

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für
Psychiatrie (Max Planck-Institut) in München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ).

Über eine „Ödemkrankheit“ des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter*.

Von

JOACHIM-ERNST MEYER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Dezember 1949.)

Es wird im folgenden über 2 Beobachtungen einer organischen Erkrankung des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter berichtet, denen ein sehr ungewöhnlicher Hirnbefund gemeinsam ist. Wenn beide Fälle, die aus den Jahren 1926 und 1935 stammen, erst jetzt zur kasuistischen Darstellung gelangen, so deshalb, weil eine Analyse des hier vorliegenden Gewebsbildes erst durch die in den letzten Jahren erzielte Klärung des morphologischen Substrats beim Hirnödem möglich geworden ist. Derartige Hirnveränderungen sind sicher schon früher gelegentlich gesehen worden, doch gelang ihre Einordnung in die bekannten histopathologischen Syndrome nicht, so daß man sie, wie es auch bei unserem Fall Strauß zunächst geschah, als artefiziell angesprochen hat. Als „*dégénérescence spongieuse*“ haben VON BOGAERT und BERTRAND kürzlich einen gleichartigen, klinisch sorgfältig beobachteten Fall beschrieben.

Obwohl in einem unserer Fälle außer Alter und Diagnose klinische Angaben fehlen, im anderen nur Teile des Gehirns zur histologischen Untersuchung zur Verfügung standen, erschien die Mitteilung doch gerechtfertigt, besonders nachdem die Kenntnis eines weiteren morphologisch gleichartigen Falles aus demselben Lebensalter die Annahme eines pathogenetisch einheitlichen Krankheitsbildes wahrscheinlich machte.

1. Breuer¹, weibl. (F. A. 111/48). Angaben der Mutter: Pat. ist 1. Kind. Mutter hatte während der Schwangerschaft eine Nephropathie mit 12⁰/₁₀₀ Eiweiß im Urin. Die Geburt verlief normal, Geburtsgewicht 2 500 g. Lebensfähiges Kind, das bis zu 6 Monaten gestillt wurde, gut trank und niemals ernstlich krank war (keine Krämpfe). Im Alter von 7 Monaten fiel den Eltern der große Kopf des Kindes auf (48 cm). Das Kind konnte den Kopf nicht heben, nicht greifen, nicht sitzen, nicht fixieren; ob es überhaupt sehen konnte, war nicht festzustellen. Bei der Aufnahme in die Akad. Klinik f. Kinderheilkunde Düsseldorf war das Kind 9 Monate alt. Der ungewöhnlich

* Herrn Prof. W. SCHOLZ zum 60. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

¹ Herr Prof. SCHLEUSING hatte die Liebenswürdigkeit, diesen Fall dem Institut zur Bearbeitung zu überlassen.

große Kopf hatte einen Umfang von 51 cm. Stark gewölbte Tubera frontalia, große Fontanelle zweimarkstückgroß, etwas vorgewölbt. Guter Ernährungszustand, Haut blaß, schlaffer Turgor, Fettpolster reichlich, keine Ödeme, keine Exantheme. Rachenring gerötet und geschwollen. Leber 1 Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten, sonst intern kein krankhafter Befund. *Neurologisch*: Pupillen gleichweit, kreisrund, reagieren prompt, aber nicht sehr ausgiebig auf Licht. Epicanthus. Fundus: scharf begrenzte Papillen, kein Zeichen von Stauung oder Atrophie. Inkonstanter Nystagmus, optokinetischer Nystagmus nicht auslösbar. Höchstwahrscheinlich zentrale Erblindung (Augenklinik). Keine Reaktion auf akustische Reize. Guter Würgerreflex. Die Radiusperiost-, Biceps- und Tricepsreflexe sind nicht auslösbar, Patellar- und Achillessehnenreflexe seitengleich erhalten. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Moroscher Umklammerungsreflex negativ. Babinski, Gordon, Oppenheim, Mendel-Bechterew negativ. Hypertonie der Muskulatur der oberen und unteren Extremitäten von wechselnder Stärke, re. mehr als li. Der re. Arm wird gestreckt gehalten, re. Fuß in Abduction, li. in Knickfußstellung, Zehen re. gespreizt, li. starke Plantarflexion. Gelenkbeweglichkeit: Aktive Bewegungen spärlich, an den unteren Extremitäten fehlend; passiv, im Zustand der Hypertonie, schwer beweglich. Gelenkbänder schlaff, Schubkastenphänomen angedeutet. Starker Tremor der oberen Extremitäten, der sich bei Erschütterung (Umklammerungsreflex) noch verstärkt. Keine Blasen- und Mastdarmlähmung. *Psychisch*: Geistig nicht dem Alter entsprechend entwickelt. Kind kann nicht sitzen, hebt sich nicht selbständig auf, kann den Kopf nicht halten, der schwer nach hinten li. fällt. Es nimmt keinen Anteil an seiner Umgebung, fixiert Gegenstände und Personen nicht, Lichtquellen nur nach längerer Zeit und selten.

Vorläufige Diagnose: Hydrocephalus? mit striären Symptomen. Hirntumor? 12 Tage ante exitum Encephalographie ohne Ventrikelfüllung, Liquor ohne Zell- und Eiweißvermehrung, Wa.R. negativ. Ventrikulographie: Kein Hydrocephalus. Exitus. *Obduktion*: (Pathol. Institut Med. Akad. Düsseldorf, Prof. SCHLEUSING): Außer dem Hirnbefund katarrhalische Tracheobronchitis, Hyperämie der inneren Organe. *Histologisch*: Leber: Starke Blutfüllung, vor allem im Zentrum der Läppchen. Geringe feintropfige und mitteltropfige Verfettung der Zellen in der Läppchenperipherie. Lungen: Schleim und Epithelabschilferung der Bronchien, Hyperämie, geringes Ödem. Nieren: Hyperämie, stellenweise geringes Ödem. Milz: Reichlich Blut in den Sinus, weiße Pulpa unverändert.

Von dem Gehirn stand neben fertigen Präparaten der verschiedensten Teile nur eine Frontalscheibe aus der Zentralgegend formolfixiert zur Verfügung. Über deren Beschaffenheit heißt es: Selbst nach längerer Fixierung bleibt das Mark noch fast gallertig weich, dabei von weißer Farbe. Im Gegensatz zur Hirnrinde ist das Marklager bei durchfallendem Licht durchscheinend. Gegen die Rinde ist das Mark durch einen ganz dünnen, im Bereich der U-Fasern verlaufenden, scharfen Streifen abgegrenzt.

2. *Strauß*, weibl. (F. A. 2572). Gestorben im Alter von 2 Jahren unter der klinischen Diagnose: Diffuse Sklerose.

Unvollständiges, planlos seziertes Gehirn. Die Meningen sind glatt und spiegelnd, die Basisgefäße, soweit erhalten, ohne Veränderungen. Die pialen Gefäße, vor allem die Venen, sind maximal blutgefüllt, so daß sie stellenweise fast als varicöse, bzw. angiomatöse Bildungen imponieren (Abb. 1). Auf dem Schnitt zeigt die Rinde keine faßbaren Veränderungen, die Rindenmarkgrenze ist nicht scharf, sondern tritt als feiner, grauer Streifen hervor. Die weiße Substanz ist von schwammig-weicher Beschaffenheit und teilweise schmutzig-grauer Farbe. Das Gewebe der Marklager läßt bei genauer Betrachtung eben eine feinporöse Beschaffenheit erkennen, was besonders im Gebiet der U-Fasern hervortritt. An den subcorticalen Grisea wie auch

an der Rinde fällt lediglich die geringe Gewebeskonsistenz auf. Das Ventrikelsystem ist von normaler Form und Größe, das Ependym zeigt keine Auflagerungen. Irgendwelche herdförmigen Veränderungen fehlen.

Zur Technik: Es wurden an Celloidin-, Paraffin- und uneingebetteten Blöcken der verschiedensten Teile von Hirn und Rückenmark folgende Färbungen angewandt: NISSL, Chresyl (NISSL-Ersatz), VAN GIESON, Hämatoxylin-Eosin, PERDRAU, Eisenhämatoxylin nach HEIDENHAIN, KULTSCHITZKY-PAL und SCHRÖDER auf Markcheiden, ROMELS auf Fett, Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY, Fibrinfärbung nach WEIGERT und Schleimfärbung mit Mucicarmin.

Histologisch: Das Gewebe des Zentralnervensystems ist von feineren und gröberen kugeligen Hohlräumen durchsetzt, in denen ein Inhalt mit den verschiedenen Färbungen nicht dargestellt werden kann. Die Veränderungen nehmen nach caudal zu ab und sind in den unteren Rückenmarksabschnitten nicht mehr sehr ausgesprochen. Die blasige Durchsetzung von Groß- und Kleinhirnmark ist ziemlich gleichmäßig, während das Grau

unregelmäßiger beteiligt ist; einzelne Gyri (einschließlich der Rindenmarkgrenze) und die Lamina medullaris circumvoluta des Ammonshorns fallen durch besonders schwere Veränderungen auf. Unveränderte Gebiete wurden im Großhirn nirgends gefunden, doch zeigt der Balken verhältnismäßig wenig blasige Hohlräume. Die Veränderungen in den subcorticalen Grisea entsprechen denen der Rinde, es ist kein bevorzugter Befalleinzeller Abschnitt der Stammganglien fest-

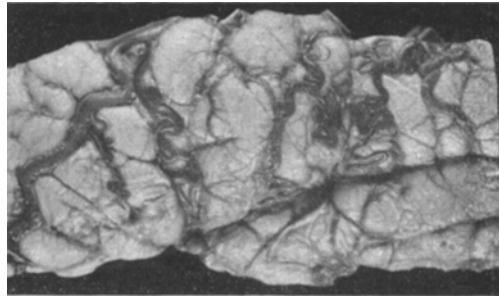


Abb. 1. Hemisphärenoberfläche mit hochgradiger Blutfülle und starker Schlingelung der pialen Gefäße. Strauß.

zustellen. Die größten Hohlräume sind im Gebiet der U-Fasern zu finden, wo sie auch sehr dicht stehen; etwas kleiner sind die ebenfalls eng aneinander liegenden Hohlräume in den Marklagern, entsprechend ist etwa der Befund in den unteren Rindenschichten. Zur Rindenoberfläche hin nimmt die blasige Gewebdurchsetzung erheblich ab (Abb. 2b). Die kugeligen Hohlräume sind im allgemeinen in der Richtung der Nervenfasern angeordnet und führen ihrerseits zur Verdrängung der ihnen anliegenden Gewebelemente, was im Kleinhirn besonders deutlich ist¹. Neben den kugeligen Hohlräumen finden sich vor allem in den oberen Rindenschichten und noch ausgeprägter in den Stammganglien fleckförmig unscharf begrenzte, feinporöse Auflockerungen des Grundgewebes (Abb. 4). Im Rückenmark sind die Hohlräume weitgehend auf die weiße Substanz beschränkt (Abb. 5).

Der Nervenzellbestand der grauen Substanz zeigt quantitativ keine Veränderungen. Auch an den einzelnen Ganglienzellen sind außer gelegentlichen Kernhyperchromatosen keine nennenswerten pathologischen Befunde zu erheben. Nur das cytoarchitektonische Bild ist durch die blasige Durchsetzung gestört. Mikro- und Oligodendroglia sind zahlenmäßig nicht vermehrt und zeigen keine progressiven oder

¹ Nerven- und Gliazellen kommen häufig innerhalb der Hohlräume zu liegen, wobei Bilder auftreten, die an die „stachelige“ Veränderung der PURKINJE-Zellen (MEYER) erinnern. Tatsächlich handelt es sich jedoch nicht um Zellvakuolisierungen, man erkennt vielmehr, daß die Zellfortsätze durch die Hohlräume hindurchlaufen (Abb. 3b).

regressiven Veränderungen. Das histologische Bild der Grisea wird im übrigen charakterisiert durch sehr zahlreiche große blasige, ausgesprochen chromatinarme, der Makroglia angehörende Kerne mit scharf tingiertem Nucleolus, um die mit den verschiedenen Färbemethoden ein Zellplasma nicht nachzuweisen ist. Es handelt sich um die *nackten Gliakerne vom Typ ALZHEIMER II* (Abb. 3a u. b), die in großer Dichte die graue Substanz durchsetzen, während sie in den Marklagern fehlen. Neben dem Cortex findet man sie massenhaft in den vorderen Stammganglienabschnitten; im Thalamus sind sie weniger zahlreich, in Hirnstamm und Rückenmark fehlen sie ganz. Sie können der Größenordnung nach gelegentlich das 3- bis 4fache der Nervenzellen



Abb. 2a.

Abb. 2. Blasige Gewebsdurchsetzung mit Betonung der U-Fasern. a) Übersichtsbild (Breuer);
b) Ausschnitt (Strauß). S = Sulcus mit stark hyperämischen Gefäßen (VAN GIESON).

erreichen (Abb. 3b). Oft liegen sie in Gruppen zusammen. Im Kleinhirn sind die großen, blassen BERGMANNschen Zellen als Übergangsformen zur ALZHEIMER II-Glia anzusprechen. ALZHEIMER I-Glia wurde nicht beobachtet. Eine Bildung von Gliafasern ist mit der HOLZER-Methode nirgends nachzuweisen.

Markscheidenfärbungen lassen im ganzen Zentralnervensystem mit Ausnahme der untersten Rückenmarksabschnitte einen hochgradigen *diffusen Entmarkungsprozeß* erkennen (Abb. 6a u. b). Markballen und Markkugeln zeigen an, daß der Prozeß noch nicht zum Stillstand gekommen ist, doch ist die Zahl der intakten Markscheiden im allgemeinen nur noch gering. Neben den unversehrten Wurzeln der Hirn- und Rückenmarksnerven sind nur einige Fasersysteme von dem Entmarkungsprozeß deutlich weniger betroffen wie Balken, Fornix und Bindearme. Im Gegensatz zu den Wurzeln der Hirn- und Rückenmarksnerven zeigen Tractus olfactorius und opticus eine hochgradige Entmarkung (Abb. 6a u. b). Die Radiär- und Tangentialfasern der Rinde sind, wenn auch in geringerem Maße, von dem Entmarkungs-

prozeß ebenfalls betroffen. Bei der Silberimprägnation erweisen sich die Achsenzylinder als weitgehend intakt. In der Rinde ist an vielen Orten gut zu erkennen, wie die Achsenzylinder den kugeligen Hohlräumen ausweichen, d. h. von ihnen verdrängt sind. Die Fettfärbung zeigt perivascular einzelne Körnchenzellen, Neutralfette in den Adventitialzellen und außerdem doppelbrechende fettige Substanzen in Form von Krystallen, die oft an den Gefäßen ansetzen (artefizielle Ausfällungen?). Der Ependymbelag ist an vielen Stellen unterbrochen, teilweise sind kleinere Verbände von Ependymzellen in die Tiefe gelagert. Keine Ependymgranulationen.

Im *Kleinhirn* liegt der Schwerpunkt der blasigen Gewebsdurchsetzung nicht wie im Großhirn an der Rindenmarkgrenze sondern in der PURKINJE-Zellschicht, so daß

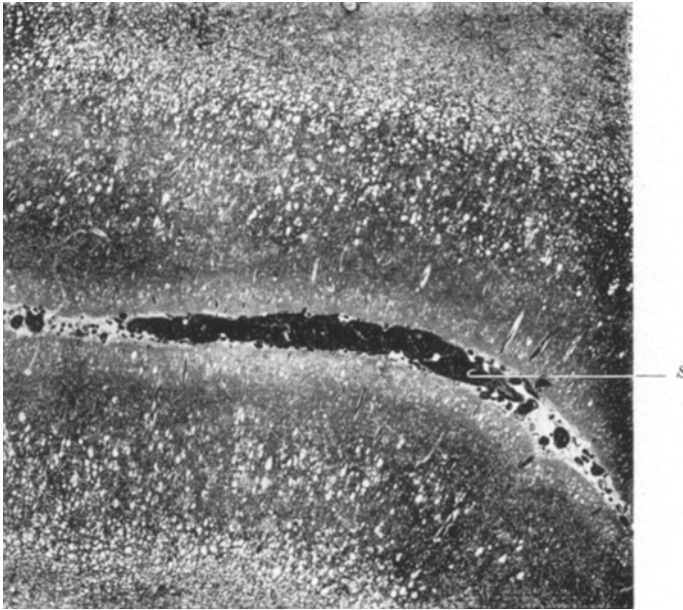


Abb. 2b.

die erheblich verbreiterte Lamina dissecans nur noch aus schmalen Gewebsepten zwischen den großen kugeligen Hohlräumen besteht (Abb. 7). Dem Grad der Veränderung nach folgen Markstrahl, Körner- und Molekularschicht. Herdförmige diffuse Auflockerungen des Grundgewebes fehlen im Kleinhirn. Die blasigen Hohlräume in der PURKINJE-Zellschicht haben zu einer Verlagerung der im übrigen fast ausnahmslos intakten PURKINJE-Zellen in die Molekularschicht hinein geführt. Auch die deutlich gewucherte BERGMANNsche Zellschicht ist als ein breiter, lockerer Verband zur Oberfläche hin verdrängt. Die BERGMANNschen Zellen sind sehr groß und blaß und zeigen Übergangsformen zur ALZHEIMER II-Glia. Die Marklager des Kleinhirns, vor allem die Markstrahlen und das Dentatusvieß sind hochgradig entmarkt. Der Zellbestand der Kleinhirnerne ist intakt. Die blasige Durchsetzung im Dentatusgebiet ist nicht stärker als in den Grisea des Großhirns.

Die Befunde am *Mesenchym*: Die Meningen, frei von entzündlichen Erscheinungen, sind stellenweise (vor allem über den Sulci) fibrotisch verdickt, *Extreme Blut-*

fülle zeigen die pialen und intracerebralen Gefäße mit hochgradiger Erweiterung auch der Capillaren; an ihnen und an den Venen ist die Gefäßdilatation ausgeprägter als an den Arterien. Keine nennenswerten Erythro- oder Leukodiapedesen. Die perivaskulären Lymphräume (VIRCHOW-ROBIN) und die HELDSchen Gliakammern sind fast durchweg erheblich erweitert, so daß die Gefäße bei schwacher Vergrößerung von hellen, strukturlosen Räumen eingeschidet erscheinen (Abb. 2b u. 4). Bei stärkerer Vergrößerung ist vielerorts in den erheblich erweiterten VIRCHOW-ROBIN-schen Räumen ein dichtes Netz feinsten Fasern erkennbar, das gelegentlich auch kollagene Elemente enthält. Die Erweiterung der perivaskulären Räume ist am deutlichsten in der Hirnrinde und im Hirnstamm. Zwischen den kugeligen Hohlräumen und dem Gefäßverlauf ist ein lokaler Zusammenhang nicht erkennbar, gele-

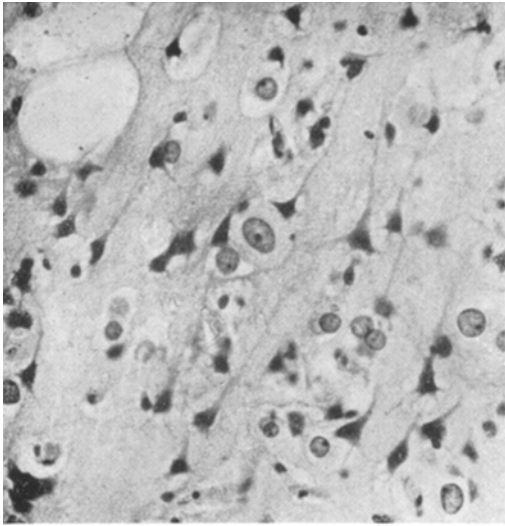


Abb. 3a.

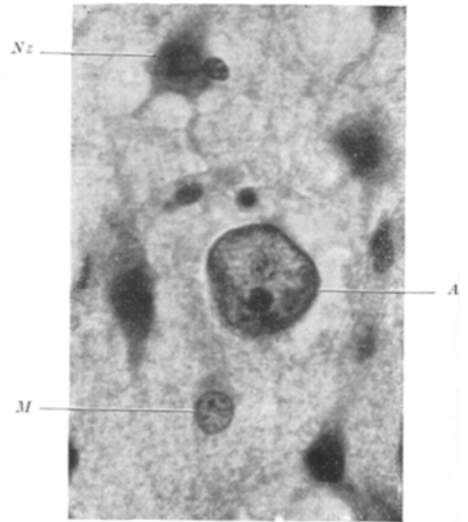


Abb. 3b.

Abb. 3. ALZHEIMER II-Glia. a) in der im Nervenzellbestand intakten Rinde, durchsetzt von bläsigen Hohlräumen; b) Einzel exemplar (A) zwischen Nervenzellen, die teilweise in bläsigen Hohlräumen liegen (Nz). M = normale Makrogliazelle. (NISSL.) Strauß.

gentlich finden sich örtliche Beziehungen zu den herdförmigen feinporösen Gewebsauflockerungen (Abb. 4). Die intracerebralen Gefäße zeigen fast durchweg eine Fibrose der Adventitia (ZÜLCH spricht von Verbreiterung und Aufquellung des adventitiellen Bindegewebes). Zeichen einer Entzündung, eine Gefäßproliferation oder eine Beteiligung des Mesenchyms an Abbauvorgängen sind nirgends zu erkennen; nur ganz vereinzelt trifft man an Markgefäßen auf kleine Rundzelleninfiltrate. Keine nennenswerten Pigmentablagerungen. In der weißen Substanz, vor allem subcortical, ist reichlich Pseudokalk, gelegentlich auch echter Kalk in kleinen Konkrementen abgelagert. Der Plexus choroideus ist unverändert.

Der Fall *Breuer* gleicht *Strauß* so weitgehend in allen histologischen Einzelheiten, daß sich eine nochmalige detaillierte Beschreibung erübrigt (Abb. 2a¹). Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch darin,

¹ Siehe auch Abb. 9 und 10 der Arbeit von SCHOLZ (1949).

daß das Hirn *Breuer* (9 Monate) noch nicht völlig markreif ist. Als Folge davon ist der Gliareichtum im Mark ein viel größerer (Myelinisationsgliose nach *ROBACK* und *H. J. SCHERER*), auch findet sich noch eine embryonale Körnerschicht im Kleinhirn. Die *ALZHEIMER II*-Zellen erreichen in der Rinde nicht die extremen Dimensionen wie bei *Strauß*, die Blutfülle der Gefäße ist etwas geringer. Auch hier ist der Balken relativ intakt.

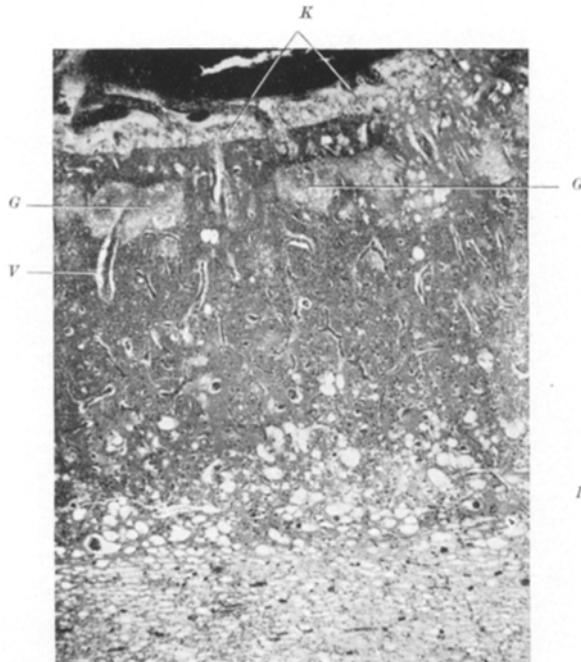


Abb. 4. Rinde und Mark durchsetzt von blasigen Hohlräumen. Feinporöse Gewebsauflockerung (G), Erweiterung der *VIRCHOW-ROBINS*chen Räume (V) und der *HELDS*chen Gliakammern (K). R = Rindenmarkgrenze. (VAN GIESON.) *Strauß*.

Außerdem liegen uns zum Vergleich einige Präparate, vor allem von Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark, eines 8½ Monate alten Kindes (Fall *Roth*) vor, für deren Überlassung wir Herrn Prof. *VAN BOGAERT*, Berchem-Anvers, zu ganz besonderem Dank verpflichtet sind. Über die klinischen und anatomischen Befunde haben *VAN BOGAERT* und *BERTRAND* soeben berichtet¹.

Die *NISSL*-Bilder zeigen wie bei unseren Fällen die blasige Gewebsdurchsetzung mit Verdrängung der benachbarten Strukturen, die großen chromatinarmen nackten Gliakerne (*ALZHEIMER II*) in den Grisea; auch der Befund im Kleinhirn deckt sich vollkommen mit unseren Beobachtungen: Die *PURKINJE*-Zellen sind wohl erhalten, jedoch durch die blasige

¹ Kurz erwähnt auch in der Arbeit von *HALLERVORDEN*, Z. Neur. 167, 527 (1939).

Gewebsdurchsetzung, die hier ebenfalls in der Lamina dissecans am ausgeprägtesten ist, in die Molekularschicht hinein verdrängt; die zur Peripherie verschobenen BERGMANNschen Zellen sind gewuchert und ähneln der ALZHEIMER II-Glia.

Auch der übrige morphologische Befund, wie er aus der Abbildung und Beschreibung in der Arbeit VAN BOGAERTS hervorgeht, entspricht in



Abb. 5. Blasige Gewebsdurchsetzung des Rückenmarks unter weitgehender Schonung der grauen Substanz. (VAN GIESON.) Strauß.

allen wesentlichen Punkten den Verhältnissen bei unseren Fällen. Klinisch handelte es sich um ein Kind, das mit 3 Monaten durch Hypotonie der Muskulatur und die fehlende Entwicklung der statischen Funktionen, mit 5 Monaten durch Störungen beim Saugen, Schlucken und Kauen auffiel. Mit 7 Monaten trat eine leichte Spastik bei bestehender Hypotonie hinzu, außerdem wurde Blindheit durch Opticusatrophie festgestellt. Der Kopfumfang war etwas vergrößert. Auch eine jüngere Schwester dieses Kindes ist mit 5 Monaten unter den gleichen Erscheinungen erkrankt.

Epikrise.

Während im Fall Strauß nur bekannt ist, daß das Mädchen im Alter von 2 Jahren unter der Diagnose diffuse Sklerose verstarb, handelt es sich bei dem Mädchen Breuer um ein Kind, das erstmals im Alter von

7 Monaten durch die Größe seines Kopfes und ein erhebliches Zurückbleiben der statischen Funktionen auffiel. Bei der klinischen Aufnahme mit 9 Monaten betrug der Kopfumfang 51 cm. Das Kind konnte nicht aufsitzen und den Kopf halten. Neurologisch war das Bild durch eine Hypertonie wechselnder Stärke in den Extremitäten und einen starken Tremor in beiden Armen charakterisiert. An den Augen zeigte sich außer einem inkonstanten Nystagmus kein sicherer pathologischer Befund; da das Kind nur gelegentlich fixierte, wurde eine zentrale Blindheit angenommen. Auch auf akustische Reize erfolgte keine Reaktion. Im Liquor

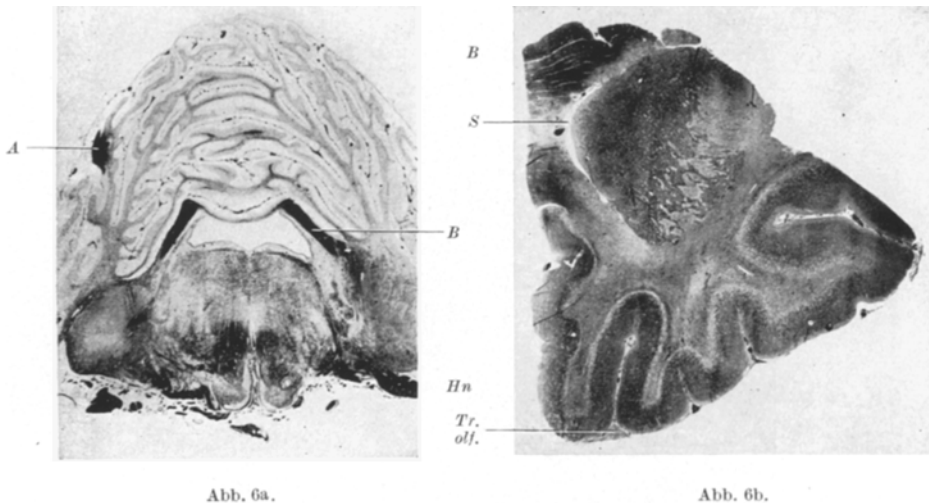


Abb. 6. Die Entmarkung. *a*) Brücke und Kleinhirn. Nur die Hirnnerven (*Hn*) und Bindearme (*B*) sind verschont. *A* = Artefakt. (KULTSCHITZKY-PAL.); *b*) Entmarkung und blasige Durchsetzung (vor allem an der Rindenmarkgrenze). Balken (*B*) relativ intakt, Tractus olfactorius (*Tr. olf.*) entmarkt. *S* = Seitenventrikel. (VAN GIESON.) Strauß.

fand sich nichts Krankhaftes, die Ventrikulographie ergab ein regelrechtes Ventrikelsystem.

Im morphologischen Bild bestehen keine ins Gewicht fallende Differenzen zwischen beiden Fällen. Bedauerlicherweise fehlen bei beiden Beobachtungen die Hirngewichte. Makroskopisch fiel (bei Strauß) die extreme Blutfülle der pialen Gefäße auf, die zunächst sogar an angiomatöse Bildungen denken ließ. Die Marklager waren von ungewöhnlich weicher gallertiger Konsistenz und einer schwammig-porösen Beschaffenheit. Das histologische Bild wurde gekennzeichnet durch eine Durchsetzung des ganzen Zentralnervensystems mit Ausnahme der unteren Rückenmarksabschnitte mit kugeligen Hohlräumen, in denen eine Flüssigkeit färberisch nicht nachgewiesen werden konnte. Daneben war es zu herdförmigen feinporösen Gewebsauflockerungen im Cortex und in den

Stammganglien und zu einer nahezu ubiquitären hochgradigen Erweiterung der VIRCHOW-ROBINSchen Räume sowie der HELDSchen Gliakammern gekommen. Der Nervenzellbestand war quantitativ und qualitativ intakt; in den Grisea des Großhirns fanden sich in großen Mengen nackte Gliazellen vom Typ ALZHEIMER II. Außerdem bestand ein diffuser, noch in Gang befindlicher Entmarkungsprozeß, der bis in das Rückenmark hinein nur die austretenden Nerven ganz verschont hatte, während

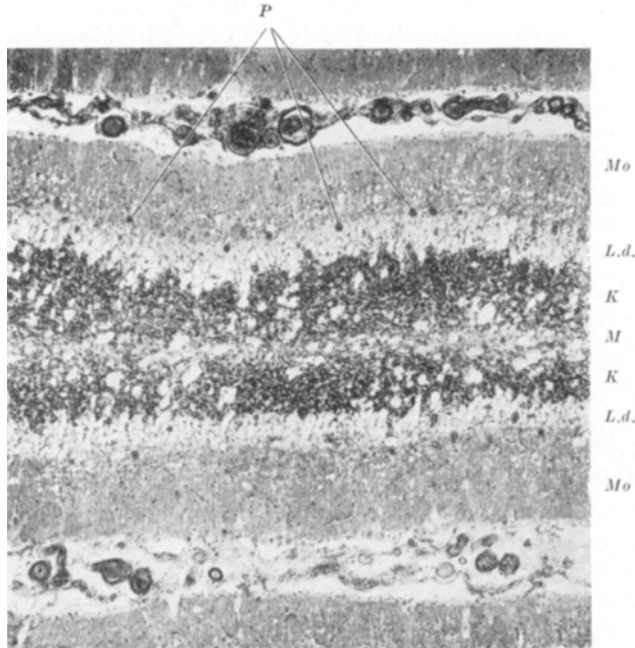


Abb. 7. Die blasige Durchsetzung im Kleinhirn. Verbreiterung der Lamina dissecans (*L. d.*) mit Verdrängung der PURKINJE-Zellen (*P*) in die Molekularschicht (*Mo.*). *M* = Markstrahl, *K* = Körnerschicht. (VAN GIESON.) Strauß.

einzelne geschlossene Fasersysteme wie Balken, Fornix und Bindearme weniger betroffen waren. Pathologische Faserbildner, bzw. Gliosen wurden nicht gefunden.

Besprechung der Befunde.

Wir haben ein Gewebssyndrom vor uns, das sich ubiquitär im ganzen Zentralnervensystem mit Ausnahme der untersten Rückenmarksabschnitte vorfindet. Es ist charakterisiert durch die blasige Gewebsdurchsetzung (man könnte auch von einem großporigen Status spongiosus sprechen), die nackten Gliazellen vom Typ ALZHEIMER II (im Großhirn) und den diffusen Entmarkungsprozeß ohne faserige Gliose bei intaktem Nervenzellbestand. Bei der Analyse des Gesamtbildes gilt es zunächst,

die Entstehung der blasigen Gewebsthroughsetzung aufzuklären, nachdem der Nachweis einer Flüssigkeit in den Hohlräumen nicht gelang. Seinerzeit bei der Erstbearbeitung wurden gerade diese Veränderungen als Artefacte angesprochen. Daß es sich dabei um eine Durchtränkung des Gewebes mit freier, gewebefremder Flüssigkeit handelt, wird zunächst schon dadurch nahegelegt, daß neben den grobblasigen Hohlräumen noch andere für die seröse Gewebsthroughtränkung typische Befunde vorliegen: Die hochgradige Erweiterung der VIRCHOW-ROBINSchen Räume und der HELDSchen Gliakammern (H. JACOB) und die herdförmigen feinporösen Auflockerungen des Grundgewebes (Abb. 4), in denen SCHOLZ das entscheidende histologische Kriterium des Hirnödems sieht. Bezeichnend ist ferner das geringere Betroffensein von Balken, Fornix und Bindearmen, die nach JABUREK als geschlossene Fasersysteme weniger ödembereit sind.

In einer früheren Studie¹, die sich ausschließlich mit mechanisch bedingten Lageveränderungen der PURKINJE-Zellen beschäftigte, konnte die Entwicklung von einfachen terminalen Flüssigkeitsaustritten bis zur Bildung von Ödemblasen in der PURKINJE-Zellschicht (und in der Körnerschicht) mit Verdrängung der PURKINJE-Zellen in die Molekularschicht hinein aufgezeigt werden. Der Fall Strauß diente dabei als Beispiel besonders hochgradiger, aber wesensmäßig gleichartiger ödematöser Gewebsthroughtränkung. Die Entstehung solcher blasigen Hohlräume wurde dabei in der Kleinhirnrinde häufiger beobachtet (siehe Abb. 3, 4 und 5 der o. a. Arbeit), während sie im Großhirn in dieser Ausprägung bisher nicht bekannt war.

So machen schon diese Einzelbefunde das Vorliegen einer ödematösen Gewebsthroughtränkung wahrscheinlich. Gesichert wird diese Annahme jedoch erst durch den Vergleich des gesamten Gewebsbildes mit dem histologischen Komplex des Hirnödems. Hier sind Untersuchungen von GREENFIELD und H. JACOB zu nennen, die sich besonders mit der durch die gewebefremde Flüssigkeit hervorgerufenen Entmarkung beschäftigt haben. In akuten Fällen spricht JACOB von Ödemnekrose und erwähnt bei chronisch rezidivierenden Ödemen die auch in unseren Fällen zu beobachtende mesenchymale Proliferation innerhalb der VIRCHOW-ROBINSchen Räume, wodurch das Gewebsbild Ähnlichkeit mit der Stauungsinduration parenchymatöser Organe bekommt. Auch die von ZÜLCH wieder hervorgehobene bevorzugte Schädigung der weißen Substanz, bzw. ihrer myelinhaltigen Strukturen ist an unseren Fällen evident². Erst durch SCHOLZ wurde eine klare Scheidung zwischen Hirnödem und hypoxydotischen Kreislaufschäden im histologischen Bild herbeigeführt, wobei als ein wesentliches Faktum zu verzeichnen ist, daß die Nervenzellen sich in auffallender Weise gegenüber der Ödemflüssigkeit resistent

¹ Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 181, 736 (1949).

² Warum das Gebiet der U-Fasern besonders betroffen ist, soll weiter unten noch besprochen werden.

erweisen, während sich an der Glia bald eine Reaktion zeigt. Es handelt sich dabei in der Regel um eine Progressivität der astrocytären Glia; in unseren beiden Beobachtungen dagegen ist die in ihrem Nervenzellbestand quantitativ und qualitativ intakte graue Substanz von nackten Gliakernen (ALZHEIMER II) übersät. Gerade die eingehenden Studien von KONOWALOW haben es wahrscheinlich gemacht, daß die nackten Gliakerne regressive Veränderungsformen vordem progressiver Astrocyten darstellen — eine Meinung, die auch von SCHOLZ geteilt wird.

Durch den Befund der ALZHEIMER II-Glia, der aus dem Rahmen des einfachen Hirnödems herausfällt, rückt das Gewebsbild auch in die Nähe der Degeneratio hepatolenticularis, wobei allerdings die mesenchymalproliferative Komponente in unseren Fällen vermißt wird, was auch bei den Fällen WESTPHAL-STRÜMPPELLScher Pseudosklerose der Fall ist. STADLER glaubte, das Auftreten von ALZHEIMER II-Zellen auch außerhalb der WILSON-Pseudosklerose so regelmäßig auf einen Leberschaden beziehen zu können, daß er kurzweg von Leberglia sprach. Man hat diese nackten Gliazellen dann u. a. auch bei leberkranken Pferden (DOBBERSTEIN) beobachtet; TÖBEL sah sie in einem Falle experimenteller chronischer Insulinvergiftung beim Hund. „Überall wo wir Lockerung und Erweichung des Gewebes vermerken können, treffen wir ALZHEIMERsche Glia.“ Diese Feststellung KONOWALOWS gilt zunächst nur für die Degeneratio hepatolenticularis; aber auch außerhalb dieses Krankheitsbildes ist das Vorkommen der nackten Gliakerne offenbar nicht selten mit einer spongiösen Gewebsauflockerung verbunden. Dabei ist die Ansicht SPIELMEYERS, dem Status spongiosus liege eine Insuffizienz der Glia zugrunde, heute wohl allgemein verlassen worden; der Status spongiosus wird vielmehr als Folge einer Lymphstauung bzw. serösen Gewebsdurchtränkung angesehen (BIELSCHOWSKY, STRÄUSSLER und KOSKINAS, HALLERVORDEN)¹. So bedeutet das Vorkommen von nackten Gliakernen vom Typ der ALZHEIMER II-Zellen nicht nur keinen Einwand gegen unsere Deutung des Gewebsbildes als ödematöse Durchtränkung, es erlaubt vielmehr, wie noch auszuführen ist, einen näheren Einblick in die Pathogenese des Prozesses. Im Hinblick auf die Untersuchungen von KONOWALOW und EICKE nimmt SCHOLZ an, daß eine Infiltration des Gewebes mit eiweißreicher, gewebfremder Flüssigkeit als wichtiger Faktor bei der WILSON-Pseudosklerose (wie bei der WERNICKESchen Krankheit) wirksam ist. Was unsere Beobachtungen anbelangt, so kann jedenfalls im Fall Breuer auf Grund der histologischen Untersuchung der Leber eine hepatogene Entstehung nicht angenommen werden². Auch

¹ Auf die Genese des Status spongiosus bei der PICKSchen Atrophie einzugehen, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit.

² Mit EICKE halten wir daher die STADLERSche Bezeichnung „Leberglia“ für die Gliazellen vom Typ ALZHEIMER II in dieser Verallgemeinerung für unberechtigt.

für eine andere Ätiologie ergeben sich weder aus den klinischen Daten noch aus dem anatomischen Bild begründete Anhaltspunkte.

Aus dem morphologischen Befund läßt sich über die ödematöse Gewebsdurchtränkung hier folgendes aussagen: 1. Es handelt sich um einen chronischen Prozeß. Das geht aus dem klinischen Verlauf, aus den Veränderungen in den VIRCHOW-ROBINSchen Räumen und der Fibrose der Gefäßadventitia hervor. In diesem Sinne deutet aber SCHOLZ auch das Auftreten der ALZHEIMER II-Glia an Stelle der sonst beim Hirnödem häufig zu beobachtenden progressiven Gliaveränderungen. Es ist jedoch zu fragen, ob wirklich der Zeitfaktor *allein* zur Erklärung des Auftretens dieser Gliatform genügt, bekommt man sie doch bei langsam wachsenden Geschwülsten, beim chronisch recidivierenden Hirnödem (H. JACOB) in der Regel nicht zu Gesicht. Auch sind die mit der ALZHEIMER II-Glia offenbar identischen Zellformen in dem experimentellen Fall von TÖBEL schon nach zweimonatiger Insulinapplikation (zunächst mit offenbar unwirksamen Dosen) gefunden worden. Schließlich ist auch der Einwand zu bedenken, daß man bei der auf gleiche pathogenetische Faktoren rückführbaren WERNICKESchen Krankheit nackte Gliakerne nicht beobachtet. 2. Es handelt sich um eine Ödemflüssigkeit von niedrigem Eiweißgehalt. Sie ist färberisch auch mit panoptischen Methoden nicht darstellbar, sie ist nicht zur Ausfällung gekommen, sie hat nirgends zu einer gliös-mesodermalen Reaktion geführt, wie man sie bei den entzündlichen Exsudaten und der WERNICKESchen Krankheit findet. Sie hat die Nervenzellen intakt gelassen, die Gewebsatmung also nicht merkbar beeinträchtigt. Die Gefäßwände sind unverändert geblieben. Damit scheidet auch die Annahme einer serösen Entzündung im Sinne von RÖSSLE aus. 3. Die blasigen Hohlräume lassen keine örtlichen Beziehungen zu den größeren Gefäßen und Präcapillaren erkennen, der Flüssigkeitsaustritt muß sich vielmehr an den Haargefäßen vollziehen. Das besondere Betroffensein des Gebiets der U-Fasern im Großhirn und der PURKINJE-Zellen im Kleinhirn wird damit nicht verständlich. Die angioarchitektonischen Studien von R. A. PFEIFFER lassen in diesen Schichten keine besonderen Capillarnetze erkennen, was im Gegensatz zu UCHIMURA auch für die Schicht der PURKINJE-Zellen ausdrücklich abgelehnt wird. Daß (im Gegensatz zu der Meinung von ZÜLCH) das Gebiet der U-Fasern eine typische Prädispositionsstelle für ödematöse Gewebsdurchtränkungen darstellt, zeigt auch ein Fall von ätiologisch ungeklärter subchronischer Meningitis mit einer teils fleckigen, teils diffusen feinporösen Auflockerung der Grundsubstanz und entsprechender Entmarkung (Abb. 8). Obwohl die ödematöse Durchtränkung hier nicht den grobblasigen Charakter angenommen hat wie in den kindlichen Fällen, bleibt das lokalisatorische Verhalten das gleiche. Zur Erklärung wird man die besondere Gewebsbeschaffenheit heranziehen müssen. Wie HALLERVORDEN

beim Studium der serösen Durchtränkung ausführt, schlägt die Flüssigkeit im Gewebe die Richtung des geringsten Widerstandes ein, „verteilt sich also im lockeren Gewebe leichter als im dichteren.“ In dem Gebiet der U-Fasern und in der Lamina dissecans des Kleinhirns eine solche lockere Gewebsbeschaffenheit anzunehmen, liegt nahe.

Fragen wir schließlich nach der *Genese* des hier vorliegenden Gewebssyndroms, so sind vor allem 2 Möglichkeiten zu erwägen, die jedoch beide

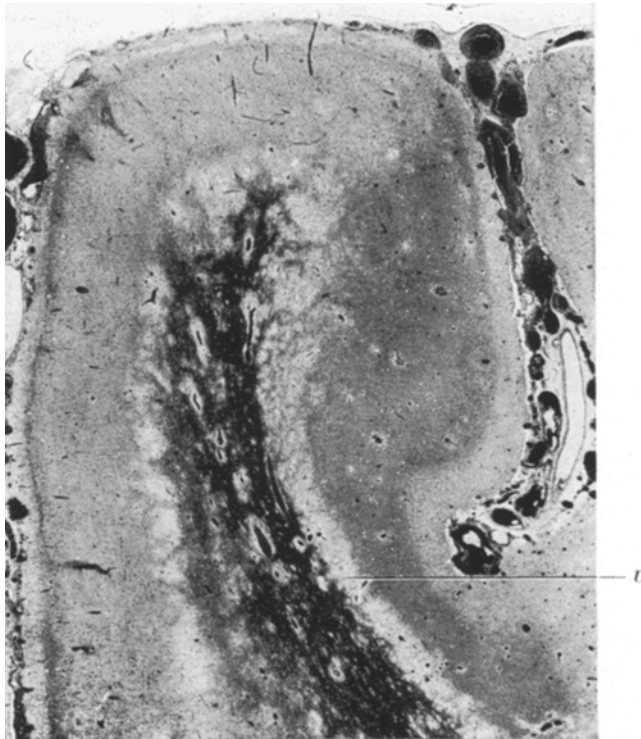


Abb. 8. Diffuse und fleckige, feinporöse, ödematöse Gewebsauflockerung mit Entmarkung, bevorzugt im Gebiet der U-Fasern (U), bei subchronischer Meningitis — zum Vergleich mit den Gewebszuständen der beschriebenen Fälle. (HEIDENHAIN.) F. A. 187/39.

den Fragenkomplex nicht aufzulösen vermögen, weil sie an Hand unseres Materials nicht hinreichend begründet werden können. Nahelegend ist vor allem die Annahme einer Rückstauung, eines hämodynamischen Ödems also, welches mit einer verhältnismäßig geringen Blutstromverlangsamung bei erhöhtem Venendruck keine nennenswerte Hypoxydase zur Folge hatte, entsprechende Parenchymschäden, wie sie nach SCHOLZ zum Bild des hämodynamischen Ödems in der Regel gehören, daher vermissen läßt. Damit wäre die auffallende Blutfülle der

pialen und intracerebralen Gefäße verständlich gemacht; der anatomische Befund auch der Körpersektion gibt uns allerdings keinen Anhalt für eine solche venöse Abflußbehinderung. Die andere — sich bei ödematösen Gewebsbildern leicht anbietende — Erklärungsmöglichkeit liegt in der Annahme einer echten Schrankenstörung (Dysorie) im Sinne von SCHÜRMANN und MACMAHON. Hiermit wäre die (bei der Dauer des Prozesses) bemerkenswerte Intaktheit der Nervenzellen wohl vereinbar; auch der von Gefäßverläufen unabhängige Charakter der blasigen Gewebsdurchsetzung ließe sich gut verstehen. Für die Gefäßhyperämie, die auch KONOWALOW bei seinen histologischen Studien an der Degeneratio hepatolenticularis aufgefallen war, wäre an eine Verschiebung des Verhältnisses Blutplasma-Erythrocyten im venösen Kreislaufschlenkel zugunsten der letzteren zu denken.

Differentialdiagnostisch gelingt es unschwer, die degenerative Form der diffusen Sklerose abzugrenzen. Diese Erkrankung ist neben der Störung der gliösen Abbauvorgänge dadurch charakterisiert, daß der Prozeß an der Rindenmarkgrenze Halt macht, das Gebiet der U-Fasern, in denen in unserer Beobachtung die blasige Gewebsdurchsetzung am stärksten ist, in der Regel völlig intakt läßt; außerdem zeigt die weiße Substanz eine intensive faserige Gliose, während Rindenveränderungen nicht zum typischen Bild gehören, auch nackte Gliakerne nicht beobachtet werden.

Eine Beobachtung, die im Klinischen und Anatomischen mit der unseren weitgehende Ähnlichkeit aufweist, ist in der Arbeit von EICKE „WILSON-Pseudosklerose ohne Lebereirrhose“ niedergelegt. Klinisch war die Schwester mit 3 Jahren erkrankt und im Alter von 25 Jahren als hochgradig schwachsinnige Epileptica gestorben. Der Bruder wurde schon im 2. Lebensjahr auffällig, bot neurologisch einen grobschlägigen Tremor der oberen Extremitäten und des Kopfes und eine Spastik, Anfälle fehlten bei ihm. Er verstarb mit 45 Jahren. Bei dem Bruder bestehen also schon klinische Parallelen zu unserem Kind Breuer. Aus dem bei den Geschwistern übereinstimmenden anatomischen Bild: Hochgradige Entmarkung ohne Höhlenbildung oder Erweichung im ganzen Stammgangliengebiet bei mäßiger Aufhellung der gesamten Marklager mit entsprechender faseriger Gliose. Gröberer Status spongiosus im Pallidum „mit beträchtlichen runden und ovalen Lücken, die den Umfang von 2—6 Ganglienzellen besitzen“, im Nucleus dentatus, im Striatum und fast überall in der Rinde (EICKEs Abb. 19, 20); die perivaskulären Räume sind von feinen Bindegewebsnetzen durchsetzt (Abb. 14). ALZHEIMER I und II-Glia im Striatum, weniger im Thalamus; ALZHEIMER-II Glia diffus in der Rinde, nur ganz vereinzelt im Dentatus. Ganglienzellausfälle mäßigen Grades. Beim Bruder außerdem auch herdförmige Gefäßproliferationen.

Man erkennt, daß mit dem auch bei EICKE teilweise grobblasigen Status spongiosus, der diffusen Entmarkung und der ALZHEIMER-Glia der

anatomische Befund z. T. bis in Einzelheiten dem unsrigen entspricht. Es ist uns wenig zweifelhaft, daß die Erkrankung bei dem von EICKE beschriebenen Geschwisterpaar wohl blander und chronischer verlaufen ist, aber dem Wesen des Prozesses nach mit dem unseren weitgehende Ähnlichkeit aufweist. Dies gilt vor allem auch für die Beschaffenheit der Durchtränkungsflüssigkeit, soweit diese färberisch und in ihren Auswirkungen auf das Gewebe erfaßt werden kann. Verlaufsart und -dauer können so das geringere Ausmaß des Status spongiosus, das Fehlen der herdförmigen, feinporösen Auflockerungen des Grundgewebes, andererseits die stärkeren Veränderungen in den VIRCHOW-ROBINSchen Räumen erklären. Es ist zu vermuten, daß mit der längeren Dauer des Prozesses auch das Auftreten der ALZHEIMER I-Glia und die Ausbildung einer beträchtlichen Faserглиose zusammenhängt. Nur die Gefäßproliferationen in einem Fall und die Beschränkung der stärkeren Entmarkung auf das Stammgangliengebiet unterscheiden die EICKESchen Fälle von den unseren. In beiden Beobachtungen konnte eine hepatische Genese ausgeschlossen werden.

Es ist uns wahrscheinlich, daß wir es bei dem hier beschriebenen klinisch-anatomischen Bild mit einer *Krankheitseinheit* zu tun haben, wenn auch die Ätiologie ungeklärt blieb und die Vorstellungen über die Pathogenese nicht gesichert werden konnten. Die Annahme einer Krankheitseinheit wird vor allem durch die völlige Gleichartigkeit dieses ungewöhnlichen morphologischen Befundes in unseren Fällen und dem VAN BOGAERTS begründet. Es ist zu erwarten, daß weitere Beobachtungen nicht nur die Herausarbeitung eines klinischen Syndroms ermöglichen, sondern auch Einblick in die Ätiologie der Erkrankung gestatten werden.

Zusammenfassung.

Bei den anatomisch im wesentlichen gleichartigen Fällen handelte es sich um 2 Mädchen, von denen das eine mit 2 Jahren unter der Diagnose diffuse Sklerose starb. Das andere fiel mit 7 Monaten durch seinen ungewöhnlich großen Kopf, ein Zurückbleiben der statischen Funktionen, mangelnde bzw. fehlende Reaktion auf optische und akustische Reize auf. Bei der klinischen Beobachtung im Alter von 9 Monaten kurz vor seinem Tode bestand ein Tremor der oberen Extremitäten, eine Hypertonie wechselnder Stärke in Arm und Bein und ein inkonstanter Nystagmus. Das Ventrikelsystem war nicht erweitert. Das Kind vermochte nicht aufzusitzen oder den Kopf zu halten.

Makroskopisch zeigen die Gehirne eine besondere Blutfülle der pialen Gefäße und eine schwammige, poröse Beschaffenheit der Marklager.

Histologisch ist der Prozeß charakterisiert durch eine Durchsetzung des ganzen Zentralnervensystems mit blasigen Hohlräumen, die zu einer Verdrängung der umliegenden Gewebselemente geführt haben, in denen

aber eine Flüssigkeit färberisch nicht nachweisbar ist. Daneben bestehen herdförmige, feinporöse Gewebssauflockerungen, extreme Erweiterung der VIRCHOW-ROBINSchen Räume und der HELDSchen Gliakammern. Dabei ist der Nervenzellbestand quantitativ und qualitativ intakt, während Cortex und Stammganglien von nackten Gliakernen vom Typ ALZHEIMER II übersät sind. Abhängig von der Durchtränkung besteht ein sehr intensiver, noch in Gang befindlicher diffuser Entmarkungsprozeß, von dem nur die Wurzeln der Hirn- und Rückenmarksnerven ganz verschont geblieben sind. Einzelne geschlossene Fasersysteme bleiben als nicht ödembereite Gebiete relativ intakt. Gliafasern sind nirgends gebildet. Zu Erweichungsherden, gliös-mesodermalen Proliferationen, Gefäßveränderungen oder entzündlichen Reaktionen ist es nicht gekommen.

Bei gewissen Beziehungen zur Degeneratio hepatolenticularis (Status spongiosus, ALZHEIMER II-Glia) schließt in einem Fall das Ergebnis der Körpersektion eine hepatische Genese mit Sicherheit aus. Die Einzelbefunde lassen sich auf die vom Hirnödem bekannten morphologischen Veränderungen zurückführen.

Es handelt sich um eine chronische Gewebsdurchtränkung mit eiweißreicher, gewebsfremder Flüssigkeit. Pathogenetisch liegt die Annahme einer Rückstauung nahe, doch fehlen greifbare Unterlagen für eine solche venöse Abflußbehinderung. Obwohl die Ätiologie unbekannt bleibt, muß man annehmen, daß hier ein genetisch einheitliches Krankheitsbild des frühen Kindesalters vorliegt, welches man als eine Ödemkrankheit ansprechen kann.

Literatur.

- BIELSCHOWSKY, M.: J. Psychol. u. Neur. **25**, 72 (1920). — VAN BOGAERT, L., et I. BERTRAND: Acta Neur. et Psychiatr. **8**, 572 (1949). — DOBBERSTEIN, J.: D. Tierärztl. Wschr. **28**, 501 (1926). — EICKE, W. J.: Arch. f. Psychiatr. **114**, 214 (1942). — GREENFIELD, J. G.: J. Neur. u. Psychiatr. **1** (1938). — Brain **62**, 2 (1939). — HALLERVORDEN, J.: Z. Neur. **167**, 527 (1939). — JACOB, H.: Z. Neur. **168**, 382 (1940). — Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **179**, 158 (1947). — KONOWALOW, N. W.: Z. Neur. **169**, 220 (1940); **171**, 201, 229 (1941). — MEYER, J. E.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 736, 748 (1949). — PFEIFFER, R. A.: Die Angioarchitektonik der Großhirnrinde. Berlin: Springer 1928. — Grundlegende Untersuchungen für die Angioarchitektonik des menschlichen Gehirns. Berlin: Springer 1930. — ROBACK, H. N., u. H. J. SCHERER: Virchows Arch. **294**, 365 (1935). — RÖSSLE, R.: Verh. dtsch. path. Ges. 27. Tgg. 1934, S. 152. — SCHOLZ, W.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 621 (1949). — SCHÜRMAN, P., u. H. E. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SPIELMEYER, W.: Z. Neur. **57**, 312 (1920). — STADLER, H.: Z. Neur. **154**, 626 (1936). — STRAUSSLER, E., u. G. KOSKINAS: Z. Neur. **105**, 55 (1926). — TÖBEL, F.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, 563 (1948). — USCHIMURA, Y.: Z. Neur. **120**, 774 (1929). — ZÜLCH, K. J.: Virchows Arch. **310**, 1 (1943).

Dr. JOACHIM-ERNST MEYER, Freiburg/Br., Hauptstr. 5.