lichtung im Markscheidenbilde auch im weiteren Umfang der konzentrischen Streifen bemerkbar, so daß ein „Aufhellungskreis“ um den Herd entsteht; in diesem Gebiet ist auch noch eine deutliche gliöse Reaktion vorhanden.

ad 2. Die von den großen Herden unabhängigen kleinen Entmarkungsflecken finden sich zerstreut an verschiedenen Stellen des Großhirn-

markes. Der größte Herd dieser Art liegt an der Wand des 3. Ventrikels im Thalamus, er hat die Merkmale eines frischen Herdes von multipler Sklerose.

B. Die diffusen Veränderungen bestehen einmal in mäßiger Infiltration der Meningen (Lymphocyten und Plasmazellen) und der Gefäße der ganzen Hirnsubstanz, sowie ferner in der allgemein verbreiteten akuten Nervenzellveränderung. Sonst findet sich nichts Besonderes an Hirnstamm und Kleinhirn; auch keine Pyramidenbahndegeneration. Der rechte Nervus opticus zeigt den Befund einer „chronischen interstitiellen Neuritis“ mit leichter Atrophie der nasalen Randteile.

b) Fall Hase (Neustadt).

Helene Hase, 51 Jahre alt. Erste Krankenhausaufnahme 26. 6. 1929. Nach Angabe des Ehemannes soll die früher gesunde Patientin schon seit längerer Zeit nicht mehr geistig auf der Höhe gewesen sein. Seit mehreren Monaten ist sie rechtsseitig gelähmt, und in dieser Zeit haben sich Versteifungen des rechten Armes und Beines und der Finger eingestellt. Über den Beginn dieser Lähmung kann er keine Angaben machen, auch nicht darüber, ob die jetzt vorhandene Demenz erst nach der Lähmung eingetreten ist.

Die Kranke war völlig dement, aphasisch und rechtsseitig gelähmt mit Versteifung der Gelenke der rechten Extremitäten und Beugekontraktur der Finger der rechten Hand. Die rechte Pupille ist etwas entrundet, weiter als die linke, Lichtreaktion wenig ausgiebig. Liquor: Druck 170, Zellen 28/3, Nonne und Weichbrodt Trübung; Wassermann in Blut und Liquor negativ.

Nach Durchführung einer Bismogenol-Salvarsankur blieb der Zustand unverändert; im Liquor waren jetzt noch 25/3 Zellen vorhanden, Nonne positiv.

1 $\frac{1}{2}$ Jahre später war der Befund noch derselbe: Die Reflexe rechts waren nicht auszulösen, links waren sie vorhanden; die Rigidität war besonders stark; Facialisparese rechts, Ptosis rechts, kein Nystagmus. Patientin war dement, nicht orientiert, sprach mit leiser unverständlicher Stimme; es bestand ein ausgedehnter Decubitus. Im Facialisgebiet rechts heftige, krampfartige, anscheinend auch schmerzhaft Muskelkontraktionen. Tod am 27. 11. 1930 nach über 2jähriger Krankheitsdauer.

Sektion (nur Gehirn). Gewicht 1210 g. Pia nicht getrübt, aber sehr blutreich, über dem Stirnhirn etwas verdickt und sulzig, stärker getrübt über den beiden Fossae Sylvii. Die Frontalpole sind leicht atrophisch. Mäßige Erweiterung der Seitenventrikel. Es fanden sich grobe Veränderungen im Hemisphärenmark beider Seiten, und zwar im Frontal- und Parietalbereich, während die Occipitallappen freigebieben sind. Manche Stellen waren derartig verhärtet, daß an Gliom gedacht wurde, an anderen Stellen wurde eine eigenartige Streifung beobachtet. Das Mark der linken Hemisphäre erschien im ganzen verschmälert und fühlte sich besonders derb an. Links war auch der Thalamus opticus verkleinert. Hirnstamm und Kleinhirn o. B.

Zur histologischen Untersuchung standen einige kleinere Stücke zur Verfügung, so daß eine serienmäßige Bearbeitung und genaue Feststellung der Ausbreitung wie im vorhergehenden Falle nicht möglich war.

In dem Thioninpräparat (Abb. 12) erkennt man wieder geschichtet angeordnete Streifen, welche den gleichen histologischen Bau zeigen, wie bei Krach. In der Nähe eines mutmaßlichen Zentrums rechts sind die Streifen schmal, gegen die Peripherie des Herdes zu werden sie immer breiter. Dabei ist allerdings eine Besonderheit gegenüber Krach bemerkenswert: Der äußerste Streifen zerfällt in

mehrere Unterabteilungen. Außer einer intensiven Gliawucherung findet man in den Herden auch reichlich Gefäßinfiltrate. Im Unterschied zu Krach sind die Adventitialräume der Gefäße sehr stark erweitert und außer Infiltratzellen finden sich hier sehr viel Körnchenzellen mit reichlich grünlichem, eisenfreiem Pigment.

Abb. 13 zeigt ein Markscheidenpräparat. Im Mark des Gyrus cinguli sieht man wieder die typischen geschichteten Entmarkungstreifen. Nach dem Hemisphärenmark zu aber ist das Bild ganz anders als bei Krach. Hier finden wir einen ausge dehnten Entmarkungsherd, der etwa einem Herde „diffuser Sklerose“ entsprechen könnte. Dieser Herd setzt sich auch breit in den Balken fort. An dieser Stelle aber

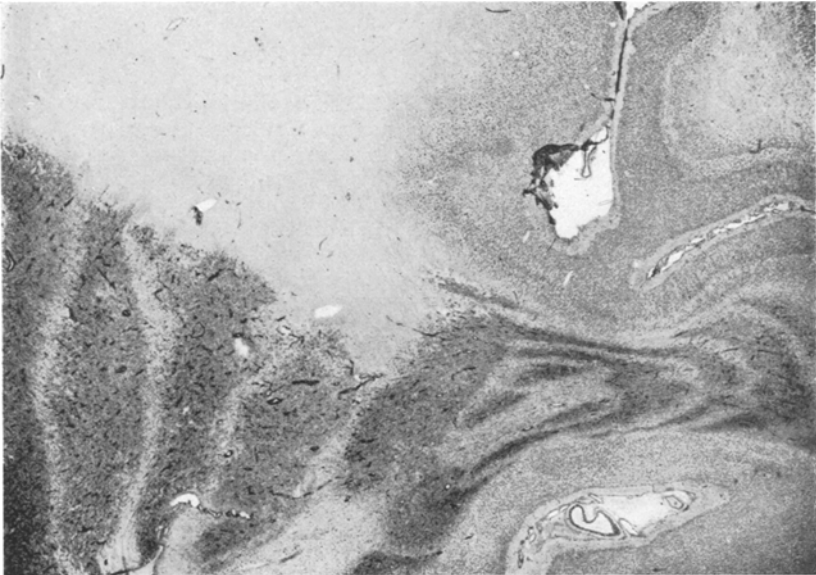


Abb. 12. Fall 2. Konzentrisch geschichteter Herd im Nisslbild. Vergrößerung 6,2fach.

ist die Entmarkung wieder unterbrochen durch Einlagerung einiger schmaler, markhaltiger Zonen, die wie Wellen nach dem Rande des Herdes zu verebben. Außerdem finden sich Entmarkungen in der inneren Kapsel, im Hirnschenkelfuß und im Thalamus. Die Pyramidenbahn links ist oberhalb der Kreuzung degeneriert. Die Beziehungen der letztgenannten Herde zu den großen konzentrischen Herden im Hemisphärenmark ließen sich nicht mehr feststellen. Von kleineren isolierten Herden nach Art der multiplen Sklerose fand sich nur einer im Kleinhirn.

Es kann kein Zweifel sein, daß ein Teil dieser Herde nach dem histologischen Bild recht alt ist, wie sich auch bei der Sektion aus ihrer derben Konsistenz ergab, während andere, z. B. der in Abb. 9 dargestellte, frischere Veränderungen zeigten. Im Gegensatz zu Krach fehlen diffus ausgebreitete entzündliche Veränderungen an den weichen Häuten und in der Hirnsubstanz, die Entzündung ist hier also ganz auf die Herde beschränkt.

Zusammenfassung. Eine 51 Jahre alt gewordene Frau erkrankte etwa 2 Jahre vor ihrem Tode mit rechtsseitiger Hemiparese und besonders ausgesprochener Versteifung dieser Seite, Aphasie und Demenz.

Im Gehirn fanden sich in beiden Hemisphären, links besonders ausgesprochen, streifige Entmarkungsherde, die sich teilweise derb anfühlten. Die konzentrisch angeordneten Entmarkungen hatten den nämlichen Charakter, wie diejenigen bei Krach; man konnte wieder feststellen, daß die zentral gelegenen Streifen die ältesten, die peripher gelegenen die frischesten Veränderungen aufwiesen. Im Gegensatz zu Krach fand sich

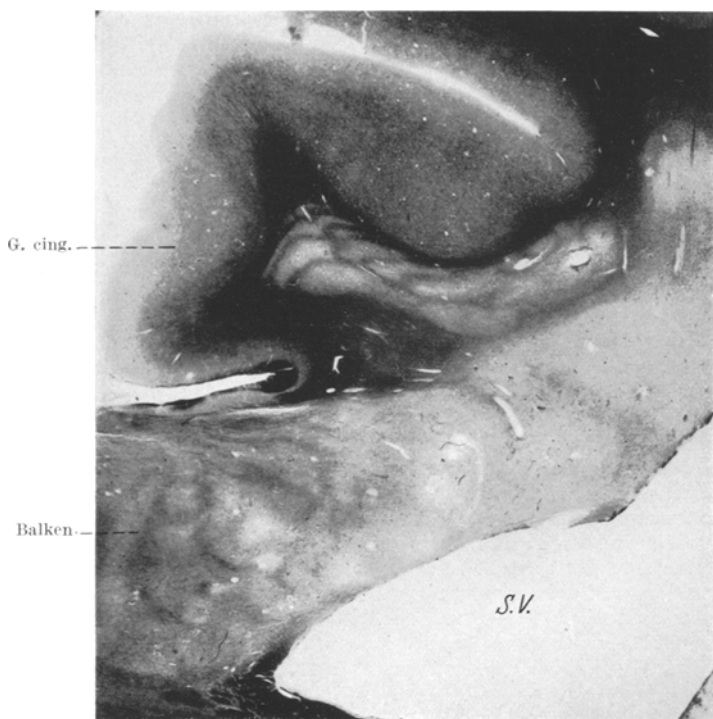


Abb. 13. Fall 2. Großer diffuser Entmarkungsherd am Seitenventrikel mit einigen geschichteten Markzonen im Balken und im Mark des Gyrus cinguli. Markscheidenpräparat nach Spielmeier. Vergr. 6,2fach.

in der einen Hemisphäre ein sehr ausgedehnter Entmarkungsherd von der Art der Herde der diffusen Sklerose, an dessen Rändern aber auch eine konzentrische Anordnung von markhaltigen Zonen angedeutet war. Ein einziger Herd von Art der multiplen Sklerose war nachzuweisen. Entzündliche Reaktionen sind außerhalb der Herde nicht vorhanden.

2. Beobachtungen aus der Literatur.

Den hier beschriebenen sehr ähnliche Beobachtungen sind unter verschiedenen Bezeichnungen bereits mitgeteilt worden von Marburg (1906), von Barré, Morin, Draganesco und Reys (1926), von Baló (1928) und Patrassi (1931).

Da der Fall von *Baló* nicht nur klinisch, sondern vor allem histopathologisch besonders gut beschrieben ist, und die Eigenart der Veränderungen in seltener Prägnanz zeigt, sei er hier vorangestellt; außerdem waren wir in der Lage, Material dieses Falles selbst untersuchen zu können¹.

Es handelt sich um einen 23jährigen kräftigen Mann, in dessen Familie ähnliche Erkrankungen nicht vorgekommen sind. Die ersten Anzeichen des Leidens bestanden in einer Erschwerung des Sprechens. Bald trat eine Behinderung beim Schreiben dazu, er empfand Schwierigkeiten bei bestimmten Worten und mußte sich bei einzelnen Buchstaben besinnen, wie sie geschrieben werden. Dann trat eine Unsicherheit in den Händen auf. Dies alles entwickelte sich etwa im Laufe von 6 Wochen.

Krankenhausaufnahme: Keinerlei Augensymptome, auch normaler Augenhintergrund; Schwäche des rechten Facialis, dysarthrische Sprache. Die Reflexe des rechten Armes waren schwächer, sonst keine neurologischen Ausfälle. Normale Intelligenz. Wassermann (Blut) negativ, Liquor: normaler Druck, Pandy +, 3 Zellen. Temperatur 37,2°. — Bald darauf, unter Auftreten von Kopfschmerzen und Erbrechen, zunehmende Lähmung des rechten Armes und Beines. Urininkontinenz, völlige Unfähigkeit zu sprechen; tonische Spasmen im rechten Arm und Bein von halbstündiger Dauer, später auch links; Trismus.

Nach 2 Mon. Wiederaufnahme: Totale rechtsseitige Lähmung mit Spasmen und Babinski, zentrale Facialislähmung, Fehlen der Bauch- und Cremasterreflexe. Lichtreaktion erhalten, kein Nystagmus, Neuritis optica beiderseits. Totale motorische und sensorische Aphasie, Incontinentia urinae et alvi, Verwirrtheit. Liquor: Druck erhöht, klar, 1 Zelle. — Wegen Tumorverdachts Operation über der linken vorderen Zentralwindung, wo nichts gefunden wurde. Am Tage darauf Tod, nach etwa viermonatlicher Krankheitsdauer.

Sektion. Innere Organe normal. Im Gehirn, welches eine leichte Schwellung zeigte, fanden sich in der Marksubstanz beider Hemisphären graue Flecken und Streifen, welche zum Teil nach Art konzentrischer Kreise geschichtet waren und in ihrer Anordnung den Jahresringen eines Baumstammes glichen; sie verschonten stets die Rinde und die U-Fasern. Die Schläfenlappen, die Basalganglien, Pons und Medulla mit Kleinhirn, sowie das Rückenmark sind frei von solchen Herden. Im einzelnen verteilen sie sich folgendermaßen:

Auf einem Frontalschnitt durch den vordersten Teil des Seitenventrikels ist der Balken von 2—3 mm breiten, abwechselnd grauen und weißen Streifen durchzogen; sie wenden sich kurvenartig um den Gyrus cinguli herum und bilden konzentrische Ringe in der weißen Substanz des Hemisphärenmarkes. In dieser findet sich auf der rechten Seite ein Feld von 3—4 cm Durchmesser mit konzentrischen Ringen. Im Zentrum sind die Ringe über 1 mm dick und werden nach der Peripherie zu breiter. Die Gegend der Gyri orbitales ist verschont. In der linken Hemisphäre finden sich nur einige graue, zum Teil konfluierende Flecke und an der unteren Frontalwindung einige unregelmäßige parallele Streifen. Auf einem Schnitt durch die Commissura anterior ist rechts alles normal, dagegen sind links graue Flecke im Centrum semiovale und außerdem im Bereiche der oberen und unteren Frontalwindung konzentrische Ringe vorhanden, die bis an den Balken reichen. — In der Ebene des Corpus mamillare sind rechts in der Gegend der 1. und 2. Frontalwindung einige Streifen, und links in der Nähe der 1. und 3. unregelmäßige konzentrische Ringe zu sehen. Ein Schnitt durch das Ende des Seitenventrikels zeigt

¹ Herrn Prof. *Baló* sind wir zu besonderem Danke verpflichtet, weil er dem einen von uns (H.) verschiedene instruktive Präparate und besonders auch reichliches Material zur Weiterverarbeitung zur Verfügung stellte.

rechts einen konzentrischen Fokus von 2 cm Durchmesser im Mark der 1. Temporalwindung und einen weiteren Herd medial davon im oberen Parietallappen; links liegen Herde im Lobulus parietalis superior und inferior.

Der histologische Aufbau der Herde ist der gleiche wie in unserer Beobachtung, so daß sich eine Wiedergabe hier erübrigt. *Baló* betont, daß sich in den zentralen Streifen der Herde das Fett nur noch peri-

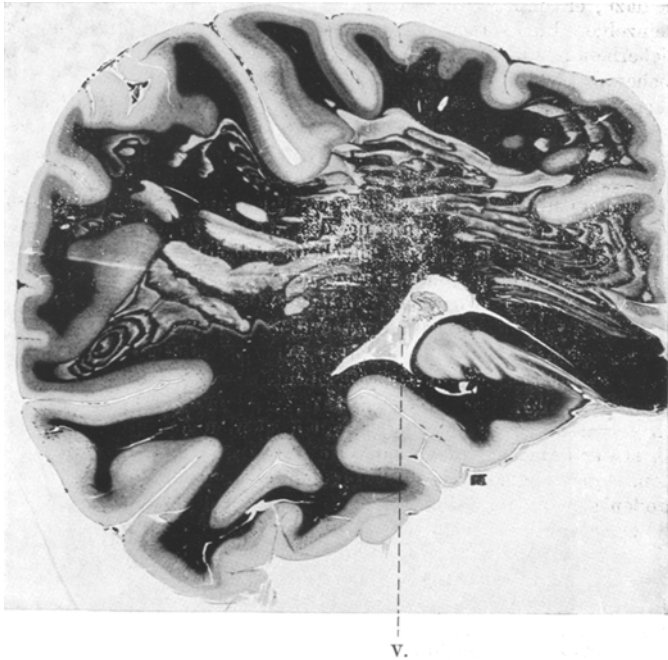


Abb. 14. Fall von *Baló*. Markscheidenpräparat nach *Weigert*. Natürliche GröÙe. Frontalschnitt durch den hinteren Teil des Balkens. V. Ventrikel. In dem Schnitt sind mindestens zwei große Herde in verschiedenen Richtungen getroffen.

vasculär findet, daß der Abräumprozeß hier also schon weiter vorgeschritten sei als in den peripheren Streifen. In den letzteren ist der Markfaseruntergang noch nicht vollkommen. Die Gliafaserproduktion ist im Zentrum reichlicher als in den äußeren Ringen. „Man darf also vermuten, daß die Degeneration im Zentrum begonnen hat und nach der Peripherie fortgeschritten ist.“ Die Meningen zeigen „nur in der Nähe der Degenerationsherde“ entzündliche Erscheinungen. Vereinzelt fand sich hyaline Wandverdickung der GefäÙe. Spirochäten wurden nicht gefunden; mit Hirnschubstanz geimpfte Ratten blieben gesund.

Verfasser weist auf das lecitholytische Ferment *Marburgs* hin und erinnert an die Möglichkeit, daß fettlösende Substanzen im Stoffwechsel

entstehen können, wie man es bei der Pankreasnekrose sieht. Als Ursache des rätselhaften Erhaltenbleibens der Markzonen zwischen den Herden vermutet er eine „lokale Gewebsimmunität“. Die Krankheit selbst stellt er der *Schilderschen* diffusen Sklerose nahe, will ihr aber wegen der besonderen Eigenart der Ringbildung einen eigenen Namen geben: „Leukoencephalitis concentrica“.

Sehr wertvoll war, daß wir eine selbst hergestellte Markscheiden-frontalserie von einer dicken Gehirnscheibe studieren konnten. Die



Abb. 15. Fall von *Baló*. Detail aus Abb. 14. Vergrößerung 7fach. Der Entmarkungsherd in der Mitte ist das Zentrum des einen Herdes und enthält ein Gefäß. Deutliche „Polarität“ der Markzonen.

Abb. 14 zeigt ein recht buntes Bild geschichteter Streifung, das sich jetzt leichter verstehen läßt, nachdem wir die einfachere Anordnung bei Krach kennen gelernt haben. Es sind hier mehrere konzentrische Herde in verschiedenen Höhen und Richtungen getroffen, die nicht einfach kugelig, sondern stark ellipsoid gestreckt sind, und deren Achsen in verschiedenen Richtungen gegeneinanderliegen. Die Herde schmiegen sich in jeden Winkel hinein, der Marksubstanz enthält, und bekommen dadurch ganz eigentümliche Formen; wenn man sie sich räumlich vorstellt, etwa die Form, wie ein eingedellter halb luftleerer Gummiball, der in eine Ecke hineingedrückt ist.

Von dem Herd links unten ließ sich in der Serie das Zentrum genau feststellen: Es ist ein kleiner runder Entmarkungsherd, mit einem Gefäß

in der Mitte (Abb. 15). Von dem anderen Herd im Mark konnte auch der Mittelpunkt annähernd bestimmt werden, doch reichte die Serie nicht weit genug, um dies mit voller Sicherheit festzustellen. Es ist bemerkenswert, daß die periphersten Streifen wieder Markschatenherde sind, und daß zwischen den einzelnen konzentrisch geschichteten Herden immer ein breites Stück gut erhaltener Marksubstanz liegt, so daß man den Eindruck erhält, als ob diese Gebilde einander auswichen, und tatsächlich sieht man auch in der ganzen Serie niemals eine Verschmelzung zweier Herde. Außerdem wird hier bei der größeren Zahl dieser Herde deutlicher als bei Krach, wo ja immer nur einer vorhanden war, wie Ventrikelwand und Rinde von ihnen gemieden werden.

Der Fall¹ von *Barré, Morin, Draganesco* und *Reys* betrifft ein 19jähriges Mädchen, welches vom 5. 5. 25 bis zu ihrem Tode am 17. 3. 26 im Krankenhaus behandelt wurde. 1918 Grippe von 6wöchentlicher Dauer mit Fieber, ohne Doppeltsehen usw., 1920 noch einmal kurze Grippe. Mit 17 Jahren gynäkologische Operation, an die sich die jetzigen Krankheitserscheinungen angeschlossen haben sollen. 1923 Doppeltsehen von kurzer Dauer während des Lesens, gleichzeitig Schwäche im rechten Arm und Bein mit häufigem Ameisenlaufen. Allmählich stellte sich Schweregefühl in den rechten Extremitäten ein, Handarbeiten wurden ihr schwer und schließlich unmöglich. Die seit der Jugend bestehenden Kopfschmerzen waren nun von Erbrechen begleitet; Schwindelgefühl mit Drehen der Gegenstände von links nach rechts. Sphinkteren normal. 6 Tage vor der Aufnahme erwachte sie, nachdem sie den ganzen Tag vorher gearbeitet hatte, mit rechtsseitiger Lähmung ohne Sprachstörung.

Bei Aufnahme: Rechtsseitige Lähmung ohne Beteiligung der Hirnnerven. Sehnenreflexe lebhaft, rechts Babinski, Fehlen der Bauchreflexe. Kein Nystagmus. Sensibilität intakt, aber Lagegefühlsstörungen in den Daumen. — In der Folge wechselte das Krankheitsbild sehr stark. Es stellte sich Verwirrtheit ein mit vorübergehender Aufhellung des Bewußtseins. Während einer Unterhaltung mit dem Arzt schmerzhafter Krampf der rechten Seite mit Beugung des rechten Armes und Beines von wenigen Sekunden Dauer, nach welchen sie ruhig mitten im Satz weiter sprach. Vielfach Erbrechen. Lumbalpunktion: Blutiger Liquor, leichte Hyperalbuminose, Wassermann negativ. — Wegen häufigen Erbrechens, Kopfschmerzen und beiderseitiger Stauungspapille am 30. 5. Trepanation in der linken Frontoparietalgegend. Im weiteren Verlaufe stellte sich auch links eine spastische Lähmung der Extremitäten ein und zunehmender Verfall mit Decubitus; zuletzt Zähneknirschen und ständig spontane Kopfdrehung von links nach rechts. Tod nach einer Serie von Anfällen, die von Schreien begleitet waren. — Krankheitsdauer etwa 2—3 Jahre.

Sektion: Allgemeine Atrophie des Gehirns infolge Reduktion der weißen Substanz der Windungen. Die weiße Substanz ist resistenter als gewöhnlich und zeigt Entmarkungen. Die stärkste Atrophie mit Entmarkung besteht im Schläfenpol; auch im unteren Drittel der aufsteigenden Frontalwindung ist eine Entmarkung vorhanden. Im Niveau des hinteren Teiles der inneren Kapsel finden sich beiderseits im Hemisphärenmark konfluierende Herde, welche die weiße Substanz von der Rinde bis zu den Ventrikeln durchsetzen. Die U-Fasern sind meist verschont, aber gelegentlich greift der Prozeß auch auf die Rinde über, selbst bis zur 2. und 3. Schicht. *Die Entmarkungen sind oft durchbrochen von erhaltenen Markzonen, welche konzentrisch gelagert sind, so daß das Ganze einen „moiréartigen“ Eindruck macht.* Einzelne Fasern sind auf diese Weise mehrfach unterbrochen. Besser als diese

¹ Von diesem Fall stand uns kein Material zur Verfügung.

Schilderung zeigt die der Arbeit beigegebene Abbildung das Vorliegen typisch konzentrischer Herdbildungen. In der Occipitalregion sind überall einfache kleine Plaques vorhanden. Brücke, Medulla, Kleinhirn und Rückenmark enthalten keine Herde, es besteht aber eine mäßige Degeneration der Pyramidenbahn.

Der histologische Befund in den Herden mit Fettkörnchenzellen, gemästeten Gliazellen, relativer Verschonung der Achsenzyylinder usw. entspricht durchaus unseren Fällen. Dagegen ist bemerkenswert, daß die Gliazellen in den Herden hier viel grünliches Pigment enthalten, welches eine starke Eisenreaktion gibt. Blutungen sind nicht vorhanden. Die Adventitialräume der Gefäße enthalten einige Lymphocyten und spärliche Plasmazellen. Die Meningen sind intakt.

Die Autoren vermuten ein Toxin, welches durch den Liquor verbreitet wird, sie wollen jedoch die Möglichkeit einer entzündlichen Ursache nicht ausschließen, und es wird eine nahe Verwandtschaft mit der diffusen Sklerose angenommen.

Marburgs Fall ist als akute multiple Sklerose bezeichnet und nur kurz mitgeteilt.

Die 30jährige Frau erkrankte 4 Wochen vor ihrem Tode akut an Kopfschmerzen mit Erbrechen, Teilnahmslosigkeit, Schlafsucht und Delirien. Bei der Krankenhausaufnahme war sie apathisch, taumelte und fiel nach rückwärts. Keine auffälligen Paresen. Später ständig soporös, linksseitige Hemiparese, Augenhintergrund ohne Befund. Tod nach 4 wöchentlicher Krankheitsdauer.

Sektion: Das rechte Marklager enthält in seinem vorderen und hinteren Drittel „scharf abgegrenzte, grau-rötliche, derbe, verschieden große Inseln, die mit eingesunkenen, mehr gelb-rötlichen, wie zerflossen aussehenden Partien wechselten“. Diese Veränderungen finden sich hauptsächlich rechts vom Nucleus caudatus und reichen stellenweise bis zur Insel. Der Stirnlappen ist mit Ausnahme ganz geringer Reste in der oben beschriebenen Weise verändert, und zwar finden sich daselbst vorwiegend die graurötlichen derben Plaques. — Auch in der linken Hemisphäre Veränderungen, jedoch nicht so ausgebreitet wie rechts und ihrem Aussehen nach dem gewöhnlichen Bilde der multiplen Sklerose entsprechend. — Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark normal.

Eine Abbildung der von *Marburg* als „Landkartenherde“ bezeichneten konzentrischen Schichtungen findet sich in seiner Arbeit (1906), sowie in dem Abschnitt „multiple Sklerose“¹. Wir verdanken dem Autor einige Präparate, welche uns zeigten, daß es sich — jedenfalls bei dem einen Herd — um die gleichen konzentrischen Entmarkungsherde wie bei *Krach* handelt.

Als die Bearbeitung unseres Falles schon abgeschlossen war, kam uns die Arbeit von *Patrassi* (1931) zur Kenntnis, welcher unter der Bezeichnung „diffuse Sklerose“ eine hierhergehörige Beobachtung mitteilt.

Der 10jährige Knabe litt in den ersten Monaten des Jahres 1929 an Anfällen von starken Kopfschmerzen. Die Krankheitserscheinungen begannen plötzlich mit einem vorübergehenden Schwindelanfall beim Schreiben, jedoch ohne Bewußtlosigkeit, Krämpfe od. dgl. Die Kopfschmerzen wurden in die Stirngegend lokalisiert, dabei hatte er Fieber bis 38°. Genesung nach Bettruhe. „Wiederholung der Anfälle 8–9mal unter nicht genau beachteten Umständen. In der Zwischenzeit

¹ *Lewandowskys* Handbuch der Neurologie Bd. 2, S. 945, Abb. 255 (1911).

völliges Wohlbefinden.“ Mitte November 1929 plötzlich Verschlechterung des Sehvermögens: Stauungspapille links stärker als rechts, Erweiterung beider Pupillen mit träger Lichtreaktion. Schädel röntgenologisch o. B. Wassermann negativ. Die bis dahin normale Temperatur stieg bis 39°, ging nach einigen Tagen auf 37,4 zurück und blieb so bis zum Ende. Verschiedene Lumbalpunktionen ergaben erhöhten Druck, aber normalen Liquor. Am 2. 12. rechtsseitige Facialislähmung, am 16. 12. leichte Kontraktur des rechten Beines, am 18. 12. völlige Lähmung des rechten Armes und rechten Beines; somnolent, unruhig, schreit viel, starke Kopfschmerzen und Erbrechen. Babinski beiderseits positiv. Bauchdeckenreflexe fehlen. Inkontinenz von Blase und Mastdarm. Vom 22. 12. 29 bewußtlos, Tod am 28. 12. 29. Krankheitsdauer etwa 1 Jahr.

In beiden Großhirnhemisphären, besonders links, fanden sich eigenartige „gelatinöse Erweichungsherde“. Frontal lag im linken Centrum semiovale ein rundlicher Herd von 4–5 cm Durchmesser, der bis zum Kopf des Schwanzkernes reichte. Ein zweiter annähernd gleich großer rundlicher Herd nimmt den größten Teil der weißen Substanz, des Lobus parietalis und des vorderen Teiles des Lobus occipitalis ein. Die Herde machen an den Fibræ arcuatae und dem Grau der Stammganglien halt. Ein dritter eiförmiger (3,5 : 2 cm), auffallend graurötlicher Herd lag im linken Hinterhauptspol.

Sehr ähnliche Herde finden sich in der rechten Hemisphäre, und zwar drei im Stirnhirn, zwei im Bereich der Zentralwindung, einer im Parieto-Occipitalbezirk und einer in der Verlängerung des Hinterhorns. „Entsprechend ihrem unregelmäßig landkartenartig gebildeten Rande erkannte man konzentrisch geordnete, mehr rosagefärbte und opalfarbene Streifen.“ Stammganglien, Brücke und verlängertes Mark überall normal.

Herr Prof. *Roeßle* hatte die große Freundlichkeit, uns zahlreiche Paraffinblöcke von dem Material zur Verfügung zu stellen. Obwohl auf diese Weise nur kleine Ausschnitte der Herde zur Beobachtung kamen, ließ sich doch einwandfrei feststellen, daß hier bis ins einzelne genau die gleichen histologischen Veränderungen vorliegen wie in unserem Falle *Krach*.

3. Zur Klinik und Anatomie der konzentrischen Sklerose.

Alle diese 6 Beobachtungen zeigen untereinander, namentlich in anatomischer Hinsicht, eine weitgehende Übereinstimmung. Es erscheint daher angebracht, sie als eine besondere Krankheitsgruppe herauszuheben, wie dies schon *Baló* getan hat. *Baló*, ebenso wie *Barré* und *Patrassi* betonten die Verwandtschaft mit der diffusen Sklerose, andere Autoren, wie *Marburg*, sahen darin eine Varietät der multiplen Sklerose. In der Tat muß man das Krankheitsbild in die große Gruppe der Entmarkungsprozesse einreihen, deren gemeinsames Kennzeichen die Demyelinisation mit relativem Erhaltenbleiben der Achsenzyylinder ist. Die Entmarkung geht einher mit Abbauerscheinungen und einer bestimmten gliösen Reaktion, die letzten Endes zur Sklerose führt. Die Art der Veränderungen ist also bei allen diesen Krankheitsformen identisch. Die Besonderheit der 6 Fälle liegt in der eigenartigen Ausbreitung des Prozesses in Form von konzentrisch gelagerten Entmarkungsstreifen in den Herden. Um auch in der Namensgebung die nahe Verwandtschaft mit der diffusen und multiplen Sklerose hervorzuheben, wollen wir von

„konzentrischer Sklerose“ sprechen. Die von *Baló* gewählte Bezeichnung „Leukoencephalitis concentrica“ ist zwar durchaus richtig, doch wird dadurch für den Fernerstehenden jene Beziehung zu den genannten Entmarkungskrankheiten nicht genügend gekennzeichnet.

Auch in klinischer Hinsicht haben die 6 Beobachtungen viele gemeinschaftliche Züge. Allerdings gleichen sie hierin auch vielen Fällen von diffuser Sklerose, so daß eine klinische Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen kaum möglich sein wird. Die Krankheitsdauer beträgt einige Wochen bis Jahre; bei *Marburg* 4 Wochen, bei unserem ersten Fall 6 Wochen, bei *Baló* 4 Monate, bei *Patrassi* etwa 1 Jahr, bei unserem zweiten Fall (*Struwe*) 2 Jahre, bei *Barré* 2—3 Jahre. 3 von den Patienten waren männlichen, 3 weiblichen Geschlechts; der jüngste war 10, der älteste 51 Jahre alt. Das Leiden beginnt ziemlich akut mit allgemeinem Übelbefinden; Sprach- und Schreibstörungen gehören zu den ersten Symptomen, daran schließen sich halbseitige Parästhesien und hemiparetische Erscheinungen bis zur vollausgebildeten Hemiplegie pyramidalmotorischen Charakters. Schließlich kann auch die andere Seite ergriffen werden, und eine allgemeine Lähmung mit supranucleären Störungen der Hirnnerven dazu kommen. Eine Bewußtlosigkeit bleibt auffällig lange aus. Oft verläuft das Leiden in Schüben. Mehrfach sind Stauungspapille und andere Hirndrucksymptome beobachtet worden, so daß operiert wurde. Auch krampfartige Zustände wurden beschrieben, doch fehlen eigentliche epileptische Anfälle.

Anatomisch ist bemerkenswert, daß der Entmarkungsprozeß im Großhirn sich auf das Marklager der Hemisphären beschränkt. Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark werden von ihm im allgemeinen nicht betroffen. Meistens machen die Herde an den U-Fasern halt, verschonen die graue Substanz und haben allermeist keine Beziehung zu den Ventrikeln. Die großen Herde sind, wenn sie sich im Innern des Markes ungestört entwickeln können, auf dem Querschnitt kreisförmig (räumlich: kugelförmig). Oder aber, wenn andere Strukturen, wie insbesondere die gefurchte Rinde, ihre Ausbreitung verhindern, sind sie verzogen und oft unregelmäßig gestreckt (räumlich bilden sie die Form eines Ellipsoids oder einer eingedellten Kugel). Der Mittelpunkt des Herdes, welcher häufig exzentrisch liegt, wird von einem Entmarkungsfleck eingenommen, in welchem ein Gefäß liegt. Die Herde entwickeln sich in ziemlich gleichmäßigen, parallel liegenden Entmarkungsstreifen, welche durch erhaltene Markzonen getrennt werden, ohne irgendwelche Beziehung zu dem Verlauf der Nervenfaserbündel oder der Gefäße, welche sie schräg, längs oder quer überschneiden. Die großen Herde verschmelzen nie miteinander, sondern sind stets durch ein breites Stück normaler Marksubstanz voneinander getrennt.

Diese Entwicklung von einem Zentrum her wird durch die genauere histologische Untersuchung bestätigt. Die äußersten Streifen zeigen den

Prozeß im frischesten, die innersten in den ältesten Stadien. Bei sämtlichen Fällen, mit Ausnahme des von *Barré* usw., kehrt ein Merkmal wieder: Der einzelne Entmarkungsstreifen ist an seinem dem Zentrum zugekehrten Rande scharf, am konvexen äußeren Rande weniger scharf begrenzt. Die dazwischenliegenden Markzonen verhalten sich dementsprechend umgekehrt.

Die Ausbreitung der Herde im Großhirn betrifft bald das gesamte Hemisphärenmark, bald sind nur einzelne Abschnitte erkrankt. Bei Krach sind die vorderen Anteile befallen, Schläfenlappen und Hinterhauptslappen sind freigeblieben, ähnlich scheint es bei *Marburg* zu sein, bei *Barré* finden sich die ältesten Veränderungen gerade im Schläfenlappen, der bei *Baló* fast ganz verschont ist. Außer den großen geschichteten Herden fanden sich fast stets auch andersartige Entmarkungsherde sowohl von Art der multiplen als auch der diffusen Sklerose.

Gefäßinfiltrate von Lymphocyten und Plasmazellen sind in allen Fällen in den Entmarkungsherden vorhanden, außerhalb derselben aber mit Sicherheit nur in unserer ersten Beobachtung, wo auch die Meningen durchweg entzündliche Erscheinungen aufweisen. Bei den anderen Fällen scheint eine Entzündung außerhalb der Herde unbedeutend gewesen zu sein; bei *Baló* bestand nur eine lokale Meningitis. In den Präparaten von unserem zweiten Falle und dem *Patrassis* konnten wir überhaupt nichts von Entzündung außerhalb der Herde nachweisen.

4. Zur Pathogenese der konzentrischen Sklerose.

Die geschichtete Anordnung der Entmarkungsstreifen in den großen Herden der konzentrischen Sklerose erfordert eine besondere Erklärung. Bisher ist ein Versuch zur Deutung kaum gemacht worden. Um zu einem Verständnis zu gelangen, muß man sich zunächst nach Vergleichsmöglichkeiten umsehen: In der menschlichen Pathologie begegnet man geschichteten Strukturen in gewissen Produkten, wie Gallen- und Nierensteinen, in den Corpora amylacea und in anderen Konkrementen. Bei familiären Wachstumsstörungen konnten *Kemkes* u. a. eine querstreifige Schichtung im Knochen röntgenologisch nachweisen. Auch die *Haversschen* Lamellen im normalen Knochen sind ein Beispiel einer geschichteten Bildung. Es sei ferner erinnert an die Jahresringe in den Baumstämmen, die streifenförmige Zeichnung mancher Blätter und Blüten, an die Farben auf Schmetterlingsflügeln, an die Schichtung in den Achaten usw. Solche Bildungen kommen auf die verschiedenste Weise zustande; sie lassen sich natürlich *nicht* ohne weiteres miteinander vergleichen; gemeinsam ist ihnen nur die regelmäßige Wiederholung bestimmter Strukturen. Viele von diesen Bildungen entstehen durch einfache Anlagerung, wie etwa die Jahresringe der Bäume. Andere aber lassen sich auf physikalisch-chemische Vorgänge innerhalb eines Mediums zurückführen. Diese Vorgänge können wieder verschiedener Natur sein.

Man beobachtet „rhythmische Schichtungen“ in Schmelzen oder bei Eintrocknung einer flüssigen oder kolloiden Substanz, z. B. Gelatine, oder bei sedimentierenden Systemen. *Schließlich gibt es „rhythmische Fällungen“ bei der Diffusion von Lösungen in kolloiden Medien (Liesegangsche Ringe).* Solche Phänomene allein kommen unseres Erachtens hier in Betracht und nur von ihnen soll im folgenden die Rede sein.

a) Physikalisch-chemische Vorbemerkungen.

(*Liesegangsche Ringe.*)

Schichtet man eine Salzlösung in einem Reagensglas über erstarrte Gelatine, so diffundiert sie einfach in die Gelatine hinein. Ist aber in der Gallerte ein anderes

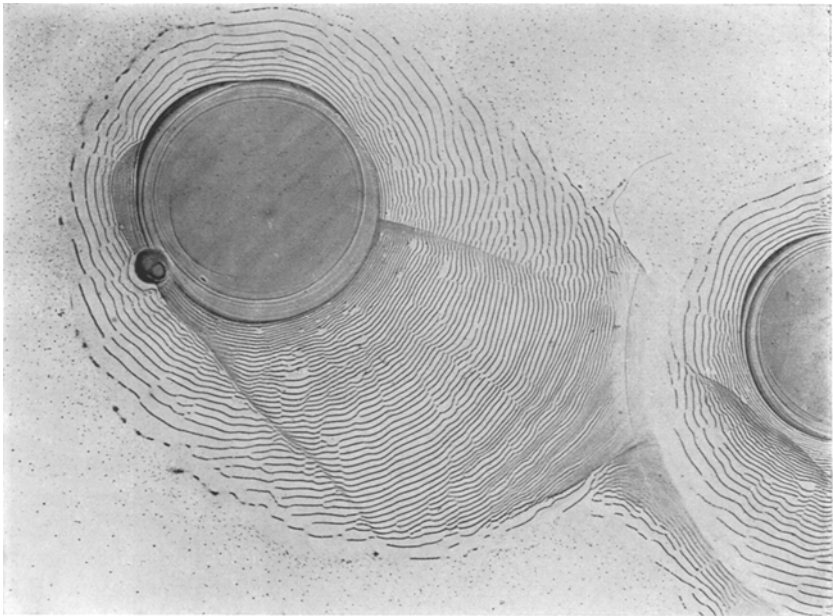


Abb. 16. *Liesegangsche Ringe* (Silbernitrat auf chromathaltigem Celloidin) etwas vergrößert. Diffusion von innen nach außen.

Salz gelöst, so treten bei geeigneter Wahl der Stoffe chemische Umsetzungen ein und erzeugen einen entsprechenden Niederschlag. Unter besonderen Bedingungen sind aber diese Niederschläge nicht einheitlich, sondern in Schichten und Bändern angeordnet mit niederschlagsfreien Zwischenzonen. Solche „rhythmische Fällungen“ sind schon von dem Botaniker *Pringsheim* studiert worden, das klassische Experiment stammt aber von *R. E. Liesegang* (1896). Schichtet man im Reagensglas auf erstarrte Gelatine, in welcher Ammonium- (oder Kalium-) bichromat gelöst ist, eine Silbernitratlösung, so bilden sich in der Gelatine rotbraune Schichten von Silberchromat, die mit ungefärbten Zonen abwechseln. Noch elegantere Bilder erhält man, wenn man bichromathaltige Gelatine auf Platten ausgießt und einen Tropfen Silbernitrat daraufbringt (Abb. 16); es entstehen dann konzentrische Kreise von Silberchromat. Dies sind die sog. „*Liesegangschen Ringe*“. Ihre Anzahl

und Anordnung hängt von den Konzentrationsverhältnissen der Lösung sowie von der chemischen Reinheit und der Dichte der Gelatine ab, sie kann durch Zusätze mancherlei Art beeinflusst werden. An Stelle von Gelatine kann auch eine andere Gallerte verwendet werden; wir haben mit Erfolg Celloidinlösung benützt, welche den Vorzug hat, rasch zu trocknen, so daß man die Ringe bequem dauernd fixieren kann. Die Abb. 16 stammt von einem derartigen von uns hergestellten Präparat.

Betrachtet man ein solches Ringsystem genauer, so fällt auf, daß der Abstand der Ringe vom Zentrum nach der Peripherie gleichmäßig zunimmt. Die äußeren Ringe sind nicht mehr geschlossen, sondern lösen sich in einzelne Segmente auf. Aber auch die übrigen Ringe sind nicht immer gleichmäßig gestaltet, sondern leicht wellenförmig eingebuchtet und zeigen kleine Unterbrechungen, oft auch Verbindungen untereinander. Diese verschiedenen morphologischen Anomalien sind vielfach beschrieben und abgebildet (*Küster*). *Köhler* hat ihnen ein besonderes Studium gewidmet und sie mit Hilfe des Mikroskopes untersucht. Danach bestehen zwischen den deutlichen dunklen Ringen noch zahlreiche Zwischenringe in der hellen Zone. In den Haupttringen lassen sich zwei Arten von Silberchromatniederschlägen unterscheiden: „Einmal ein heller Niederschlag, welcher aus feinem kolloidalem Silbernitrat besteht, zweitens eine tief braune bis schwarze dunkle Form, welche in den Zwischenlinien abgelagert ist. Diese bilden das Gerüst für die Ringe; diese Formen sind Mischkrystalle von Silberbichromat-Ammoniumnitrat.“ Die Zwischenringe bestehen aus Krystallen von Ammoniumnitrat, doch treten solche Zwischenringe nicht regelmäßig, sondern nur unter besonderen Bedingungen auf. Wichtig sind die „sekundären Struktureigentümlichkeiten“. Da gibt es „Anastomosensbildungen“ zwischen den einzelnen Ringen, welche meist in konzentrierteren Gelatinelösungen zu entstehen pflegen. Eingelagerte Fremdkörper können „Zick-Zackbrechungen“ bedingen durch Diffusionsströme, welche um den Fremdkörper herumgehen. Wenn man 2 oder mehrere Tropfen von Silbernitrat auf die Chromatgelatine hinaufbringt, so diffundiert das Ammoniumbichromat nach beiden Tropfen hin, so daß jedes Ringsystem nach dieser Richtung schneller wächst, wodurch eine scheinbare Anziehung der Tropfen zustande kommt. Zwischen den Diffusionszonen bleibt aber ein niederschlagfreies Gebiet übrig, die sog. „Verarmungszone“, weil diese ihren gesamten Chromatgehalt an die Diffusionsfelder abgegeben hat; eine solche ist auf unserer Abb. 17 unten rechts deutlich erkennbar. Bei vielen Präparaten dieser Art kann man ferner eine sog. „Polarität“ der Ringe feststellen: Die dem Zentrum zugewandten Ränder erscheinen unscharf, die peripheren schärfer begrenzt. Dies ist ein für unsere Betrachtung wichtiger Punkt.

Was hier von den Ringen gesagt ist, gilt auch von ähnlich erzeugten dreidimensionalen Fällungen (*Liesegang*, *Popp* u. a.). Nach *Liesegangs* Angaben kann man diese erhalten, wenn man einen chromathaltigen Gelatineblock in eine Silbernitratlösung legt und nach etwa 24 Stunden durchschneidet; er zeigt dann eine der Achatbildung täuschend ähnliche Struktur. Dieser Versuch ist deshalb wichtig, weil da die Diffusion von außen nach innen vor sich geht. Man erkennt auf der Abb. 17¹, daß entsprechend der Diffusionsrichtung in diesem Falle die Ringe außen enger zusammenliegen und innen einen größeren Abstand zeigen, im Gegensatz zu dem Verhalten bei der Diffusionsrichtung von innen nach außen in Abb. 16.

Über die Vorgänge bei der Entstehung² der Ringe ist eine große Literatur angewachsen, und dennoch sind die Verhältnisse nicht restlos geklärt. Denn es handelt sich nicht nur um die einfache chemische Umsetzung der beiden Salze, sondern

¹ Den Hinweis auf diesen Versuch und die Darstellung des Präparates verdanken wir Herrn Dr. von *Braunmühl*, welcher uns den Block zur Verfügung stellte.

² Hier können nur die wichtigeren Vorstellungen über die Entstehung der *Liesegang'schen* Ringe referiert werden. Eine kurze Übersicht und Kritik der verschiedenen Theorien bringt *Liesegang* in seiner *Kolloidchemie*, 2. Aufl., 1926.

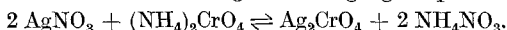
es muß auch berücksichtigt werden, daß diese Reaktionen hier in einem kolloiden Medium vor sich gehen, welches nicht bloß verzögernd wirkt, sondern vielleicht selbst die Umsetzungen beeinflusst.

Eine Theorie dieser Vorgänge hat bereits *Wilhelm Ostwald* entwickelt, wonach es durch Übersättigung der Salzlösung zu einer Niederschlagsbildung kommt. *Bechhold* geht in seiner Erklärung von den Löslichkeitsverhältnissen der Salze aus. Er hat festgestellt, daß sich Silberchromat nicht in Silbernitrat löst, wohl aber in Ammonium- (oder Kalium-) bichromat in geringer Menge, und zeigt, daß diese Tatsache bereits die Ringbildung verständlich machen würde. „Bringt man auf



Abb. 17. *Liesegangsche Ringe* auf dem Querschnitt eines Gelatineblockes. Diffusion von außen nach innen.

Gelatine, in der Ammoniumchromat oder -bichromat gelöst ist, einen Tropfen Silbernitrat, so wird sich zunächst folgender Vorgang abspielen:



Das Silberchromat wird vollkommen ausfallen, da zunächst kein Überschuß von Ammoniumchromat vorhanden ist; auch wird der Niederschlag in der Gelatine dem von außen nachdiffundierenden Silbernitrat einen bedeutenden Widerstand entgegensetzen. Das entstandene Ammoniumnitrat aber wird zunächst nach außen diffundieren und die nächste Zone leichter löslich für Silberchromat machen; nun diffundiert das Silbernitrat nach, passiert die Ammoniumnitratzone bis zu einer Zone, die so arm an Ammoniumnitrat ist, daß wieder Silberchromat ausfällt. Damit wird aber auch wieder Ammoniumnitrat frei, das nach dem Zentrum und nach außen diffundiert. Nach dem Zentrum zu bewirkt es Klärung, indem es die trüben Partien um den Hauptfällungsring klärt, nach außen bereitet es die nächste Zone vor, durch die das infolge des neuen Niederschlages langsam nachfolgende Silbernitrat ungefällt passiert. So muß sich ein Ring um den anderen schließen, bis kein Silbernitrat in genügender Menge mehr nachdiffundiert. Die Ringe müssen auch in immer weiterem Abstand folgen, da sich die Konzentration der Silberlösung nach außen ständig verringert, bzw. die Diffusionszeit von innen nach außen ständig zunimmt. Diese Vorgänge würden sich so in idealer Form in wässriger Lösung abspielen, wenn die Gelatine nur das

Gerüst für die Erhaltung der Struktur bildete. Die Gelatine hindert aber außerdem die Ausscheidung von Silberchromat.“

Wenn auch die Fällung des Silberchromats im Anschluß an die *Liesegangschen* Experimente meist zum Ausgangspunkt der Untersuchungen gemacht wurde, so sind doch auch zahlreiche andere chemische Verbindungen hinsichtlich der Möglichkeit einer rhythmischen Fällung studiert worden. Man hat die einzelnen Bedingungen der Ausfällung festgestellt, den Einfluß der Konzentration der Salze, der Dichte und des Alters der Gelatine, die Veränderungen, die durch Zusätze, Temperatureinflüsse, Belichtung usw. hervorgerufen werden können. Aus allem dem geht hervor, von wievielen sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren der Erfolg des Experimentes abhängt und wie schon kleine Variationen eines derselben zu abweichenden Ergebnissen führen müssen.

Was die Dauer solcher rhythmischen Fällungen angeht, so entwickeln sich die Ringe mit Silbernitrat nach der *Liesegangschen* Vorschrift in wenigen Minuten bis Stunden, *Popp* (1925) hat mit Magnesiumhydroxyd experimentiert und mehrere Tage dazu gebraucht, *Dunin* und *Schenjakin* (1926) beobachteten in Röhrchen ein Aufhören der Schichtungen nach 20 Tagen und einen Wiederbeginn des Vorganges nach weiteren 8 Tagen; eine Erklärung können sie aber dafür nicht geben. Es sind also jedenfalls unter Umständen beträchtliche Zeiträume erforderlich.

Manche Autoren wollen dem Medium, in dem die Umsetzungen vor sich gehen, einen wesentlichen Anteil an dem Zustandekommen der rhythmischen Fällungen beimessen und sehen in der Peptisation der Gelatine einen wichtigen Faktor (*Dhar* und *Chatterji* 1925—1927), den *Wolfgang Ostwald* aber als sekundär ansieht. Tatsächlich sind die beschriebenen Bildungen nicht nur in anderen kolloiden Medien, wie Agar (*Popp* u. a.), Kieselsäuregel (z. B. *Hatscheck* 1925), Kollodium, sondern auch in grobdispersen und molekularen Medien (Sand, Glaspulver, Wasser: *Popp* 1925) und in Gasen (zit. bei *Wolfgang Ostwald* 1925, *Copisarow* 1925) erzeugt worden.

Wolfgang Ostwald hat unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse darauf hingewiesen, daß wahrscheinlich alle typischen periodischen Niederschlagsreaktionen zu den „begrenzten Reaktionen“ im Sinne des Massenwirkungsgesetzes gehören, d. h. daß die Fällungsreaktionen „unvollständig“ sind, da sie sich selbst hemmen. Er begründet eine neue „Diffusionswellentheorie“ (1925), in welcher er dem bei der Reaktion entstehenden Elektrolyt, dem sog. „Reaktionselektrolyten“ (in unserem Falle Ammoniumnitrat) eine besonders wichtige Rolle zuschreibt. Man kann dieses schon daran erkennen, daß durch Zusatz des Reaktionselektrolyten Abstand und Dicke der Schichten stark verändert werden.

Bisher war nur von Fällungen anorganischer molekulardisperser Verbindungen die Rede, da an ihnen die Vorgänge leichter zu übersehen sind, sie lassen sich aber auch mit anorganischen Kolloiden und, was noch wichtiger ist, auch mit biologischen Kolloiden erzeugen. *Bechhold* hat dies mit Hilfe der Präcipitinreaktion nachgewiesen; er schildert diesen Versuch folgendermaßen: „Als Präcipitinogen verwendete ich Ziegen Serum, als Präcipitin Ziegen- Kaninchenserum. Vorher sei noch bemerkt, daß man bei Überschuß des Präcipitins stets einen Niederschlag erhält, daß hingegen ein Überschuß von Präcipitinogen den Niederschlag verhindert. Es wurde aus 8 Tage lang dialysierter Gelatine eine Lösung hergestellt, die 1% Gelatine in physiologischer Kochsalzlösung enthielt; von dieser wurden 1,5 ccm mit 1,5 ccm Ziegen-Kaninchenserum gemischt, im Eisschrank erstarren gelassen und mit Ziegen Serum überschichtet. Nach 24stündigem Stehen im Eisschrank war Ziegen Serum in die Gelatine eindiffundiert und es hatten sich 2 scharf getrennte trübe Ringe (Präcipitat) in der Gelatine ausgebildet.“

Reiner und *Popp* (1927) erklären den Vorgang so: „Durch die Bildung des Präcipitats an der Berührungsfläche wird hier Antigen und Antiserum verbraucht und falls man, wie üblich, das Antigen über das Antiserum schiebt, entsteht ein Konzentrationsgefälle des Antikörpers in der entgegengesetzten Richtung. Es muß

also in der Grenzschicht eine Zone vorhanden sein, in der das Konzentrationsverhältnis von Antigen und Antiserum für die Ausflockung nicht günstig ist. Durch Konvektion oder Diffusion erreicht das Antigen Stellen, in welchen das Antiserum sehr konzentriert ist und es entsteht hier wieder ein Niederschlag.“ Es ließen sich so mehrere Ringe erzeugen. Die Verfasser meinen, daß wahrscheinlich „in der niederschlagsfreien Schicht nicht die Reaktion zwischen Antigen und Antiserum, sondern die Ausflockung des gebildeten Komplexes gehemmt wird“.

Erwähnt sei hier das ringförmige Wachstum mancher Bakterienkulturen auf Nährböden („Hexenringe“). Inwieweit dieses Phänomen allerdings dem der *Liesegang'schen* Ringe vergleichbar ist, bleibt noch fraglich. *R. E. Liesegang* selber schreibt hierzu in seinem Buch¹: „Bei den Hexenringen treten, wie *M. W. Beijerinck*², *M. Munk* u. a. gezeigt haben, auf Nährböden oft ganz ausgezeichnet regelmäßige konzentrische Ringsysteme auf. Das Entgegendiffundieren der Nährstoffe in der Agargallerte ist ein wesentlicher Faktor für ihr Zustandekommen. Eine weniger ausgeprägte Periodizität des Wachstums, die aber deshalb von Interesse ist, weil sie auf der menschlichen Haut in der gleichen Form erfolgt wie bei den Agarkulturen, haben *Sh. Sw. Bhatnagar* und *Kr. K. Mathur*³ mit dem kleinsporigen Parasiten des Herpes tonsurans erhalten. Hier ließ sich in den sporenfreien Zwischenzonen auch die Abwesenheit von Eiweiß feststellen. Das Nährmittel war jeweilig auf die Kulturstreifen zu diffundiert. Und doch kann man gegen all dieses auch ein großes Bedenken geltend machen. Von *Neißer* und *Boas* sind Bakterien und Schimmelpilze gefunden worden, welche nicht in konzentrischen Ringen, sondern in Spiralen ihre Kulturen anlegen. Das Strukturbildende liegt hier in jenen Lebewesen und kann nicht durch Diffusionen im Nährboden allein erklärt werden. Aber es scheint nicht ausgeschlossen, daß letzteres doch ein Faktor ist, der zur Spiralenbildung notwendig ist.“

b) Die physikalisch-chemischen Faktoren bei der Pathogenese der konzentrischen Sklerose.

Das wesentliche Ergebnis dieser physikalisch-chemischen Vorbemerkungen für unseren Zweck ist, daß rhythmische Fällungen in kolloiden Medien bei der Diffusion nicht nur von anorganischen Stoffen, sondern auch von organischen Kolloiden vorkommen. Man wird daher erwarten können, daß es rhythmische Fällungen auch einmal in Organen und selbst im Zentralnervensystem geben kann.

Dem steht zunächst allerdings die Vorstellung entgegen, daß wir das Gehirn als eine feste Masse kennen, weil wir es meist fixiert oder doch nach dem Tode in erstarrtem Zustande vor uns sehen, während es im Leben mehr einen halbflüssigen Charakter hat, wie *Rieger* vor einiger Zeit wieder in Erinnerung brachte. *Beckhold* betont, daß das Nervengewebe rund 70 % Wasser, 20 % Lipide und weniger als 10 % Proteine enthält; nach ihm bilden die *Lipide der Markscheide* durch Vermittlung hydrophiler Kolloide „eine stabile, gallertige Emulsion“.

Wir sind ferner viel zu sehr daran gewöhnt, das Gehirn als ein Mosaik aus verschiedenartigen Zellen und Fasern zu betrachten und mit einer

¹ *Liesegang, R. E.*: Chemische Reaktionen in Gallerten. 2. Aufl., S. 72—73. 1924.

² *Beijerinck, M. W.*: Fol. mikrobiol. 1, 4 (1912).

³ *Bhatnagar u. Mathur*: Kolloid-Z. 34, 104 (1924).

gesonderten Reaktion dieser Elemente oder architektonischer Komplexe derselben zu rechnen. Wir haben zu sehr das Bild der histologischen Präparate mit ihren Einzelheiten vor Augen und es wird kaum daran gedacht, daß das Gehirn sich auch als *einheitliche* Masse von einer jenseits des mikroskopisch Erkennbaren gelegenen kolloiden Struktur verhalten kann. Daß dies überhaupt möglich ist und tatsächlich vorkommt, beweisen die vitalen Farbstoffexperimente von *Spatz*. Sie zeigen, daß Stoffe in die Gehirnmasse *als Ganzes* in ähnlicher Weise hineindiffundieren, wie in einen Gelatineblock, der überhaupt keine, unserem Auge makroskopisch oder mikroskopisch erkennbare Struktur besitzt. Einzelne Strukturbestandteile spielen beim Eindringen gar keine Rolle; die

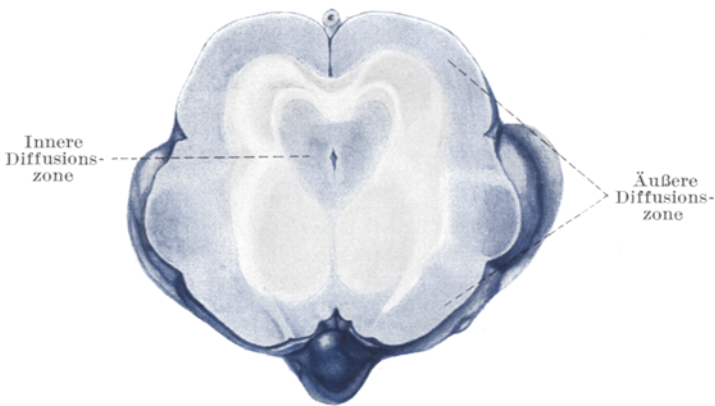


Abb. 18. Kaninchenmittelhirn mit äußerer und innerer Diffusionszone des in den Liquor injizierten Trypanblaus. Chronischer Versuch am lebenden Tier (*Spatz*). Vergr. 3–4fach.

Tiefe des Eindringens wird im Gehirn, ebenso wie in der Gelatine, wesentlich von der Dispersität des jeweils verwandten Farbstoffes bestimmt. Daß dann die Gewebelemente innerhalb der Diffusionszonen in der ihnen eigenen Art und Weise durch Speicherung des Farbstoffes oder durch Bildung entzündlicher Produkte usw. reagieren, ist zwar wichtig, aber für die Frage der Ausbreitung des Stoffes von sekundärer Bedeutung.

Abb. 18 stammt aus Experimenten von *Spatz*. Das Bild zeigt den Querschnitt durch das Mittelhirn eines Kaninchens, dem wochenlang fortgesetzt kleine Mengen Trypanblau nach dem *Plautschen* Verfahren in den Liquor injiziert worden waren. Man sieht eine Farbstoff-Diffusionszone entlang der äußeren Oberfläche (*äußere Randzone*) und eine solche entlang der inneren Oberfläche um den Aquädukt herum (*innere Randzone*). In das Gebiet zwischen den beiden Zonen ist der Farbstoff trotz der langen Dauer seiner Einwirkung nicht hineingelangt. Das liegt daran, daß das Trypanblau als halbkolloidaler Farbstoff in ein kolloides Medium zwar hineinzudiffundieren vermag, aber nur in geringe Tiefe. Im Reagensglasversuch mit Gelatine kann man dies leicht nachweisen. Nimmt man höher disperse Farbstoffe, so dringen sie entsprechend tiefer in die Hirnmasse hinein, genau so wie sie im Modellversuch tiefer in die Gelatine eindringen. — Man bemerkt, daß die äußere

Zone nicht ganz gleichmäßig gefärbt ist. Dies hängt mit der verschiedenen Speicherung zusammen; sehr zellreiche graue Massen innerhalb der Diffusionszone sind reich an speicherungsfähigen Elementen und erscheinen deswegen intensiver blau, während Faserbündel innerhalb der Zonen heller aussehen. — Der Farbstoff ist ein ausgesprochenes Nervengift und ruft mehr oder weniger schwere nervöse Störungen hervor. Das Gewebe innerhalb der Zonen reagiert auf ihn mit den Anzeichen einer leichten Entzündung.

Es ist nicht zu vergessen, daß die kolloide Masse, als die wir das Gehirn hier betrachten wollen, Gebiete mit groben Dichtigkeitsunterschieden besitzt, wie z. B. Grau und Weiß. Innerhalb der grauen und der weißen Substanz können die Diffusionen verschieden verlaufen und an den Grenzen sehen wir sie oft haltmachen. Es spricht nicht gegen diese Vorstellung, wenn diese Grenzen gelegentlich überschritten werden, da Konzentration, Löslichkeitsverhältnisse und viele andere physikalisch-chemische Einflüsse die Diffusionsmöglichkeiten leicht ändern können.

Man kann auch experimentell zeigen, daß Gewebsstrukturen auf die Bildung von *Liesegang*-schen Ringen keinen Einfluß haben, sondern daß sich diese im Gewebe ganz diffus, wie in einem homogenen Medium ausbreiten. *Ambronn* (1896), *Lakon* (1915), *Moeller* (1921) u. a. benutzten Pflanzengewebe als Medium für rhythmische Fällungen (nach *Küster*). Dieser Autor hat eine „Kombination des *Macallums*-chen Reagens mit Ammoniumsulfid“ auf die Epidermisplatte von Zwiebelschuppen wirken lassen und festgestellt, daß sich die Fällungsrhythmen über große Zellverbände hin ausdehnen. *Bathnagar* und *Sehgal* (1926) haben auf kaliumbichromatgetränkten Runkelrübenscheiben Silberchromatringe erzeugt.

Wir versuchten das Gehirn selbst als kolloides Medium zur Erzeugung von Ringen zu benutzen, indem wir auf Gehirnscheiben, die in Kaliumbichromatlösung gelegen hatten, Silbernitratropfen aufbrachten. Es gelang uns aber nicht, rhythmische Fällungen zu erzeugen, denn es bildete sich nur ein diffuser Niederschlag von Silberchromat. Was uns nicht glückte, haben, wie wir nachträglich sehen, *Schaltenbrand* und *Bailey* als Nebenbefund bei ihren Experimenten über die Pia-Gliamembran erhalten. Sie injizierten bei Katzen Silbernitrat in die Cisterne, wobei die Tiere starben. Es fand sich außer einer Imprägnation der weichen Häute ein Silberniederschlag „in verschiedenen parallel angeordneten Schichten innerhalb des nervösen Parenchyms selbst“. Das Silbernitrat war „in breiter Front“ in das Gehirn eingedrungen; in der Nähe der Gefäße reichte es zapfenförmig weiter vor, lag aber auch hier in dem Gliakammerbezirk, also innerhalb der Hirnsubstanz. Die Autoren erinnern selbst an die verwandte Erscheinung der *Liesegang*-schen Ringe. Augenscheinlich hat hier das Silbernitrat eine Silbereiweißverbindung hervorgerufen.

Einer von uns (*H.*) hat folgendes Experiment angestellt: Ein frisch seziiertes Kaninchengehirn wurde 24 Stunden lang in eine 10%ige Silbernitratlösung eingelegt. Auf frontalen Schnitten durch das Gehirn waren feine, der Oberfläche parallel liegende dunkle Zonen zu sehen, die mit helleren Streifen abwechselten. Das Bild glich sehr dem des Modellversuches, welches in Abb. 17 abgebildet ist. Diese Streifung ist wieder völlig unabhängig von der Anordnung der Zellen und Fasern. Histologisch zeigt sich in den dunklen Zonen eine Ablagerung feinsten Silberkörnchen in der Grundsubstanz, während die Zellen als helle Flecken ausgespart bleiben.

Ein sonderbares Experimentum naturae ist hier zu erwähnen, bei welchem *Liesegang*-sche Ringe sich in lebendem Gewebe gebildet hatten, und zwar in der Hornhaut infolge einer Kriegsverletzung (*Kyrieleis*); den Hinweis darauf verdanken wir dem Autor. Der Kranke besaß in der rechten Cornea neben der Mitte eine kreisrunde Trübung, welche aus mehreren konzentrischen Ringen bestand. Alle Trübungszonen sind streng konzentrisch, so daß „im ganzen ein schießscheiben- oder kokardenartiges Bild entsteht“. Vermutlich handelt es sich um eine ehemals

perforierende Verletzung der Hornhaut durch Teile einer Sprengladung. Metallteile kommen nach Ansicht des Verfassers nicht in Betracht, da keine Andeutung von Siderosis oder Verkupferung zu finden ist; es könnte sich nur um einen leichtlöslichen Körper gehandelt haben. Diese Bildung bestand bereits 13 Jahre unverändert. Der Verfasser vergleicht sie mit Recht mit den *Liesegang*schen Ringen.

Unter diesen Voraussetzungen können wir die Schichtenbildung in unseren Fällen mit den erläuterten physikalisch-chemischen Strukturen sehr wohl in Analogie setzen, wenn auch das rein chemische Geschehen dort natürlich völlig anderer Natur ist.

Marburg hat bereits 1906 zur Erklärung des Vorganges der Demyelinisation bei der multiplen Sklerose ein „*lecitholytisches Ferment*“ angenommen, durch welches das Lecithin — die färbbare Komponente des Myelins — ganz oder teilweise aus der Markscheide herausgelöst wird, die dann zugrunde geht¹. *Redlich* sagt von den Herden der multiplen Sklerose: „Es drängt sich da förmlich der Gedanke auf, als sei ein schädliches Agens aus dem Gefäß ausgeströmt und habe im Parenchym seine Wirkung entfaltet, förmlich wie ein Tintenkleck auf einem Löschpapier sich ausbreitet.“ Übersetzen wir dies in die physikalisch-chemische Ausdrucksweise, so können wir von *Diffusion* sprechen und sagen: Der myelinschädigende Stoff diffundiert aus einem Gefäß in die Gehirnmasse wie in einen Gelatineblock, ohne Rücksicht auf die Strukturverhältnisse, hinein.

Wir müssen uns daran erinnern, daß Spuren eines Fermentes ausreichen, um bedeutende Umsätze zu bewirken, wenn nur genügend Zeit vorhanden ist.

Vergleichen wir jetzt das Markscheidenbild (Abb. 3) mit den *Liesegang*schen Ringen der Abb. 16, so sehen wir eine auffallende Übereinstimmung in der Anordnung der abwechselnden Markzonen und Entmarkungsstreifen mit den Silberchromatringen und den hellen Zwischenräumen. Wollen wir aber den Vergleich durchführen, so müssen wir zunächst die paradox erscheinende Tatsache hinnehmen, daß man die Entmarkungsstreifen nicht mit den Niederschlagsringen des Experimentes, sondern nur mit den Zwischenräumen in Analogie setzen kann, und daß demnach *die Markzonen den Silberchromatringen entsprechen*. Wie die Silberchromatringe fast stets gleichmäßig schmal bleiben, so trifft dies auch annähernd für die markhaltigen Zonen zu, und wie die Zwischenräume allmählich sich vom Zentrum nach der Peripherie hin verbreitern, so wird auch der Abstand zwischen den Markzonen immer größer, je weiter sie vom Mittelpunkt abliegen. Erinnern wir uns der von *Köhler* und *Küster* beschriebenen „Anastomosenbildungen“, so sehen wir das gleiche auch an den markhaltigen Zonen. Bemerkenswert ist auch beim

¹ Diese Vorstellung scheint jetzt durch die Untersuchungen *Brickners* (1931/32) u. a. eine Bestätigung zu finden: Es gelang ihm mit verschiedenen Methoden, die Anwesenheit einer abnormen Lipase im Blut von Multiplesklerosekranken nachzuweisen; allerdings genügt dieser Nachweis noch nicht zu einer individuellen Diagnostik.

Vorliegen mehrerer konzentrischer Herde, wie beim Falle *Baló*, daß zwischen den Herden ein breiteres Markgebiet erhalten bleibt, vergleichbar den „Verarmungszonen“ zwischen den Ringsystemen. Eine sehr wichtige Analogie besteht endlich in der verschiedenen Beschaffenheit der Ränder der Markzonen. Genau wie bei den *Liesegang*schen Ringen im Experiment ist hier eine „Polarität“ (*Köhler*) vorhanden: Der innere, dem Zentrum zugekehrte Rand der Markzone ist unscharf, der äußere scharf abgesetzt (bei den Entmarkungstreifen ist es natürlich umgekehrt).

Dies sind freilich rein morphologische Analogien, welche noch nichts über die Entstehung dieser Gebilde aussagen. Wir wissen aber aus der histologischen Untersuchung, daß die inneren Entmarkungstreifen die ältesten, die periphersten die jüngsten sind. Dies beweist aber, daß ihre Entwicklung wie bei den *Liesegang*schen Ringen gleichmäßig von innen nach außen vor sich geht. Diese Analogie ist nicht mehr bloß eine morphologische, sondern eine genetische. Alles dies führt zu der Annahme, daß beim Zustandekommen der großen Herde der konzentrischen Sklerose, ebenso wie bei den *Liesegang*schen Ringen, eine Diffusion in der Richtung vom Mittelpunkt zur Peripherie hin erfolgt ¹.

Da im Zentrum der Herde stets ein Gefäß zu finden ist, können wir annehmen, daß der myelinschädigende Stoff die Blut-Hirnschranke ² an dieser Stelle des Gefäßes durchbrochen hat. Bei der weiteren Deutung müssen wir im Auge behalten, daß wir die Markzonen mit den Silberchromatringen und die Entmarkungstreifen mit den Räumen zwischen den Ringen vergleichen müssen. Dann können wir uns den Vorgang hypothetisch folgendermaßen vorstellen:

Die Diffusion braucht eine geraume Zeit, sie erfolgt also langsam. Die schädliche Substanz kann in unmittelbarer Umgebung des Gefäßes zunächst ihre Wirkung entfalten und eine Entmarkung herbeiführen. Inzwischen entwickeln sich in der umliegenden Zone Abwehrkräfte. Wenn dieses Gebiet bei der weiteren Diffusion der Noxe erreicht wird, kommt es zu irgendeiner Reaktion zwischen der Schädlichkeit und diesen Abwehrkräften und damit zu einem Aufhören der Markauflösung. Man kann dies mit einer Toxin-Antitoxinbindung vergleichen, *Baló* sprach schon von einer „lokalen Gewebsimmunität“; oder, wenn man das anorganische Experiment heranziehen will, so erfolgt hier gewissermaßen ein Niederschlag, der freilich kein Substrat hinterläßt. Diese Bindung

¹ Wäre es umgekehrt, so müßten die Markzonen an der Peripherie enger zusammenliegen als in der Mitte des Herdes, entsprechend dem in Abb. 17 wiedergegebenen Experiment, wo die Diffusion von außen nach innen erfolgt. Der myelinschädigende Stoff kann also auch nicht von außen her in die Hirnmasse eingedrungen sein, was ja an sich durchaus möglich wäre.

² Für *Spatz* ist die Blut-Gehirnschranke, die von der Blut-Liquorschranke scharf abgetrennt wird, gleichbedeutend mit dem Endothel der Capillaren des Gehirns. Vgl. *Spatz*: Zbl. Neur. **64**, 241 (1932).

führt aber nicht zu einer „vollständigen“ Reaktion, denn dann würde der Vorgang damit sein Ende finden, die Beeinflussung der Schädlichkeit muß vielmehr — ebenso wie der Niederschlag des Silberchromats, eine „unvollständige“ Reaktion sein. Wir können uns vorstellen, daß bei dieser Bindung die Antikörper der nächsten Umgebung herangezogen werden, wie im Experiment auch angenommen wurde, daß das Chromat in der Gelatine zu dem Ort der chemischen Reaktion von allen Seiten hindiffundiert. Dadurch entsteht dann hinter der erhaltenen Markzone eine Verarmung an Antikörpern. Wenn beim weiteren Vorgang der Diffusion die Noxe hierhergelangt, kann sie wieder ihre markscheiden-auflösende Tätigkeit entfalten. Hier würde also wieder ein Entmarkungsstreifen entstehen usf. Mit der zunehmenden Erschöpfung der Noxe durch die wiederholten Bindungen und die immer mehr Zeit in Anspruch nehmende Diffusion werden die Streifen — wie die Zwischenräume der *Liesegang*schen Ringe — immer breiter. Zu dieser Vorstellung paßt auch gut die „Polarität“, die sich in dem allmählichen Anwachsen der Markzonen an ihrem inneren, der scharfen Begrenzung an ihrem peripheren Rande kundtut. Sie kommt dadurch zustande, daß die Bindung allmählich geschieht; wenn sie aber vollzogen ist, setzt die Entmarkung bei der weiteren Diffusion wieder scharf ein.

Eines muß man dabei aber stets berücksichtigen: Die Demyelinisation ist nur die Folge eines fermentativen Einflusses auf die Lipide der Markscheide; das schädigende Agens wird *dabei* nicht verbraucht, sondern wirkt vielleicht lediglich durch seine Anwesenheit wie ein Katalysator bei der Einleitung einer chemischen Reaktion. Für diese Betrachtung ist die Entmarkung gewissermaßen eine Nebenerscheinung des Diffusionsvorganges, wenn die Demyelinisation auch natürlich für die Beurteilung des Krankheitsprozesses das wesentliche Moment ist. Da es nicht leicht ist, sich in diese Vorstellungsweise hineinzudenken, möge es erlaubt sein, ein erdachtes Beispiel heranzuziehen: Würde das Silbernitrat neben seiner Eigenschaft, mit einem Chromatsalz chemisch zu reagieren, die Fähigkeit besitzen, als auflösendes Ferment auf Gelatine zu wirken, so würde die Gelatine in den Zwischenräumen aufgelöst werden, in den dünnen Zonen des Silberchromatniederschlags aber erhalten bleiben, ohne daß das Silbernitrat dadurch in seiner Diffusion aufgehalten oder an Menge vermindert würde¹.

Wir sind uns des Hypothetischen dieser Darstellung durchaus bewußt. Sie soll nur die Möglichkeit einer Vorstellung der komplizierten Vorgänge vermitteln. Der Versuch einer Erklärung eines biologischen Vorganges, von dem nicht einmal die Ursache feststeht, muß natürlich von vornherein mit den größten Schwierigkeiten rechnen. Wir kennen weder die Noxe, noch die Konstitution des Myelins, noch weniger die kolloid-

¹ Derartige kommt bei der Bildung *Liesegang*scher Ringe mit anderen Salzen tatsächlich vor. Vgl. *Liesegang*s Kolloidchemie, 2. Aufl., S. 149, 1926.

chemischen Bedingungen, unter denen die Diffusion vor sich geht, und wissen nichts Näheres von den chemischen Umsetzungen, die hier eintreten mögen. (Es geht uns damit aber nicht besser als etwa mit der Erklärung der Wassermannschen Reaktion; die Vorstellung, die man sich davon macht, ist ja auch nur ein hypothetisches Schema für noch unbekannte Vorgänge). Wie im einzelnen auch die Herdbildung vor sich gehen mag, auf *jeden Fall erscheint uns die Annahme einer Diffusion rhythmischen Charakters als die einzige, gut gestützte Erklärung*¹.

Über die Zeit, welche die Diffusion benötigt, um diese Herde zu erzeugen, können wir aus dem histologischen Präparat nichts entnehmen, ja wir können nicht einmal sagen, ob die Diffusion durch den Tod des Patienten unterbrochen ist oder ob sie schon ihr normales Ende erreicht hat. Bei sehr chronischen Fällen würde man letzteres an der völligen Vernarbung aller Entmarkungstreifen erkennen können. Material zur Entscheidung dieser Frage stand uns nicht zur Verfügung.

II. Zur Pathogenese anderer Entmarkungsprozesse.

Die Bildung der *Liesegang*schen Ringe ist ein Sonderfall der Diffusion, welcher von einer ganz bestimmten Einstellung der Lösungen und des Mediums aufeinander abhängt; das häufigere Geschehen ist die gleichmäßige Diffusion. Im Falle *Baló*s haben wir nur ringförmige Entmarkungen, bei unserem Falle *Krach* sind außerdem auch einige einfache Herde vom Charakter der multiplen Sklerose vorhanden. Ist es erlaubt, die Entstehung der konzentrischen Sklerose mit dem Zustandekommen der *Liesegang*schen Ringe in Analogie zu bringen, so muß es auch gestattet sein, die einfachen Entmarkungsherde auf Diffusionsvorgänge zurückzuführen. Diese Herde nehmen auch ihren Ausgang von einem Blutgefäß und breiten sich ebenfalls in gleicher Weise ohne Rücksicht auf die Struktur aus. Bei unserem zweiten Fall (*Struwe*) sind neben den konzentrischen Herden auch solche vorhanden, die ihrer Ausbreitung nach der diffusen Sklerose gleichen. Es liegt also der Gedanke nahe, daß auch beim Zustandekommen der diffusen Sklerose Diffusionen eine Rolle spielen. Wie wir noch sehen werden, gibt es zahlreiche Fälle, welche die Merkmale der diffusen mit solchen der multiplen Sklerose vereinigen, so daß im Einzelfall eine Differentialdiagnose nicht möglich ist. Überhaupt gibt es alle denkbaren Kombinationen zwischen diffuser, multipler und konzentrischer Sklerose.

Im folgenden sei über klinisch und anatomisch einwandfreie Fälle von multipler Sklerose berichtet, welche neben den vielen einfachen Herden auch konzentrisch geschichtete besitzen.

Bei der *multiplen Sklerose* kann man in der Hirnsubstanz zerstreut liegende Herde und solche in der Nachbarschaft der Ventrikel unter-

¹ Man könnte höchstens noch an ein ringförmiges Wachstum eines hypothetischen Erregers denken. (Vgl. S. 676.) Aber dann würden sich viele Einzelheiten der Ringbildung nicht so gut verstehen lassen, wie bei der Annahme der Diffusion eines gelösten Stoffes.

scheiden. Bei den ersteren findet man stets im Innern ein Blutgefäß, und es ist sehr wahrscheinlich, daß die Noxe hier vom Blut ausgeht; bei den Ventrikelherden kommt eine Ausbreitung vom inneren Liquor her in Betracht. Bei beiden Arten von Herden sind konzentrische Bildungen beobachtet worden.

Steiner beschreibt einen 27jährigen Mann, welcher nie krank gewesen



Abb. 19. Fall von *Henneberg* (multiple Sklerose). Mehrere Ventrikelherde am Unterhorn. Der obere mit einer Markzone in der Mitte, der untere mit konzentrischer Schichtung an seinem Rande. Markscheidenpräparat nach *Weigert*. Vergr. 2fach.

war; er bekam 3 Jahre vor seinem Tode eine Facialislähmung, später fanden sich: temporale Abblässung der Papillen beiderseits, Nystagmus, skandierende und bulbäre Sprache, aufgehobene Bauchdeckenreflexe, Intentionstremor, Ataxie, spastische Erscheinungen, Blasenstörung, Zwangslachen, Euphorie, Demenz. Außer zahlreichen Rückenmark- und Hirnherden der gewöhnlichen Art waren auch konzentrisch geschichtete Herde („Wellenherde“) vorhanden; sie enthalten 3—4 Entmarkungsstreifen und markhaltige Zonen. Zwei solche Herde sind in *Steiners* Monographie (Seite 116, Abb. 33 und 34) reproduziert. Dank

überlassener Bilder konnten wir uns auch noch persönlich von dem unzweifelhaften Vorhandensein einer multiplen Sklerose überzeugen.

Ferner ist hier eine nicht veröffentlichte Beobachtung von *Henneberg* zu erwähnen, für deren Überlassung wir ihm zu Dank verpflichtet sind. Es handelt sich um eine Frau im Alter von 20—30 Jahren, die unter dem Bilde einer subakut verlaufenden multiplen Sklerose erkrankt war. Die Abb. 19 zeigt 2 Herde, die dem Seitenventrikel und dem Unterhorn



Abb. 20. Fall von *Hallervorden* (multiple Sklerose). Eigenartig geschichteter Herd in der Nähe der intakten Wand des Seitenventrikels. Marscheidenpräparat nach *Weigert*. Vergr. 5—8fach.

anliegen. Der obere Herd ist in der Mitte durch eine feine Markzone unterbrochen, der untere Herd weist in seiner Rinde in einzelnen Markstrahlen unregelmäßige Schichtenbildungen auf.

Bei einer typischen multiplen Sklerose eigener Beobachtung (*H.*) mit sehr viel Herden fand sich ein eigenartig geschichteter Herd neben der Ventrikelwand, welcher aber von ihr durch einen intakten Markstreifen getrennt ist (Abb. 20).

Ein zwar nicht so prägnantes, aber doch deutliches Bild einer konzentrischen Herdbildung beobachtete der eine von uns (*H.*) bei einer multiplen Sklerose, welche ungemein zahlreiche typische Herde im ganzen Zentralnervensystem besaß. Dieser Herd — übrigens der einzige seiner Art — ist im Innern völlig markleer; an der Peripherie hat

er eine schmale, gleichmäßig gebildete Markschattenzone (Abb. 21). Um diesen Herd herum liegt in der normal gefärbten Marksubstanz ein feiner Entmarkungsring, welcher ihn in gleichmäßigem Abstände umgibt, Mark und Rinde ohne Rücksicht auf die Struktur durchschneidend.

Diese Herde ¹ sehen freilich recht verschieden aus und gleichen durchaus nicht immer den relativ regelmäßigen Bildern bei *Baló* und in unserem Falle *Krach*. Wir vermissen hier auch das Merkmal der „Polarität“;



Abb. 21. Fall von *Hallervorden* (multiple Sklerose). Feiner, um einen typischen Herd konzentrisch gelagerter Entmarkungsstreifen. Markscheidenpräparat nach *Weigert*. Vergr. 7fach.

das Gemeinsame ist aber doch die Schichtung durch Erhaltenbleiben dazwischenliegender Markzonen.

Endlich gibt es Fälle, bei denen mehr oder weniger deutlich Schichtenbildungen innerhalb von sehr großen Herden vorliegen, in Herden von solcher Ausdehnung, daß man im Zweifel sein kann, ob man sie nicht der sog. **diffusen Sklerose** zurechnen soll. Abb. 22 stammt von einem Fall von *Loewenberg*. Mit Erlaubnis des Autors bringen wir hier das Bild, ohne der ausführlichen Publikation der Beobachtung vorgreifen zu

¹ Übrigens hat auch *Wohlwill* geschichtete Herde bei multipler Sklerose erwähnt.



Abb. 22. Fall von *Loewenberg*. *Horizontalschnitt* durch die erkrankte Hemisphäre. Markscheidenfärbung. Ein großer Entmarkungsherd im Gebiet der Stammganglien, ein zweiter um das Hinterhorn; in beiden vielfache, zum Teil konzentrisch gelagerte Markzonen. Vergr. 1,04 fach.

wollen. Es handelt sich hier anscheinend um 2 große Entmarkungsherde in der *einen* Hemisphäre, von denen einer die vorderen Teile der Stammganglien und der Inselrinde befallen hat, während sich der andere um das Hinterhorn herumlagert. In beiden Herden sieht man besonders am Rande wellenförmige Markzonen eingestreut, die zum Teil konzentrisch angeordnet sind.

In einem Falle von *Ostertag*, der anderweitig publiziert werden soll, fanden sich sowohl um den Ventrikel als im Innern der Hirnmasse Herde, die zum Teil eine rhythmische Schichtung aufwiesen.

Solche Andeutungen von Schichtenbildung innerhalb eines großen Herdes beschreibt *Benoit* in einem Falle, den er der diffusen Sklerose zurechnet. Das gleiche gilt von einer Beobachtung *Caspers*.

Die bisher erwähnten Fälle sind freilich keine reinen Fälle von diffuser Sklerose. Es haben sich in letzter Zeit die Beobachtungen gemehrt, bei denen im Großhirn das Bild der diffusen Sklerose, im Hirnstamm und Rückenmark aber das Bild der gewöhnlichen multiplen Sklerose nebeneinander vorlag. Solche Fälle sind z. B. von *Gans*, *Kufs*, *Schaltenbrand*, *Gozzano* und *Vizzioli* (Lit.), *Bielschowsky* und *Maas* beschrieben worden.

So schließt sich der Kreis der engen morphologischen Zusammengehörigkeit dieser 3 Krankheitsformen. Auch die histologische Struktur der einzelnen Herde bei der multiplen, diffusen und konzentrischen Sklerose ist die gleiche, Unterschiede sind lediglich durch die Dauer und die Intensität des Prozesses bedingt. Es ist ja bekannt, daß der Ausdruck „Sklerose“ eigentlich nur eine spätere Phase des Prozesses bezeichnet. Die frische Phase ist durch das Bild einer Encephalitis charakterisiert. Deshalb ist auch die multiple Sklerose „Encephalitis periaxialis scleroticans“ (*Marburg*), die diffuse „Encephalitis periaxialis diffusa“ (*Schilder*) und die konzentrische „Encephalitis periaxialis concentrica“ (*Baló*) genannt worden. Im frischen Stadium überwiegt die Entzündung (Infiltrate von Lymphocyten und Plasmazellen) und der Abbau (frische Gliawucherung, Bildung von Körnchenzellen); in den späteren Stadien überwiegt die Sklerose (Gliafaserbildung evtl. mesenchymale Netze). Bei allen 3 Formen sind die Achsenzyylinder besser erhalten als die Markscheiden, bei längerer Dauer des Prozesses oder bei besonderer Intensität der Noxe können sie aber schließlich auch zugrunde gehen. Weder der verschiedene Grad der Entmarkung der Herde, noch ihre „Areolierung“, noch ihre Form und Größe ist im einzelnen für die Zugehörigkeit zu der einen oder anderen der 3 Krankheiten bestimmend; es kommt alles nebeneinander vor, ebenso wie bei allen auch einzelne hypermyelinisierte Flecke beobachtet werden können.

Trotz dieser morphologischen Übereinstimmung ist ein Schluß auf eine etwa vorhandene gleiche Ätiologie nicht erlaubt. *Die Art der Entmarkung zeigt nur die formale Pathogenese an: die Diffusion eines myelin-schädigenden Stoffes. Diese Betrachtung sagt nichts darüber aus, ob diese*

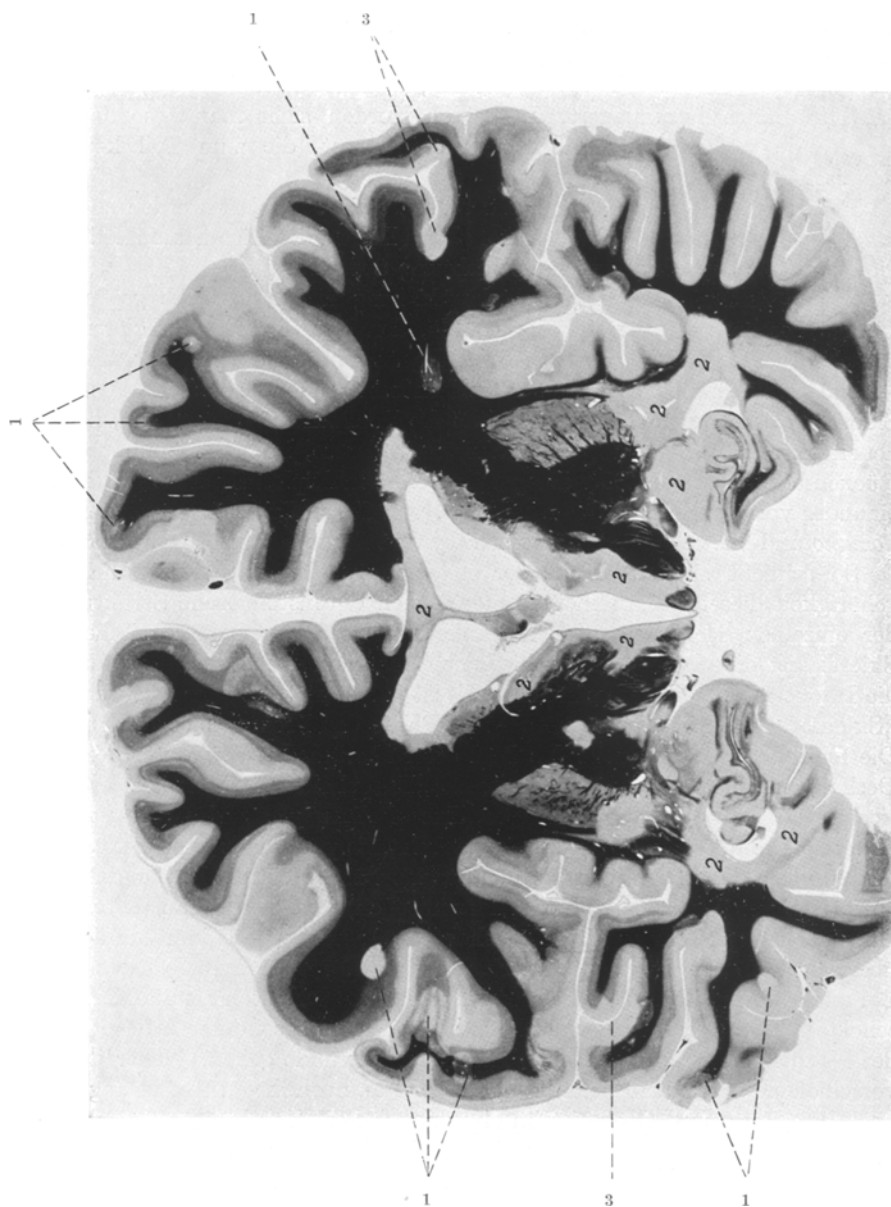


Abb. 23. Fall Bu. (Münchener Klinik). Multiple Sklerose. Frontalschnitt durch die Mitte beider Hemisphären. Markscheidenfärbung nach Weigert. 1 = zerstreute Herde in der Hirnmasse von Gefäßen ausgehend; 2 = Herde an der inneren Oberfläche (periventrikulär); 3 = Herde an der äußeren Oberfläche. Natürliche Größe.

Noxe aus dem Stoffwechsel stammt oder von einem Erreger produziert wird. Die morphologischen Unterschiede der genannten 3 Krankheiten bestehen in erster Linie in der verschiedenen Ausbreitung der Herde, die unter

anderem abhängig erscheint von dem Eindringen der Noxe auf dem Blut- oder Liquorwege. Wir sahen aber schon, daß offenbar beide Wege nebeneinander beschritten werden, wenn auch jeweils meist der eine vor dem anderen den Vorrang hat.

Wir wollen jetzt sehen, wie sich diese Vorstellungen bei der gewöhnlichen **multiplen Sklerose** bewähren ¹.

Abb. 23 stammt von einem 19jährigen Patienten der Psychiatrischen und Nervenlinik in München (Fall Bu.) mit relativ rasch verlaufener schwerer multipler Sklerose. Wir können, wie gewöhnlich, verschiedene Arten von Herden unterscheiden: 1. *Zerstreute Herde in der Hirnmasse*. 2. *Herde an der inneren Oberfläche*. 3. *Herde an der äußeren Oberfläche*.

ad 1. Die zerstreuten Herde *im Innern* der Hirnmasse (1 in Abb. 23) gehen *von Blutgefäßen* aus. Dies wurde früher oft bestritten, und es ist viel Arbeit auf diesen Nachweis verwandt worden. Daß überhaupt darüber diskutiert werden konnte, liegt unseres Erachtens daran, daß sich die Herde in ihrer Ausdehnung nicht an den Verlauf der Gefäße halten und auch keineswegs dem Versorgungsgebiet der Gefäßzweige entsprechen, von denen sie ausgehen. *Wir müssen uns vielmehr vorstellen, daß an einer beliebigen Stelle eines Gefäßes die Blut-Gehirn-Schranke ², die wir in der Wand der Hirngefäße zu suchen haben, durchbrochen wird; die austretende Noxe diffundiert dann von dieser einen Stelle aus mehr oder weniger gleichmäßig in die Hirnsubstanz hinein.* Ein Teil dieser Herde liegt ganz in der weißen, ein Teil ganz in der grauen Substanz; ein größerer Teil hat sowohl einen Anteil in der grauen als einen Anteil in der weißen Substanz ³. Viele Herde, die unsere Abb. 23 zeigt, haben ihr Zentrum an der Rinden-Markgrenze. Die Entmarkung hat sich dann ohne jegliche Rücksicht auf die Verschiedenheit der Strukturen oft so gleichmäßig ausgebreitet, daß Herde von nahezu *kreisrunder Form* entstanden sind. Hier haben wir tatsächlich das Bild von der „Ausbreitung eines Tintenkleckses auf Löschpapier“ (*Redlich*) vor uns. Oft auch ist die Form der Herde nicht sphärisch, sondern mehr unregelmäßig, einmal mehr in die weiße, das andere Mal mehr in die graue Substanz hineinragend.

Immer aber geschieht die Ausbreitung ohne jegliche Rücksicht auf die Grenzen strukturell und funktionell gesonderter Gebiete, und auch

¹ Vgl. *Hallervorden*: Zur Pathogenese der multiplen Sklerose. Münch. med. Wschr. 1932, 602.

² Vgl. S. 680.

³ Bekanntlich zeigen solche Herde in ihren Anteilen in Rinde und Mark recht differente histologische Eigentümlichkeiten, die man mit örtlichen Verschiedenheiten der Gewebsreaktion in Zusammenhang bringen kann (*Spielmeyer*). Immer trifft die Schädlichkeit aber in erster Linie die Markscheiden. So wie in der weißen Substanz die Achsenzylinder relativ gut erhalten bleiben, so werden in der grauen die Nervenzellen mehr oder weniger verschont. Es ist, als wäre die Farbe eines Gemäldes ausgewischt, während die Zeichnung erhalten bleibt.

völlig unabhängig vom Verlauf und den Versorgungsgebieten der Gefäße. Hier ist bestimmt keine Rede von einer „Pathoklise“. Man kann eben nur annehmen, daß eine Diffusion erfolgt ist, und zwar genau so, wie sie in einem Medium von gleichmäßiger kolloider Struktur vor sich gehen würde.

ad 2. Herde an der inneren Oberfläche, *periventrikuläre Herde*, sind bei der multiplen Sklerose bekanntlich obligat; besonders häufig ist die obere und seitliche Ecke der Seitenventrikel befallen („Wetterwinkel“ *Steiners*). In unserem Falle Bu. (2 in Abb. 23) umsäumt ein großer Herd als „totaler subependymaler Entmarkungsmantel“ (*Steiner*) den III., sowie den I. und II. Ventrikel vollkommen. Die Grenzen dieses Herdes in der Hirnsubstanz verlaufen ganz unregelmäßig mit Zacken und Einbuchtungen, sowohl Teile der weißen als der grauen Substanz ergreifend, ohne jegliche Rücksicht auf besondere Faserbündel oder besondere Zentren. Der Nucleus caudatus und der Balken gehen fast ganz im Herd auf, vom Thalamus und Hypothalamus werden wahllos Teile herausgeschnitten und die Gebiete an der inneren Begrenzung der Seitenventrikel, das Septum pellucidum und der Fornix sind wieder größtenteils entmarkt. Ferner gibt es beiderseits periventrikuläre Herde um das Unterhorn herum (Abb. 23), die tief in die Markstrahlen und auch in das Grau der benachbarten Windungen sowie in anliegende Teile des Linsenkerns eingreifen. Auch hier werden also wahllos die verschiedensten topographisch beieinanderliegenden Teile ergriffen. Daß bei diesen Herden die Noxe wirklich vom Ventrikel, d. h. durch Diffusion vom inneren Liquor aus, ihren Ausgang genommen hat, scheint uns hier außer Frage zu stehen. Die Form dieser Mantelherde läßt sich nämlich durch die Annahme einer Konfluenz mehrerer vasaler Herde im subependymalen Lager nicht erklären. Andererseits läßt sich histologisch nachweisen, daß die ältesten Anteile des Herdes unmittelbar am Ventrikel liegen, während am Rande die Veränderungen frischeren Charakter aufweisen. Auf unserer Abb. 23 erkennt man auch an einzelnen Stellen, so am Seitenventrikelwinkel rechts, daß am Rande der Herde eine schmälere Zone den Charakter der Markschatthenherde (also der nur teilweisen Entmarkung) aufweist. — Im Rautenhirn breitet sich bei unserem Fall Bu. ein großer Herd rings um den IV. Ventrikel herum aus (Abb. 24). Dieser Herd umfaßt alles, was eben in der Nachbarschaft des IV. Ventrikels liegt: Im Inneren die Uvula, an der oberen Begrenzung die Bindearme und willkürlich herausgeschnittene Teile des Nucleus dentatus und der anderen Kleinhirnkerne sowie am Boden die verschiedensten hier liegenden Kerne und Bahnen. Wiederum drängt sich einem das Bild *Redlichs* von der Ausbreitung eines Tintenklecks auf Löschpapier auf; wir sehen keine andere Möglichkeit der Erklärung als die, daß die markscheidenauflösende Schädlichkeit vom inneren Liquor aus nach allen Richtungen hin in die Wand des Rautenhirns hineindiffundiert ist.

Auf Serienschnitten kann man nachweisen, daß manche Herde, die auf einem Schnitt isoliert erscheinen, in Wirklichkeit mit einem großen periventrikulären Herd in einem kontinuierlichen Zusammenhang stehen (*Gans* u. a.).

ad 3. Die Herde an der *äußeren Oberfläche* (3 in Abb. 23) nagen den Markfaserbestand der Rinde von außen her an und reichen bogenförmig oft bis in die Markstrahlen hinein. Hierher gehören die „Meningealachsenherde“ *Steiners*, die von einem in einer Furche gelegenen Zentrum

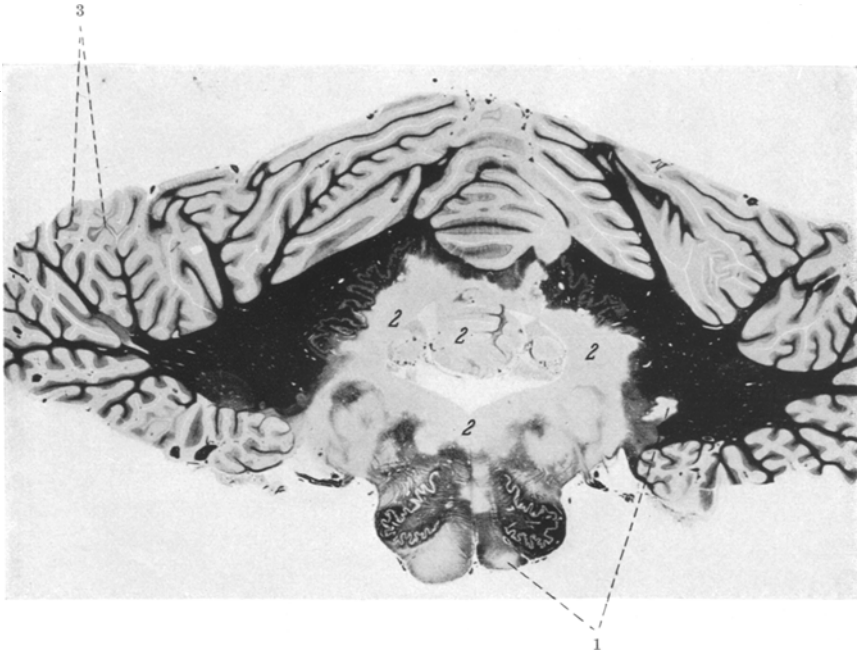


Abb. 24. Fall Bu. (Münchener Klinik). Multiple Sklerose. Querschnitt durch das Rautenhirn mit großem periventrikulärem Herd (2). Bezeichnungen wie bei Abb. 23. Vergr. 1,3fach.

ausgehen und aus zwei benachbarten Windungen kreisförmige Stücke herauschneiden. Dieses Bild kehrt auch in der Rinde des Kleinhirns wieder, wo sich die Herde oft über mehrere benachbarte Lappchen erstrecken (Abb. 24). Auch diese Herde sind unseres Erachtens ein markanter Beleg für die Diffusionshypothese. Es muß aber hier offen bleiben, ob die diffundierende Noxe vom äußeren Liquor ausgeht oder von einem randständigen, corticalen oder pialen Gefäß.

Bei allen diesen 3 Arten von Herden ist die Begrenzung teils ganz scharf, teils aber sieht man auch einen allmählichen Übergang des Herdes in das gesunde Gewebe; mitunter ist eine Zone von Art eines Markschattenherdes am Rande eingeschaltet. Andererseits gibt es Herde, die im ganzen den Charakter der Markschattenherde darbieten, also

offenbar den Prozeß im Beginn zeigen (Abb. 24¹). Die Größe der Herde dürfte abhängen von der örtlichen Quantität der Noxe und vielleicht auch von einer Gegenreaktion des Gewebes. Man findet häufiger, als dies in der Literatur zum Ausdruck kommt, ausgedehntere, leichte diffuse Markschädigungen, wenn auch nicht immer so ausgesprochen, wie sie *Bielschowsky* und *Maas* in ihrem Übergangsfall von multipler zu diffuser Sklerose schildern. Bei der Erklärung der konzentrischen Herde mußten wir annehmen, daß die Noxe nicht nur dorthin gelangt ist, wo wir eine Entmarkung sehen, sondern daß sie auch die dazwischenliegenden Markzonen passiert hat. Wir werden uns also auch hier vorstellen, daß die *Schädlichkeit weiter vordringt, als die Grenzen des großen Entmarkungsherdes anzeigen. Tatsächlich findet man auch nicht selten im Gliapräparat die Gliose in weiterer Ausdehnung als der Entmarkung entspricht*; *Bodechtel* und *Guttmann* haben auf diese Tatsache namentlich bei der diffusen Sklerose hingewiesen, sie trifft aber auch oft für die multiple Sklerose zu.

Zusammenfassung. Alle Tatsachen der Ausbreitung der Herde bei der gewöhnlichen multiplen Sklerose lassen sich durch die Annahme der Diffusion eines markscheidenauflösenden Stoffes erklären.

Wie schon bemerkt wurde, kann man auch bei der Ausbreitung der Herde bei der *diffusen Sklerose* an Diffusion denken. *Schilder* hat gemeint, daß die Schädlichkeit von dem Blutwege ausgehe und die großen Herde durch Konfluenz kleinerer vasaler Herde zustande kommen. Die andere Möglichkeit, der wir den Vorzug geben, ist, daß vom inneren Liquor her ein myelinschädigender Stoff eindringt. Man braucht sich nur vorzustellen, daß die großen periventrikulären Herde der multiplen Sklerose (vgl. die Abb. 23) sich noch weiter ausdehnen, so daß sie das ganze Hemisphärenmark ergreifen und auch in die Markstrahlen vordringen, bis sie an den U-Fasern einen gewissen Widerstand finden², dann haben wir das Bild der diffusen Sklerose. Der Hinweis, daß am Ependym nichts gefunden wird, besagt gegen diese Vorstellung unseres Erachtens gar nichts, denn wir wissen ja, daß die Noxe, welche nahezu spezifisch nur die Markscheiden auflöst, sogar die Ganglienzellen verschont. Auch die meist vorhandene Symmetrie spricht eher für eine solche Annahme, denn auch bei der multiplen Sklerose können die Ventrikelherde, wie unser Bild zeigt, durchaus symmetrisch angeordnet sein. Auch die

¹ Öfters sind am Rande von Herden die Lücken, von denen schon die Rede war, gehäuft, so daß man von einer „peripheren circumfokalen Areolierung“ (*Steiner*) sprechen kann. Man darf da wohl an eine Stauung der Gewebsflüssigkeit (*Borst*) um die Herde denken, ähnlich wie bei der „Lückenzone“ von gefäßbedingten Nekroseherden.

² Daß eine Schädlichkeit, die vom Innern des Gehirns gegen die Rinde vordringt, an der Grenze zur grauen Substanz oder an den *Fibrae arcuatae* einem gewissen Widerstand begegnet, wissen wir auch von ganz anderen Prozessen her, z. B. von der Ausbreitung des Blutes bei Massenblutungen.

großen Herde, die im Kleinhirn bei der diffusen Sklerose vorkommen, lassen sich durch Zunahme der periventrikulären Herde der multiplen Sklerose (Abb. 24) verstehen. Sehr oft finden sich bei der diffusen Sklerose neben den großen Herden doch wenigstens vereinzelt einfache Herde von vasalem Ursprung. Man kann wohl so sagen: Während bei der multiplen Sklerose die zerstreuten von den Gefäßen ausgehenden Herde im Vordergrund stehen und die periventrikulären zwar regelmäßig vorhanden sind, aber doch im ganzen mehr zurücktreten, so ist es bei der diffusen Sklerose umgekehrt, hier beherrschen besonders hochgradig ausgedehnte Ventrikelherde das Bild. Diese letzteren Herde sind aber durch Diffusion vom inneren Liquor her zu erklären¹.

Nun gibt es freilich bei manchen Fällen Besonderheiten, die sich so nicht ohne weiteres verstehen lassen, nämlich die völlige Entmarkung bestimmter Fasersysteme (Pyramidenbahn, Commissura anterior usw.), wie dies z. B. bei einem Falle von *Gagel* hervortritt. Es kann daran gedacht werden, daß die Diffusion sich unter Umständen doch auch einmal innerhalb der Grenzen eines bestimmten Faserbündels ausbreitet.

Bisher waren nur diejenigen Fälle von diffuser Sklerose gemeint, welche in der histologischen Struktur der Herde vollkommen denen der multiplen Sklerose gleichen, bei denen also auch insbesondere entzündliche Veränderungen vorhanden sind. Nun gibt es aber bekanntlich eine Gruppe, die man wohl abtrennen muß, und die gewöhnlich als „*degenerative Form*“ der diffusen Sklerose bezeichnet wird. Klinisch spielt Erblichkeit oder doch wenigstens Familiarität eine gewisse Rolle, anatomisch treten die entzündlichen Erscheinungen zurück, dagegen finden sich in den entmarkten Partien massenhaft abnorme Abbauprodukte (*Krabbe*, *Scholz*, *Bielschowsky* und *Henneberg*, *Ferraro*, *Symonds*²). Diese sind offenbar als Anzeichen eines gestörten Lipoidstoffwechsels anzusehen; sie sind in Gliazellen des zugrunde gehenden Markes angehäuft, färben sich mit Hämatoxylin schwarz oder grau an, im Herxheimerpräparat nur blaß-rötlich, erscheinen aber an den Gefäßen meist in der Fettstufe. *Scholz* sah in diesen „Prälipoiden“ einen wesentlichen Ausdruck der Krankheit und schloß daraus auf eine angeborene primäre Insuffizienz der Glia. *Bielschowsky* und *Henneberg* haben sich seiner Erklärung angeschlossen und brachten dies auch in der Namengebung: „*Leukodystrophia cerebri hereditaria progressiva*“ zur Geltung. Die unvollständigen Abbauprodukte sind bei *Bielschowsky* und *Henneberg*, bei *Ferraro* und in 2 sehr ähnlichen Fällen, deren Kenntnis wir *Ostertag* und *Walther* verdanken und die anderweitig beschrieben werden sollen, in großen Mengen frei im Gewebe vorhanden, und außerdem sind alle

¹ Ob das Vorhandensein bzw. Fehlen der argyrophilen Zellen *Steiners*, wie *Benoit* will, wirklich als Unterscheidungsmerkmal zwischen multipler und diffuser Sklerose in Betracht kommt, kann erst die Zukunft lehren.

² Eine Arbeit von *L. van Bogaert* und *W. Scholz* [Z. Neur. 141, 510 (1932)] erschien nach Abschluß dieser Arbeit.

Gliazellen in den Herden damit vollgestopft. Man hat den Eindruck, als ob die Zellen zur Bewältigung dieser Massen nicht mehr imstande wären, daß also, wenn eine Insuffizienz der Glia vorhanden ist, diese erst sekundär durch Überladung zustande kommt.

Es mag dahingestellt sein, ob diese Stoffe in allen diesen Beobachtungen einander chemisch gleichwertig sind, morphologisch ist ihre Ähnlichkeit jedenfalls sehr groß; ihr gleichartiges Verhalten läßt daran denken, daß hier von vornherein schwerer zerlegbare chemische Produkte entstehen als bei anderen Entmarkungsprozessen. Manches deutet darauf hin, daß diese Stoffe zum Teil auch ohne Mithilfe von Zellen direkt abgebaut werden können, wie dies *Ferraro* in seinen Fällen annimmt¹. Die Veränderung des cerebralen Lipoidstoffwechsels, die hier vorliegt, ist möglicherweise eine Folge einer allgemeinen, durch erbliche Faktoren bedingten Körperstoffwechselstörung².

Scholz sowohl wie *Bielschowsky* und *Henneberg* betonen, daß sich der Prozeß von der Ventrikelwand nach der Rinde zu progredient ausbreitet. Wir sehen hierin einen Widerspruch gegenüber der Hypothese dieser Autoren von der primären Insuffizienz der Glia. Wir glauben, daß auch hier nur die Annahme der Diffusion eines markschädigenden Stoffes die Ausbreitung der Herde erklären kann; dieser Stoff könnte etwa ein aus dem gestörten Stoffwechsel herstammendes Ferment sein.

Zusammenfassung. Bei der entzündlichen diffusen Sklerose ist, ebenso wie bei der multiplen Sklerose, unseres Erachtens die Diffusion eines myelinschädigenden Stoffes anzunehmen. Bei der hereditären Form der diffusen Sklerose ist dieselbe Annahme zu machen, nur ist der myelinschädigende Stoff hier wahrscheinlich ganz anderer Natur.

Außer diesen 3 großen Gruppen von Entmarkungsprozessen gibt es auch noch einige andere Krankheiten, wie z. B. die Encephalitis disseminata, die Varicellen-encephalitis, die progressive Paralyse, in deren Verlauf Entmarkungen von ähnlicher Ausbreitung und Gestaltung der Herde vorkommen und wobei auch an eine ähnliche Entstehung gedacht werden kann.

Wir wollen ausdrücklich betonen, daß die Diffusionshypothese durchaus nicht auf alle Prozesse anwendbar ist, die von Entmarkung begleitet werden. Wir wenden uns jetzt solchen *andersartigen* Entmarkungsprozessen zu.

¹ Ein solcher „humoraler“ Abbau, wie man ihn im Gegensatz zum cellulären bezeichnen kann, dürfte nicht nur bei den Entmarkungen, sondern auch bei anderen Prozessen eine größere Rolle spielen als man ohne weiteres einräumen möchte. Auf eine solche Möglichkeit haben schon *Liesegang* u. a. hingewiesen. Manches spricht dafür, daß auch beim Anbau extracelluläre Vorgänge von Wichtigkeit sind; für den Markscheidenanbau hat das neuerdings wieder *Rydborg* wahrscheinlich gemacht.

² Diesen hereditären Prozessen nahe verwandt ist die *Pelizaeus-Merzbachersche* Krankheit; *Bielschowsky* und *Henneberg* stellen sie als chronische Form ihren subakuten juvenilen Fällen der degenerativen diffusen Sklerose an die Seite. Auch bei dieser Krankheit denkt *Bielschowsky* an autotoxische Schädlichkeiten und *Liebers* vermutet endokrine Störungen.

Bei der infantilen amaurotischen Idiotie sind ausgedehnte Entmarkungen mehrfach beobachtet worden, aber hier ist das Bild ein ganz anderes. Der Prozeß ist viel gleichmäßiger ausgebreitet als bei der diffusen Sklerose; in der Nachbarschaft des Ependyms ist der Markgehalt jedenfalls nicht schlechter als in anderen Gegenden, ausgedehnte Ventrikelherde sieht man nicht¹. Hier spricht nichts für ein gleichmäßiges Vordringen einer Noxe vom Liquor her. In den entmarkten oder markschwachen Gebieten sind die Gliazellen, wahrscheinlich infolge einer intensiven Speicherung der in der Gewebsflüssigkeit enthaltenen Lipide² derart mit diesen vollgestopft, daß man gut verstehen kann, wenn hier die Ernährung der Markscheiden Not leiden muß. An Präparaten, die uns *Ostertag* zur Ansicht überlassen hat, konnten wir uns von dieser Überladung der Glia in den entmarkten Gebieten überzeugen. Hier könnte man tatsächlich an eine Insuffizienz der Glia denken.

Weitere Beispiele von Entmarkungen anderer Art sind die systematische Degeneration, wie z. B. der Prozeß der *Friedreichschen* Ataxie, die sekundäre Degeneration, sowie endlich die Entmarkungen, die wir in Nekroseherden bei Zirkulationsstörungen sehen. Die Form der Herde ist hier nicht willkürlich, sondern die Entmarkung ist in den erstgenannten Fällen auf bestimmte Fasersysteme, in den letztgenannten auf arterielle Versorgungsgebiete beschränkt. In vollständigen Nekroseherden gehen nicht nur die Markscheiden, sondern alle Gewebsbestandteile zugrunde (evtl. außer den Gefäßen); es handelt sich da um einen grundsätzlich andersartigen Prozeß als bei den oben besprochenen Entmarkungskrankheiten.

In dieses Gebiet der Entmarkungsprozesse mit anderer Pathogenese gehören schließlich eigenartige Bilder von strichförmigen Entmarkungen in der Marksubstanz des Großhirns, die man bei Idioten gelegentlich sehen kann; der eine von uns (*H.*) hat diese näher beschrieben³. Es handelt sich um Narbenbildungen entlang den Markgefäßen, die noch zum Teil Fettkörnchenzellen im Adventitialraum enthalten, hin und wieder ziehen sich diese Narben bis zur Rindenoberfläche hin. An anderen Stellen findet man große Erweichungsherde gewöhnlicher Art, so daß hier an einen gefäßbedingten Prozeß zu denken ist. Die Umgebung der Ventrikel ist allermeist völlig verschont, so daß hier ein ganz anderes Bild entsteht als bei der diffusen Sklerose. *Marie* und *Foix* haben 2 solche Fälle geschildert und sie mit einem defektgeheilten Fall von

¹ Vgl. z. B. *Globus*: Z. Neur. 85, 452, Abb. 21 und 22.

² Anmerkung bei der Korrektur. *E. Epstein* hat mit guten Gründen auseinandergesetzt, daß bei der amaurotischen Idiotie ebenso wie bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit die Lipide in den Zellen durch Imbibition aufgenommen werden; die Zellen spielen also hier eine passive Rolle, im Gegensatz zur *Gaucherschen* Krankheit, bei welcher eine aktive Speicherung stattfindet [*Virchows Arch.* 281, 152 (1931)].

³ *Hallervorden*: Zbl. Neur. 64, 730 (1932).

diffuser Sklerose zusammen als eine besondere Gruppe: „Sclérose cérébrale centrolobaire à tendance symétrique“ beschrieben. Unseres Erachtens handelt es sich bei diesen strichförmigen Entmarkungen um einen ganz anderen Prozeß als er der diffusen Sklerose zugrunde liegt.

III. Schluß.

Die ausführliche Schilderung unserer Fälle von konzentrischer Sklerose ist nicht so sehr dadurch veranlaßt worden, daß diese Krankheitsform bisher sehr wenig bekannt ist — hierhergehörige Fälle werden auch in Zukunft immer selten sein und der praktische Wert ihrer Kenntnis bleibt gering —, der Hauptgrund, weshalb wir Material von konzentrischer Sklerose gesammelt und ausführlich mitgeteilt haben, lag vielmehr darin, daß wir der Überzeugung sind, daß dieses seltene Naturexperiment besonders eindringlich auf bisher noch kaum beachtete Vorgänge von allgemeiner Bedeutung hinweist. Es muß im Gehirn eine Ausbreitung von Stoffen vorkommen, die völlig unabhängig ist von den vorgebildeten Wegen der Gewebsstrukturen. Es müssen im Gehirn Diffusionsvorgänge ablaufen können, bei denen sich das, an sichtbaren Strukturen so reiche, so hoch differenzierte und gegliederte Organ wie eine *einheitliche, kolloide Masse verhält, deren Struktur jenseits des mikroskopisch Erkennbaren liegt*. Die örtlichen Veränderungen der Gewebsbestandteile ermöglichen es uns u. U. den Weg der Diffusion zu erkennen, sie sind aber innerhalb des Geschehens etwas Sekundäres.

Bei der konzentrischen Sklerose, wie auch bei der diffusen und der multiplen Sklerose, zeigt die Schädigung der Markfasern den Weg an, welchen die Diffusion des Krankheitsstoffes genommen haben muß. Man wird nun aber ferner mit der Möglichkeit rechnen dürfen, daß auch solche Krankheitsstoffe (auf diesem oder jenem Wege) in das Gehirn diffundieren können, welche die besondere Eigenschaft der Myelinlösung *nicht* besitzen. Allerdings ist hierüber zur Zeit wenig Sicheres bekannt.

Man kann bei der *Ausbreitung gewisser Polioencephalitiden* an die *Mitwirkung* von Diffusionsvorgängen denken. Also wenn z. B. bei der Lyssa, bei der *Heine-Medinschen* Krankheit, der Encephalitis epidemica und der *Bornaschen* Krankheit der Pferde die ganze Umgebung des IV. Ventrikels entzündliche Veränderungen aufweist, während alle Gebiete in weiterer Entfernung vom Ventrikel von Veränderungen freibleiben¹. Hier hat man den Eindruck, als sei der infektiöse Stoff vom Ventrikel aus ins benachbarte Gewebe hineindiffundiert. Wenn man diese Annahme macht, so ist damit übrigens nur eine Teilfrage der Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen bei diesen Polioencephalitiden beantwortet; es müssen noch andere Faktoren im Spiel sein. Die infiltrierten Gefäße, die man innerhalb der erkrankten Bezirke findet, bezeichnen aber jedenfalls *nicht* den Weg des Eindringens der Schädlichkeit, sondern sie sind die Reaktion auf eine bereits eingedrungene Noxe. Dies steht fest².

¹ Vgl. Spatz: „Encephalitis“. Abb. 61 und 58.

² Anmerkung bei der Korrektur. Vgl. auch Spielmeyer: Poliomyelitis. Z. Neur. 142, 159 (1932).

Während bei den genannten Polioencephalitiden wenigstens an bestimmten Stellen an eine Diffusion vom inneren Liquor aus zu denken ist, liegt es nahe, das Zustandekommen der sog. „Randsklerose“ des Rückenmarkes durch die Annahme einer auf die äußere Randzone beschränkten Diffusion irgendeiner Noxe vom äußeren Liquor aus zu erklären.

Unsere Betrachtungen haben sich auf Diffusionsvorgänge im kolloiden Medium des Gehirns beschränkt. Es wird heute nicht mehr bestritten werden, daß ganz allgemein kolloid-chemische Vorgänge verschiedener Art in der Gehirnpathologie eine bedeutende Rolle spielen. Ein besonders wichtiges Beispiel ist die Hirnschwellung (*Reichardt, Liesegang* und *Mayr* u. a.); die Beeinflußbarkeit der Hirnschwellung auf osmotischem Wege wird neuerdings sogar schon praktisch verwertet. Ferner hat man bei der Altersinvolution Vergleiche mit dem Altern der Kolloide gezogen (*Růdžicka*) und von *Braunmühl*¹ hat in seiner interessanten Arbeit jüngst die Entstehung der „Drusen“ auf kolloid-chemischem Wege zu erklären gesucht. Mit diesen Hinweisen soll nur angedeutet werden, daß hier ein großes Gebiet vorliegt, auf dem noch wesentliche Aufschlüsse zu erwarten sind. Auch unsere Beobachtungen sollen ein Beitrag zu einer kolloid-chemischen Betrachtung pathologischer Vorgänge im Gehirn sein.

Es taucht nun noch ein Problem auf, das von den, von uns entwickelten Vorstellungen über Diffusionsvorgänge am lebenden Gehirn berührt zu werden scheint und das wir nicht ganz unterdrücken können: Wenn pathologische Stoffe sich im Gehirn *von den Gewebsstrukturen unabhängig* ausbreiten können, sollte da nicht vielleicht unter Umständen im Bereich des Physiologischen ähnliches vorkommen? Sollten nicht z. B. *auch normalerweise* im Stoffwechsel des Gehirns Diffusionsvorgänge, die sich nicht an die durch Gewebsstrukturen vorgeschriebenen Wege halten, *mitwirken* können? Auf die Möglichkeit eines solchen Weges für einen „humoralen“ An- und Abbau wurde ja schon hingewiesen (Seite 694 Anmerkung). Da alle Wechselwirkungen physikalisch-chemischer Natur, also auch Diffusionen von Lösungen und Kolloiden, mit elektrischen Vorgängen verknüpft sind, so werden auch hierbei elektrische Vorgänge zustande kommen können. Man wird noch einen Schritt weiter gehen können und endlich zur Frage gelangen: Ist es wirklich berechtigt, wenn wir bei der nervösen Leitung immer *nur* an die vorgeschriebenen Wege des Verlaufes der mikroskopisch erkennbaren Gewebsstrukturen, nämlich an die Anordnung der Neurone, denken? *Gibt es nicht vielleicht auch noch ganz andere Möglichkeiten für die Erregungsleitung im Gehirn, als die der Bahnen, welche durch die Neuronen gebildet werden?* Man kann an die Kritik denken, welche der Physiologe *von Kries* bereits am Ende des vorigen Jahrhunderts an den gewöhnlichen Vorstellungen von der

¹ Vom nämlichen Autor erschien während der Drucklegung dieser Arbeit: „Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseniler Gewebsveränderungen.“ Z. Neur. 142, 1—54 (1932).

ausschließlichen Geltung des „Leitungsprinzips“ geübt hat. *Bumke*¹ hat wiederholt auf diese Kritik von *v. Kries* hingewiesen und sich dabei auch auf antineuronistische Gedankengänge und Befunde mancher Anatomen berufen. Freilich haben anatomische Forschungen der neuesten Zeit keine Stütze für die Anschauungen von *Apathy* und *Nissl* gebracht. Aber das „diffuse Netz“ von *Apathy* und *Nissl* wäre ja — wenn es existierte — auch eine histologische Struktur; unseres Erachtens liegt das Problem aber jenseits des mikroskopisch Erkennbaren.

Zusammenfassung.

1. Unter der Bezeichnung „konzentrische Sklerose“ werden 2 eigene Beobachtungen und 4 Fälle aus der Literatur, die wir meist mehr oder weniger genau nachuntersuchen konnten, zusammengefaßt. Die Krankheitsform ist identisch mit der Leukoencephalitis concentrica von *Baló*. Sie bildet mit der multiplen und diffusen Sklerose eine große Gruppe innerhalb der mit Entmarkung einhergehenden Krankheitsprozesse.

2. Das klinische Bild der konzentrischen Sklerose unterscheidet sich nicht wesentlich von dem der diffusen Sklerose.

3. Anatomisch ist die konzentrische Sklerose ausgezeichnet durch Herde im Großhirnmark, in denen konzentrisch angeordnete Entmarkungsstreifen mit erhaltenen Markzonen abwechseln. Durch serienmäßige Untersuchungen ließ sich als Zentrum ein Entmarkungsfleck um ein Gefäß herum feststellen. Histologisch haben die Entmarkungsstreifen dieselbe Struktur wie die Herde der multiplen und der diffusen Sklerose. Die innersten Streifen zeigen die Veränderungen in der ältesten Phase, die äußersten im frischesten Stadium.

4. Zur Erklärung des Phänomens der konzentrischen Anordnung der Herde wird angenommen, daß ein myelinschädigender Stoff („lecitholytisches Ferment“ *Marburgs*) an einer Stelle eines Gefäßes die Blut-Hirnschranke durchbricht und von da aus langsam in die Hirnsubstanz ohne Rücksicht auf Gewebsstrukturen hineindiffundiert. Daß im Gehirn Diffusionsvorgänge ähnlich wie in strukturloser Gelatine vor sich gehen können, geht schon aus den vitalen Trypanblauexperimenten von *Spatz* hervor. *Beim Zustandekommen der konzentrischen Sklerose hat die Diffusion des myelinschädigenden Stoffes rhythmischen Charakter, wie beim Zustandekommen der Liesegangschen Ringe.* Der Vergleich mit den *Liesegangschen* Ringen kann bis in die Einzelheiten durchgeführt werden, wenn man annimmt, daß in den Markzonen zwischen den entmarkten Streifen eine Reaktion zwischen der Noxe und Antikörpern des Gewebes erfolgt, und wenn man diese der Niederschlagsbildung beim Zustandekommen der *Liesegangschen* Ringe analog setzt.

¹ *Bumke*: Über die materiellen Grundlagen der Bewußtseinserscheinungen. Psychol. Forsch. 3, 272—281 (1923).

5. Wie an einzelnen Beispielen gezeigt wird, finden sich Andeutungen von geschichteter Entmarkung nicht so selten bei gewöhnlichen Fällen von multipler und diffuser Sklerose, ebenso wie umgekehrt bei der konzentrischen Sklerose Herde von Art der multiplen oder der diffusen Sklerose vorkommen. Es besteht engste Verwandtschaft zwischen diesen 3 Formen der „Sklerose“.

6. Wenn bei der konzentrischen Sklerose besondere Bedingungen zum Spezialfall der rhythmischen Diffusion führen, so muß man bei der multiplen und diffusen Sklerose einfache Diffusionen eines myelinschädigenden Stoffes annehmen. Bei der multiplen Sklerose überwiegt eine Diffusion von den Blutgefäßen aus, bei der diffusen Sklerose steht eine Diffusion von den Ventrikeln (vom inneren Liquor) her im Vordergrund. Über die Ätiologie wird damit nichts ausgesagt; der myelinschädigende Stoff könnte sowohl das Toxin eines Erregers als auch ein Stoffwechselprodukt (Ferment) sein.

7. Bei anderen Erkrankungen, die mit Entmarkung einhergehen, wie systematische und sekundäre Degeneration, gefäßabhängige Nekroseherde usw., kommen Diffusionsvorgänge dieser Art nicht in Betracht.

8. An dem Beispiel der konzentrischen Sklerose kann man besonders eindrucksvoll zeigen, daß im Gehirn eine *Ausbreitung* von Stoffen möglich sein muß, bei der die vorhandenen Gewebsstrukturen als Wege keine Rolle spielen, sondern bei der sich das Organ wie eine Masse von einheitlicher kolloider Struktur verhält, wobei es erst sekundär zu Reaktionen der Gewebsbestandteile kommt.

Literaturverzeichnis.

I. Physikalisch-Chemisches.

Bechhold: Die Kolloide in Medizin und Biologie, 5. Aufl. 1929. — Bechhold, H.: Strukturbildung in Gallerten. Z. physik. Chem. **52**, 184 (1905). — Bhatnagar u. Sehgal: Die konzentrisch gefärbten Ringe der Runkelrübe und das Liesegangphänomen. Kolloid-Z. **39**, 264 (1926). — Chatterji u. Dhar: Studien zur Bildung von Liesegangschen Ringen und zur peptisierenden Wirkung einiger Gallerten. Kolloid-Z. **40**, 97 (1926). — Adsorption von Salzen und Ionen durch Niederschläge und ihr Einfluß auf die Bildung periodischer Abscheidungen. Z. anorg. u. allg. Chem. **159**, 186 (1927). Ref. Kolloid-Z. **41**, 186. — Copisarow: Organische rhythmische Bildungen. Kolloid-Z. **44**, 319 (1928). — Die Periodizität und ihre Grundlagen. Kolloid-Z. **54**, 257 (1931). — Dhar u. Chatterji: Theorien der Liesegangringbildung. Kolloid-Z. **37**, 1, 89 (1925). — Dogadkin: Über sekundäre Periodizität bei Liesegangschen Ringen. Kolloid-Z. **45**, 136 (1928). — Periodische Niederschlagsbildung bei Kaliumphosphatsalzen. Kolloid-Z. **40**, 33 (1926); **48**, 167 (1929). — Dumin u. Schemjakin: Die Bildung des sekundären Systems der Liesegangschen Ringe. Kolloid-Z. **39**, 50 (1926). — Fischer, W. M.: Studien an übersättigten Lösungen. I. Über den Mechanismus der Ausscheidung von Salzen aus übersättigten Lösungen und die Bildung rhythmischer Niederschläge in Gallerten. Z. anorg. u. allg. Chem. **145**, 311 (1925). Ref. Kolloid-Z. **38**, 280 (1926). — Hatschek: Silberchromatschichtungen im Kieselsäuregel. Kolloid-Z. **38**, 151 (1925). — Hoeber: Physikalische Chemie der

Zelle und der Gewebe, 6. Aufl., 1926. — *Köhler, Fritz*: Rhythmische Strukturen. Kolloid-Z. **19**, 65 (1916). — *Küster, E.*: Über Zonenbildung in kolloidalen Medien, 2. Aufl., 1931. — *Liesegang, R. E.*: Chemische Reaktionen in Gallerten, 1. Aufl., 1898; 2. Aufl., 1924. — Die Achate. 1915. — Biologische Kolloidchemie, 1928. — Achatstrukturen um Palmwurzeln. Umsch. **34**, 102 (1930). — *Michaelis u. Roma*: Praktikum der physikalischen Chemie, 4. Aufl., 1930. — *Munk, Max*: Theoretische Betrachtungen über die Ursachen der Periodizität, daran anschließend: Weitere Untersuchungen über die Hexenringbildung bei Schimmelpilzen. Biol. Zbl. **34**, 621 (1914). — *Orlowski*: Rhythmische Reaktionen von Quecksilbersalzen in Gelatinegallerten. Kolloid-Z. **39**, 48 (1926). — *Ostwald, Wolfgang*: Zur Theorie der Liesegangschen Ringe. Kolloid-Z. **36**, Erg.-Bd., 380 (1925); **40**, 144 (1926). — Die Welt der vernachlässigten Dimensionen, 9. u. 10. Aufl., 1927. — Kleines Praktikum der Kolloidchemie, 7. Aufl., 1930. — *Popp, Katharina*: Periodische Schichtungen von $Mg(OH)_2$. Kolloid-Z. **36**, 208 (1925). — *Reiner u. Kopp*: Über die Entstehung der Liesegangschen Ringe bei der serologischen Präzipitation. Kolloid-Z. **42**, 335 (1927). — *Roy, S.*: Studien über die Bildung von Liesegangschen Ringen. Kolloid-Z. **53** (1930). — *Schade*: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, 3. Aufl., 1923. — *Seidel, Kurt*: Rhythmische Reaktionen. Kolloid-Z. **37**, 298 (1925). *Weil*: Der Einfluß der chemischen Zusammensetzung auf den Wassergehalt des Gehirns. Z. Neur. **55**, 49 (1920).

II. Physikalisch-chemische Faktoren in der Pathologie.

v. Braunmühl: Neue Gesichtspunkte zum Drusenproblem. Z. Neur. **133**, 391 (1931). — *Ernst*: Pathologie der Zelle. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, S. 1. 1915. — *Gellhorn*: Das Permeabilitätsproblem, 1929. — *Kemkes*: Über familiär auftretende Störungen des Knochenwachstums im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. **40**, 90 (1929). — *Kyrieleis*: Über multiple Ringbildungen der Hornhaut nach Sprengverletzung. Ber. 48. Zus.kunft dtsch. ophthalm. Ges. **1930**. *Liesegang u. Mayr*: Die Physik und Chemie der Hirnschwellung. Erg. Neur. **2**, 84, 157 (1917). — *Möllendorff*: Vitale Färbung in *Krauses* Enzyklopädie der mikroskopischen Technik, 3. Aufl., 1926. — *Rieger*: Wie geht es im Hirn zu? Z. Neur. **94**, 393 (1925). — *Růdžicka*: Beiträge zum Studium der Protoplasmahysterese usw. Arch. Entw.mechan. **101** (1924); **112** (1927). — *Schaltenbrand u. Bailey*: Die perivaskuläre Pia-Glia-Membran des Gehirns. J. Psychol. u. Neur. **35**, 199 (1928). — *Spatz, H.*: Untersuchungen über Stoffspeicherung und Stofftransport im Nervensystem. Z. Neur. **89**, 130 (1924). — Versuche zur Nutzbarmachung der *E. Goldmanns*chen Vitalfarbstoffversuche für die Pathologie des Zentralnervensystems. Allg. Z. Psychiatr. **80**, 285. — Vitale Färbung und Lehre vom Stoffaustausch zwischen Zentralnervensystem und übrigen Körper. Ref. Zbl. Neur. **64**, 241 (1932). — Bedeutung der symptom. Hirnschwellung. Arch. f. Psychiatr. **88**, 790 (1930).

III. Konzentrische Sklerose, Entmarkungskrankheiten usw.

Baló: Encephalitis periaxialis concentrica. Arch. of Neur. **19**, 242 (1928), sowie Referate: Zbl. Neur. **47**, 533; **48**, 839 (*Wohlwill*). — *Barré, Morin, Draganesco et Reys*: Encéphalite periaxiale diffuse (Type *Schilder*); Syndrome tetraplégique avec stase papillaire. Revue neur. **1926 II**, 541. — *Benoît*: Zur Frage der diffusen Sklerose. Z. Neur. **140**, 517 (1932). — *Bielschowsky u. Maas*: Über diffuse und multiple Sklerose. J. Psychol. u. Neur. **44**, 138 (1932). — *Bielschowsky u. Henneberg*: Über familiäre diffuse Sklerose (Leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria). J. Psychol. u. Neur. **36**, 131 (1928). — *Bodechtel*: Zur Frage der *Pelizaus-Merzbachers*chen Krankheit. Z. Neur. **121**, 487 (1929). — *Bodechtel u. Guttmann*: Zur Pathologie und Klinik diffuser Markerkkrankungen. Z. Neur. **138**, 544 (1932). *Borst*: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Beitr.

path. Anat. **21**, 308—365 (1897). — *Brickner, R. M.*: Studies on the pathogenesis of multiple sclerosis I. Arch. of Neur. **23**, 715 (1930). — II. (Evidence of the presence of an abnormal lipase in the blood in multiple sclerosis.) Bull. neur. Inst. New York **1**, 105 (1931). — III. (Further evidence of abnormal lypolytic activity in the blood in multiple sclerosis.) Bull. neur. Inst. **2**, 119 (1932). — *Casper*: Zur Pathologie der diffusen Sklerose. Frankf. Z. Path. **43**, 69 (1932). — *Creutzfeldt*: Zur Frage der sog. akuten multiplen Sklerose usw. Arch. f. Psychiatr. **68**, 485 (1923). — *Ferraro*: Familiar form of encephalitis periaxialis diffusa. J. nerv. Dis. **66**, 329, 479, 616 (1927). — *Gagel*: Zur Frage der diffusen Sklerose. Z. Neur. **109**, 418 (1927). — *Gans, A.*: De uitbreiding der ziekelijke Veranderingen bij een Geval von Scérose en plaques met diffuse Hersensclerose als bewijs voor het naar buiten treden der schadelijkheid door den wand der ventrikels. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1925**, H. 1. — *Globus*: Ein Beitrag zur Histopathologie der amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **85**, 424 (1923). — *Gozzano e Vizzioli*: La Encefalopatia periaxiale diffusa de *Schilder* ed i suoi rapporti con la sclerosi a plaque. Riv. Neur. **3** (1932). — *Hallervorden*: Über die Art und Ausbreitung von Entmarkungsprozessen im Zentralnervensystem. Vorl. Mitt. Münch. med. Wschr. **1931**, 1937 und Vortrag Zbl. Neur. **63**, 285. — Zur Pathogenese der multiplen Sklerose usw. Münch. med. Wschr. **1932**, 602. — Kolloidchemische Faktoren bei der Ausbreitung von Krankheitsstoffen im Zentralnervensystem. Vortr. Tagg Ver. Psychiatr., 19. Mai **1932**. Zbl. Neur. **64**, 246 (1932). — Über gefäßabhängige Prozesse bei Idioten. Vortr. psychiatr.-neur. Ges. Berlin, 13. Juni **1932**. Zbl. Neur. **64**, 730 (1932). — *Kufs*: Ein bemerkenswerter Übergangsfall von diffuser zur multiplen Hirnsklerose mit dem Beginn der Krankheit im 63. Lebensjahre und über einen Fall von *Heubnerscher* Form der diffusen Hirnsklerose. Arch. f. Psychiatr. **93**, 564 (1931). — *Liebers*: Zur Histopathologie des zweiten Falles von *Pelizaeus-Merzbacherscher* Krankheit. Z. Neur. **115**, 487 (1928). — *Liesegang, R. E.*: Die Kolloidchemie der histologischen Untersuchungen. Kolloidchem. Beih. **3** (1911). — *Marburg*: Die sog. „akute multiple Sklerose“ (Encephalomyelitis periaxialis scleroticans). Jb. Psychiatr. **27**, 213 (1906). — Multiple Sklerose. *Levandowskys* Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 945, 1911. — *Marie et Foix*: La sclérose cérébrale centro-lobaire à tendance symétrique. Les rapports avec l'encéphalite periaxiale diffuse. Encéphale **22**, 81 (1927). — *Patrassi*: Diffuse Gehirnentmarkungen und sog. Encephalitis periaxialis diffusa (*Schilder*). Virchows Arch. **98**, 281 (1931). — *Redlich*: Diskussionsbemerkung. Verh. Ges. Nervenärzte Würzburg **1929**, 102. — *Rydborg*: Cerebral injury in newborn children etc. Acta path. scand. (Københ.) **1932**. — *Schaltenbrand*: Encephalitis periaxialis diffusa (*Schilder*). Arch. of Neur. **18**, 944 (1927). *Schilder*: Zur Kenntnis der sog. diffusen Sklerose. Z. Neur. **10** (1912). — Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa. Z. Neur. **15** (1913). — Die Encephalitis periaxialis diffusa. Arch. f. Psychiatr. **71** (1924). — *Scholz*: Klinische, pathologisch-anatomische und erbbiologische Untersuchungen bei familiärer diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. Z. Neur. **99**, 651 (1925). — Erforschung anatomischer Prozesse in der Psychiatrie. Klin. Wschr. **1932**, 1489. — *Siemerling u. Creutzfeldt*: Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. Arch. f. Psychiatr. **68** (1923). — *Sjövall*: Differenzierung und Funktionen der Glia. Acta path. scand. (Københ.) **1932**. — *Spatz, H.*: Encephalitis. *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, S. 157. 1930. — Über Encephalitis und Encephaliden. Nervenarzt **4**, 466 (1931). — Über Leukoencephalitis concentrica. Allg. Z. Psychiatr. **96**, 367 (1931). — *Steiner*: Krankheitserreger und Gewebsebefund bei multipler Sklerose. Berlin 1931. — *Weimann*: Zur Kenntnis der sog. „diffusen Hirnsklerose“. Z. Neur. **104**, 411 (1926). — *Wohlwill*: Zwei seltene Kombinationen bei multipler Sklerose. J. Psychol. u. Neur. **37**, 408 (1928).