

(Aus der histopathologischen [Prof. *Hallervorden*] und der anatomischen Abteilung [Prof. *Spatz*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, Berlin-Buch.)

Über intracerebrale Gefäßverkalkungen:
Die idiopathische Form mit vorwiegend extrapyramidalem Krankheitsbild,
nebst Bemerkungen zur Sturge-Weberschen Krankheit.

Von
Dr. med. Walter Volland.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Januar 1939.)

Bei den sehr häufig im Gehirn vorkommenden Kalkablagerungen, die selbst zu größeren „Hirnsteinen“ führen können, muß man zwei Hauptgruppen grundsätzlich auseinanderhalten. Die eine betrifft Ablagerungen von Kalksalzen in nekrotischem Gewebe, wie sie auch in anderen Organen vorkommen. Dahin gehören die Verkalkung von Ganglienzellen und ihren Verzweigungen in den Narben hauptsächlich jugendlicher Gehirne, die Kalkablagerung in Tuberkeln, alten Parasiten u. dgl. Die zweite Gruppe betrifft die „nichtarteriosklerotischen Gefäßverkalkungen“ des Gehirns. Dabei handelt es sich nicht nur um Ablagerungen in den Wänden der Gefäße selbst, sondern auch um körnerartige Bildungen im Adventitialraum und seltener im Gewebe. Die chemische und histologische Analyse zeigt, daß diesen Verkalkungen eine organische kolloidale Substanz zugrunde liegt. Diese hat *Spatz* als „Pseudokalk“ bezeichnet, weil die Masse ähnliche färberische Reaktionen (so Schwarzfärbung mit Hämatoxylin) gibt, auch wenn noch kein Kalk vorhanden ist. Abgesehen von dem schon normalerweise vorkommenden geringen Pseudokalk, hauptsächlich im Pallidum, weniger in anderen Hirnabschnitten, gibt es solche Pseudokalkablagerungen unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei der Kohlenoxydvergiftung, bei Infektionskrankheiten, wie Encephalitis epidemica und Malaria, und in der Umgebung von Tumoren. Es gibt aber außerdem eine sog. idiopathische Form, bei welcher vorzugsweise extrapyramidal-motorische Zentren wie das Striatum und das Pallidum und gleichzeitig der Nucleus dentatus cerebelli befallen zu sein pflegen. So kommt ein recht gut abgrenzbares Krankheitsbild zustande. Hierzu gehören die im folgenden zu beschreibenden Fälle.

1. Albert We. Arbeiter, 56 Jahre alt¹.

Vorgeschichte. Vater starb nach einem Fall von der Treppe etwa 60 Jahre alt, Mutter mit 73 Jahren an Altersschwäche. Mutter litt an epileptischen Krämpfen, ein Bruder geistig minderwertig.

¹ Für Überlassung von Material und Krankengeschichte sind wir der Direktion der Landesanstalt zu Neuruppin zu Dank verpflichtet.

Patient ist ehemlich geboren. Als Kind englische Krankheit, lernte schwer gehen und sprechen. Körperliche und geistige Entwicklung blieb weiterhin zurück. Konnte in der Schule dem Unterricht nicht folgen. Später in Hamburg Gelegenheitsarbeiter, dann in der Landwirtschaft beschäftigt. 1912 fiel ihm ein Stück Holz von einem Ziehbrunnen auf den Kopf, so daß er bewußtlos liegenblieb. Im Alter von 35 Jahren angeblich Schlaganfall mit rechtsseitiger Lähmung, seit jener Zeit arbeitsunfähig. Venerische Infektion wird in Abrede gestellt.

Befund. Stimmung gedrückt. Hin und wieder heiter, oft ohne Grund. Keine besonderen Neigungen und Gewohnheiten. Etwas schleppender Gang. Abgerissene Sprache. Sehr geringe Schulkenntnisse. Facialis: Rechter Mundwinkel herabhängend. Zunge weicht nach rechts ab und zittert. Rechter weicher Gaumen

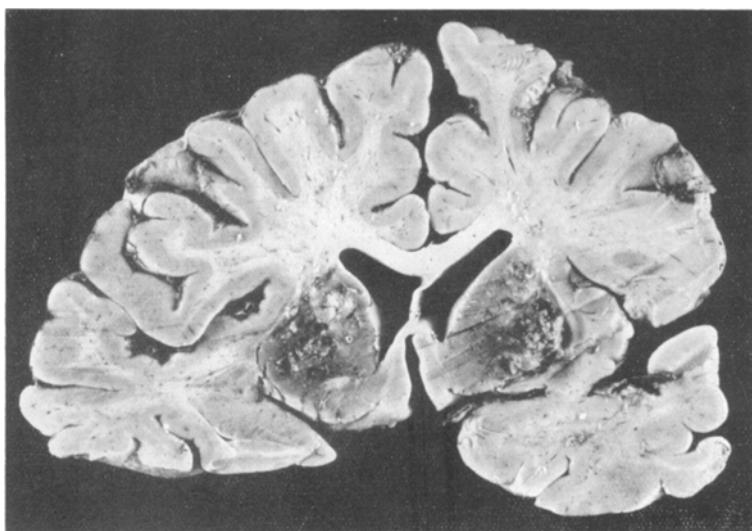


Abb. 1. I. We. Frontalschnitt durch die vordere Commissur. Kalkmassen im Putamen und angrenzenden Teil des Fallidums.

hängt etwas herab. Zäpfchen weicht nach links ab. Grobe Kraft und aktive Beweglichkeit der oberen Gliedmaßen rechts herabgesetzt. Knie-Hackenversuch plump und unsicher. Romberg angedeutet, Lidflattern. Patellar- und Achillessehnenreflex gesteigert, Fußklonus rechts; Sohlen-, Cremaster- und Bauchdeckenreflexe schwach positiv, rechts herabgesetzt. Berührungsempfindlichkeit rechts herabgesetzt, Schmerz- und Wärmeempfindlichkeit rechts gesteigert. Psychisch: Gleichgültige Stimmung. Gedächtnis für ältere Eindrücke vorhanden, für frischere sehr beeinträchtigt. Über Zeit, Ort und Person leidlich orientiert. Keine Halluzinationen. Versagt bei Intelligenzprüfungen vollständig. Körperbau gesund, mittelkräftiger Knochen- und Muskelbau, innere Organe o. B.

1917: Kindlich und albern. Arbeitet auf Station. 1919: Teilnahmslos, spricht wenig oder gar nicht, körperlich hinfällig, bettlägerig. 1924: Zeitweise einnässend, völlig verblödet. 1936: Nach zunehmendem körperlichen Verfall Exitus letalis.

Klinische Diagnose. Angeborener Schwachsinn und rechtsseitige Lähmungserscheinungen.

Gehirnsektion. Das Gehirn ist gleichmäßig atrophisch. Die Gefäße der Basis sind zart, zeigen keine Einlagerungen. Pia über den Sulci milchig getrübt. In den

Stammganglien beiderseits sind Kopf des Nucleus caudatus und Putamen braun verfärbt und von derben Kalkmassen durchsetzt. Diese Kalkmassen reichen auch in das äußere Glied des Globus pallidus hinein (Abb. 1). Die Ventrikel sind mäßig erweitert. Auch im Thalamus und zwar im oberen Teil des Nucleus lateralis, links mehr als rechts, sind Kalkmassen nachweisbar. Das Centrum semiovale fühlt sich leicht rauh an, und zwar vom Stirnhirn bis zum Occipitalpol. An Stellen, wo die Furchen in die Marksubstanz tief einschneiden, sind die Windungstälern leicht bräunlich verfärbt und rauh anzufühlen. Im Kleinhirn treten die Nuclei dentati und das anliegende Mark durch ihre dunkle Färbung hervor, auch hier sind harte Einlagerungen zu fühlen.

Mikroskopischer Befund. Ein Frontalschnitt (Häm.-Eos.) durch die Corpora mammillaria (Abb. 2) zeigt schon mit bloßem Auge, daß eine fast schwarz erscheinende kompakte Kalkmasse die dem Pallidum anliegende innere Hälfte des Putamens ausfüllt, oben an der inneren Kapsel abschneidend; dagegen ist die äußere Hälfte zur Capsula externa hin und ein schmaler Streifen unten frei geblieben. Aber auch diese Teile, einschließlich des oberen Claustrumabschnittes, sind von einem zierlichen verkalkten Capillarnetz durchsetzt, wobei die Ganglienzellen dazwischen vollständig erhalten sind, während in den dichteren Massen das nervöse Gewebe zugrunde gegangen ist. Der untere Teil des Claustrums, Capsula externa und extrema, sowie Inselrinde sind frei geblieben. Auch das Pallidum, die ganze innere Kapsel und der hier eben beginnende Thalamus zeigen die gleiche Verkalkung größerer und kleinerer Gefäße ohne Verklumpung, desgleichen — in etwas stärkerem Grade — der Nucleus caudatus. In der Nachbarschaft treten im Centrum semiovale die Gefäße ebenfalls deutlich angefärbt hervor, und noch mehr die Rinde der Windungstälern der zweiten und dritten Stirnwinding, namentlich in den unteren Ganglienzellschichten, welche wie dichte dunkle Bänder aussehen (vgl. Abb. 5). Ein ähnliches Bild bietet, wenn auch in weit schwächer ausgeprägtem Grade, das Mark des Schläfenlappens mit den Tälern der ersten und zweiten Schläfenwindung.

Auf dieser Schnithöhe ist es also nur in der inneren Hälfte des Putamens zu einer intensiveren Kalkablagerung, zur Bildung eines „Hirnsteins“ gekommen, im übrigen beschränkt sich die Verkalkung nur auf die Gefäße der umliegenden Bezirke der Stammganglien, des Marks und der tiefer liegenden Rindenabschnitte — im ganzen also ein zusammenhängender Bezirk, außerhalb dessen keine Einzelherde mehr vorkommen.

In den vor diesem Schnitt liegenden Gebieten ist das Putamen in seiner ganzen Ausdehnung sowie der Kopf des Nucleus caudatus von kompakten, bröckligen Kalkmassen durchsetzt, weiter caudal ist das Putamen bis in seine Endteile ganz durch die Hirnsteine zerstört, während Nucleus caudatus und Pallidum, sowie

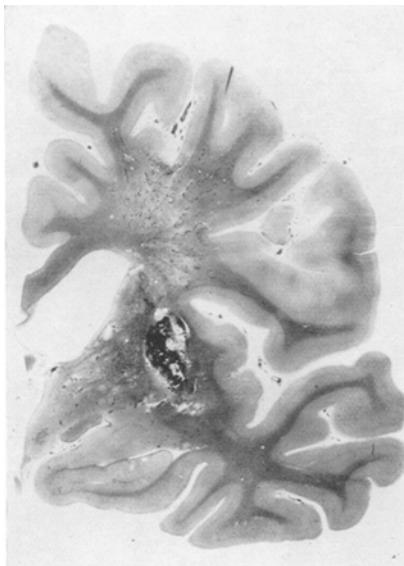


Abb. 2 I. We. Frontalschnitt durch die rechte Hemisphäre. Hämatoxylin-Eosin. Gröbere Kalkmassen im Putamen, verkalkte Gefäße im aufgehellten Marklager und einigen Windungstälern der Rinde.

der Nucleus lateralis thalami nur die verkalkten feinen Capillarnetze zeigen. Die Verhältnisse im Mark und den Rindentälern bleiben dieselben vom Stirnhirn bis zum Occipitalpol. Alle diese Veränderungen sind symmetrisch auf beiden Seiten vorhanden.

Weiterhin finden sich solche verkalkten Gefäßnetze im Vierhügelgebiet im roten Kern (Abb. 3) beiderseits, rechts etwas mehr als links und in geringem Grade

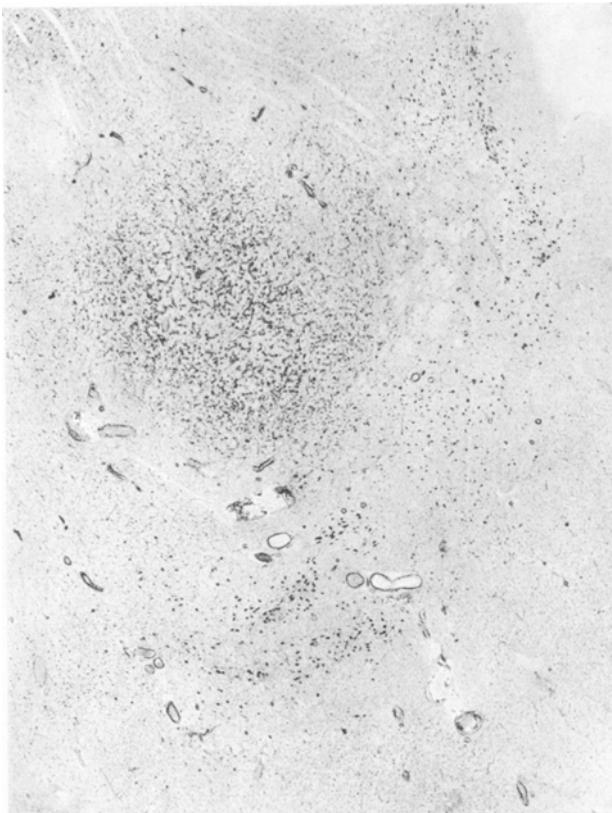


Abb. 3. I. We. Unterer Teil eines Frontalschnittes durch das Mittelhirn. Thionin. Vergr. 15mal. Capillarnetz des roten Kerns und einige größere Gefäße in der Umgebung verkalkt; Substantia nigra intakt.

in der Substantia reticularis; vereinzelte Gefäße sind auch in den Vierhügeln selbst, in den seitlichen Teilen der Substantia nigra, die sonst unversehrt ist, und im Fuß zu finden. Hier und da liegen auch kleine Kalkkonglomerate im Gewebe. Brücke und Medulla oblongata sind frei. Dagegen gibt es im Nucleus dentatus und seiner Umgebung sehr beträchtliche Verkalkungen, welche sich von da durch das Mark in die Rinde ausbreiten. Die Körnerschicht ist erheblich mehr getroffen als das Mark, weniger die Molekularschicht (Abb. 4). In dem befallenen Gebiet sind auch wieder freie Kalkkörper im Gewebe vorhanden. Während im Großhirn die Gefäße in den weichen Häuten keinerlei Ablagerungen aufweisen, sind sie im Kleinhirn über den schwer erkrankten Teilen in gleicher Weise wie in der Hirnsubstanz von

Kalkkörnchen dicht besetzt. Auch hier ist ein größerer zusammenhängender zentral gelegener Bezirk befallen, welcher nur den Nucleus dentatus, das unmittelbar anliegende Mark und die nächstgelegenen Läppchen umfaßt, während in der großen Masse des übrigen Kleinhirns derartige Veränderungen ganz fehlen.

Außenhalb der geschilderten Verkalkungsbezirke finden sich keine Kalkablagerungen an den Gefäßen. Aber auch innerhalb der betroffenen Gebiete, sind nur der größere Teil, aber keineswegs alle Gefäße von dem Prozeß in Mitleidenschaft gezogen; im allgemeinen kann man in der Schwere der Veränderungen eine Abnahme vom Zentrum nach der Peripherie feststellen. Es finden sich Kalkkonkremente um normale Gefäße, Einlagerungen in die Gefäßwand selbst, und schließlich regressive Veränderungen der Wand vom Typus der hyalinen Degenerationen — wobei fettige Entartung durchweg fehlt — und schließlich Gefäße, welche neben einer hyalinen Entartung eine Verkalkung aufweisen.

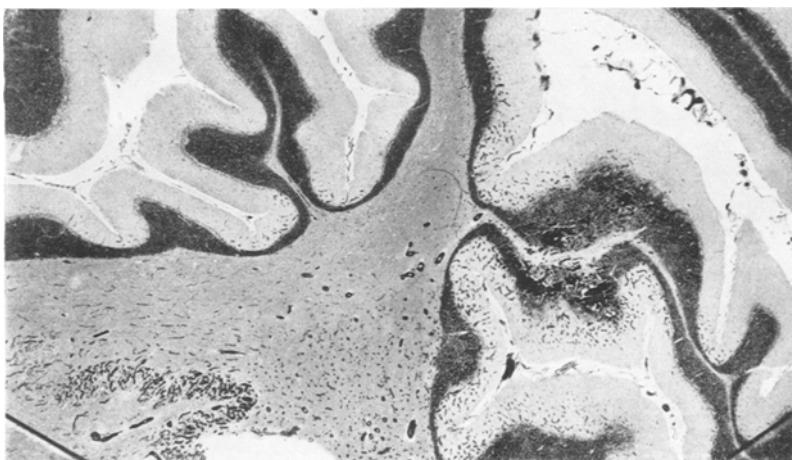


Abb. 4. I. We. Kleinhirn. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 12mal. Verkalkung des Capillarnetzes im Nucleus dentatus und anliegenden Rindenläppchen.

Die ersten Vorgänge der Verkalkung studiert man am besten in den periphersten Gebieten in der Rinde der Windungstäler (Abb. 5).

Sie beginnt mit der Ablagerung zum Teil sehr kleiner kokkenähnlicher runder Körnchen, welche an der Außenseite der Capillarwand, also außerhalb des Endothelrohrs gelegen sind (Abb. 6). Nie finden sich derartige Kalkkörnchen in den Endothelzellen selbst. Die feinen Körnchen, welche im Beginn des Prozesses auftreten, färben sich, ebenso wie die großen Massen, mit Hämatoxylin dunkel an, mit Hämatoxylin-Eosin dunkelblau, mit Heidenhain grau bis schwarz, mit van Gieson bläulichrot, mit Thionin im nicht entkalkten Schnitt entweder gar nicht oder mattgrünlich und bläulich, wobei sie hellglänzend hervortreten; im entkalkten Schnitt erhält man die gleichen Bilder, nur daß dann im Thioninpräparat ein mehr dunkelblauer Ton auftritt. Wie weit es sich im einzelnen dabei um „Pseudokalk“ oder „Verkalkungen“ handelt, läßt sich wegen der Formolfixierung, die schon entkalkend wirkt, nicht entscheiden. Im Perdraubild zeigt sich, daß diese Konkremente unmittelbar außerhalb der mesenchymalen Silberfibrillen abgelagert sind. Die Menge der Silberfibrillen ist nur wenig vermehrt. Diese Kalkablagerung an den Capillaren zeigt nun alle Übergänge über eine totale Verkalkung der Capillaren zu

einer Verschmelzung mehrerer Capillaren und größerer Gefäße zu kompakten Kalkmassen (Hirnsteinen). Namentlich in den Randpartien dieser großen Kalkherde sieht man, daß diese Kalkmassen durch Zusammenfließen von massenhaft verschiedenen großen, unregelmäßig gestalteten, zum Teil verästelten, kompakten Kalkzylindern bedingt sind, welche völlig verkalkte Gefäße und zwar größtenteils Capillaren darstellen (Abb. 6). Diese Kalkzylinder haben eine tropfsteinartige Konturierung ihrer Oberfläche, die durch Verschmelzung zahlreicher kleiner Kalkkugeln zustande kommt. Außer diesen Kalkkonkrementen finden sich massenhaft Kalkkugeln verschiedensten Kalibers. Die kleinsten unter ihnen haben die Größe

A black and white photomicrograph showing a tissue section. Several dark, irregularly shaped calcification clusters are visible, particularly along the paths of small blood vessels (capillaries) which appear as thin, winding lines. The surrounding tissue has a granular appearance with various cellular structures.

Abb. 5. 1. We. Großhirnrinde. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 11 mal. Beginn der Kalkablagerung an den Capillaren der Windungstäler.

eines Lymphocytens; andere sind um das Vielfache größer; diese größeren zeigen zum Teil eine konzentrische Schichtung, auch sind einzelne Kugeln zu Maulbeerformen miteinander verbacken. Bei diesen größeren als Kugeln imponierenden Gebilden läßt sich nicht immer mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um quergetroffene, total verkalkte Gefäße handelt. In den Randpartien dieser durch intensivste Verkalkung ausgezeichneten Herde finden sich ferner einzelne erythrocytenthaltige völlig unverkalkte Capillaren von regelrechter Beschaffenheit, bei denen es sich zum Teil offenbar um neugebildete Capillaren handelt, die sich möglicherweise infolge eines kompensatorischen Vorganges zum Ausgleiche der unzureichend gewordenen Blutversorgung des Gewebes entwickelt haben. Nicht nur die Capillaren weisen Verkalkungen auf, sondern auch die kleineren Arterien und Venen, und zwar die Arterien stärker als die Venen, während größere Gefäße verschont sind. Die größten der verkalkten Gefäße weisen etwa das Kaliber einer kräftigen Stecknadel auf. Entsprechend dem komplizierteren Bau dieser Gefäße zeigen die Verkalkungsformen hier eine noch größere Mannigfaltigkeit als die der Capillaren. Vielfach finden

sich kleine Arterien, die von einem mehr oder weniger dichten Kalkmantel umgeben sind, welcher sich vorzugsweise im *Virchow-Robinschen* Raum befindet und von hier aus einerseits bis unmittelbar an das nervöse Gewebe hin, andererseits stellenweise bis nahe an die subintimalen Gefäßwandschichten reichen kann. Auffällig ist, daß die Lichtung dieser Gefäße vielfach, aber keineswegs immer, recht eng ist und die mittleren und äußeren Gefäßwandschichten oft eine hochgradige Auflockerung erfahren haben (Abb. 7). In einigen wenigen Arterien und Arteriolen haben sich hauptsächlich in der Media ringförmig kleine Kalkkörnchen abgelagert, während die äußeren und inneren Wandschichten hiervon frei geblieben sind. Andere Gefäße des gleichen Kalibers sind völlig verkalkt und stellen massive Kalkrohre dar. Wieder andere Gefäße zeigen multiple Kalkringe, von denen der eine im Bereich des *Virchow-Robinschen* Raumes, der andere vorzugsweise im Bereich der inneren Mediaschichten liegt (Abb. 8). Diese Bilder leiten zu solchen über, welche bis auf das Endothel völlig verkalkte Gefäße darstellen. Hierbei ist auffällig, daß die Gefäßlichtung nicht verschlossen ist und flüssiges, nicht thrombosiertes Blut enthält (Abb. 9). Nur ganz vereinzelt sind Gefäße anzutreffen, die umgekehrt eine völlige Verkalkung der Intima und der inneren Mediaschicht aufweisen, während die äußeren Wandschichten von der Verkalkung verschont sind. Solche Gefäße lassen sich fast ausschließlich in Gebieten nachweisen, in denen die Verkalkung besonders weit vorgeschritten ist.

Zeigen diese Gefäße keine nennenswerten regressiven Veränderungen, so sind an anderen die sehr unterschiedlichen regressiven Veränderungen, die sich außer der Kalkablagerung vorfinden, bemerkenswert. Eine nahe der Medianlinie zwischen den beiden roten Kernen auf einem Schnitt durch die hinteren Vierhügel flach angeschnittene kleine Arterie gewährt infolge der Schnittrichtung ein übersichtliches Bild von der Verkalkung; es zeigt sich nämlich, daß die Kalkinkrustation ein Rohr im Bereich des *Virchow-Robinschen* Raumes und der äußeren Adventitischichten darstellt (Abb. 10); die Kalkablagerung besteht zum Teil aus feinen Kalkkörnchen, zum Teil hatten aber auch faserige Bestandteile der Gefäßwand eine Verkalkung erfahren. Media und Intima sind frei von nennenswerten pathologischen Veränderungen, insbesondere fehlen Hyalinisierungen. Die inneren Adventitiaschichten sind nur wenig aufgelockert. An anderen Gefäßen ist dagegen vorzugsweise die Media in sehr unterschiedlicher Weise hyalin degeneriert. Diese hyaline Entartung steht in keinem Verhältnis zu der Masse des niedergeschlagenen Kalkes, auch weisen einige völlig unverkalkte Arterien eine weitgehende hyaline Entartung auf. Eine kleine Arterie im Nucleus caudatus z. B. zeigt eine hoch-

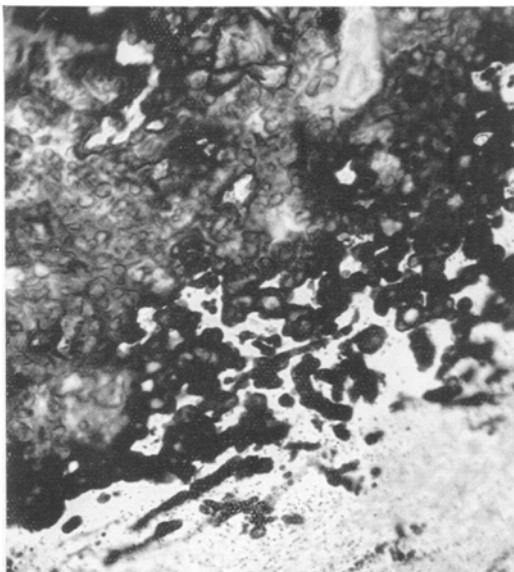


Abb. 6. I. We. Randgebiet eines „Hirnsteins“. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100mal. Dichte Kalkmassen mit tropfsteinartig verkalkten Capillaren im Randgebiet.

gradige Hyalinisierung der Media, obwohl die Kalkablagerung in der Adventitia keinen kompakten Kalkmantel darstellt. In ihrer ganzen Circumferenz ist die Media weitgehend homogenisiert und kernarm, außerdem ist sie mäßig verdickt. In dem Sektor, in dem diese Verdickung besonders ausgesprochen ist, finden sich als Ausdruck einer erhöhten Durchlässigkeit der regressiv veränderten Gefäßwand mäßig reichlich Erythrocyten innerhalb der Media. Die Verkalkung dieses Gefäßes in der Adventitia äußert sich ausschließlich in der Ablagerung von reichlich nicht miteinander verbackenen, zum Teil recht feinen Kalkkörnchen. Im Gegensatz hierzu finden sich nur höchst selten Gefäße, bei denen offensichtlich ausschließlich faserige Bestandteile der Gefäßwand eine Kalkinkrustation erlitten haben. Innerhalb der Gefäßwand finden sich also keine Kalkkörper, hingegen sind elastische als auch kollagene Fasern von der Kalkinkrustation betroffen und treten als tiefdunkelblaue fädige Gebilde bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung hervor (Abb. 11). Bei Anstellung der *Turnbull*-Reaktion geben der größte Teil der Kalkablagerungen im Großhirn eine Blaufärbung, und zwar namentlich der feinkörnige pericapilläre Kalk, bzw. Pseudokalk. Bei sehr großen konzentrisch geschichteten Kalkkonkrementen fällt dagegen die Eisenreaktion meist negativ aus. Auch im Kleinhirn zeigt die Kalkablagerung im Nucleus dentatus, im Mark und in der Rinde zum Teil eine Blaufärbung. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß das Material lange in Formalin gelegen hatte und infolgedessen der Wert dieser histochemischen Reaktion im vorliegenden Fall zweifelhaft ist; denn es ist bekannt, daß sich das Eisen aus dem Gewebe unter diesen Umständen lösen und sich umgekehrt ursprünglich eisenhaltiges Material mit dem in die Fixierungsflüssigkeit übergegangenen Eisen sekundär imbibieren kann. Wie die Fettpräparate zeigen, ist es weder in den Ganglien- und Gliazellen, noch im Bereich der Gefäßwände zur Ablagerung von Lipoiden gekommen. Ganz allgemein ist festzustellen, daß jegliche Zeichen einer Endothelaktivierung, wie Schwellung, Auflockerung und Knötchenbildung der Endothelzellen, an den Gefäßen vermißt werden; desgleichen fehlen jegliche entzündliche Veränderungen. Das nervöse Parenchym wird erst ganz allmählich durch die Vorgänge in Mitleidenschaft gezogen. Wo der Prozeß beginnt, sind überhaupt keine Veränderungen an den Ganglienzellen zu bemerken, erst bei stärkerer Verkalkung zeigen sich geringe Lichtungsbezirke um die Gefäße; zu einem merklichen Ausfall von Nervenzellen und Markfasern kommt es erst da, wo dichtere Verkalkungen und Verschlüsse auftreten. In den Hirnsteinen selbst ist dann tatsächlich fast alles zugrunde gegangen. Trotz der zahlreichen durch und durch verkalkten Gefäße fehlen Erweichungen des Gewebes, was sich wohl dadurch erklärt, daß der Gefäßverschluß so ganz allmählich entsteht. Dies ist wahrscheinlich auch die Ursache für das Fehlen sekundärer Degenerationen. Vielleicht noch auffälliger ist der Mangel wesentlicher Gliareaktionen. Eine geringe Vermehrung der kleinen dunklen Oligodendrogliakerne ist nur mittelbar unter starker verkalkten Rindentälern zu sehen und mitunter in der Nähe vereinzelter verkalkter Arterien, sonst fehlen sowohl bei der Hortegaglia als auch bei den Astrocyten alle progressiven oder regressiven Veränderungen vollständig.

Soweit nicht ausgedehnte Verkalkungen Platz greifen, ist keine Schädigung des nervösen Gewebes und keine Störung der Architektonik zu bemerken. Erwähnt sei auch das Fehlen von Plaques und Fibrillenveränderungen, wie die entsprechenden Silberfärbungen zeigen. Lediglich in der sonst nicht betroffenen Medulla oblongata sind die Nervenzellen der Olivem diffus gelichtet, vermutlich infolge einer retrograden Degeneration durch Schädigung der olivo-cerebellaren Bahn auf dem Wege durch das Kleinhirnmark. Die weichen Häute sind frei von Kalkeinlagerungen bis auf die erwähnte Ausnahme im Kleinhirn.

Zusammenfassung. 56 Jahre alt gewordener Mann, dessen Mutter epileptisch gewesen sein soll und dessen Bruder schwachsinnig war. Er

blieb als Kind in seiner geistigen Entwicklung zurück, und war später als Gelegenheitsarbeiter tätig; in seinem 35. Lebensjahr wurde er dauernd arbeitsunfähig. Das klinische Bild wird beherrscht von einem zunehmenden körperlichen und geistigen Verfall bis zur völligen Verblödung, sowie einer spastischen Parese der rechten Körperhälfte. Anatomisch finden sich intensivere Verkalkungen in Form von Hirnsteinen im Putamen und Kopf des Nucleus caudatus beiderseits, sowie ausgedehnte Verkalkung des Gefäßnetzes in der Nachbarschaft — innere Kapsel,

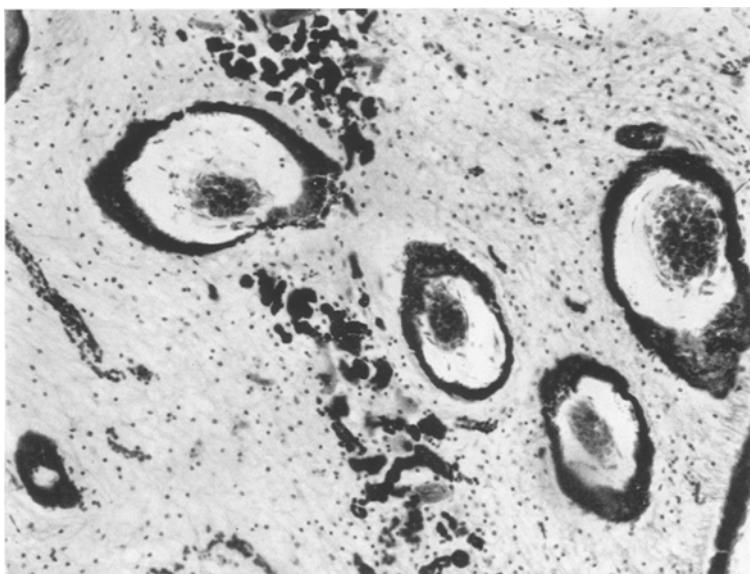


Abb. 7. I. We. Verkalkte Arterien. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 150mal. Kompakte Kalkeinlagerungen im *Virchow-Robinschen Raum*. Auflockerung der Media und Adventitia; dazwischen verkalkte Capillaren.

Pallidum, Teile des Thalamus — sowie im Zentrum semiovale einschließlich der Windungstäler der Großhirnrinde vom Frontal- bis zum Occipitalpol. Ferner ist betroffen der Nucleus ruber und seine nächste Umgebung. Ein weiterer symmetrisch gelegener Erkrankungsbezirk umfaßt den Nucleus dentatus und das benachbarte Mark bis in die unmittelbar anliegenden Rindenläppchen.

2. Otto Ew. Invalide, 51 Jahre alt¹.

Vorgeschichte. Vater starb an Schlaganfall, sonst immer gesund gewesen. Mutter starb an „Halsschwindsucht“; zwei Brüder gesund. Aus einer zweiten Ehe des Vaters drei gesunde Söhne.

Als Kind immer gesund gewesen; in der Schule gut gelernt. Später kein Handwerk erlernt, aber stets gearbeitet. 1917 Armierungssoldat, 1918 im Alter von

¹ Material und Krankengeschichte wurde uns dankenswerterweise von der Direktion der Landesanstalt in Landsberg/Warthe überlassen.

31 Jahren im Felde angeblich oft und lange bis an die Knie im Wasser gestanden. Im Anschluß daran soll sich allmählich die jetzige Erkrankung entwickelt haben. Zuerst Schwäche und Kribbeln im linken Bein, dann im linken Arm. Mehrfache Lazarettbehandlung; mit Rente entlassen. Seit den letzten Jahren Sprachstörung.

Befund (Siechenanstalt mit 37 Jahren). Etwas untermittelgroßer Patient von kräftigem Körperbau. Neurologisch: Sprache verwaschen, undeutlich, skandierend, nur in kurzen unvollständigen Sätzen. Bewegungen sehr ungeschickt und unsicher, besonders links. Spasmen der unteren Extremitäten. Babinski? Sehnenreflexe gesteigert. Kloni nicht auszulösen. Knie-Hackenversuch etwas schleudernd. Gang spastisch-paretisch mit Nachziehen des linken Beines. Sensibilität im wesentlichen ungestört. Augen: Pupillenreaktion regelrecht, kein Nystagmus. Psychisch dement-



Abb. 8. I. We. Verkalkte Arterien. Hämatoxyl-Eosin. Vergr. 125mal. Kalkablagerung im *Virchow-Robinschen* Raum und gleichzeitig in den inneren Mediaschichten.

euphorisch, einsilbig, Zwangslachen. Serologische Untersuchungen auf Lues negativ. Seit 1931 deutlich zunehmender geistiger und körperlicher Verfall, wird unsauber; Spasmen aller Extremität, vorwiegend links, dabei sehr stark ataktisch. 1936 dauernd bettlägerig, ist noch selbst, sonst völlig unbeholfen. 1937 keine Verständigung mehr möglich, völlig hilflos, beginnender Decubitus. 2. I. 38 Exitus letalis.

Klinische Diagnose. Geistige Störung bei organischer Erkrankung.

Gehirnsektion. Mäßig atrophisches Gehirn. Gefäße an der Basis ohne Einlagerungen. Weiße Hämäte zart. Ventrikel kaum erweitert. Auf einem Schnitt durch den vordersten Teil des Balkens findet sich beiderseits im Zentrum semiovale neben der Ventrikelecke je ein leicht graugefärbter pfennigstückgroßer Herd mit Kalkeinlagerungen, welcher sich *links* in den oberen Teil des Nucleus caudatus und des Putamen einschließlich der inneren Kapsel hinein erstreckt. An dieser Stelle ist es zur Bildung eines Hirnsteines gekommen. Rechts dagegen ist das Striatum hier frei geblieben, links nimmt dieser Herd weiter caudal rasch ab, so daß auf

einem Schnitt durch die Commissura media nur noch eine leichte Schrumpfung in diesem Gebiete zu erkennen ist (Abb. 13). Auf der *rechten* Seite dagegen, auf welcher die vorderen Anteile des Striatums unversehrt sind, tritt ein kompakter Kalkherd (Hirnstein) erst weiter hinten auf und erreicht auf dem eben erwähnten Schnitt durch die Commissura media seinen größten Umfang. Er umfaßt hier das ganze Putamen und begreift auch noch das äußere Glied des Globus pallidus, einen Teil der inneren Kapsel und den oberen Anteil des Nucleus lateralis des Thalamus in sich. Der Nucleus caudatus ist hier unversehrt (Abb. 12). Auch dieser Herd nimmt nach hinten zu ab, und es bleibt nur eine rauhe Stelle im rechten Pulvinar übrig. Im Centrum semiovale sind von vorn bis ins Occipitalhirn hinein die Gefäße verkalkt und die Schnittflächen rauh. Soweit die Rinde mit den Windungstäler in diesen

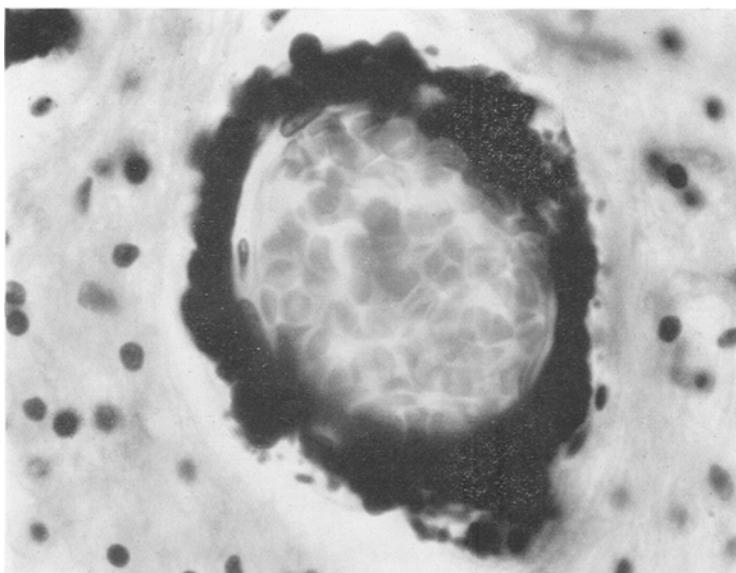


Abb. 9. I. We. Verkalkte Arterie. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 850mal. Vollständig verkalkte Wand, nur die Endothelen der Intima sind nicht verkalkt, im Lumen frisches Blut.

Bezirk hineinragt, sind ihre Gefäße ebenfalls verkalkt. Am roten Kern und der Substantia nigra ist makroskopisch nichts Besonderes zu sehen. Im Kleinhirn ist der Nucleus dentatus und seine unmittelbare Umgebung beiderseits von Kalk durchsetzt (Abb. 13). Das Rückenmark ist frei.

Auf einem Frontalschnitt (Thionin) durch die rechte Hemisphäre in Höhe des Corpus mammillare ist ein größerer Hirnstein bei der Präparation herausgebrochen; der Defekt umfaßt das äußere Glied des Pallidum und die anliegende Hälfte des Putamens bis an die innere Kapsel, im unteren Teil des Putamens liegt noch ein linsengroßer Teil des Konglomerats von tief dunkelblauer Färbung, der Rest des Putamens mit Capsula externa, extrema und Inselrinde ist unversehrt. Die benachbarte innere Kapsel und das innere Glied des Pallidums sind von einem verkalkten Gefäßnetz durchzogen, welches auch das Centrum semiovale erfüllt und die unterste Schicht der tief einschneidenden Windungstäler der zweiten und dritten Stirnwandung erreicht. Im Mark des Schlafenlappens sind nur einige geringe Kalkbröckel an den größeren Gefäßen vorhanden. Die übrigen Teile, wie Nucleus amygdalae, Fornix, Balken und der größte Teil der Hirnwundungen sind frei.

Auf einem weiter hinten geführten Frontalschnitt durch die Commissura media findet sich die stärkste Verkalkung in denselben Gebieten, welche im wesentlichen die Fortsetzung der dort beschriebenen Herde darstellt. Der Thalamus zeigt eine mäßige Verkalkung der Capillaren im Nucleus anterior, während der obere Teil des lateralen Kerns in den Kalkstein aufgeht, der das benachbarte Gebiet des Putamens ausfüllt. In dem unteren Teil des Putamens begleitet eine schmale Zone verkalkter Capillaren die Grenze zum Pallidum.

In diesem liegen im äußeren Gliede nur einige verkalkte Capillaren mit deutlicher Auflockerung des Gewebes, im inneren Gliede ist eine Ausstreuung kleiner Kalkkörperchen zu bemerken. Die innere Kapsel, das benachbarte Markweiß bis zu den Windungstälern zeigt wieder das gleiche verkalkte Gefäßnetz wie vorher. Während die außerhalb der befallenen Gebiete befindlichen Gehirnteile — die meisten Windungen, Schläfenlappen, Balken, insbesondere auch die weichen Hämata — frei von solchen Ablagerungen sind, zeigt hier eine meningeale Arterie in unmittelbarer Nähe des Opticus einen Verkalkungsstreifen in der Media und Adventitia; ihre inneren zentral gelegenen Mediaschichten sind zum Teil aufgelockert.

Weiter vorn im Stirnlappen findet sich im Mark ein unscharf begrenzter ovaler Herd verkalkter Gefäße, welcher an zwei Stellen auf die Rinde übergreift.

Ähnlich, wenn auch in viel abgeschwächterem Grade liegen die Verhältnisse im Occipitallappen. Das Marklager weist hier eine ziemlich diffuse geringgradige Verkalkung der Gefäße auf mit deutlicher Bevorzugung der Windungstälern, im übrigen finden sich auch hier reichlich frei im Gewebe liegende Kalkkörper.

Im Bereiche des Mittelhirns findet sich ausschließlich eine geringe auf den Nucleus ruber beschränkte Verkalkung der Capillaren. Brücke, Medulla oblongata und Rückenmark sind frei von Gefäßverkalkung. In der Medulla oblongata muß aber ein anderer Befund hervorgehoben werden: ein vollständiger Ausfall der Ganglienzellen im unteren Bilde der Oliven auf



Abb. 10. I. We. Verkalkte Arterie. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 140mal. Rechts oben Ablagerung feinstcr Kalkkörnchen und Verkalkung fäseriger Bestandteile der Gefäßwand.

beiden Seiten, während die dorsalen Anteile weit besser erhalten sind und nur eine geringe diffuse Lichtung aufweisen.

Im Kleinhirn sind der Nucleus dentatus und die übrigen Kerne durch zierliche verkalkte Gefäßnetze ausgezeichnet, wobei aber die Ganglienzellen fast vollständig erhalten geblieben sind. Stärker ist die Gefäßverkalkung in den lateralen oberen Anteilen des Marks, und sie greift von da aus auf die benachbarten Läppchen der Hemisphären und des Wurms über, wobei die Gefäße der Körnerschicht und des Marks vornehmlich betroffen sind, während die Molekularschicht im wesentlichen frei bleibt. Die Gefäße der weichen Hämata sind hier im Gegensatz zum vorigen Fall nicht beteiligt. Nur an einigen Stellen im Mark ist es zu einer stärkeren Verklumpung gekommen, ohne daß man aber von der Bildung eines Hirnsteines sprechen

könnte. Es sind also im wesentlichen die zentralen Teile der Hemisphären von dem Prozeß ergriffen.

Wie im Nucleus dentatus sind auch in den Läppchen die Nervenzellen nicht merklich geschädigt, auch die Körnerschicht zeigt ihren gewöhnlichen Zellgehalt in den von den verkalkten Gefäßen durchzogenen Gebieten. Im ganz auffälligem Gegensatz dazu stehen die dorsal gelegenen Läppchen beider Hemisphären und des Wurms, in denen jede Gefäßverkalkung fehlt: Sie zeigen eine ausgesprochene Atrophie der meisten Purkinje-Zellen und sehr merkliche Verarmung der Körner-schicht; im übrigen Kleinhirn wird eine solche Atrophie vermiedt.

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß die weichen Hämata des Rückenmarks, namenlich in den dorsalen Gebieten eine leukocytäre Infiltration aufweisen, welche

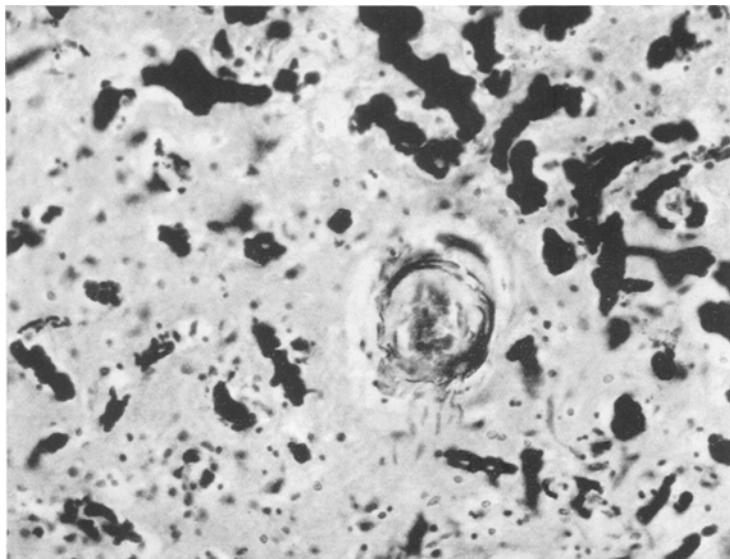


Abb. 11. I. We. Verkalkte Arterie. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 270mal.
Alleinige Verkalkung der faserigen Bestandteile der Gefäßwand.

in der Leptomeninx des Großhirns stellenweise ebenfalls im geringen Maße vorhanden ist — offenbar die Folge einer Infektion durch das Decubitalgeschwür.

Im einzelnen stimmt die Verkalkung der Gefäße mit dem im vorigen Fall geschilderten Befunde weitgehend überein. In den periphersten Gebieten, in denen die Kalkanlagerungen sich in den Anfängen befinden, sind neben den kleinen kokkenähnlichen Körnchen hier bereits auch sehr viel größere Kalkkonkremente vorhanden; auch liegen sie häufiger frei im Gewebe als bei der vorigen Beobachtung.

Arteriolen und kleine Arterien besitzen zu einem beträchtlichen Teil Kalkmäntel im Bereiche des *Virchow-Robinschen* Raumes mit Übergreifen auf die äußeren Gefäßwandschichten und zeigen eine weitgehende hyaline Umwandlung der übrigen Wandschichten, besonders der Media. Ihr Lumen ist vielfach eingeeengt. Neben völlig verkalkten Gefäßen finden sich auch solche mit vollständigem Verschluß des Lumens, obwohl die Verkalkung zentralwärts nicht über die Adventitia hinausragt. Im übrigen finden sich stellenweise doppelte Kalkringe auf den Gefäßquerschnitten; an einigen Gefäßen ist ein sicherer Beginn der Verkalkung in der Media bzw. an der Grenze von Media und Adventitia festzustellen. In der unmittelbaren Nachbar-

schaft der Hirnsteine findet sich bereits makroskopisch erkennbar eine feine siebartige Auflockerung des Gewebes, die sich in der weiteren Entfernung verliert. Das trifft auch zum Teil für das Centrum semiovale zu, welches im Markscheidenbild deutlich aufgehellt ist.

Abweichend vom vorigen Fall sind hier einige kleine Blutaustritte in denen am schwersten befallenen Teilen des Putamens, sowie eine leichte reaktive Zellwucherung in der Umgebung einzelner kleiner Gefäße an einigen Stellen, z. B. im Stirnhirn zu finden, die offenbar mesenchymaler Natur sind. Diese starke Beteiligung des Bindegewebes kommt auch dadurch zum Ausdruck, daß an einigen Gefäßen die Kalkkonkremente von einem zierlichen Netz feinster Fibrillen dicht umspinnen sind.

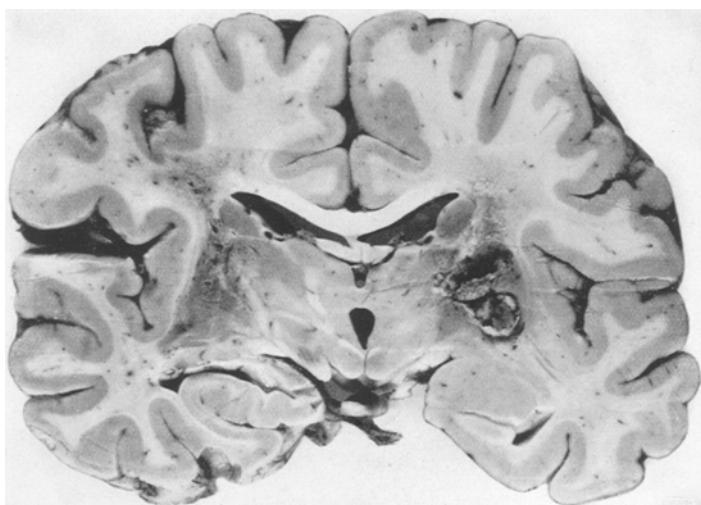


Abb. 12. II. Ew. Frontalschnitt durch das Großhirn in Höhe der Commissura media. Gröbere Kalkmassen im rechten Putamen und angrenzenden Teil des Pallidum sowie der inneren Kapsel. Links verkalkte Gefäße im oberen Teil des Putamens und der inneren Kapsel. Beiderseits im angrenzenden Marklager zahlreiche verkalkte Gefäße.

Eine besondere Besprechung erfordern die Verhältnisse im Kleinhirn. Hier liegen zwei Arten von Veränderungen vor, die örtlich voneinander unabhängig sind: Die Gefäßverkalkung in den zentralen Teilen und die Rindenatrophie der dorsalen Gebiete in Wurm und Hemisphären. Diese letztere entspricht dem Bilde der „Atrophie tardive“ (*Marie, Foix und Alajouanine*). Dabei pflegt auch ein Ausfall der Ganglienzellen in den Oliven der Medulla oblongata vorzukommen. Früher sprach man deshalb von einer olivo-cerebellaren Atrophie, jetzt weiß man aber, daß der Untergang der Zellen in den Oliven durch retrograde Degeneration zustande kommt, wenn genügend Zeit vorhanden ist, und zwar entspricht dem dorsalen Anteil der Kleinhirnhemisphäre ein Ausfall des dorsalen Olivenbandes der Gegenseite. In unserem Falle aber erfüllt das Bild der Olive keineswegs diese Forderung: Hier ist gerade umgekehrt das ventrale Band elektiv degeneriert, das dorsale aber weit besser erhalten, wenn auch etwas gelichtet. Es bleibt dann nur die Erklärung, daß der atrophische Prozeß der oberen Kleinhirnrinde noch nicht lange genug besteht, um diesen Schwund im oberen Olivenanteil hervorzurufen. Der völlige Ausfall des ventralen Bandes muß hier als eine Folge der Zerstörung der entsprechenden Teile der olivocerebellaren Bahn aufgefaßt werden.

Zusammenfassung. Der 51jährige Mann — angeblich erblich nicht belastet — soll früher gesund gewesen sein. Im Alter von 31 Jahren entwickelten sich nach wiederholten Durchnässungen im Felde Lähmungserscheinungen in Form einer spastischen Parese der Beine, Un geschicklichkeit der Bewegungen, Parästhesien und eine zunehmende euphorische Demenz.

Anatomisch finden sich auch bei diesem Fall die stärksten Gefäßverkalkungen (Hirnsteine) im Nucleus caudatus, Putamen, im äußeren Gliede des Globus pallidus und Nucleus lateralis thalami, sowie feiner verteilte Verkalkungen der Gefäße in der weiteren Nachbarschaft, im Centrum semiovale und den Windungstäler der Rinde. Ferner ist wieder der Nucleus ruber betroffen. Ein anderer größerer Verkalkungsbezirk umfaßt im Kleinhirn den Nucleus dentatus und seine Umgebung bis in die anliegenden Läppchen. Unabhängig davon besteht im Cerebellum eine Rindenatrophie der dorsalen Gebiete des Wurms und der Hemisphären.

Eine frische Meningitis, hauptsächlich des Rückenmarks, weniger des Großhirns, ist auf die letale Erkrankung zu beziehen.

Der 3. Fall nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als sich der Beginn der Erkrankung offenbar an eine akute Infektionskrankheit, nämlich einen Scharlach angeschlossen hat.

3. Ernst Ma., 40 Jahre alt¹.

Vorgeschichte. Im 5. Lebensjahre Scharlach; im Anschluß daran soll Patient eine akute cerebrale Erkrankung durchgemacht haben, welche als Veitstanz diagnostiziert wurde. Seit jener Zeit Zittern am rechten Arm und in der rechten Hand. Patient lernte in der Schule zunächst mit der rechten Hand schreiben, mußte sie dann aber, weil sie immer unruhiger wurde, mit der linken Hand führen und schließlich auf die linke Hand umlernen. Seit dem 12. Lebenjahr traten auch Bewegungsstörungen im rechten Bein auf. Vom 10.—17. Lebensjahre erlitt er drei Spontanfrakturen und zwar im rechten Oberarm und zweimal im rechten Oberschenkel. Mit Abschluß der Pubertät traten mehrere manische Phasen auf, welche eine Anstaltsbehandlung notwendig machten. Patient war starker Alkoholiker. Ein halbes Jahr vor seinem Tode wurde er in die innere Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Memel (Priv.-Doz. Dr. Pierach) wegen Ulcus-Gastritis und Cholecystitis aufgenommen. Neben den Erscheinungen von Seiten des Magen-Darmkanals fand sich neurologisch: Hemiathetose der rechten Körperhälfte mit ballistisch ausfahrenden Bewegungen, Ataxie der oberen Extremitäten rechts, Knie-Hackenversuch beiderseits prompt. Kein Rigor. Keine Atrophie der Muskulatur. Die röntgenologische Untersuchung des Schädels ergab mehrere intensive Verschattungen im Gebiete der Stammganglien. Das Encephalogramm ließ diese Herde, die als Hirnsteine gedeutet wurden, um den dritten Ventrikel und am Boden der Seitenventrikel gruppiert erkennen. Der Kalkspiegel war während des Krankenhausaufenthaltes nicht erhöht.

Klinische Diagnose. Hemiathetose rechts bei Hirnsteinen.

¹ Herr Priv.-Doz. Dr. Pierach in Memel hatte die Freundlichkeit, uns die Krankengeschichte zur Verfügung zu stellen, über die er bereits berichtet hatte, und die Verwertung des Materials zu gestatten.

Gehirnsektion. Keine Anzeichen von Hirnschwellung, keine deutliche Atrophie. Weiche Häute nicht wesentlich getrübt. Die Gehirngefäße o. B.

Ein Frontalschnitt durch die Mitte des Pallidums führt in das Bereich der Hirnsteine. Der größere Stein der linken Seite hat den Thalamus so gut wie vollkommen zerstört, dagegen Striatum und Pallidum intakt gelassen. Auf der rechten Seite sind nur die vorderen Teile des Nucleus anterior und seine Nachbarschaft durch zwei kleinere Steine geschädigt. Die Steine lassen sich aus dem Bett herausheben, wobei kleine Gewebsfetzen an ihrer Oberfläche hängen bleiben. Zwei symmetrisch gelegene kleine Kalkherde werden im Brückenfuß festgestellt und ebenso im Nucleus dentatus des Kleinhirns auf beiden Seiten. Die zentrale Haubenbahn auf der Seite der schweren Thalamusläsion ist nicht atrophisch.

Mikroskopischer Befund. Auf einem Frontalschnitt (Markscheidenpräparat) durch die rechte Großhirnhemisphäre finden sich makroskopisch zwei etwa erbsen-

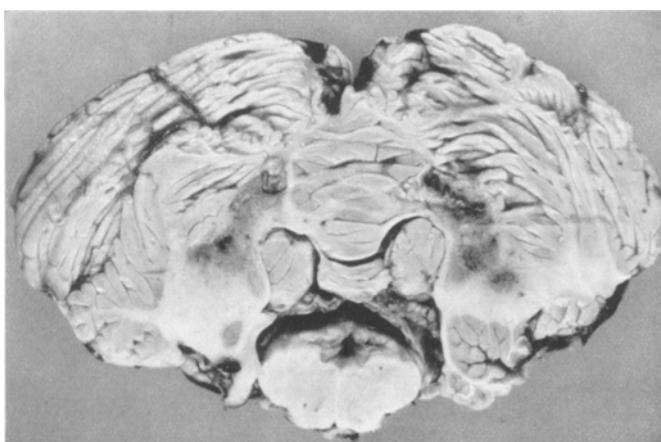


Abb. 13. II. Ew. Kleinhirn. Verkalkungsherde im Gebiet des Nucleus dentatus beiderseits, in der unmittelbaren Nachbarschaft des Marks und der angrenzenden Läppchen.

große rundliche Substanzdefekte im Thalamus, von denen der eine im Bereich des Nucleus anterior, der andere im Bereich des Nucleus lateralis gelegen ist; hier sind bei der Sektion steinartige Kalkmassen (Hirnsteine) herausgenommen worden. Am Rande dieser artifiziellen Substanzdefekte finden sich völlig verkalkte Capillaren, die vielfach zu bizarr geformten größeren Kalkbröckeln miteinander verbacken sind. Diese Ablagerungen bleiben bei der Weigertschen Markscheidenendarstellung ungefärbt und sind daher nur sehr schwer zu erkennen. Im Gegensatz zu den vorigen Fällen umgeben sie die Hirnsteine nur mit einem schmalen Saum, darüber hinaus fehlen alle Verkalkungen, so daß Striatum und Pallidum, innere Kapsel, Markweiß und Rinde völlig intakt geblieben sind.

Auf einem Schnitt durch das Corpus geniculatum externum sind die medialen Teile des Pulvinar von einem verkalkten Capillarnetz durchzogen. Im Plexus des Seitenventrikels liegt eine Arterie mit Verkalkungsstreifen in der Media. Alle übrigen Hirngebiete sind frei.

Das Vierhügelgebiet, insbesondere der Nucleus ruber, zeigt keine Verkalkung.

In der Brücke findet sich in der Gegend des Lemniscus medialis nahe der Mittellinie ein pfefferkorngrößer Bezirk, in dessen Bereich fast ausschließlich die Capillaren eine mäßig starke Verkalkung zeigen, nur eine wenige von ihnen sind miteinander verbacken.

Im Kleinhirn tritt lediglich das Band des Nucleus dentatus durch sein zierliches, schwach verkalktes Capillarnetz im Zellpräparat hervor, welches nur in einem etwa stecknadelkopfgroßen Bereich etwas stärker verklumpt ist. Im Mark sind nur einige der nächstliegenden Arterien von Kalk durchsetzt, im übrigen ist das Mark wie die Rinde frei.

Das Rückenmark zeigt keine Veränderung.

Zusammenfassung. Der 40 Jahre alt gewordene Mann erkrankte im 5. Lebensjahr im Anschluß an eine Scharlachinfektion an Veitstanz; später Zittern im rechten Arm. Drei Spontanfrakturen zwischen dem

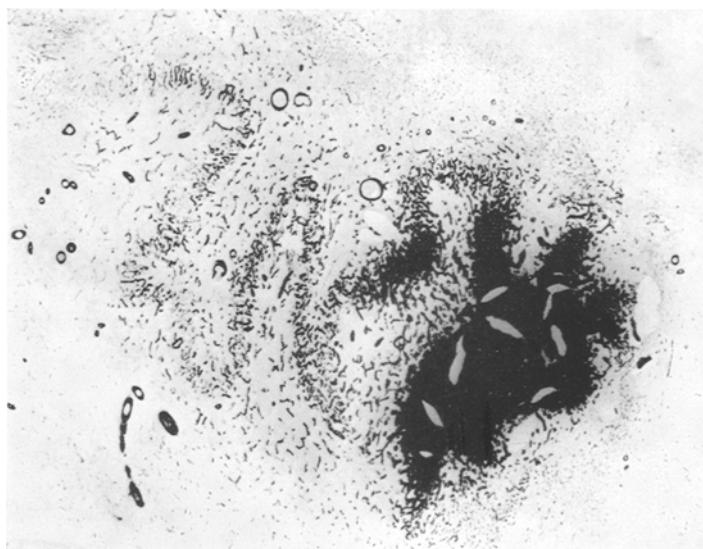


Abb. 14. III. M. N. dentatus des Kleinhirns. Thionin. Kalksteinbildung und feine Ablagerungen an den Capillaren.

10. und 17. Lebensjahr sind bemerkenswert. Er war Trinker und litt mehrfach an Erregungszuständen. Eine genaue Untersuchung ein halbes Jahr vor seinem Tode ergab neben Ulcusgastritis und Cholecystitis eine Hemiathetose rechts. Das Röntgenbild zeigte massive Kalkablagerungen (Hirnsteine) im Bereich der Stammganglien. Der Kalkspiegel war während des Krankenhausaufenthaltes nicht erhöht.

Anatomisch fanden sich Hirnsteine, die den linken Thalamus fast vollkommen, den rechten teilweise zerstört hatten, ferner kleinere symmetrische Verkalkungen im Brückenfuß und im Nucleus dentatus cerebelli. Im Gegensatz zu den beiden ersten Fällen war die Rinde des Kleinhirns frei von Gefäßverkalkungen. Überhaupt ist die Verkalkung weitgehend auf die Hirnsteine beschränkt; die mehr diffuse, sich über das ganze Mark erstreckende Verkalkung der Gefäße, welche in den beiden ersten Fällen so ausgesprochen war, wird hier vermißt.

Das histologische Bild der Gefäßverkalkungen zeigt bei allen 3 Fällen weitgehende Übereinstimmung. Den Hauptbefund stellt die Verkalkung der Capillaren dar; sie beginnt mit der Ablagerung teils sehr kleiner kokkenähnlicher, teils größerer rundlicher Kalk- bzw. Pseudokalkkörner außerhalb des zunächst intakten Endothelrohres und außerhalb der im Perdraubild sichtbaren Silberfibrillen. Durch Konfluieren dieser Konkremente kommt es dann zur Bildung kompakter Kalkmäntel um das Endothelrohr, und schließlich zu einer völligen Verkalkung des Gefäßes mit Verschluß seiner Lichtung. Durch Verschmelzung zahlreicher verkalkter Gefäße untereinander entstehen die Hirnsteine. Diese bilden gewissermaßen das Zentrum eines größeren Bereiches, in welchem allein Verkalkungen vorkommen, und zwar: im Großhirn die Stammganglien, im Vierhügelgebiet der Nucleus ruber und im Kleinhirn der Nucleus dentatus mit dem anliegenden Mark. Außerhalb dieser Bezirke sind die Hirnsubstanz und die Gefäße vollkommen normal und frei von jeglichen Ablagerungen, von sehr vereinzelten Ausnahmen abgesehen. In unseren beiden ersten Fällen sind die Ausbreitungsbezirke weit ausgedehnt und erstrecken sich bis zu den Windungstälern; im 3. Fall dagegen sind sie eng begrenzt und reichen nur wenig über die Hirnsteine hinaus, wobei außerdem statt des Nucleus ruber der beiden ersten Fälle sich hier ein kleiner Herd in der Brücke findet. Entsprechend ihrem komplizierteren Bau zeigen die kleineren Arterien, welche mehr als die kleinen Venen betroffen sind, eine größere Mannigfaltigkeit der Verkalkungsbilder. Die ersten Ablagerungen zeigen sich hauptsächlich im *Virchow-Robinschen* Raum, dann auch in der Adventitia und den äußeren Mediaschichten, nur im 3. Fall ist ein Beginn der Verkalkung in der Media häufiger. Es kann als Regel gelten, daß die Intima am längsten von der Verkalkung verschont bleibt; Gefäße, bei denen die Verkalkung in den inneren Wandschichten anfängt, bilden die Ausnahme. Allgemein ist festzustellen, daß — ähnlich wie an den Capillaren — auch in der Wand der Arterien die Verkalkung in der Ablagerung runder Konkrementkörnchen besteht und eine Inkrustation faseriger Bestandteile eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Multiple Kalkringe auf dem Gefäßquerschnitt, wie sie in gleicher Form *Weimann* beobachtet und abbilden konnte, leiten zu einer völligen Verkalkung der Gefäße über. Von den übrigen Gefäßveränderungen sind an einigen Gefäßen Auflockerungen der äußeren Wandschichten sowie hyaline Entartungen vorzugsweise der Media hervorzuheben, während Lipoidablagerungen vermißt werden. Ungewöhnlich ist eine geringe Beteiligung kleiner meningealer Gefäße an den Verkalkungsprozessen im Bereiche der befallenen Gebiete und kann vielleicht im Hinblick auf die engen Beziehungen zwischen Verkalkung und Verknöcherung zu der Knochenbildung in der Pia in Parallele gesetzt werden, die *Weimann* in seinem zweiten Falle in der Pia, und zwar im Bereiche einer Furche des rechten

Parietallappens feststellte. Bezuglich der Kalkablagerungen ist endlich noch auf das Vorkommen frei im nervösen Gewebe liegender Kalkkonkremente hinzuweisen.

Überraschend ist die geringe Beteiligung der Gefäßwände und die fast mangelnde Reaktion ihrer Zellelemente; bei allen Fällen fehlen die Zeichen einer Endothelaktivierung, sowie entzündliche Veränderungen; (von der interkurrenten eitrigen Meningitis im 2. Falle ist natürlich abzusehen). Das weist eindeutig darauf hin, daß hier keine primäre Gefäßerkrankung vorliegt; der Prozeß spielt sich vielmehr nur *an* den Gefäßen ab, solange bis schließlich ihre Funktion geschädigt wird, wodurch es dann zu reaktiven Veränderungen und auch zu Kalkeinlagerungen kommt. Nur selten gibt es kleine Blutaustritte und niemals ausgedehnte Erweichungen, wie man dies bei den Gefäßverschlüssen erwarten dürfte; nur innerhalb der am schwersten betroffenen Gebiete kommt es zu Verödungen des nervösen Gewebes. Sonst sind die Nervenzellen, auch wenn die Gefäße dicht von Kalkkonkrementen besetzt sind, völlig intakt, und an der Glia sind weder pro- noch regressive Erscheinungen wahrzunehmen.

Von einer chemischen Untersuchung der Gehirne wurde Abstand genommen, da das Material lange in Formalin, dessen kalklösende Wirkung bekannt ist, gelegen hatte, bevor die histologische Untersuchung erfolgte.

Bei der Körpersektion der beiden ersten Fälle, welche außerhalb des Instituts vorgenommen worden war, sind von den Obduzenten keine Besonderheiten des Skeletsystems und des Gefäßsystems vermerkt worden. Offenbar haben die Gehirnveränderungen den Hauptbefund bei der Obduktion dargestellt. Eine histologische Untersuchung der Körperorgane ist nicht vorgenommen worden. Über die innersekretorischen Organe fehlen in den Protokollen jegliche Angaben.

Cerebrale Gefäßverkalkungen vom Typ der beschriebenen waren schon *Virchow* und *Rokitansky* bekannt und sind in der Folgezeit des öfteren mitgeteilt worden. Eine ausführliche und gründliche Bearbeitung von einschlägigen Fällen mit erschöpfender Darstellung der Literatur bis 1922 verdanken wir *Weimann*. Unter Hinweis auf die beiden Arbeiten dieses Autors können wir auf eine eingehende Besprechung der vor 1922 beschriebenen Fälle verzichten und beschränken uns im folgenden darauf, auf die nach diesem Zeitpunkt mitgeteilten Beobachtungen kurz einzugehen. Hierbei ist zu bemerken, daß wir im Hinblick auf die Arbeiten *Weimanns* und der älteren Autoren heute dank wichtiger Arbeiten des neuropathologischen Schrifttums der letzten Jahre den Begriff der in Frage stehenden intracerebralen Gefäßverkalkungen enger fassen können, als es vor 16 Jahren möglich war. Dies ist dadurch ermöglicht, daß solche Fälle ausgeschlossen werden können, bei denen die Gefäßverkalkungen lediglich einen, wenn auch wichtigen Begleitbefund darstellen.

Abgesehen davon, daß beispielsweise auch in Ventrikeltumoren und gelegentlich in Rindenknoten der tuberösen Sklerose cerebrale Gefäßverkalkungen vorkommen, sei in diesem Zusammenhang an die Aufstellung des Begriffes der *Sturge-Weberschen* Krankheit durch *Bergstrand*, *Olivecrona* und *Tönnis* in ihrer 1936 erschienenen Monographie über die Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirns erinnert, worauf wir unten näher zurückkommen werden. Gedacht sei ferner der eingehenden Bearbeitung des Gliomproblems in den letzten Jahren, das ebenfalls zu dem vorliegenden Thema in Beziehung steht. Denn bekanntlich kommen ja auch bei diesen Blastomen Gefäßverkalkungen vor, die überdies sogar für bestimmte Gliomtypen einen überaus charakteristischen, unter Umständen diagnostisch wichtigen Befund darstellen. Endlich sei darauf hingewiesen, daß wir heute in der Frage, ob Zusammenhänge zwischen den vorliegenden Gefäßverkalkungen und der sogenannten vorzugsweise bei progressiver Paralyse vorkommenden kolloiden Degeneration der Hirngefäße klarer sehen, als es noch vor einigen Jahren der Fall war. Dieser Punkt wird unten näher zu erörtern sein, doch sei hier bereits angedeutet, daß *Weimann* die kolloide Degeneration, die gelegentlich von Verkalkungsvorgängen begleitet sein kann, mit in die Befprechung der intracerebralen Gefäßverkalkungen einbezog. Und auch *Jakob* führte unter Hinweis auf die Arbeiten *Weimanns* und anderer Autoren in seiner 1927 erschienenen Anatomie und Histologie des Großhirns aus, daß ihm aus all den Untersuchungen dieser Verkalkungsprozesse hervorzugehen scheine, daß sie gewisse Beziehungen zur Kolloid- und Hyalinentartung des Gehirns bei progressiver Paralyse aufwiesen. Wenn wir also die vorliegenden Fälle als eine bestimmte Gruppe von nichtarteriosklerotischen cerebralen Gefäßverkalkungen herausgreifen, so erkennen wir nicht, daß all diese mit Verkalkung einhergehenden Gefäßveränderungen des Gehirns, sicher jedenfalls im morphologischen Bilde, gemeinsame Züge aufweisen. Diese bestehen darin, daß sich außer den im übrigen recht ähnlichen Kalkinkrustationen charakteristische, vorzugsweise regressive Gefäßwandveränderungen finden.

Man wird nach dem Gesagten zugeben müssen, daß offenbar recht heterogene Dinge unter dem Krankheitsbild der nichtarteriosklerotischen intracerebralen Gefäßverkalkungen zusammengefaßt worden sind, nämlich einmal Fälle, bei welchen der Verkalkung eine symptomatische Bedeutung zukommt und andererseits solche Fälle von cerebralen Gefäßverkalkungen, die man nach *Fahr* als idiopathische bezeichnen kann. Hierzu gehören aus dem älteren Schrifttum die Beobachtungen von *Bamberger*, *Rokitansky*, *Virchow*, *Holschenikoff*, *Simon*, *v. Hansemann*, *Mallory* u. a. Nach Erscheinen der Arbeiten *Weimanns* wurden die folgenden Fälle veröffentlicht:

Der Fall *Stämmlers* betraf einen 42jährigen Kutscher, der einige Stunden nach einer Magenresektion wegen Zwölffingerdarmgeschwür gestorben war. Neurologisch

hatte er keinerlei Symptome geboten. Anamnestisch wurde Alkoholabusus festgestellt. Bei der Sektion fanden sich herdförmige symmetrische Verkalkungen im Gehirn, die in den Globi pallidi schon makroskopisch als gut erbsengroße umschriebene Herde zu erkennen waren. Auch im Kleinhirn und im Ammonshorn waren Verkalkungen nachweisbar. Die Verkalkungen erwiesen sich als zusammengeballte Konkremente, die zum Teil frei im Gewebe lagen, zum Teil Beziehungen zu den Blutgefäßen aufwiesen. Es handelte sich hierbei hauptsächlich um Capillaren, denen die Konkremente in einfacher Lage außen aufsaßen. Doch auch Arterien und Venen waren nicht verschont geblieben. Diese Gefäße zeigten Kalkringe in den äußeren Mediaschichten und der Adventitia, oft war auch der *Virchow-Robins*-che Raum der Ort der Ablagerung. Im übrigen wurden Homogenisierungen und Hyalinisierungen der Media und Adventitia beobachtet. Das nervöse Gewebe zeigte Degenerationsherde, die zum Untergang von Ganglienzellen und Markscheiden geführt und Lückenfelder hinterlassen hatten. Nach *Stämmlers* Ansicht waren wahrscheinlich diese Degenerationsherde eher als die Verkalkungsprozesse aufgetreten. Die Körpersektion ergab eine Atrophie beider Keimdrüsen, während sonst jegliche Verkalkungen vermißt wurden.

Schiele berichtete über den Obduktionsbefund eines 55jährigen Mannes, der in der Jugend nichts Auffälliges geboten hatte, später dagegen das Bild einer langsam zunehmenden Demenz zeigte. Im klinischen Befund wurden unter anderem fortwährende unbeabsichtigte ausfahrende Bewegungen in Armen und Beinen, sowie mitunter plötzliches Hin- und Herwerfen des Kopfes hervorgehoben. Das Gehirn zeigte bei der Sektion fast steinhardt herdförmige Massen in beiden Stammganglien mit Übergreifen auf das Marklager des Großhirns. Auch im Kleinhirn fanden sich harte Massen, die als eine Versteinerung des gezähnten Kernes imponierten. Das histologische Bild entsprach sowohl hinsichtlich der Konkrementablagerungen (Körner, Kugeln, Maulbeerformen, kompakte Kalkrohre), als auch den Aufquellungen der Gefäßinnenwand, den Auflockerungen der Arterienmedia, den bis zum Verschluß führenden Einengungen der Lichtungen usw. weitgehend unseren Fällen. Die chemische Analyse des Gehirns ergab einen Calciumgehalt der Asche von 36,32% gegenüber 2,17 und 1,11% bei normalen Vergleichsfällen. Im übrigen enthielt die Asche des Gehirns wenig Magnesium und Eisen neben Spuren von Natrium und Kalium.

Fahr berichtete über den Sektionsbefund eines 55jährigen Mannes, der kurz vor dem Tode an Durchfällen gelitten und über Doppelsehen, Schwindel und Schwächegefühl in den Beinen geklagt hatte. Er starb unter klinisch unklaren Erscheinungen. Die Obduktion der Brust- und Bauchhöhle ergab außer starker Stauung, beginnender hypostatischer Pneumonie und alter Choleolithiasis nichts Bemerkenswertes. Am Gehirn hingegen fiel die eigenartige Konsistenz des weißen Marklagers auf, indem man beim Hinüberstreichen mit dem Finger den Eindruck hatte, daß es von dichtstehenden Stacheln durchsetzt war. In den Stammganglien war dieser Befund nur andeutungsweise vorhanden. Mikroskopisch war die weiße Substanz aufs dichteste von verkalkten Gefäßen verschiedenen Kalibers durchsetzt. Dort, wo die Arterien nur teilweise verkalkt waren, sah man eine Wandverdickung, deutliche Quellung und Hyalinisierung. Es fanden sich keinerlei Erweichungen, nur vereinzelt kleinste Blutungen.

Müller fand als Sektionsbeobachtung multiple intracerebrale bis kirschkerngroße Verkalkungsherde bei einem 47jährigen Epileptiker mit rachitischem Zwergwuchs, der kurz vor dem Tode athetoseartige Bewegungsstörungen dargeboten hatte. Die größeren Knoten waren beiderseits, besonders im Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum lokalisiert. Kleinere Knoten fanden sich auch im Thalamus und in der inneren Kapsel. Auch in den Kerngebieten des Kleinhirns und stellenweise im Marklager der Großhirnhemisphären fand sich eine Rauhigkeit beim Betasten der Hirnschnitte. Das histologische Bild der Verkalkungen deckte sich

weitgehend mit den Darstellungen *Weimanns*. Keine Nekrosen und Erweichungsherde. Die ursprünglichen Gefäßelemente des Nervensystems waren erhalten, soweit infolge der Kalkablagerung noch Platz vorhanden war.

Balthasar berichtete über einen Fall von Torsionssyndrom, der autoptisch eine excessive Hirnverkalkung zeigte. Befallen waren vorzugsweise das Striopallidum, die gezähnten Kerne des Kleinhirns, die Kleinhirnkörnerschicht und die inneren Großhirnrindenschichten. Histologisch handelte es sich neben einer Verkalkung der Capillaren und Arteriolen um einen Niederschlag verkalkter Massen im Hirngewebe. Die Aschenanalyse der Kalkkonkremente, in denen eine organische Grundsubstanz nachgewiesen wurde, ergab eine ähnliche chemische Zusammensetzung wie die der Knochensubstanz. Bezüglich der Pathogenese nahm der Autor an, daß offenbar das Zusammenwirken verschiedener Faktoren die Voraussetzung für die Verkalkung darstelle, hierbei aber eine Gewebsentartung eine hervorragende Rolle spiele.

Fritzsche beschrieb eine familiär auftretende Form von Oligophrenie mit röntgenologisch nachweisbaren symmetrischen Kalkablagerungen im Gehirn und zwar vorzugsweise in den Stammganglien bei drei Geschwistern. Weniger dichte Schatten fanden sich im Marklager beider Hemisphären und im Kleinhirn, wobei die Konturen des Nucleus dentatus deutlich zu erkennen waren. Der Autor deutete seine Befunde als nachträgliche Kalkabsorption in Pseudokalkkonkrementen. Alle Geschwister waren seit ihrer Kindheit im mittleren Grade schwachsinnig; sie zeigten parkinsonähnliche Symptome ohne Agitation, sowie dysarthrische Sprachstörungen und Gehstörungen.

Kasanin und *Crank* fanden bei einem 32jährigen Manne, der seit dem 22. Lebensjahr an Epilepsie litt, besonders in den Stammganglien, aber auch im Stirnhirnmark und im Nucleus dentatus reichliche Kalkablagerungen an den Gefäßen und frei im Gewebe. Klinisch fanden sich spastische Erscheinungen an den Extremitäten, dysarthrische Sprach- und Schluckstörungen, zuckende Bewegungen von Kopf, Augen, Hals, Schulter und Extremitäten sowie zunehmende Demenz. Eine autoptisch nicht untersuchte Schwester bot klinisch eine Hemiplegie und einen zunehmenden körperlichen Verfall.

Ein von *Hallervorden* untersuchter Fall von ausgedehnten Verkalkungsherden in den Stammganglien und im Kleinhirn bot ebenfalls Hinweise auf eine familiäre Belastung. Es handelte sich um eine 62jährige Frau, welche von Jugend auf an Epilepsie litt und $3\frac{1}{2}$ Jahre vor ihrem Lebensende wegen gemeingefährlicher Handlungen anstaltsbedürftig wurde. Klinisch bot sie einen weitgehenden Schwachsinn mit stumpfer Euphorie sowie eine unbeholfene schwerfällige Sprache. Ein Bruder der Patientin litt ebenfalls an Krämpfen. Anatomisch fanden sich im Gehirn ausgedehnte, zum Teil kompakte Kalkherde in den Stammganglien, namentlich im Globus pallidus und Putamen, aber auch an einzelnen Stellen der inneren Kapsel. Ringsherum im Marklager der Großhirnhemisphäre war Kalk an den Gefäßwänden abgelagert, so daß die Gefäße wie feinste Nadelspitzen über die Schnittfläche hinausragten. Während die Großhirnrinde verschont war, fanden sich beträchtliche Kalkablagerungen auch in und um den Nucleus dentatus cerebelli. Der Autor nimmt eine eigenartige Stoffwechselstörung an, bei der eiweißartige Substanzen an den Gefäßen abgelagert werden, die sich erst nachträglich mit Kalk imbibieren.

Sowohl im Nucleus dentatus als auch im Globus pallidus fanden *Guillain*, *Bertrand* und *Rouquès* dicht gelagerte Pseudokalkkörper im Adventitialraum der Gefäße bei einem 15jährigen Knaben, bei dem $1\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tode epileptische und tetanische Anfälle aufgetreten waren. Die Nebenschilddrüsen zeigten keine pathologischen Veränderungen.

W. C. Meyer fand bei einer 79jährigen Frau, bei welcher außer der klinischen Diagnose Apoplexie und Herzschwäche weitere klinische Angaben fehlten, in ganz

erhöhtem Maße Pseudokalkablagerungen nicht nur im Striatum, Pallidum und Nucleus dentatus, sondern auch im Corpus Luys und im Nucleus ruber.

Übrigens verfügt die Veterinärpathologie nicht nur über Beobachtungen von Pseudokalkablagerungen bei unseren großen Haussäugetieren, auch Krankheitsfälle vom Typ der beschriebenen sind beim Tiere bekannt; so fand Holz bei einem 14 Jahre alten Pferde beiderseits im Nucleus dentatus kirschkerngroße „Pseudokalkinkrustationen“ die eine positive Kossasche Kalkreaktion gaben. Gleichartige wenn auch geringere Veränderungen zeigte der Globus pallidus. Vor dem Tode wies das Tier zentralnervöse Störungen auf, die in gespanntem, unsicherem Gang, sowie mangelhaftem Orientierungsvermögen bestanden.

Die von uns beschriebenen und die angeführten Fälle aus dem neueren Schrifttum weisen so viele gemeinsame Züge auf, daß man von einem besonderen Krankheitsbild sprechen kann, für das wir die von Fahr geprägte Bezeichnung „idiopathische, nichtarteriosklerotische, intracerebrale Gefäßverkalkung“ übernehmen wollen. Die Verkalkung ist nicht diffus über das ganze Gehirn ausgebreitet, sondern lokalisiert: sie zeigt eine Bevorzugung der Stammganglien und regelmäßig auch des Nucleus dentatus cerebelli, desgleichen manchmal des Nucleus ruber, also vorwiegend extrapyramidalmotorischer Zentren. Über diese Gebiete greift der Prozeß in jeweils verschiedenem Grade auf die in der Nachbarschaft liegenden Bezirke des Marks und der Rinde über, nach der Peripherie an Intensität abnehmend; der Schwerpunkt liegt aber stets in den erwähnten Zentren. Daraus ergibt sich, daß dem einheitlichen pathologisch-anatomischen Vorgange auch eine bestimmte Symptomatologie parallel gehen muß; wir haben also ein *einheitliches Krankheitsbild* vor uns, das anatomisch und klinisch gut umschrieben ist. Es zeigt einen langsam progressiven Verlauf, soweit die Beobachtung zureichend ist, mit Beginn im jugendlichen oder mittleren Alter. Die Symptome wechseln natürlich mit der Lokalisation der Krankheitsherde: im Vordergrund stehen Hyperkinesen verschiedener Art mit der Tendenz zur Versteifung, seltener ist der Beginn mit einer Akinese. Daneben entwickelt sich eine mehr oder weniger deutliche Ataxie, Dysmetrie und cerebellare Sprachstörungen. Je nach der Beteiligung der inneren Kapsel kann es früher oder später zu hemiplegischen oder paraplegischen Symptomen kommen. Epileptiforme — manchmal auch tetanische — Anfälle sind häufig, so daß die Patienten als Epileptiker imponieren, doch können solche Anfälle auch fehlen, wie dies gerade in unseren Fällen zutraf. Ein zunehmender geistiger Rückgang vervollständigt das Krankheitsbild.

Bei der Seltenheit der Erkrankung geht die Diagnose häufig fehl. Es sollte deshalb in zweifelhaften Fällen eine einfache Röntgenaufnahme des Schädels nicht unterbleiben; die schönen Befunde von Pierach und Fritzsche zeigen den Wert dieser Untersuchung.

Vergleicht man die Vorgesichte der einzelnen Krankheitsfälle, so stellt man fest, daß es sich in einigen Fällen offenbar um früher gesunde Individuen gehandelt hat, während in anderen ein angeborener Schwach-

sinn mit Hinweis auf eine familiäre Belastung besteht. In dieser Hinsicht beanspruchen die Fälle von *Hallervorden*, *Kasamin* und *Crank*, *Fritzsche* sowie die eine der eigenen Beobachtungen ein besonderes Interesse. Es erscheint deshalb dringend geboten, in Zukunft derartige Fälle, möglichst auch vom genealogischen Standpunkt aus genau zu untersuchen. Erst dann wird sich entscheiden lassen, ob wir bei dem vorliegenden Krankheitsbild von einer besonderen Erbkrankheit zu sprechen berechtigt sind.

Wenden wir uns vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus der Deutung des Krankheitsbildes zu, so sei vorausgeschickt, daß bezüglich der *Pathogenese* die Ansichten der Autoren weit auseinander gehen.

Hatte *Aschoff* in seinem Referat über die Verkalkung (1904) die Ätiologie dieser eigentümlichen Degeneration der Gefäße als völlig dunkel bezeichnet, desgleichen *Fahr* im Hinblick auf seinen eigenen Fall, so nannte auch *M. B. Schmidt* die multiple Verkalkung der kleinen Hirngefäße ein Krankheitsbild unsicherer Entstehung, bei welchem in der Mehrzahl der Fälle keine Skeletterkrankung oder Veränderung am gesamten Gefäßsystem vorliege. *Hallervorden* schloß auf eine besondere Stoffwechselkrankheit unklarer Genese. Die Frage, ob bzw. inwiefern die Verkalkungen mit den übrigen vorwiegend regressiven Veränderungen der Gefäße in ursächlichem Zusammenhang stehen, wird verschieden beantwortet. Sie berührt sich aufs engste mit der oben bereits gestreiften Frage, ob das vorliegende Krankheitsbild mit der sog. kolloiden Degeneration des Gehirns zusammenhängt, also einem Krankheitsbiße, bei dem histologisch die Homogenisierung und Verquellung der Gefäße¹ im Vordergrunde steht und bei dem eine Verkalkung nur fakultativ auftritt und eine sehr untergeordnete Rolle spielt. *Weimann*, der einer Störung der Lymphzirkulation bei dem ganzen Krankheitsprozeß eine besondere Bedeutung beimaß, versuchte sowohl die Verkalkungsvorgänge als auch die Verdickungen und Homogenisierungen der Gefäßwände mit dieser hypothetischen Zirkulationsstörung in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. So erblickte er unter Bezugnahme auf seinen ersten Fall in der starken ödematischen Aufquellung der Intima, die stellenweise zu einer erheblichen Verengerung des Lumens geführt hatte, die Folge einer Störung der Lymphzirkulation innerhalb der Gefäßwandungen und außerdem nahm er an, daß diese Lymphzirkulationsstörung durch Veränderung des Kohlensäuregleichgewichtes für die Ausscheidung der Kalksalze von Bedeutung sei. Deshalb meinte er, daß fast immer bei den beschriebenen Fällen Anhaltspunkte für die Annahme einer Lymphzirkulationsstörung gegeben seien, und zwar bald ein das angrenzende Nervenparenchym komprimierender Tumor im Gehirn oder in seinen Häuten, bald ein Hydrocephalus. Eine Stütze für diese Auffassung erblickte er darin, daß die Verkalkung stets in den adventitiellen Lymphräumen beginne. Abgesehen davon, daß es recht bedenklich erscheint, einen Hydrocephalus mit einer Lymphzirkulationsstörung in Zusammenhang zu bringen, da die inneren und äußeren Liquorräume schwerlich als Lymphräume aufzufassen sind, sei darauf hingewiesen, daß überhaupt der Begriff der Lymphe und der Lymphzirkulation vielfach in einem zu weiten Sinne gebraucht wird, wenn nach *Hueck* unter Lymphbahn lediglich die klappenführenden Lymphgefäß und die Lymphcapillaren, also nur die mit einem eigenen Endothel ausgekleideten Räume zu verstehen sind im Gegensatz zu den nicht vorgebildeten Gewebsspalten. In diesem Sinne sind die meisten sog. Lymph-

¹ Wir vermeiden bewußt den Ausdruck „Hyalinisierung“, da die Bestrebungen *Erich Müllers* u. a. einer Verwässerung des Hyalinbegriffes entgegenzutreten und einzelne Hyalinarten scharf voneinander abzugrenzen vom allgemein-pathologischen Standpunkte aus durchaus zu unterstützen sind.

spalten nur Saftspalten. Ferner ist die Tatsache, daß Aufquellung der Gefäßwand und Verkalkung keineswegs immer genau Hand in Hand gehen, mit dieser Hypothese nicht gut in Einklang zu bringen. Diese Diskordanz erklärte Weimann am Beispiel der kolloiden Degeneration der Hirngefäße, die ja den Prototyp einer Verquellung der Gefäßwand darstellt, mit der Annahme, daß die Ausfällung der kolloiden Eiweißsubstanz allein offenbar nicht zum Auftreten des Verkalkungsprozesses genüge, sondern andere im Chemismus der Blut- und Gewebsflüssigkeit sowie im Nervenparenchym begründete Momente hinzukommen müßten. Zum Verständnis dieser Erwägungen sei erwähnt, daß man, nachdem Mallory und v. Hansemann bei ihren Fällen nach Entkalkung als Rückstand eine kolloidartige Eiweißsubstanz vorgefunden hatten, auf Grund eines ähnlichen Verhaltens bei einigen recht unspezifischen chemischen Reaktionen allzu weitgehende Schlüsse auf die chemische Zusammengehörigkeit der kolloidalen Substanz bei der kolloiden Degeneration einerseits, der nach Entkalkung übrig bleibenden kolloidalen Eiweißkörper andererseits gezogen hatte. So führte Weimann aus, daß die große Resistenz gegen Säuren, Alkalien und Siedehitze bei seinem Falle vollkommen mit dem Verhalten bei der kolloiden Degeneration übereinstimme, nur fehlte bei letzterer die starke Färbbarkeit mit Hämatoxylin, die nur dann auftrate, wenn der Stoff Kalk enthielte, enthalten habe oder mit Eisen imprägniert sei. Man wird zugeben müssen, daß es mehr als gewagt ist, lediglich aus diesen Feststellungen heraus auf eine chemische Ähnlichkeit oder gar Gleichheit der in Frage stehenden Körper zu schließen, um so weniger als namentlich durch die neueren Untersuchungen von Scholz und seiner Schule der mesenchymale Charakter der kolloiden Degeneration als erwiesen gelten muß, während für das vorliegende Krankheitsbild allein schon wegen des in Übereinstimmung mit unseren Befunden von vielen Untersuchern festgestellten Vorkommens freier Kalkkonkremente außerhalb der Gefäße im nervösen Gewebe der rein mesenchymale Charakter des Krankheitsprozesses zum mindesten höchst zweifelhaft ist. Unter diesen Umständen mag es gerechtfertigt erscheinen, im folgenden die beiden wichtigsten Kennzeichen des in Frage stehenden Krankheitsbildes im histologischen Bilde, nämlich einmal die Verkalkung und zum anderen die übrigen Gefäßwandveränderungen in ihrer pathogenetischen Bedeutung für den Gesamtprozeß einer gesonderten Betrachtung zu unterziehen. Hiermit soll freilich nicht gesagt sein, daß der Verkalkungsprozeß ausschließlich im ektodermalen Gewebe beginne und sekundär auf die Gefäßwand übergreife. Es ist vielmehr Obersteiner beizupflichten, der die Ansicht vertrat, daß die Verkalkung der Gefäße bei diesen Verkalkungsprozessen von der Adventitia ausgehen und offenbar auch in den mittleren und inneren Gefäßwandschichten beginnen können. Auch nach Schaltenbrand und Bailey kann die Verkalkung der Hirngefäße an jeder Schicht des Gefäßrohres beginnen.

Die Verkalkungen sind als dystrophische aufzufassen, da im allgemeinen offenbar keine hinreichenden Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Kalkmetastase oder einer sonstigen den Kalkstoffwechsel des Gesamtorganismus betreffenden Störung gegeben sind. Die Erfassung des dystrophen Vorgangs bietet aber vor allem deswegen besondere Schwierigkeiten, weil die Ausmaße der Verkalkungen zur Geringfügigkeit der Befunde am ektodermalen und mesenchymalen Gewebe des Gehirns in keinem Verhältnis stehen. Hieraus ergeben sich folgende Fragen:

1. Woher stammt die Masse, die die organische Grundsubstanz der Verkalkung bildet bzw. als Kalksalzfänger wirkt?
- a) Aus dem Blut? b) Aus dem Gewebe?

2. Wie ist der zur Bildung dieser Masse führende gewebliche Vorgang zu denken?

Wenden wir uns nunmehr zunächst einer speziellen Betrachtung der Kalkablagerungen zu, so ist festzustellen, daß die verschiedensten Ansichten über ihre Genese geäußert worden sind.

Die von *Virchow* vertretene Auffassung, daß es sich hierbei um eine Kalkmetastase handele, eine Annahme, die der Autor mit dem Nachweis einer Caries der Wirbelsäule und des Felsenbeines begründen konnte, fand bei späteren Untersuchern fast allgemein wenig Anklang. Die meisten Autoren stimmten vielmehr darin überein, daß dem vorliegenden Verkalkungsprozeß in der Hauptsache keine den Gesamtorganismus betreffende Störung des Kalkstoffwechsels, zu welcher bekanntlich von *M. B. Schmidt* außer der Kalkmetastase die Kalkgicht gerechnet wird, zugrunde liege, sondern daß es sich vielmehr um eine Verkalkung aus lokalen Gewebestörungen heraus bei unverändertem Kalkstoffwechsel, also um eine dystrophische Verkalkung handele. Dennoch wurde wiederholt die Möglichkeit erwogen, daß eine allgemeine Kalkstoffwechselstörung mit im Spiele sei und den Verkalkungsprozeß begünstigen möge. So machte *Schiele* in diesem Sinne auf eine gleichzeitig bestehende hochgradige Mediaverkalkung der Arteria thyreoidea superior aufmerksam, während *Stämmller* ausdrücklich hervorhob, daß er außer im Gehirn in keinem Organ mikroskopisch habe Kalk nachweisen können. Gelegentlich wurde eine kurz vor dem Tode durchgeföhrte Calciumbehandlung, gelegentlich ein rachitischer Zwergwuchs als Ausdruck einer Kalkstoffwechselstörung möglicherweise mit dem cerebralen Verkalkungsprozeß in Zusammenhang gebracht. Hier bedürfen auch die bei unserem dritten Falle vermerkten Spontanfrakturen des Oberarms und Oberschenkels einer besonderen Würdigung. In ihnen einen Hinweis auf eine erhöhte Knochenbrüchigkeit und möglicherweise einer Kalkverarmung des Knochens zu erblicken, dürfte nicht abwegig sein. Leider liegt ein anatomischer Untersuchungsbefund über das Skeletsystem nicht vor. Da man in letzter Zeit den seit langem bekannten Verkalkungen der Niere vom Typ der subakuten Sublimatnephrose bei hypochlorämischen Zuständen, als deren Ursache schweres und wiederholtes Erbrechen beim Magen- und Duodenalgeschwür bzw. der hierdurch bedingten Pfortner- und Duodenalstenose eine wesentliche Rolle spielt, erneut Beachtung geschenkt hat und *Pérez-Castro* im Institute *Büchners* in systematischen Untersuchungen dieser Frage nachgegangen ist, sei darauf hingewiesen, daß es sich im Falle *Stämmllers* und sehr wahrscheinlich auch in unserem dritten Falle um Ulcusträger handelte. Freilich läßt sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden, ob hier ein rein zufälliges Zusammentreffen zweier verschiedener Krankheiten vorliegt. Immerhin ist in dieser Richtung die wiederholt festgestellte Pseudokalkvermehrung bei der *Addisonschen* Krankheit (*Ostertag, Jakob*) bemerkenswert, da auch bei dieser Krankheit eine Verminderung der Blutkochsalzwerte bekannt ist. Wichtig ist übrigens, daß das vorliegende Krankheitsbild weder mit der universellen noch den circumscripten Calcinose vergesellschaftet zu sein pflegt. Endlich muß hier darauf hingewiesen werden, daß die seit langem diskutierte Frage, ob die vorliegenden Gefäßverkalkungen mit einer Funktionsstörung der Nebenschilddrüsen bzw. einer Tetanie in ursächlichem Zusammenhang stehen könnte, immer noch nicht endgültig entschieden ist. Zwar haben die anatomischen Untersuchungen der Epithelkörper bisher noch nie ein im positiven Sinne verwertbares Resultat gezeitigt, aber in dieser Richtung gibt aus dem neueren Schrifttum immerhin die Beobachtung von *Guillain, Bertrand* und *Rouquès* und der Fall *Fahrts* zu denken, bei welchen über kurz vor dem Tode aufgetretene eklampsieähnliche Anfälle mit Geburtshelferstellung der Finger und Hände berichtet wird.

Es wäre also immerhin möglich, daß eine den Gesamtorganismus betreffende Störung des Kalkstoffwechsels wenigstens einen den cerebralen Verkalkungsprozeß begünstigenden Faktor darstellen kann. Daß aber fast regelmäßig isoliert das Gehirn betroffen ist, weist entschieden in der Richtung eines lokal bedingten Prozesses. Welcher Art aber der dystrophische Vorgang sei, auf den die Bildung jener Körper, welche die organische Grundlage der Kalkinkrustationen darstellen und mit der organischen Grundsubstanz der in Gallen- und Harnwegen vorkommenden Kalkkonkremente vergleichbar wären, zu beziehen sei, ist eine verschieden beantwortete und noch nicht befriedigend gelöste Frage.

So sah *Fischer* in einer Erkrankung der Glia die Grundlage des Verkalkungsprozesses, weil er bei einem klinisch durch athetotische Bewegungsstörungen ausgezeichneten Falle, der zwar nicht zum gleichen Krankheitsbilde wie das in Frage stehende gehörte, im Pallidum außer reichlichen Kalkkonkrementen körnige Einschlüsse in zahlreichen Gliazellen fand, in denen er die Vorstufe der Kalkkonkremente erblicken zu müssen glaubte. Von neueren Untersuchern hat vor allem *Schiele* die Meinung vertreten, daß in einer Erkrankung der Ganglienzellen im wesentlichen das Primum movens des Prozesses zu erblicken sei. *Schiele* begründete seine Ansicht damit, daß sich in Schnitten, die mit Thionin oder nach *Nissl* gefärbt wurden, in dichten Verkalkungsherden wie auch dort, wo die perikapilläre Konkrementbildung überwog, in den degenerierten Ganglienzellen zahllose runde Körnchen nachweisen ließen, welche sich an Stelle der Zellauflösung in das umgebende Gewebe verteilt. Im Hinblick auf diese Ausführungen *Schiesles* scheint es uns unbewiesen zu sein, daß die beschriebenen Ganglienzellveränderungen degenerativen Charakters als primäre aufzufassen seien, und endlich spricht das verschiedenartige farberische Verhalten der in den Ganglienzellen enthaltenen Körner einerseits der im *Virchow-Robinschen* Raum gelegenen Niederschläge andererseits nicht zu Gunsten der Annahme *Schiesles*. Bei der Hämatoxylinfärbung behielten nämlich die Einschlüsse der Ganglienzellen eine schwach gelbliche Eigenfarbe, während sich die im *Virchow-Robinschen* Raum befindlichen Körnchen intensiv mit Hämatoxylin färbten. *Weimann* dagegen verhinderte es, eine bestimmte Zellform für den dystrophischen Vorgang verantwortlich zu machen, indem er der Ansicht Ausdruck verlieh, daß infolge des Degenerationsprozesses im Gehirn schlechthin und der mit ihm zusammenhängenden Abbauvorgänge in der Gewebsflüssigkeit und in den Lymphbahnen der Gefäße kolloidale Eiweißkörper ausfielen, die als Kalksalzfänger wirkten und sich mit Kalksalzen imprägnierten. Hierbei komme der Spezifität des Degenerationsprozesses im Nervensystem keine ausschlaggebende Bedeutung zu, da die Verkalkung bei den verschiedensten Krankheiten, sowohl lokalen als diffusen, akuten und chronischen beobachtet würde. Als Vertreter der lokalen führte er unter anderem die Linsenkernerweichungen bei der Kohlenoxydvergiftung, für die diffusen angeborene und erworbene Idiotien, Paralyse usw. an. Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen müssen wir feststellen, daß wir an den vorliegenden Fällen keinen als primär zu deutenden degenerativen Prozeß nachweisen konnten, während alle gefundenen degenerativen Veränderungen, wie beispielsweise die Befunde an den Kernen der Oliven, zwanglos als Folge der Gefäßverkalkungen gedeutet werden können. Sehr bemerkenswert und schwer erkläbar ist ferner, wie *Weimann* selbst hervorhob, daß die Verkalkung meist nicht diesen anderen pathologischen Prozessen parallel geht, sondern oft gerade dort am stärksten ausgeprägt ist, wo sonst keine oder nur geringe Hirnveränderungen vorliegen. Mit Recht ist überhaupt von vielen Untersuchern hervorgehoben worden, daß die Schwere des Verkalkungsprozesses zu der Gering-

fügigkeit der Veränderungen im nervösen Gewebe kontrastiert. Und nicht zuletzt deshalb wird man die Beziehungen zwischen den Kalkablagerungen des vorliegenden Krankheitsbildes und dem sog. Pseudokalk, dessen Vorkommen auch beim Gesunden durch die Untersuchungen von *Spatz*, *Ostertag* u. a. bekannt ist, zu erörtern haben.

Während ältere Untersucher die Bezeichnung Kalk und Verkalkung oft ohne Rücksichtnahme auf den Ausfall der histochemischen Kalkreaktionen für basophile, sich mit Hämatoxylin blau färbende Körper im Gehirn anwandten, hatte *Spatz* im Jahre 1922 mit Nachdruck auf die Notwendigkeit einer wissenschaftlich exakteren Anwendung des Kalkbegriffes hingewiesen, indem er nur bei positivem Ausfall der entsprechenden histochemischen Reaktionen von Kalk zu sprechen gestattete. Er führte den Begriff „Pseudokalk“ ein, worunter er Produkte eines noch nicht näher bekannten Stoffwechselvorganges zusammenfaßte, denen die Eigenschaft sich mit Kalksalzen zu imprägnieren, nur in fakultativer Weise zukommt.

War in genetischer Hinsicht durch verschiedene Erfahrungen nahegelegt, daß es sich bei dem sogenannten Pseudokalk um Niederschlagsprodukte aus einer eiweißhaltigen Flüssigkeit handelte, so blieb die Frage nach der Herkunft im wesentlichen ungelöst. *Spatz* erschien es höchst unwahrscheinlich, daß der Pseudokalk primär in der Gefäßwand entstehe. Demzufolge ließ er die beiden Möglichkeiten offen, daß die Masse aus dem Blute oder dem Gewebe bzw. der Gewebsflüssigkeit stamme, wobei er im übrigen die Bedeutung eines spezifischen Chemismus im Sinne von *C. und O. Vogt* in Erwägung zog. Auch *Altschul* berücksichtigte bei seinen Ausführungen über die Pseudokalkgenese die Lokalisation dieser Konkremente und vermutete im übrigen, daß die Inkrustation mit Pseudokalk vielleicht eine relativ unspezifische Gewebsreaktion in einem hierfür besonders empfänglichen Gebiete darstelle, die durch fallweise verschiedene Schädlichkeiten hervorgerufen werden könnte. Bezüglich der Beziehungen zwischen der Pseudokalkablagerung und den vorliegenden Verkalkungsprozessen sei erwähnt, daß *Schiele*, *Fritzsche* und andere Autoren, denen wir uns anschließen, ihre Beobachtungen als Fälle von Pseudokalkablagerung mit ungewöhnlich ausgedehnter und schwerer sekundärer Verkalkung auffaßten. Aber nicht jede Pseudokalkvermehrung ist dem vorliegenden Krankheitsbilde gleich zu setzen; so stellten beispielsweise *Spatz* und *Hallervorden* bei der nach ihnen benannten Krankheit u. a. eine ins Pathologische gesteigerte Vermehrung des Pseudokalks fest, ohne daß hieraus ein das vorliegende Krankheitsbild beherrschender Gefäßschaden resultiert. *Stämmler* betonte mit Nachdruck, am auffallendsten sei wohl bei seinem Falle die Tatsache, daß die Lokalisation der Verkalkung genau die gleiche war wie sie *Ostertag* für die Konkremente in anscheinend völlig normalen Gehirnen feststellen konnte. Dies ist besonders deshalb hervorzuheben, weil der Fall *Stämmlers* im Gegensatz zu den anderen Fällen keinen Endzustand darstellt, indem

es sich nämlich um einen Patienten handelte, der keine neurologischen Symptome geboten hatte und an einer interkurrenten Krankheit starb. Diese Lokalisation legt nach *Stämmler* den Gedanken nahe, daß wir es mit einem Prozeß zu tun haben, der eine ins Pathologische gehende Steigerung eines schon unter normalen Verhältnissen zu beobachtenden Vorganges darstelle.

Hatte *Ostertag* an einem großen Material nachweisen können, daß vor allem innersekretorische Störungen die Pseudokalkablagerung begünstigen, so könnte es verlockend sein, in der Atrophie der Keimdrüsen bei *Stämmlers* Fall, die der Autor mit dem anamnestisch festgestellten Alkoholabusus in ursächlichen Zusammenhang brachte, eine Stütze für die Auffassung zu erblicken, daß Pseudokalkablagerungen und Kalkinkrustationen des vorliegenden Krankheitsbildes genetisch zusammengehören; freilich wäre es gewagt, aus einer einzelnen Beobachtung allzu weitgehende Schlüsse in dieser Richtung zu ziehen. Während nämlich *Blankenburg* hinsichtlich der disseminierten Calcinose der Körperorgane auf zeitliche Beziehungen zur Pubertät und den Beginn der Menopause hinweisen konnte und daraus den berechtigten Schluß zog, daß die Bevorzugung dieser Perioden der Umstellung des innersekretorischen Apparates einen Hinweis auf pathogenetische Zusammenhänge mit diesem Organsystem darstellten, können wir für das vorliegende Krankheitsbild derartige zeitliche Beziehungen zwischen dem Beginn der Erkrankung und den erwähnten Lebensperioden nicht nachweisen. Endlich läßt sich nicht leugnen, daß die Lokalisation des Pseudokalkes nur bis zu einem gewissen Grade mit den Prädilektionsstellen des vorliegenden Krankheitsbildes übereinstimmt, indem eine gewisse Bevorzugung der nach den Untersuchungen von *Spatz* als eisenreich bekannten Zentren nicht von der Hand zu weisen ist, wenn auch fast stets die Grenzen dieser Zentren von dem vorliegenden Krankheitsprozesse nicht streng respektiert werden und auch eisenarme Zentren betroffen werden können. Auch sei darauf hingewiesen, daß das Ammonshorn zu den Prädilektionsstellen der Pseudokalkablagerung zählt, während bei dem vorliegenden Krankheitsbiilde keine merkliche Bevorzugung dieses Hirnabschnittes zu konstatieren ist.

Aus all diesem glauben wir schließen zu müssen, daß enge verwandschaftliche Beziehungen zwischen dem Pseudokalk und den Kalkinkrustationen der vorliegenden Fälle anzunehmen sind.

In der Tat kann man sich bei einer Durchsicht des umfangreichen Schrifttums in zahlreichen Fällen des Eindrucks nicht erwehren, daß fließende Übergänge zwischen dem vorliegenden Krankheitsbiilde und einer überreichlichen Pseudokalkbildung denkbar sind. Allerdings ist zuzugeben, daß in unserem Falle M. das Pallidum keine Steigerung des normalen Pseudokalks aufwies. Man vergleiche beispielsweise die reichen konfluierenden pericapillären Pseudokalkablagerungen im Pallidum,

die *Ostertag* bei einem $3\frac{1}{2}$ -jährigen mongoloiden Kind fand; auch der Fall *Löwenberg* mit bevorzugter Beteiligung der Gefäße des Pallidums sei erwähnt. *Brandes* beobachtete bei einem 27jährigen Epileptiker, in dessen Blutverwandtschaft Schwachsinn vorgekommen war, isoliert in der Brücke, feine pericapilläre Konkremente vom Typ des Pseudokalkes, die jedoch eine positive *Kossasche* Kalkreaktion gaben. Eine ebenfalls bemerkenswerte Lokalisation von Pseudokalkniederschlägen in einem auf die vierte Rindenschicht der Fissura calcarina beschränktem Gebiete

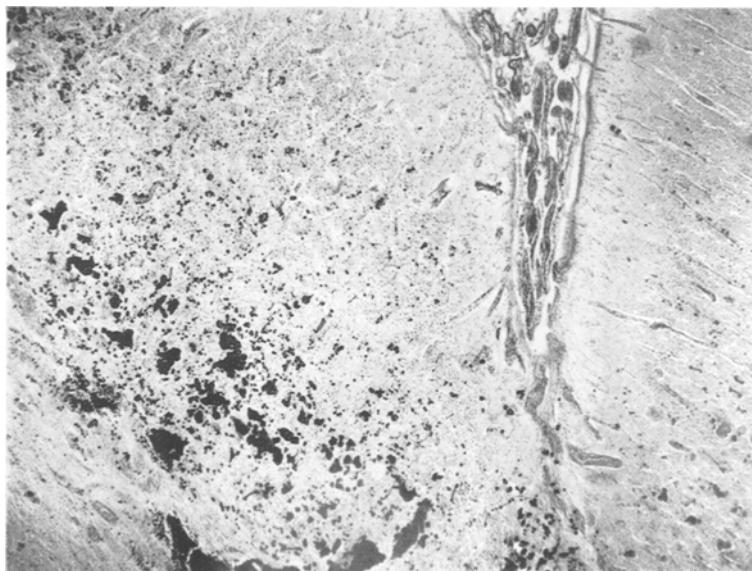


Abb. 15. *Sturge-Webersche* Krankheit, Fall La. Hirnrinde. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 35mal. Teleangiektasien in der Pia, Kalkkonkremente an den Gefäßen der Rinde.

sahen *Löwenberg* und *Bielschowsky*. *C.* und *O. Vogt* erblickten bei diesen Fällen die primäre Störung in einer topistischen Gefäßkrankung und vermuteten als Ursache derselben eine bisher nicht aufdeckbare besondere Struktur der Gefäßwand. *v. Braumühl* fand im Nucleus dentatus einer 30jährigen Idiotin, die im Verlaufe von 8 Tagen an einer fieberhaften intestinalen Erkrankung gestorben war, eine durchaus elektiv anmutende Ablagerung von Pseudokalk im Bereiche von kleineren und größeren Gefäßen. Daneben fand sich in diesem Gebiete ein diffuser Zellausfall und eine deutliche Gliavermehrung. Auffallend war, daß die üblichen Prädilektionsstellen für diese Ablagerungen, wie Pallidum und Ammons-horn, in diesem Falle frei waren. Nach der Ansicht *v. Braumühl* darf man vielleicht in diesem Befunde die ersten Anzeichen für eine Schädigung des Zahnkerns und seiner Gefäßbezirke bei einer infektiös-toxischen intestinalen Erkrankung suchen.

Anderen Gesetzen folgt die Lokalisation der, wie bereits angedeutet, histologisch sehr ähnlichen Gefäßverkalkungen bei der *Sturge-Weberschen Krankheit*, welche sich unter Verschonung der Stammganglien im Bereich der Großhirnrinde, und zwar ausschließlich auf der Seite des Naevus flammeus und des pialen Angioms finden. Wir beschränken uns im folgenden darauf, die Verkalkungsbilder bei dieser Krankheit an Hand zweier Fälle einer vergleichenden Betrachtung zu unterziehen.

Fall La. Mikroskopischer Befund: Occipitalrinde: Während die äußeren Rinden-schichten stellenweise frei von Kalkablagerungen sind, zeigen die mittleren und unteren Schichten eine intensive Verkalkung. Es finden sich hier verschieden große, zum Teil bizarr geformte Kalkbröckel, von denen die kleineren sich an der Außenseite der Capillaren abgelagert finden. Das Bild gleicht weitgehend der Abb. 17 der angezogenen Monographie. Im übrigen zeigen die Capillaren weitgehende Unterschiede im Grade der Verkalkung. Neben völlig verkalkten lassen sich gänzlich unverkalkte nachweisen; gelegentlich sieht man an Gefäßverzweigungen, daß der eine Gefäßast verkalkt, der andere von der Verkalkung völlig verschont ist. Einige größere Kalkbröckel sind konzentrisch geschichtet, andere maulbeerartig geformt. Überhaupt hat die Verkalkung einen regellosen Charakter als die der idiopathischen Form. Teleangiektasie der über dem untersuchten Rinden-gebiet befindlichen Pia mit reichlich vielfach erweiterten Capillaren und kleinen Venen, deren Wandlung zum Teil homogenisiert ist. Verkalkungen finden sich im Bereich der Pia nicht (Abb. 15).

Ein ähnliches mikroskopisches Bild bietet der *Fall Tö.*

Mikroskopischer Befund. Die Verkalkung in der Großhirnrinde gleicht weitgehend der des Falles La. mit verschieden großen, zum Teil konzentrisch geschichteten Kalkbröckeln. Ferner finden sich zahlreiche kleine Gefäße mit sehr kleinen kokkenartigen Konkrementen an der Außenseite der Gefäßwand wie bei der idiopathischen Form (Abb. 16). Vielfach sind auf weite Strecken die Gefäße in dieser Weise verändert, so daß ganze Gefäßnetze den gleichen Befund aufweisen. Hämangirom der Pia mit starker Vermehrung vorzugsweise kleiner Gefäße, die zum Teil kavernomartig erweitert sind und dicht beieinander liegen; ferner findet sich (im Gegensatz zum Falle La.) stellenweise eine blastomatöse Wucherung des Bindegewebes, das größtenteils faserig, zum kleinen Teil homogenisiert ist und in Form größerer Knollen partielle Verkalkung aufweist. Dieses Bild stimmt weitgehend mit der Abb. 20 der erwähnten Monographie überein.

Vergleichen wir diese Verkalkungsbilder mit denen der idiopathischen Form, so läßt sich eine weitgehende Ähnlichkeit nicht von der Hand weisen. Es ist deshalb verständlich, daß *Weimann* und ältere Autoren intracerebrale Gefäßverkalkungen, die wir heute als Symptom der *Sturge-Weberschen Krankheit* zu betrachten gelernt haben, nicht scharf von der idiopathischen Form absonderten. Freilich zeigt das morphologische Bild der Verkalkungen auch gewisse Abweichungen, die namentlich darin bestehen, daß neben den kleinen, runden Konkrementen sich ganz regellos gestaltete bizarr geformte Kalkbröckel vorfinden, wie wir sie in ähnlicher Form wiederholt in verkalkten Oligodendrogiomen angetroffen haben. Überhaupt scheinen die Verkalkungen bei der *Sturge-Weberschen Krankheit* hinsichtlich ihres feineren morphologischen Bildes vielfach noch regelloser zu erfolgen als bei der idiopathischen Gefäßverkalkung, und es ist nicht nur vom klinisch-diagnostischen, sondern auch vom pathologisch-

anatomischen Standpunkte aus wichtig, daß die Verkalkung gelegentlich gänzlich fehlen kann, worauf *Olivecrona* hinwies.

In formal-genetischer Hinsicht scheint der Kalkkonkrementbildung bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit ein ähnlicher Verkalkungsprozeß zugrunde zu liegen wie bei der idiopathischen Gefäßverkalkung. So ist der Ansicht von *Peters* und *Tebelis*¹ beizupflichten, daß auch hier eine kolloide Substanz eine Verkalkung erfährt. Wir fügen hinzu, daß unseres Erachtens wahrscheinlich auch bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit diese

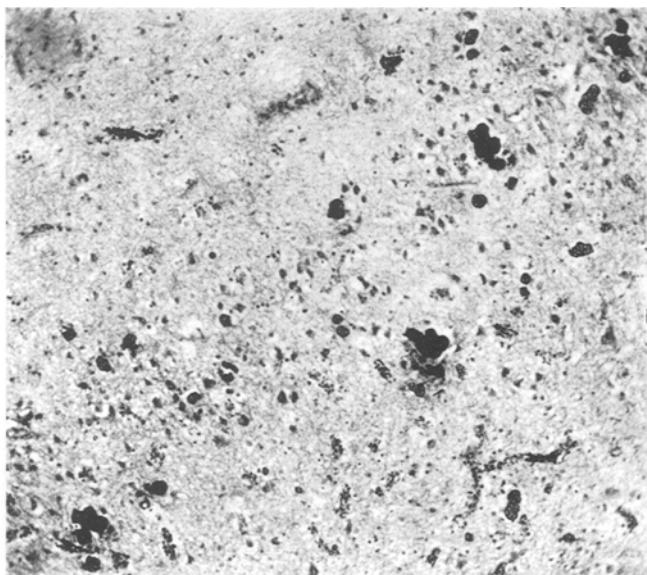


Abb. 16. *Sturge-Webersche* Krankheit, Fall Tö. Hirnrinde. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 95mal. Feine und gröbere Kalkkonkremente in der Hirnrinde.

Masse aus dem Gewebe stammen dürfte, da Anhaltspunkte dafür, daß sie aus dem Blute kommt, vermißt werden.

Was diese Kalkablagerungen aber grundsätzlich von der idiopathischen Gefäßverkalkung unterscheidet, ist ihre Lokalisation: sie stehen bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit in engster Beziehung zu der Teleangiektasie der weichen Häute und sind nur in den Rindenabschnitten unter diesen zu finden. Dies ist übrigens auch diagnostisch von Bedeutung.

Diese Lokalisation hängt zweifellos mit der Natur dieses Syndroms als dysontogenetisch-blastomatöse Erkrankung zusammen. Während bei der idiopathischen Gefäßverkalkung eine Kombination mit multiplen Mißbildungen in der Regel vermißt wird, und der zweite Fall *Weimanns*,

¹ Eine neue, nach Fertigstellung unserer Arbeit erschienene Veröffentlichung von *Peters* über die Pathogenese der *Sturge-Weberschen* Krankheit [Z. Neur. 164, 365 (1939)] konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

bei dem sich gleichzeitig verschiedene Mißbildungen wie Mikromelie verschiedener Zehen, Asymmetrie des Gesichtes, starke Myopie mit myopischen Veränderungen beider Sehnervenpapillen fanden, als Ausnahme gelten muß, liegt in dieser Kombination mit bestimmten dysontogenetischen Tumoren die Eigenart der *Sturge-Weberschen* Krankheit begründet. Mit Recht hat man deshalb in ihr eine Schwesterkrankheit der tuberösen Sklerose *Bourneville's* sowie der Neurofibromatose *v. Recklinghausens* und der *Lindauschen* Krankheit erblickt¹.

Wie aber hat man sich nun die Bildung dieser fraglichen Massen vorzustellen? Wie bereits angedeutet, kommt nach *Spatz* nekrotisches Zellmaterial irgendwelcher Art, sei es nervöser, glößer oder mesenchymaler Herkunft, als Pseudokalkbildner nicht in Frage, weil entsprechende primäre Nekrosen oder Zellausfälle nicht vorhanden sind. Eine andere Möglichkeit wäre, daß die Masse aus dem Blute stammt. Hierzu ist freilich zu bemerken, daß letzten Endes die Entstehung aller außerhalb der Blutbahn im Gewebe befindlichen körpereigenen Substanzen ohne die Annahme, daß Bestandteile des strömenden Blutes an ihrem Aufbau wesentlich beteiligt sind, schwer vorstellbar ist. Die Ansicht aber, daß die in Frage stehenden Massen aus den „Mischkolloiden“ des Serums hervorgegangen seien, eine Annahme, die neuerdings für die Pseudokalkbildung ausgesprochen worden ist, wird man nur dann vertreten dürfen, wenn man sichere Anhaltspunkte dafür hat, daß die an sich für kolloidale Substanzen weitgehend undurchlässige Gefäßwand eine Änderung ihrer Permeabilität im Sinne einer Erhöhung der Durchlässigkeit erfahren hat. Hierfür haben wir in bezug auf den auch beim gesunden Menschen vorkommenden Pseudokalk keinerlei Anhalt. Es ist sogar im Gegenteil hervorzuheben, daß, wie aus Versuchen, die sich mit der Speicherung von Farbstoffen beim lebenden Tier befaßten, zu schließen ist, die Endothelschranke im Bereiche des Gehirns dichter ist als in

¹ Auch auf die Möglichkeit verwandtschaftlicher Beziehungen zu einer anderen dysontogenetisch-blastomatösen Erkrankung sei hier kurz aufmerksam gemacht. Wir denken an die ähnlich der *Sturge-Weberschen* Krankheit durch Halbseitigkeit ausgezeichnete, mit einseitiger Wachstumsstörung (*Ollier*) einhergehende Form der generalisierten Chondromatose, die ihrerseits mit einer Angiomatose gepaart sein kann, wie *Hellner* an Hand einer eigenen und im Schrifttum niedergelegter Beobachtungen gezeigt hat. Übrigens erschöpfen sich die Beziehungen zwischen dieser Systemerkrankung und dem *Sturge-Weberschen* Syndrom nicht in der Halbseitigkeit und dem gemeinsamen Vorkommen von Gefäßgeschwüsten, wobei zu bemerken ist, daß die Gefäßnaevi der *Sturge-Weberschen* Krankheit gelegentlich nicht auf die Kopf- und Gesichtshälfte beschränkt sind, sondern sich auch über die übrige Körperhälfte erstrecken können. Auffällig ist vor allem die beiden Krankheiten gemeinsame einseitige Wachstumssstörung, denn der *Ollierschen* Wachstumsstörung kann man die für die *Sturge-Webersche* Krankheit charakteristische Verkleinerung der betroffenen Hirnhälfte als eine mehr circumscriptive Wachstumsstörung an die Seite stellen, welche nicht nur als Folgeerscheinung des pialen Angioms und einer hierdurch bedingten mangelhaften Blutversorgung erklärt werden kann.

manchen anderen Organen. Auch bei unseren Fällen sowie denen der Literatur finden wir in ursächlicher Hinsicht keinerlei Anhalt für eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Wir vermissen jegliche Zeichen einer Entzündung oder Hinweise auf die Wirkung eines entzündungserregenden Agens. Nichts spricht für den Effekt eines in dieser Richtung wirksamen Körpers, desgleichen für eine Veränderung des Blutes oder der blutbildenden Organe, die im Sinne eines der bekannten die Gefäßdurchlässigkeit erhöhenden Agentien in Frage käme. Auch für ein allergisches Geschehen findet sich keinerlei Anhalt. Ebenso fahnden wir morphologisch vergeblich nach den Zeichen einer erhöhten Gefäßpermeabilität im Sinne der Dysorie *Schürmanns*, denn wir vermissen geformte Bestandteile des Blutes und seiner Derivate jenseits des Endothelrohres wie Fibrin, Blutzellen oder hämoglobinogene Pigmente, jedenfalls dort, wo der Prozeß der Verkalkung sich in seinen Anfangsstadien befindet. Daß übrigens der Nachweis einer vereinzelten kleinen intramuralen Blutung im Bereich einer hochgradig regressiv veränderten Arteriole und eines ausgedehnten Verkalkungsherdes hierzu nicht in Widerspruch steht, bedarf keiner besonderen Begründung. Freilich ist das Fehlen dieser Elemente des Blutes noch kein Beweis für eine nicherhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand, kennen wir doch die Bedeutung grob-disperser Serumweißkörper für die Bildung des Amyloids, welches wir im übrigen bei der in Frage stehenden Krankheit allein schon durch das histologische Bild auszuschließen imstande sind.

Dies ist insofern von Bedeutung, als ältere Autoren, denen sich *Weimann* und *Jakob* anschlossen, das vorliegende Krankheitsbild mit der sog. kolloiden Degeneration der Hirngefäße bei progressiver Paralyse genetisch in Zusammenhang gebracht hatten, wie oben bereits erwähnt wurde. Hierzu sei bemerkt, daß die allgemeine Pathologie den Begriff der kolloiden Degeneration für Veränderungen des Gefäßbindegewebsapparates nicht kennt und es ist bezeichnend, daß der von *Mignot* und *Marchand* beschriebene Fall von lokalem Amyloid des Gehirns bei progressiver Paralyse von neuropathologischer Seite zur kolloiden Degeneration gezählt wird, ebenso wie *Hohlfelder* und *Fischer* lokales Amyloid des Gehirns nach Röntgenbestrahlung des Schädels beobachteten, während *Scholtz* und seine Schule unter den gleichen Bedingungen eine kolloide Degeneration der Hirngefäße feststellten.

Wir können hier nicht auf die interessante Frage der Beziehungen zwischen kolloider Degeneration und lokaler Amyloidose eingehen¹, sondern bemerken nur, daß wir bei dem vorliegenden Krankheitsbild — im Gegensatz zu den beiden wichtigsten Grundkrankheiten der kolloiden Degeneration, nämlich der progressiven Paralyse und der Röntgen-spätschädigung des Gehirns — sowohl eine Entzündung als auch einen Anhalt für einen ausgedehnten Zerfall von körpereigenem Eiweiß vermissen. Auch fehlen in den Präparaten unserer Fälle jegliche Gefäß-

¹ Wir verweisen auf unsere Arbeit „Die kolloide Degeneration des Gehirns bei progressiver Paralyse in ihrer Beziehung zur lokalen Amyloidose“. Verh. dtsch. path. Ges., 31. Tagung 1938, 515.

veränderungen vom Typ der kolloiden Degeneration. Im übrigen ist der mesenchymale Charakter der kolloiden Degeneration sowohl bei der nach progressiver Paralyse als auch bei der nach Röntgenschädigung aufgetretenen (*Scholz*) erwiesen, und infolgedessen ist diese Veränderung hinsichtlich ihrer Lokalisation von dem Gefäßbindegewebe abhängig. Anders bei den Verkalkungen, die das vorliegende Krankheitsbild beherrschen.

Da man übrigens in neuerer Zeit in Anlehnung an die bekannten Untersuchungen *Löschkes* über die Amyloid- und Hyalinentstehung bestimmte pathologische Gewebsveränderungen, wie z. B. die unter anderem im Verlaufe der allergisch-hyperergischen Entzündung (*Rössle*, *Klinge*) auftretende fibrinoide Degeneration als Ausdruck einer Immunreaktion vom Typ einer präzipitierenden Antigen-Antikörperreaktion gedeutet (*Jäger*), und sich von neuropathologischer Seite auch *Markiewicz* für die kolloide Degeneration der Hirngefäße einer derartigen Erklärung bedient hat, erscheint es angängig zu prüfen, ob wir möglicherweise auch die die vorliegende Krankheit kennzeichnenden Niederschlagsbildung als Ausdruck einer Präcipitatbildung im Sinne der Serologie aufzufassen berechtigt sind. Dies zu entscheiden ist letzten Endes freilich nur das Experiment geeignet; denn der Beweis wäre erst dann erbracht, wenn es gelingen würde, *in vitro* etwa durch Mischung von Hirnextrakten mit Patientenserum Präcipitate vom Typ der vorliegenden Konkrementbildung zu erzielen. Wir finden aber im morphologischen Bilde keine Stützen für eine derartige Auffassung. Denn da nekrotisches Gewebe, welches als Antigenquelle in Frage kommen könnte, nicht nachzuweisen ist, da ferner nichts für das Vorliegen einer Infektion, einer Toxikose oder einer allergischen Krankheit spricht, vermissen wir für eine erhöhte Aktivität oder Erschöpfung sprechende Befunde an derjenigen Gewebsart, der wir in erster Linie die Antikörperbildung zuschreiben, nämlich dem Reticuloendothel bzw. aktivem Mesenchym.

Die Ausfälle der kleinen Pseudokalkgebilde im Adventitialraum von Gefäßen in der Umgebung von Tumoren hat man sich schon lange so erklärt, daß hier durch den Druck ungünstige Bedingungen für die Ernährung des Gewebes durch Anstauung von Stoffwechselprodukten gegeben sind, so daß die Ausfällungen begünstigt werden. In gleicher Weise kann man die Ausscheidung der Kalkkörper in der Rinde bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit auffassen, da verkalkte Gefäße sich nur in der unter den angiomatösen Bildungen gelegenen Rinde finden. Daselbe hat wohl auch *Weimann* mit seiner Lymphstauung gemeint und man darf ihm wohl zustimmen, wenn man darunter die Gewebsflüssigkeit versteht. Für unsere Fälle von idiopathischer Verkalkung will *Haller-vordern* ebenfalls solche lokalen Stoffwechselstörungen annehmen. Zur dieser Vorstellung drängt die Tatsache, daß sich die verkalkten Gefäße fast stets nur in einem zusammenhängenden Bezirk des Gehirns finden

und außerhalb desselben so gut wie gar nicht vorkommen. In diesen Bezirken breitet sich die Verkalkung von einem Zentrum aus, nach der Peripherie abnehmend, denn je weiter sich man von den Mittelpunkt der Veränderungen entfernt, um so kleiner und spärlicher werden die Kalkniederschläge. Das ist im Großhirn so wie im Kleinhirn: In den Randgebieten des Verkalkungsbezirkes sind nur einzelne kleine Körper abgelagert, je mehr man sich der Mitte nähert, desto dichter werden sie, bis zur Bildung von Steinen. Danach würde also in der Gegend der stärksten Verkalkung der Prozeß begonnen haben. Die ausfallenden Pseudokalk- und Kalkmassen behindern die Zirkulation, was offenbar einer weiteren Ablagerung förderlich ist. Es handelt sich also um einen langsam progressiven Prozeß wie dies auch dem klinischen Verlauf entspricht, was nicht ausschließt, daß die Krankheit auch längere Zeit in irgendeinem Stadium ihres Verlaufes halt macht und stationär bleiben kann.

Abgesehen davon, daß die kleinen Kalkkonkremente zum Teil unabhängig von den Gefäßen liegen, glauben wir verschiedene Anhaltspunkte dafür zu haben, daß die in Frage stehende Masse aus dem Gewebe stammt und ihre Bildung mit einer Funktion der Neuroglia in Zusammenhang zu bringen ist. Betrachtet man nämlich die vorliegenden Verkalkungsprozesse vom allgemein-pathologischen Standpunkte aus und vergleicht sie mit den mannigfältigen Verkalkungsformen, die im Bereich der Körperorgane bekannt sind, so gelangt man zu der Feststellung, daß es sich hier um etwas von den im übrigen Körper bekannten wesentlich Abweichendes handelt. Allein dieser Umstand legt den Gedanken nahe, daß Gewebsarten, die für das Gehirn spezifisch sind, zu dem vorliegenden Verkalkungsvorgang in Beziehung stehen. Daß hier vor allem an die Glia und weniger an die Ganglienzellen und deren Fortsätze zu denken ist, ergibt sich vor allem daraus, daß speziell die Glia engste topographische und funktionelle Beziehungen zum Gefäßapparate des Gehirns aufweist, wie neuerdings wieder aus den ausgedehnten Untersuchungen *Schaltenbrands* und *Baileys* über die perivasculäre Piagliamembran des Gehirns hervorgeht. Außerdem läßt sich eine andere Eigenschaft der Glia mit den Verkalkungsprozessen gut in Einklang bringen. Es ist eine Erfahrung der allgemeinen Pathologie, daß außer nekrotischem oder nekrobiotischem Zellmaterial die verschiedensten kolloidalen und amorphen Massen kalkfängerartig wirken können; man denke, um einige Beispiele zu nennen, an die Verkalkung des Schilddrüsenkolloids in manchen Strumen, an die körnige Umwandlung und Verkalkung homogener Inhaltsmassen kleiner aus erweiterten Harnkanälchen entstandenen Nierencysten, die früher irrtümlicherweise für verkalkte Glomeruli gehalten worden sind, und berücksichtige, daß ein Teil der in Psammomen anzutreffenden Kalkkugeln durch Verkalkung eines homogenen Abscheidungsproduktes der Zellen gebildet werden (*Aschoff*). Daß auch die Glia zur Bildung

ähnlicher kolloidaler homogener, schleimartiger Massen befähigt ist, ist eine keineswegs neue Vorstellung. Wir gehen hierbei nicht auf die umstrittene Frage einer mukoiden Degeneration der Oligodendroglia (Literatur bei Schaltenbrand und Bailey) ein, für die wir übrigens in unseren Fällen nirgends Anhaltspunkte finden konnten; sondern wenden uns einer auf diesen Punkt gerichteten Betrachtung der gliogenen Blastome zu, ausgehend von der bekannten Erfahrungstatsache, daß Blastome und zwar namentlich solche, die weitgehend ausgereift sind, bis zu einem gewissen, oft beträchtlich hohen Grade zu den funktionellen Leistungen ihres Muttergewebes befähigt sind.

Das Vorkommen schleimartiger Massen in gewissen Gliomen war bereits Virchow bekannt und veranlaßte ihn fließende Übergänge zwischen Gliomen und Myomen anzunehmen: „Nimmt die Weite der Maschen zu und häuft sich in ihnen Schleimstoff an, so geht das weiche Gliom unmittelbar in das Myxom über.“ Wenn auch diese Ansicht Virchows nicht mehr ganz zu unseren heutigen Anschauungen in Einklang steht, so hatte doch die weitere Gliomforschung gezeigt, daß manche Gliome eine Tendenz zur Verschleimung besitzen. Von den ausgereifteren Gliomtypen neigt besonders das Oligodendrogliom zur Verschleimung. Diese schleimige Entartung, die, wie Henschen in seinem Rostocker Referat ausführte, zu einem Schwund der Zellausläufer führen kann, veranlaßte Roussy-Oberling den Begriff des „oligodendrocytome muqueux“ aufzustellen. Diese Eigenschaft, schleimartige Substanzen zu bilden, die besonders den Oligodendrogliomen zukommt, beansprucht im Hinblick auf den vorliegenden Fragenkomplex deshalb eine besondere Beachtung, weil gerade diese Gliomform am meisten zur Gefäßverkalkung neigt, und es außerdem nach Bailey als erwiesen gelten muß, daß die bei diesen Blastomen auftretenden homogenen Massen eine sekundäre Kalkinkrustation erleiden können. So führt er aus, daß die Degeneration dieser Geschwülste neben einer Fettablagerung zu einer Art Hyalinisierung führe und dann in dieses „hyalinisierte“ Gewebe Kalksalze eingelagert würden. Freilich ist diese Neigung zur Gefäßverkalkung nicht streng spezifisch für das Oligodendrogliom, da bekanntlich jedes langsam wachsende Gliom verkalken kann, jedoch ist bei dem Oligodendrogliom der Prozentsatz der Verkalkung besonders hoch.

In der Tat kann, wie wir uns selbst an Präparaten von Oligodendrogliomen, die uns von der Tumoraufteilung des Institutes zur Einsichtnahme freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden waren, zu überzeugen Gelegenheit hatten, die Gefäßverkalkung in diesen Blastomen der vorliegenden teilweise weitgehend gleichen. Finden sich endlich regressive Veränderungen der Gefäßwände in Form von hyaliner Degeneration bei dem vorliegenden Krankheitsbilde, so lassen sich auch in dieser Richtung vergleichbare Befunde in den Geschwülsten der Gliomreihe nachweisen, denn hyaline Entartungen sind als charakteristischer Befund der Gefäße-

in Oligodendrogiomen und anderen Gliomen beschrieben worden (*Schaltenbrand* und *Bailey*).

Vom kolloidchemischen Standpunkt aus betrachtet ist das morphologische Bild der Kalkausfällung bei den vorliegenden Krankheitsprozessen sowie anderen nicht-arteriosklerotischen cerebralen Gefäßverkalkungen von größtem Interesse. Denn bei all diesen Verkalkungsvorgängen kommen die Anfänge der Verkalkung in der Ablagerung kleiner runder Konkremente zum Ausdruck. Diese Art der Kalkablagerung läßt sich auch im Modellversuch mittels kohlensauren Kalkes erzielen, wie *Watt* gezeigt hat, und zwar dadurch, daß man das Salz in einer kolloidalen Lösung ausfällt. Hierbei bilden sich kugelige bzw. somatoide Aggregate. Bei Ausfällung aus wässriger Lösung hingegen entstehen Kristalle. In der Tat sah nun *Watt* bei gewissen dystrophischen Verkalkungen Formen, wie er sie bei der einfachen Ausfällung von Modelllösungen erhalten hatte, woraus *Klinke* mit Recht den Schluß zog, daß hier eine einfache Präcipitation in Frage kommt.

In der Tat könnte es bestrickend sein, zur Deutung der vorliegenden Konkrementbildungen diese Modellversuche heranzuziehen; jedoch werden weitere Untersuchungen zeigen müssen, inwiefern hier Analogieschlüsse am Platze sind. Sicher ist, daß in vieler Hinsicht der Vorgang im lebenden Organismus komplizierter ist, allein schon deshalb, weil es sich hier nicht ausschließlich um kohlensauren Kalk handelt, sondern weil der Körper in bemerkenswerter Weise bei seinen pathologischen Verkalkungen vielfach genau wie im Knochen konstante Kalksalzgemische zur Ausfällung bringt. Immerhin erscheint es durchaus möglich, daß erst durch die Ausfällung des Kalkes in einem kolloidalen Milieu die charakteristische kugelige Gestalt der Kalk- bzw. Pseudokalkkonkremente entsteht. Wenn auch bei unseren üblichen chemischen Untersuchungsmethoden der „Pseudokalk“ kalkfrei erscheint, wie *Spatz* zeigte, so wäre zur entgültigen Klärung der Frage, ob nicht doch schon in Spuren Calcium vorhanden ist, die Anwendung moderner empfindlicher analytischer Methoden, wie namentlich der Spektralanalyse am Platze; hatte doch *Spatz* die von ihm gewählte Bezeichnung „Pseudokalk“ bewußt als eine vorläufige gekennzeichnet.

Wenn wir nach obigem in hypothetischer Weise für die Produktion der von den meisten Autoren angenommenen als Kalksalzfänger wirkenden kolloidalen Substanz eine Funktion bzw. Funktionsstörung (Dysfunktion) der Glia verantwortlich machen möchten, so könnte man natürlich den Einwand erheben, daß unter diesen Umständen eine Vermehrung der Gliazellen oder andere offensichtliche Veränderungen derselben zu erwarten wären. Hierauf ist zu erwidern, daß der Funktionszustand einer Zelle oder eines Gewebes keineswegs immer mit unseren technischen Hilfsmitteln direkt morphologisch erkennbar zu sein braucht, wenn das Produkt der Zelltätigkeit unserer Betrachtung nicht direkt

zugängig ist. Auch könnte man einwenden, daß falls diese Auffassung richtig sei, die Verkalkung ausschließlich im Bereiche des nervösen Gewebes, also außerhalb der Pia-Glia-Membran *Schaltenbrands* und *Baileys* beginnen müsse, sofern sie nicht an einem dem Gewebstod anheimfallenden Bestandteil der regressiv veränderten Gefäßwand anfinge. Denn sobald ein Gefäß in seiner Wandung regressiv verändert ist, kann selbstverständlich an jeder Stelle eine dystrophische Verkalkung Platz greifen. Dieser Einwand erscheint uns nicht stichhaltig, da die offenbar wenig konsistente kolloide Substanz nicht notwendigerweise diese Grenzen zu respektieren braucht. Auch sei beiläufig erwähnt, daß *Grynfeldt*, *Pélissier*, *Schaltenbrand* und *Bailey* bezüglich ihrer schleimartigen Degeneration der Oligodendroglia die Ansicht vertreten, daß das hierbei gebildete Mucin auch in den *Virchow-Robinschen* Raum gelangen könnte. Im übrigen kommen wir unten bei der Besprechung der Lokalisation unter Bezugnahme auf *v. Braunmühls* kolloidchemische Betrachtungsweise hirnpathologischer Prozesse auf diesen Punkt zurück.

Fest steht also, daß ein primärer, auf das Gehirn beschränkter Gefäßschaden zur Erklärung der idiopathischen intracerebralen Gefäßverkalkung nicht genügt, sondern daß eine zur Verkalkung neigende kolloidale Masse bei dem Krankheitsprozesse eine wesentliche Rolle spielt.

Man darf die vorliegenden Fälle charakterisierende Verkalkung als eine dystrophische bezeichnen, wenn man unter Dystrophie eine Ernährungsstörung des Gewebes versteht, welche sich eben — sofern es angängig ist, die angeführten Versuchsergebnisse *Watts* auf die Deutung des vorliegenden Krankheitsbildes anzuwenden — bei dem in Frage stehenden Krankheitsbilde in der Ausfällung von Kalksalzen dokumentiert.

Es bleibt noch zu erörtern, wie die Lokalisation der Verkalkungen zu erklären ist. Im Gegensatz zu den im histologischen Bilde ähnlichen Gefäßverkalkungen bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit läßt sich hier eine gewisse Bevorzugung der nach *Spatz* als eisenreich bekannten Zentren nicht von der Hand weisen und diese Feststellung erscheint insofern bedeutungsvoll, weil die allgemeine Pathologie über viele Beispiele verfügt, welche zeigen, daß eine Eisenablagerung der Verkalkung vorausgeht¹. *Ernst* warnt ausdrücklich vor einer Unterschätzung des Eisens bei Verkalkungsvorgängen, da unzweifelhaft Beziehungen zwischen Eisen und Kalk bestehen. Zwar imbibiere sich Kalk aus Konservierungsmitteln oder aus Gewebsflüssigkeiten möglicherweise mit Eisen, aber es sei zu weit gegangen, die Eisendurchtränkung von Verkalkungen schlechthin als Kunstprodukt zu erklären. Nach *Ernst* ist die Eisenablagerung oft Vorläufer der Verkalkung; es scheint, als bereite die Durchtränkung mit Eisen das Gewebe für die Aufnahme der Kalksalze vor. Diese Erfahrungstatsache der allgemeinen Pathologie, die sich im übrigen auch

¹ Vgl. *Aschoff*, *Lubarsch-Ostertag*: Erg. Path. 8.

mit vielen Beispielen aus der Zoologie belegen läßt (Literatur bei *Ernst*), ist unseres Erachtens in der Frage der Lokalisation des vorliegenden Verkalkungsprozesses viel zu wenig berücksichtigt worden. Freilich ist zuzugeben, daß sich hiermit nur teilweise die Lokalisation der idiopathischen intracerebralen Gefäßverkalkungen erklären läßt. Denn die Grenzen der eisenreichen Zentren werden von den Gebieten der Gefäßverkalkung keineswegs immer streng respektiert — so ist in unserem dritten Fall M. auch der Thalamus betroffen —; auch geht die Intensität der Verkalkung nicht dem bekannten unterschiedlichen Eisengehalt dieser Kerne parallel und endlich ist die ebenfalls bemerkenswerte Lokalisation der Verkalkung an der Rindenmarkgrenze der Großhirnwindungstälern schwerlich auf diese Weise zu deuten. Vorstellbar wäre, daß dadurch, daß sich gerade im Windungstal die Hirnrinde in einer gewissen Nähe der Verkalkungszentren in den Kernen des extrapyramidalen Systems befindet, das stärkere Befallensein dieser Rindengebiete bedingt ist; jedoch müssen auch andere Möglichkeiten zur Deutung dieser Verhältnisse herangezogen werden. Wie bereits eingehend erörtert, ist das Problem der idiopathischen intracerebralen Gefäßverkalkungen vorzugsweise ein kolloidchemisches und deshalb ist zu fragen, ob bzw. inwiefern die von *v. Braunmühl* eingeschlagenen Wege einer kolloidchemischen Betrachtungsweise pathologischer und seniler Gehirnveränderungen auch für das vorliegende Krankheitsbild gangbar sind. In dieser Hinsicht erscheint es bemerkenswert, daß *v. Braunmühl* unter Hinweis auf die Verhältnisse bei der kolloiden Degeneration einerseits, bei den senilen Plaques, an deren Fällungsnatur wohl nicht mehr zu zweifeln ist, andererseits eine gewisse elektive Ablagerung der in Frage stehenden kolloiden Substanzen im Bereich der Windungstälern hervorhebt. Auch die Feststellung *v. Braunmühls*, daß eine starke und frühzeitige Ablagerung kolloidalen Massen an den Gefäßen statthat, welche der Autor damit begründet, daß sich an den Grenzflächen differenter Medien mit Vorliebe Fällungsmechanismen abspielen, steht im guten Einklang zu den Befunden bei dem vorliegenden Krankheitsbilde, bei welchem ja die starke Bevorzugung der Gefäße bezüglich der Ablagerung der Konkremente sehr in die Augen fällt.

Es stellen also die idiopathischen intracerebralen Gefäßverkalkungen ein ziemlich seltenes, besonderes, umschriebenes Krankheitsbild dar; Stoffwechselvorgänge, über die wir nur mangelhafte Kenntnisse besitzen, bilden seine Grundlage. Im Gegensatz zu anderen nicht-arteriosklerotischen intracerebralen Gefäßverkalkungen, wie z. B. denen bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit, ist vor allem die Bevorzugung extrapyramidalen Zentren bemerkenswert; diese führt zur Bildung von „Hirnsteinen“, welche vom klinischen Standpunkt aus betrachtet, mit ähnlich lokalisierten verkalkten Tuberkeln differentiadiagnostisch konkurrieren können. Symmetrisches Befallensein der Stammganglien und nicht

zuletzt die Mitbeteiligung des Nucleus dentatus cerebelli werden jedoch in vielen Fällen den Röntgenologen vor Fehldiagnosen in dieser Richtung bewahren.

Zusammenfassung.

Bei den mannigfältigen Kalkablagerungen im Gehirn ist zwischen Verkalkungen von nekrotischem Gewebe z. B. Tuberkeln, nekrotischen Ganglienzellen, Parasiten einerseits und den nicht-arteriosklerotischen Gefäßverkalkungen des Gehirns andererseits zu unterscheiden. Bei letzteren kann man den symptomatischen eine idiopathische Form gegenüberstellen. Sie befällt vorzugsweise die extra-pyramidal-motorischen Zentren und stellt ein gut abgrenzbares Krankheitsbild dar, dem die drei ausführlich mitgeteilten Fälle angehören.

Der erste Fall betrifft einen 56jährigen familiär mit Epilepsie und Schwachsinn belasteten Mann, der seit dem 35. Lebensjahr dauernd arbeitsunfähig wurde. Klinisch: Spastische Parese der rechten Körperhälfte, zunehmender körperlicher und geistiger Verfall. Anatomisch: Durch Gefäßverkalkungen bedingte „Hirnsteine“ im Putamen, im Kopf des Nucleus caudatus beiderseits mit Übergreifen der Gefäßverkalkungen auf die innere Kapsel, das Pallidum, den Thalamus, das Centrum semiovale und die Großhirnrinde im Bereich der Windungstälern des Frontal- und Occipitalpols. Ferner Verkalkungsbezirke im Nucleus dentatus cerebelli mit Übergreifen auf Kleinhirnmark und Rinde und im Nucleus ruber.

Beim zweiten Falle handelt es sich um einen angeblich erblich nicht belasteten 51jährigen Mann, bei dem sich im Alter von 31 Jahren ein progredientes neurologisches Krankheitsbild entwickelte mit spastischer Parese der Beine, Uneschicklichkeit der Bewegungen, Parästhesien, euphorischer Demenz. Anatomisch: „Hirnsteine“ im Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Nucleus lateralis thalami sowie feiner verteilte Gefäßverkalkungen in der weiteren Nachbarschaft und zwar im Centrum semiovale und in den Windungstälern der Rinde, weiterhin im Nucleus ruber, Nucleus dentatus cerebelli und seiner Umgebung bis in die anliegenden Läppchen.

Der dritte Fall betrifft einen 40jährigen Potator bei dem im 5. Lebensjahr die ersten neurologischen Erscheinungen aufgetreten waren. Ein halbes Jahr vor dem Tode Hemiatetose rechts bei röntgenologisch nachweisbaren Kalkschatten in den Stammganglien. Anatomisch: Umschriebene Gefäßverkalkungsbezirke in beiden Thalamen, im Brückenfuß und im Nucleus dentatus cerebelli.

Das histologische Bild dieser drei Fälle zeigt weitgehende Übereinstimmung. Den Hauptbefund stellt die Verkalkung der Capillaren dar. Diese beginnt mit der Ablagerung sehr kleiner kokkenähnlicher, zum Teil auch größerer Konkremente außerhalb des zunächst intakten Endothelrohrs und außerhalb der mesenchymalen Silberfibrillen. Konfluieren dieser Konkremente führt zur Bildung kompakter Kalkmäntel und schließlich zur völligen Verkalkung der Gefäße mit Obliteration ihrer Lichtung. Die „Hirnsteine“ entstehen durch Verschmelzung verkalkter Gefäße miteinander. Kleine Arterien und Venen zeigen eine größere Mannigfaltigkeit der Verkalkungsbilder. Bei ihnen beginnt die Verkalkung meist im *Virchow-Robinschen Raum* und in den äußeren Adventitiashichten, seltener in der Media, während die Intima am längsten verschont bleibt. Im weiteren Verlaufe kann es zu multiplen konzentrischen Kalkmänteln, Auflockerungen der äußeren Wandschichten, Hyalinisierungen besonders der Media und totalen Verkalkungen kommen. Ausnahmsweise sind auch kleine meningeale Gefäße betroffen, während größere Gefäße allgemein verschont bleiben. Außer den Gefäßverkalkungen finden sich frei im nervösen Gewebe liegende Kalkkonkremente. Zeichen einer Endothelaktivierung und entzündliche Veränderungen fehlen. Verödungen des nervösen Gewebes finden

sich lediglich in Gebieten mit hochgradigen Gefäßveränderungen und sind sekundärer Natur.

Für die beschriebenen Fälle sowie im Schrifttum niedergelegte Beobachtungen mit vielen gemeinsamen Zügen wird die von *Fahr* geprägte Bezeichnung „idiotopathische nicht-arteriosklerotische intracerebrale Gefäßverkalkung“ übernommen. Die Lokalisation des pathologisch-anatomischen Prozesses mit dem Schwerpunkt auf den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems bedingt eine bestimmte klinische Symptomatologie des einheitlichen Krankheitsbildes, bei dem manchmal familiäre Belastung nachweisbar ist: Progredienter Verlauf mit Beginn im jugendlichen oder mittlerem Alter. Hyperkinesen, seltener Akinesen, Ataxie, cerebellare Sprachstörungen; ferner je nach Beteiligung der inneren Kapsel hemiplegische oder paraplegische Symptome; häufig epileptiforme, manchmal tetanische Anfälle, zunehmender geistiger Rückgang. Röntgenologisch intracerebrale Kalkschatten (*Pierach, Fritzsche*).

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um dystrophische Verkalkungen. Hinweise auf eine den Gesamtorganismus betreffende Kalkstoffwechselstörung, der höchstens eine den Verkalkungsprozeß begünstigende Rolle zugeschrieben werden darf, bilden die Ausnahme. Es bestehen gewisse verwandtschaftliche Beziehungen zwischen den vorliegenden Kalkinkrustationen, welche histologisch Ähnlichkeit mit den anders lokalisierten intracerebralen Gefäßverkalkungen bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit aufweisen, wie an Hand zweier einschlägiger Fälle gezeigt wird, und dem sog. Pseudokalk (*Spatz*). Die Annahme, daß es sich lediglich um eine ins Pathologische gesteigerte Pseudokalkbildung mit sekundärer Verkalkung handelt, ist jedoch nicht gerechtfertigt. Der Bildung des Pseudokalkes und der in Frage stehenden Kalkkonkremente liegt eine lokale Stoffwechselstörung im Sinne *Hallervordens* zugrunde. Diese bedingt zunächst die Abscheidung einer kalkfängerartig wirkenden kolloidalen organischen Masse. Bezüglich der Entstehung dieser Masse, welche genetisch scharf von dem Substrat der kolloidalen Degeneration der Hirngefäße bei progressiver Paralyse und Röntgenspätschädigung des Gehirns (*Scholz*) zu trennen ist, wird die Hypothese, daß sie aus dem Gewebe stammt und speziell die Glia zu ihrer Bildung in Beziehung steht, zu begründen versucht. Unter anderem wird in diesem Zusammenhang auf ähnliche Verkalkungsbilder in gewissen Gliomen (Oligodendrogliom) hingewiesen. Anhaltspunkte dafür, daß diese kolloidale Masse nekrotischem Zellmaterial ihre Entstehung verdankt, sind nicht gegeben. Das Fehlen einer nachweisbar erhöhten Gefäßpermeabilität spricht gegen einen direkten hämatogenen Ursprung dieser kolloidalen Masse.

Vom kolloid-chemischen Standpunkte aus sind die vorliegenden Verkalkungen mit gewissen Einschränkungen zu den Modellversuchen *Watts* in Parallele zu setzen.

Hinsichtlich der Lokalisation des Verkalkungsprozesses, für deren Deutung in beschränktem Maße die von *von Brahmühl* eingeschlagenen Wege einer kolloid-chemischen Betrachtungsweise pathologischer Hirnveränderungen gangbar sind, ist im Gegensatz zu der Gefäßverkalkung bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit eine gewisse Bevorzugung der eisenreichen Hirnzentren (*Spatz*) festzustellen; dieser Umstand ist insofern wichtig, als die allgemeine Pathologie über viele Beispiele von Verkalkungen auf dem Boden einer Eisenablagerung verfügt.

Schrifttum.

(Nachweis älterer Arbeiten bei *Weimann*.)

Altschul: Virchows Arch. 298, 461 (1937). — *Aschoff*: Erg. Path. 8, 561 (1902). — *Bailey*: Die Hirngeschwülste. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — Zit. nach *Schaltenbrand*. — *Balthasar*: Sitzg Berl. Ges. Psychiatr. u. Neur., 9. Juli 1934.

Ref. Z. Neur. **73**, 728 (1934). — *Bergstrand, Olivcrona u. Tönnis*: Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirns. Leipzig: Georg Thieme 1936. — *Bertrand*: Zit. nach *Guillain*. — *Blanckenburg*: Münch. med. Wschr. **1937 I**, 249. — *Brandes*: Diss. Marburg 1929. — *Braunmühl, v.*: Z. Neur. **148**, 1 (1933). — Krkh.-forsch. **6**, 458 (1928). — *Crank*: Zit. nach *Kasanin*. — *Ernst*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5, S. 1276. 1928. — *Fahr*: Zbl. Path. **50**, 129 (1930). — *Fischer, O.*: Z. Neur. **7**, 463 (1911). — *Fischer*: Zit. nach *Hohlfelder*. — *Fritzsche*: Schweiz. Arch. Neur. **35**, 1 (1935). — *Grynfeltt*: Communication à la Société de Biol., 22. Dez. 1923. — *Guillain, Bertrand et Rouquès*: Revue neur. **65**, 737 (1936). — *Hallervorden*: Zbl. Neur. **33**, 517 (1923). — *Bumkes* Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, Spez. Teil **7**, S. 1104. 1930. — *Hallervorden* u. *Spatz*: Z. Neur. **79**, 1 (1922). — *Hansemann, v.*: Verh. dtsh. path. Ges. **1899 II**, 399. — *Hellner*: Die Knochengeschwülste, S. 10. Berlin: Julius Springer 1938. — *Henschen*: Verh. dtsh. path. Ges. **1934**, 8. — *Hohlfelder* u. *Fischer*: Dtsch. Z. Chir. **227**, 475 (1930). — *Holz*: Berl. tierärztl. Wschr. **1936**, 33. — *Hueck*: Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — *Jäger*: Virchows Arch. **284**, 526 (1932). — *Jakob*: Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie, Bd. 1, Allgem. Teil, Abt. 1, Teil 1. 1927. — *Kasanin* and *Crank*: Arch. of Neur. **34**, 164 (1935). — *Klincke*: Der Mineralstoffwechsel. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1931. — *Löschcke*: Beitr. path. Anat. **77**, 231 (1927). — *Löwenberg*: J. Psychol. u. Neur. **36**, 99 (1928); **39**, 1 (1929). — *Marchand*: Zit. nach *Mignot*. — *Mallory*: J. Bacter. a. Path. **3** (1896). — *Markiewicz*: Z. Neur. **159**, 54 (1937). — *Meyer, W. C.*: Z. Neur. **146**, 393 (1933). — *Mignot* et *Marchand*: Soc. Biol. **1911**, 989. — *Müller, E.*: Beitr. path. Anat. **97**, 41 (1936). — *Müller, W.*: Fortschr. Röntgenstr. **53**, 30 (1936). — *Oberling*: Zit. nach *Roussy*. — *Obersteiner*: Anleitung zum Studium des nervösen Zentralorgans, 5. Aufl., S. 255. — *Olivcrona*: Zit. nach *Bergstrand*. — *Ostertag*: Virchows Arch. **275**, 828 (1930). — *Pélissier*: Thèse méd. Monpellier **1924**. — *Pérez-Castro*: Beitr. path. Anat. **99**, 107 (1937). — *Peters* u. *Tebelis*: Z. Neur. **157**, 782 (1937). — *Pierach*: 13. Tagg ostdtsh. Ges. inn. Med. u. Kinderheilk. Königsberg, 26. Juni 1936. Ref. Med. Klin. **1936 I**. — *Rokitansky*: Lehrbuch, Bd. 2, S. 472. 1856. — *Rouquès*: Zit. nach *Guillain*. — *Roussy* et *Oberling*: Atlas du cancer 9 et 10. Paris 1931. — *Schaltenbrand* u. *Bailey*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **97**, 231 (1927). — J. Psychol. u. Neur. **35**, 199 (1928). — *Schielle*: Virchows Arch. **282**, 790 (1931). — *Schmidt, M. B.*: Handbuch der allgemeinen Pathologie, herausgeg. von *Krehl-Marchand*, Bd. 2, S. 215. 1921. — *Scholz*: Z. Neur. **150**, 765 (1934). — Klin. Wschr. **1935 I**, 189. — *Schürmann*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Schultze, W. H.*: Erg. Path. **14**, 706 (1910). — *Spatz*: Z. Neur. **77**, 261 (1922). — Arch. f. Psychiatr. **108**, 1 (1938). Zit. nach *Hallervorden*. — *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems, Bd. 1. 1922. — *Stämmler*: Beitr. path. Anat. **71**, 503 (1923). — *Tebelis*: Zit. nach *Peters*. — *Tönnis*: Zit. nach *Bergstrand*. — *Virchow*: Virchows Arch. **8/9**. — Die krankhaften Geschwülste, Bd. 3, S. 123. Berlin 1864/65. — *Vogt, C. u. O.*: J. Psychol. u. Neur. **47**, 406 (1937). — *Watt*: Zit. nach *Klincke*. — *Weimann*: Mschr. Psychiatr. **49**, 202 (1921). — Z. Neur. **76**, 533 (1922).