

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Vorstand: Prof. R. Roeßle].)

## **Diffuse Gehirnentmarkungen und sog. Encephalitis periaxialis diffusa (Schilder)** (besser: Leukoencephalopathia myeloclastica primitiva).

Von

**G. Patrassi, Florenz.**

(Eingegangen am 31. Dezember 1930.)

Wenn es auch nichts ganz Ungewöhnliches ist, bei Sektionen, besonders aus ersten Lebensaltern, ausgedehnte Veränderungen von der Art der Encephalomalacia medullaris primitiva zu finden (und zwar solche, welche nicht von Gefäßverschlüssen embolischer oder thrombotischer Art, oder Einwucherung von Neoplasmen herrühren), so rechtfertigen doch die Dunkelheit ihres Wesens und die widersprechenden Ansichten über die Entstehung eine ins Einzelne gehende Darstellung des vorliegenden Falles, zumal im pathologisch-anatomischen Schrifttum wenig darüber vorliegt. Zum erstenmal hat *Schilder* im Jahre 1912 unter dem Namen der „Encephalitis periaxialis diffusa“ 2 Krankheitsfälle dieser Art beschrieben.

Heinz St., 10 Jahre alt. Vorgesichte: Mutter nervös reizbar. Von den 4 Brüdern leidet einer (5 Jahre alt) in den letzten Monaten an häufiger Schlafsucht und starken, anfallsweise auftretenden Kopfschmerzen, einige Male auch an Erbrechen. Die im September 1929 in der Nervenklinik der Charité vorgenommene neurologische Untersuchung ergab nichts besonderes, außer einer leichten Hypoacusie. Geburt des Kindes seiner Zeit normal, ebenso die weitere Entwicklung. Es hat Masern und wiederholt Anginen durchgemacht. Seit den ersten Monaten des Jahres 1929 Anfälle von starken Kopfschmerzen. Beginn der ersten Krankheiterscheinungen plötzlich mit vorübergehendem Schwindelanfall, während des Schreibens in der Schule. Dabei weder Bewußtlosigkeit, noch Krämpfe, noch Erbrechen. Kopfschmerzen hauptsächlich in der Stirnregion lokalisiert, gleichzeitig Fieber bis auf 38° Celsius. Genesung nach 2tägiger Betttruhe und symptomatischer Behandlung. Wiederholung der Anfälle 8—9mal unter nicht genau beobachteten Umständen, in der Zwischenzeit völliges Wohlbefinden. In der gleichen Zeit wurde er einmal von einem Automobil überfahren, offenbar jedoch ohne irgendwelche Folgen.

Am 16. 11. 29 trat plötzliche Verschlechterung des Sehvermögens ein, ohne andere Krankheiterscheinungen. Bei der anschließenden Untersuchung in der Augenklinik wurde doppelseitige Stauungspapille, links stärker als rechts, festgestellt. Daraufhin am 19. 11. der Kinderklinik zugewiesen. Trotz eingehender Untersuchung wurde nur folgendes festgestellt: Wassermann und Pirquet negativ. Neurologisch:

auffallende Erweiterung beider Pupillen mit trüger Reaktion auf Licht. Röntgenologisch: Schädel o. B. Nun Einleitung und Durchführung einer Quecksilberkur. In den folgenden Tagen Besserung des Allgemeinbefindens, auch des Sehvermögens. Am 23. 11. stieg die Temperatur, die bis dahin normal gewesen war, auf 38,2 und in den nächsten Tagen bis auf 39, ohne daß sich klinisch eine Ursache nachweisen ließ. Am 28. 11. Rückgang des Fiebers auf 37,4 und Verharren auf diesem Stande bis zum Ende. Bei der wiederholt vorgenommenen Lumbalpunktion Entleerung von Liquor unter erhöhtem Druck. Die verschiedenen Reaktionen negativ. Am 2. 12. 29 rechtsseitige Facialislähmung und am 16. 12. Beginn einer leichten Kontraktur des rechten Beines. Am 18. 12. rechtes Bein, sowie rechter Arm vollständig gelähmt. Patient schlafet viel, ist dabei unruhig, schreit häufig, spricht wenig und gehemmt, hat Mühe sich zu konzentrieren, klagt über starke Kopfschmerzen im Hinterkopf und muß häufig erbrechen. Schwere Stauungspipillen mit beiderseitiger Atrophie. Bauchdeckenreflexe negativ. Babinski erst rechts, dann beiderseits positiv. Inkontinenz von Blase und Sphincter ani. Am 22. 12. verliert der Patient das Bewußtsein und muß nun künstlich ernährt werden. Bei fortdauernder Verschlechterung Tod am 28. 12. 29.

*Sektionsbericht: S. 1292/29.*

*Anatomische Diagnose: Eigenartige, gelatinöse Erweichungsherde in den beiderseitigen Großhirnhälften mit besonderer Bevorzugung der weißen Substanz der linken Großhirnhälfte; starke Abplattung der Hirnwindungen über dieser letzteren. Ödem der weißen Substanz in der Umgebung der Erweichungsherde. Beiderseitige Stauungspipillen. Starke Hyperämie und Blutung in die Lungen. Herdpneumonien in beiden Lungenunterlappen. Hyperämie und Ödem der Leber, anämische Fleckung der Leber. Leichte Hyperplasie der Milz. Gastritis chronica. Schleimige Enteritis. Decubitus.*

Ich beschränke mich im nachfolgenden Leichenbefundbericht auf die Gehirnbefunde.

Schädel ziemlich hart, dünn, Diploe reichlich entwickelt. Dura nicht mit dem Schädel verwachsen, ziemlich gespannt. An der Innenseite des Schädels deutliche *Impressiones digitatae*. Hirnhaut an der Oberfläche etwas trübe, weich, stark sulzig und blutgefüllt. Bei Eröffnung der Dura entleert sich ziemlich reichliche Flüssigkeit. Hirnwindungen abgeflacht.

Hirnsubstanz auf dem Durchschnitt ziemlich feucht. Der größte Teil der weißen Substanz des linksseitigen Centrum semiovale von 2 ausgedehnten Erweichungsherden eingenommen. Der vordere von etwa 4—5 cm Durchmesser, rundlich, mit unregelmäßigen, den Windungen entsprechenden Rändern. Er liegt in der weißen Substanz des Stirnhirns, entsprechend den mittleren und oberen Stirnhirnwindung und des Gyrus praecentralis, nach der Mitte hin den Kopf des Schwanzkerns und die benachbarten Teile der Corona radiata und des Linsenkerns erreichend und das Dach des Vorderhorns der linken Seitenkammer bildend; weiße Substanz der *Brocaschen Zone* unverändert. Der hintere Herd sehr viel ausgedehnter, nimmt den größten Teil der weißen Substanz des Lobus parietalis und des vorderen Teils des Lobus occipitalis ein. Auch dieser Herd annähernd rund, ungefähr gleichgroß. Seine unregelmäßigen Ränder stoßen lateral an die Windungen des Parietal- und des Occipitalhirns (mit Ausnahme des Gyrus postcentralis), entsprechend hören die Veränderungen medial an der Grenze des Thalamus opticus auf, diesen vollständig unversehrt lassend.

In der ganzen Ausdehnung beider Herde ist das Mark in seiner Konsistenz verändert: in der Mitte typisch gelatinös, um sich gegen die Ränder zu allmählich der normalen anzugeleichen, von grauem, an die der grauen Substanz eigentümlichen Farbe erinnerndem Aussehen. Die Gewebsstruktur ist vom Festen zum Ausgefaserter und Aufgesplitterten verwandelt, jedoch ohne Verflüssigungshöhlen. Im Gebiet dieser Geweberkrankung treten aus den unregelmäßigen Gewebszügen die Gefäßverzweigungen deutlich hervor. Sie sind mit Blut gefüllt und gewunden. Gegen den

Rand der Erweichungsherde werden die Veränderungen der Konsistenz und der Farbe geringer, das Gewebe wird fest und mehr hellgelb. Der veränderte Bezirk ist von der normalen weißen Substanz durch einen makroskopisch deutlichen Streifen getrennt, welcher einen manchmal geschlängelten Verlauf zeigt und auf der Schnittfläche leicht vertieft erscheint.

Die Erweichungsherde reichen in ihrer ganzen Ausdehnung bis nahe an die graue Substanz, sie lassen jedoch überall zwischen sich und dieser eine schmale Leiste offenbar erhaltenen Markes frei; die graue Substanz erscheint selbst überall unverändert. Die beiden großen Herde auch unter sich durch normales Mark getrennt.

Im Mark des linken Hinterhauptpoles ein eiförmiger Herd, dessen größerer Durchmesser (3,5 cm) sagittal, dessen kleinerer (2 cm) frontal gestellt ist. Er erstreckt sich nach vorne in die Strahlung der Sehbahn, medialwärts das Dach des Hinterhorns bildend; auch in diesem Herd die Konsistenz beträchtlich herabgesetzt, wenn auch nicht in so hohem Maße wie in den obenbeschriebenen, bei Betastung fühlt er sich wachsweich an. Was ihn besonders von den bisher gesehenen Herden unterscheidet, ist seine grauötliche, durch eine gleichmäßige Blutfüllung des Marks hervorgerufene Farbe; einzelne prall gefüllte Gefäße treten stark hervor. Einzelne im selben Sinne veränderte Bezirke im Mark der rechten Hemisphäre verstreut (3 im Stirnhirn, 2 nahe zusammen mit der Neigung sich zu vereinigen im Bereich der Zentralwindung, 2 andere, von denen der größere haselnussgroß im parieto-occipitalen Bereich und ein weiterer in der Verlängerung des Hinterhorns). Die Eigenschaften dieser kleinen, verstreuten Herde stimmen etwa mit jenen des linken Hinterhauptpoles überein: fester und gleichmäßiger verändert die kleinsten Herde, erweichter in ihren mittleren Teilen die größeren. In einigen von diesen deutlich eine ringartige Vertiefung des äußeren Umfangs wahrnehmbar. Der Typ gleichzeitigen und exzentrischen Wachstums wird deutlich durch den Zusammenfluß der beiden Herde im Bereich der Zentralwindung gezeigt: Entsprechend ihrem unregelmäßig, landkartenartig gebildeten Rande erkannte man konzentrisch geordnete, mehr rosa gefärbte oder opalfarbene Streifen.

Stammganglien, Kleinhirn, Brücke und verlängertes Mark überall normal. Die Kammern eher etwas eng, Hirnbasisgefäß zart.

*Histologische Untersuchung:* Schon die Untersuchung der Hämatoxylin-Eosinschnitte der veränderten Stellen zeigt einen vollständigen Umbau des normalen nervösen Gewebes und den Ersatz desselben durch Zellen verschiedener Art und verschiedenen Ursprungs. Es mag gleich eingangs bemerkt werden, daß die Gewebsveränderungen, sowohl in den großen Erweichungsherden der rechten, als auch in den kleineren der linken Halbkugel, deren makroskopisch weniger verändertes Aussehen mit einiger Wahrscheinlichkeit an Anfangsstufen denken läßt, sich deutlich gleichartig darstellen. Eine einzige histopathologische Unterscheidung erweist sich als notwendig, nämlich die zwischen den mittleren und Randteilen der Erweichungsherde.

Einen ersten Anhaltspunkt zur Beurteilung der Natur dieser Vorgänge gibt die spezifische Markscheidenfärbung (nach *Spielmeyer*), sie zeigt den vollständigen Schwund jeder Markscheidensubstanz in den zentralen Teilen der Herde.

Die gewöhnlichen Färbemethoden (Hämatoxylin-Eosin, Carmin und van Gieson) bestätigen diese Beobachtung, indem sie deutlich die vollkommene Zerstörung der Myelin scheiden des Marks erkennen lassen. In sehr geringer Zahl überleben die ihrer Markscheiden entblößten Achsenzylinder, sie sind gequollen und zeigen häufig einen schnurförmigen, oft geschlängelten oder gewundenen Verlauf (nach *Biel-schowsky*). An Stelle der normalen Bestandteile des Marks erscheinen 2 Arten von Gebilden in dem veränderten Gewebe. Einige von ihnen zeichnen sich durch einen acidophilen Leib und hellen, fast bläschenartigen Kern aus, mit Chromatinanhäufungen in den Kernrandzonen. Sie bilden lange Fortsätze, welche den Zellen ein

sternartiges Aussehen verleihen. Ihre morphologische Eigentümlichkeit und ihre Verteilung zeigt, daß diese als „faserbildende Astrocyten“ leicht erkennbaren Gebilde die Träger der Wucherungs- und Wiederherstellungstätigkeit der Neuroglia sind. Viele dieser Zellen erreichen eine beträchtliche Größe, sie enthalten mehr Kerne (2—3) und schicken lange, faserartige Fortsätze weit hinaus. Das sind die sog. im Schrifttum wohl bekannten „Riesenastrocyten“. Durch enge Berührung und Fortsetzung dieser faserbildenden Zellen, welche die Knotenpunkte bilden, entsteht ein System von untereinander verflochtenen Fibrillen, teils groß und dick, teils zart und fein, welche in ihrer Gesamtheit ein weitmaschiges Netz bilden. Dieses tritt durch Färbung mit Viktoria blau (*Ranke*, modifiziert von *Creutzfeldt*) besonders deutlich hervor. Die neurogläre Natur dieses Fasergewebes wird durch andere Färbe方法en erwiesen, ebenso deutlich seine Entstehung durch die formbildende Tätigkeit der Astrocyten. Die Unterscheidung der Zellverbindungen von den wenigen überlebenden Achsenzyllindern ist leicht. Die Maschen dieses Netzwerkes sind mit einer großen Anzahl anderer Gebilde angefüllt, welche in weitem Ausmaß das Substrat des veränderten Gewebes bilden. Es sind große rundliche Zellen, von wabigem Aussehen mit exzentrisch gelagertem Kern. Mit den spezifischen Färbe方法en (Sudan III, Nilblau) zeigen sie ihren Zelleib mit Körnern und Fetttröpfchen angefüllt, welche häufig zu einem einzigen Tropfen zusammenfließen, dessen schmaler und sichelförmiger Kern dann dem Tropfen angelagert erscheint (Fettkörnchenzellen). Die Lymphscheiden der Gefäße erscheinen gelockert und durch eine große Zahl von Elementen verbreitert zu sein, welche zum Teil den Typ der Fettkörnchenzellen erkennen lassen, teils lymphzellenähnlichen Charakter haben.

Die schmale Übergangszone zum gesunden Gewebe ist davon sehr deutlich unterschieden. Geht man vom makroskopisch gesunden Mark in zentripetaler Richtung in die Herde hinein, so wird die erste Veränderung durch eine leichte Verringerung der Markfasern dargestellt, zwischen denen hie und da vieleckige, grobe Zellen sichtbar werden, welche beträchtlich kleiner sind als Ganglienzellen, mit großem und hellem Kern und einem leicht basophilen Leib. Häufig finden sich solche Gebilde in der Nähe der Gefäße in größerer Zahl, in deren Umgebung die Verringerung manchmal streifenartig in Erscheinung tritt, und insbesondere bemerkt man, vor allem in den großen Erweichungsherden, eine mäßige Durchsetzung mit lymphocytiären Zellen. Entsprechend den nach der Mitte zu stärker hervortretenden Markveränderungen wächst auch hier die Anzahl der beschriebenen Gebilde fortschreitend, während ihr Protoplasma deutlich acidophil und reichlicher wird. Der Zellkern ist in manchen Fällen sehr groß und zeigt dann noch deutlicher einen bläschenartigen Typ. Häufig leitet eine solche Vergrößerung die Entwicklung von regressiven Vorgängen ein, in deren Verlauf das Kernchromatin der Zertrümmerung anheimfällt und der Zelleib entsprechend quillt und homogen wird. In anderen Fällen erleiden diese Zellen eine andere Veränderung: ihr schwach acidophiles Protoplasma ist reichlich entwickelt, die Ränder unregelmäßig gefranzt, darin 2—3 oder auch mehr blasses, bläschenartige Kerne unregelmäßig verteilt, manchmal sich überlagernd, im allgemeinen jedoch an den Zellrändern gelegen. Letztlich zeigen sie eine Zunahme des glären Protoplasmas, was schon von *Nissl* und *Alzheimer* unter dem Namen des „Gliarasens“, bzw. der „gemästeten Gliazelle“ gekennzeichnet wurde.

Zu gleicher Zeit werden jene Veränderungen des Myelins deutlich, welche in der vollständigen und systematischen Entmarkung der Fasern gipfeln. Gut erkennbar sind die verschiedenen Formen des Vorganges nicht nur in nach *Spiel-meyer*, sondern auch in nach *Vimtrup* gefärbten Präparaten. In den letztgenannten ist die Übergangszone durch eine eigentümliche Veränderung der Markscheiden gekennzeichnet: jene mehr nach dem Rande zu gelegenen stellen sich als einheitlicher Belag dar, der durch Fuchsin kräftig rot gefärbt wird; sie verlieren, wenn

sie den Rand des Herdes erreichen, ihren Zusammenhang und ihre Farbgleichheit und erscheinen durch eine Kette fuchsinphiler Körner und Schollen ersetzt, welche Gebilde die Myelinveränderungen darstellen. An anderen Stellen zeigen die Markscheiden Schwellungen, manchmal bis zu birn- oder keulenartiger Form, durch welche der geschwollene, schnurartige Achsenzylinder hellgrün gefärbt durchscheint. In der Nachbarschaft der so veränderten Fasern erkennt man zahlreiche rundliche Zellen, deren Protoplasma wabig ist und deren Inhalt bei Sudanfärbung aus feinsten Tröpfchen zu bestehen scheint, welche sich teils rot, teils gelbrötllich färben. Was die Art der Körnchenzellen ganz besonders beachtenswert macht (die ja zusammen mit den „gemästeten Zellen“ und der Entmarkung den Verlauf dieses Krankheitsprozesses kennzeichnen), ist die Tatsache, daß man in ihrem Leib, außer den sich in Sudan rotfärbenden Lipoidtropfen, auch zahlreiche, fuchsinophile, alkoholbeständige Granula und Schollen nachweisen kann (Methode nach *Vimtrup*), welche derartigen Gebilde in den Fettkörnchenzellen der zentralen Herdteile nicht mehr aufgefunden werden. Diese Beobachtungen erlauben uns den Verlauf des Entmarkungsprozesses und der spezifischen Leistung der Abbauformen der gliären Reaktion zu rekonstruieren.

In gewisser Übereinstimmung mit ähnlichen Vorgängen, die durch andere Methoden dargestellt wurden (*Marchi*), beginnen die Veränderungen der Markfasern mit einer Zerstörung ihrer Markscheiden, worauf ein Zusammenfluß der veränderten myelinigen Substanz zu fuchsinophilen Körnelungen erfolgt. Diese werden dann von Zellen der mikroglialen Reaktion aufgespeichert und aus der fortschreitenden Verarbeitung dieses Materials gehen die Fetttröpfchen dieser Zellen hervor, endlich zeigen sich diese Gebilde als typische Körnchenzellen ohne jede Spur eines fuchsinophilen Inhalts. Die Zellen sammeln sich später in den Lymphräumen der Gefäße an, wo häufig die dicht gedrängten Zellen eine Art Manschette bilden. Von hier aus werden sie, vielleicht in rein mechanischer Weise, im Lymphsystem fortgeleitet, tatsächlich kann man ihre Anwesenheit im Bereiche der corticalen und sogar pialen Gefäße feststellen.

Wir können die Anteile des histopathologischen Bildes im folgenden kurz zusammenfassen: 1. *Systematische Entmarkung der Markscheiden mit nachfolgendem Untergang der Achsenzylinder*. 2. *Makrogliale Reaktion, zunächst mit Bildung der „gemästeten Zellen“, dann der „faserbildenden Astrocyten“*, welche das gliäre Ersatznetzwerk aufbauen. 3. *Reaktion der Mikro- und Oligodendroglia, aus der die Körnchenzellen sich herleiten*. Diese haben die Aufgabe, die prälipoiden, fuchsinophilen Produkte aufzunehmen, welche aus der Entmarkung hervorgehen und sie weiter zu verarbeiten. 4. *Die mesenchymale Reaktion mit Bildung mäßiger, lymphocytoider, perivasaler Infiltrationen*.

Es wurden sonst keinerlei Veränderungen beobachtet, die man anderen Hirnbestandteilen oder den Häuten zuschreiben müßte.

Obwohl die anatomisch-histologische Untersuchung den Verdacht auf „*Tumor cerebri*“ nicht bestätigte, erklärt sie vollkommen das klinische Bild, sowohl bezüglich der Herdsymptome (Facialisparese, Hemiplegia dextra), als auch bezüglich der Erscheinungen des erhöhten Hirndrucks (Stauungspapille usw.).

Die anatomischen Beobachtungen auf der einen, die Symptomatologie und der klinische Verlauf auf der anderen Seite erlauben den vorliegenden Fall jener Art von Gehirnerkrankungen zuzurechnen, welche *Schilder* im Jahre 1912 unter dem Namen der „Encephalitis periaxialis diffusa“ beschrieben hat und die von vielen Forschern als „Sclerosis diffusa“ bezeichnet wird.

Die Beobachtungen dieses eigentümlichen Krankheitskomplexes, die *Schilder* auf Grund zweier eigener Fälle umrissen hat, und von anderen Fällen, welche im Schrifttum unter den verschiedensten diagnostischen Bezeichnungen berichtet worden sind, mehrten sich in den folgenden Jahren: 1927 zählte *D'Antona* nach sorgfältiger Auslese 38 Fälle, *Jacob* erkennt 1929 etwa 50 an, während nach der neuesten Arbeit von *Gasul* die Zahl auf 72 steigen würde.

Die zuerst von *Schilder* beschriebene Form wird anatomisch durch große Entmarkungsherde in der weißen Substanz des Großhirns charakterisiert (besonders in den parieto-occipitalen Abschnitten), viel seltener im Kleinhirn oder in anderen Teilen des Gehirn-Rückenmarks. Manchmal zeigen die Herde symmetrische Anordnung oder sie liegen paraventrikulär; fast immer breiten sie sich ununterbrochen fortschreitend aus.

Histologisch zeichnet sich die Erkrankung durch die völlige Zerstörung der Markscheiden und eines guten Teiles der Achsenzylinder aus und durch eine lebhafte Reaktion des gliären Stützgewebes, das einmal für die Wegräumung des Abbaumaterials (durch reichliche Bildung von Körnchenzellen) sorgt, andererseits das zerstörte Gewebe durch ein dichtes, gliäres Netzwerk ersetzt. Die Teilnahme des Mesenchyms ist verschieden stark und, wie wir sehen werden, wird sie sehr verschieden gedeutet. Sie beschränkt sich fast ausschließlich auf eine Art lymphocytoider, perivasaler Manschettenbildung. Je nach der mehr oder minder raschen Entwicklung der Störung, je nach der Phase, in welcher sie zur Beobachtung kommen und je nach dem Vorwiegen des einen oder des anderen histopathologischen Anteils, ist das anatomische Bild der Störung verschieden und manchmal ändert sich gleichzeitig mit ihnen der klinische Verlauf.

Vom klinischen Standpunkt hängt die Symptomatologie von Sitz und Ausdehnung der krankhaften Veränderung ab. Häufig sind die Sehstörungen (von sehr verschiedenem Typ, je nachdem sie durch Störungen der zentralen Sehbahn oder durch einfache Stauungspapillen verursacht werden) und den psychischen Störungen, welche zu einem weitgehenden psychischen Niedergang führen können. Die Herdsymptome sind je nach dem Sitz der Störung verschieden: Hemiplegie, Tetraplegie, umschriebene tonisch-klonische Krämpfe, manchmal auch Beeinträchtigungen von Hirnnerven (in meinem Fall z. B., wie in denen von *Klarfeld* und von *Schaltenbrand*: Facialisparesen).

Verschieden ist auch der Krankheitsverlauf: manchmal fortlaufend, dann wieder schubweise mit begleitenden Fieberanstiegen. Die Dauer kann von wenigen Wochen (*Botzian-Roesner, Shelden* und Mitarbeiter) bis zu vielen Jahren schwanken (10, *Foix* und *Marie*; 13, *Kraus* und *Weil*); der Ausgang ist fast immer tödlich. Vorzüglich betroffen sind das Kindes- und Jünglingsalter, aber auch das reife und vorgeschrittene Alter bleiben nicht verschont (atypischer Fall von *Guttmann* 77 Jahre alt). Nach der Liste von *Gasul* waren 43 Individuen männlichen, 27 weiblichen Geschlechts.

Eine allgemeine Einteilung der einzelnen Fälle auf Grund des Vorwiegens verschiedener histopathologischer Eigentümlichkeiten führte zur Unterscheidung zweier verschiedener Formen: der *entzündlichen* und der *degenerativen* (*Neubürger, Bouman, Jacob*). Während im letzten Falle die infiltrativen, perivasalen Erscheinungen durch lymphocytoide und Körnchenzellen nur einen beschränkten Grad erreichen, entsprechend ihrer Entstehung, die ausschließlich als reaktive Erscheinung aufzufassen ist (sekundäre Entzündung im Sinne von *Spielmeyer*), gewinnt die entzündliche Komponente des histologischen Bildes im ersten Falle erhöhte oder selbst überwiegende Bedeutung gegenüber den zerstörenden.

Es muß jedoch gleich bemerkt werden, daß in dem einen wie anderen Falle die entzündlichen Erscheinungen sich fast immer auf eine Zellansammlung um die Blutgefäße beschränken, ohne den Charakter eines wirklichen Granulationsgewebes zu erreichen und ohne einer reparativen Aufgabe zu genügen, welche ausschließlich dem ektodermalen Gewebe zukommt.

Nicht so einleuchtend sind die Deutungen von *Schaltenbrand*, welcher eine Hypertrophie des perivaskulären Bindegewebes und die Bildung von Fibroblasten im nervösen Gewebe festgestellt haben will. Richtig ist, daß andere Untersucher von Gefäßneubildungen sprechen (*Jacob, v. Londen* und *Frets*), aber vielleicht ist es erlaubt sich zu fragen, ob es sich nicht eher um eine scheinbare Vermehrung der schon zuvor bestehenden Gefäße handeln könne, welche durch die Zerstörung des Grundgewebes nur augenscheinlicher hervortreten, wie es sicherlich in meinem Falle zutrifft.

*D'Antona* bemerkt sehr richtig, daß die Unterschiede der beiden Formen eher solche des Grades, als wirklich der Art sind und das ist vielleicht, wie übrigens *Bouman* selbst schon erkannte, auf Unterschiede in der Stärke der Krankheitsursache zurückzuführen. *D'Antona* bemerkt aus den Fällen des Schrifttums, daß in einer großen Zahl der rasch verlaufenden Fälle die infiltrativen Erscheinungen fehlen, während sie in jenen länger dauernden Fällen reichlicher vorhanden sind, bei welchen die reaktiven Vorgänge Zeit fanden sich zu entwickeln. Übrigens fehlten auch in meinem Falle in den kleineren Herden der rechten Hemisphäre (vermutlich neueren Datums) die reaktiv-entzündlichen Erscheinungen,

während sie deutlich in den großen Erkrankungsherden der linken Hemisphäre erkennbar waren.

Fernerhin sind im allgemeinen die entzündlichen Erscheinungen auf die Erweichungsgebiete lokalisiert und nur in vereinzelten Fällen fanden sich infiltrative Prozesse leichteren Grades in den Häuten, in der Rinde oder im Mark ohne sonstige Veränderungen.

Auch die Deutung der verschiedenen Forscher über die Entstehung spiegelt diese nosographische Ähnlichkeit zwischen den sog. entzündlichen und den sog. degenerativen Fällen wieder. In dem einen, wie in dem anderen Falle denkt man an ein toxisches oder toxisch-infektiöses Agens (*Schilder, Siemerling und Creutzfeld, Parodi und Ricca, Kraus und Weil* usw.). *Schaltenbrand* glaubt sogar an das Spiel eines ultramikroskopischen Virus und *Balò* an ein lecithinolytisches Ferment, welches in verschiedenen Zwischenräumen auf das Mark zur Wirkung käme. *F. Bielschowsky* beobachtet in der Lichtung einiger kleiner Hirngefäße besondere Keime von der Art der Diplostreptokokken, jedoch enthält er sich, ihnen eine bestimmte Bedeutung beizumessen. *Globus* und *Strauß* halten die Einwirkung eines endogenen Giftes für möglich. Diesem unbekannten Virus käme jedoch eine spezifische Verwandtschaft für das Mark zu (*Urechia* und Mitarbeiter, *Barré* und Mitarbeiter), welches nach den einen über die Gefäße (*Siemerling und Creutzfeld, Urechia* und Mitarbeiter, *Bouman* u. a.), nach anderen über die Gehirnkammern dorthin gelangen würde (*Gans*). In einigen Fällen entwickelt sich dieser Krankheitskomplex nach infektiösen Erkrankungen (*Gagel, Weimann*). Man lehnt den systematischen Charakter ab, aber fast alle bestätigen das Verschontbleiben der U-Fasern und andere beobachten die gleiche Tatsache für den Fasciculus longitudinalis inferior (*Marie und Foix, Walter, Scholz, D'Antona*). *Collier* und *Greenfeld* und später *v. Londen* und *Frets* denken jedoch an eine primäre Veränderung der Neuroglia, welcher die Aufgabe der Ernährung des nervösen Gewebes zugeschrieben wird. *Jacob* schließt mit der Bemerkung, daß man an keine einheitliche Ursache der verschiedenen Fälle denken kann.

Welcher Art auch immer das unbekannte Agens sein mag, so treten doch die Folgen immer deutlich gleicherweise hervor: sie bestehen in einer Zerstörung der Markscheiden und gliärer Wucherung; das Mesenchym nimmt im Verhältnis mehr oder minder stark daran teil (vielleicht in Abhängigkeit zu dem verschiedenen Grad des pathogenetischen Agens oder der reaktiven Fähigkeit des Gewebes selbst); auch ohne letztere ist eine Unterscheidung entzündlicher oder degenerativer Formen angezeigt.

Auf Grund einiger im Schrifttum zusammengebrachter Fälle unterscheidet man eine *erbfamiliäre Untergruppe* der degenerativen Form: so trat der erbbiologische Faktor in den Fällen von *Haberfeld* und *Spieler*,

*Krabbe, Scholz, Ferraro, Bielschowsky* und *Henneberg* deutlich hervor. Diese Unterscheidung greift noch tiefer, insofern als die Forscher auf Grund einer dystrophischen Störung der weißen Substanz eine Dysfunktion der Neuroglia annehmen, in Übereinstimmung damit hatten schon in ihren Fällen *Collier* und *Greenfeld, Bouman, v. Londen* und *Frets* dasselbe vermutet, jedoch hatten sie die vorgebliche gliäre Störung nicht mit der erblichen Veranlagung in Verbindung gebracht.

So beobachtete *Scholz*, daß die wenigen im Gewebe verstreuten Körnchenzellen nicht die charakteristische Fettreaktion geben. Zum Beispiel färben sie sich mit Sudan III gelbrotlich und Teile ihres Inhalts zeigen nach den Methoden von *Pal* und *Spielmeyer* dasselbe Verhalten, wie das Myelin, während das Vorhandensein der gewöhnlichen lipoiden Stoffe nur in den in den Gefäßscheiden liegenden Körnchenzellen feststellbar ist. *Pal* und *Scholz* schließen daraus auf eine funktionelle Unfähigkeit der gliären Abräumzellen, infolge einer vegetativen Minderwertigkeit des gliären Systems entweder von primärem Typus oder als Folge endokriner Störungen. *Bielschowsky* und *Henneberg*, deren Fälle von *Curtius* in Hinsicht auf erbliche Einflüsse untersucht wurden, bestätigen das Auftreten prälipoider Stoffe in den gliogenen Lipophagen; sie denken dabei an eine Störung des cerebralen Lipoidstoffwechsels in Beziehung zur Assimilation, noch mehr zu der Dissimilation, welches wiederum auf eine Mangelhaftigkeit des gesamten gliären oder vasculären Apparates hinweisen würde. Für diese spricht auch die Beobachtung von marchi-positiven Stoffen in den Endothel- und Intimazellen der feinen Gefäßverzweigungen. *Ferraro* geht noch einen Schritt weiter: auf Grund entsprechender Beobachtungen hält er nicht nur eine neurogliäre Dysfunktion für gegeben, sondern er leugnet jede aktive Umwandlungsfähigkeit der Abräumzellen gegenüber den Produkten des myelinischen Abbaus und er betrachtet sie als gliär-degenerative Formen, in welche die lipoidähnlichen Materialien in rein passiver Weise eindringen (vielleicht durch Osmose). Auch *Jacob* vermutet das Vorhandensein einer abiotrophen Störung der Neuroglia in den erbdegenerativen Fällen und glaubt auch, daß ein gleicher pathogenetischer Mechanismus in dem Fall von *Kaltenbach* eine Rolle spielt, in welchem keine erbfaamiläre Komponente nachzuweisen war.

Ebenso wurde in dem Falle von *D'Antona*, in welchem kein erblicher Einfluß festgestellt wurde, schon von *Scholz* der gleiche Gegensatz zwischen der starken Färbung der Lipide durch Sudan und der scharlachroten in den Körnchenzellen der Gefäßscheiden und jener eher mattenden im Gewebe verstreuten Körnchenzellen gefunden, trotzdem hält sich *D'Antona* nicht für berechtigt, eine primäre Störung der Neuroglia anzunehmen.

Was nun den vorliegenden Fall betrifft, so konnten auch in diesem histologische Bilder gezeigt werden, welche zum Teil den obenbeschrie-

benen gleichen, und zwar waren auch hier färberische Unterschiede des Inhalts der Körnchenzellen nachzuweisen, die über die verschiedenen Teile der gestörten Zonen verstreut waren. Während die Körnchenzellen in der Mitte der Herde und in den Gefäßscheiden sich ausschließlich mit alkohollöslichen Granula und Lipoidtropfen erfüllt zeigten und von Sudan III stark rot gefärbt werden, erkennt man Gebilde teils gleicher Art, teils verschiedenen Inhalts in den Randbezirken der Herde und in besonderem Maße zwischen den in Entmarkung befindlichen Fasern. Neben den alkohollöslichen und mit Sudan kräftig rot gefärbten Granula finden sich andere von verschiedener Form und Größe, alkoholbeständige und mit Sudan mattgelb gefärbte; in den nach der Methode von Vimtrup gefärbten Schnitten zeigten sich diese Gebilde rein fuchsinophil: so sind sie wohl gleichzustellen, sei es nach ihrem färberischen Verhalten, sei es mit ihrer übereinstimmenden Morphologie jenen unregelmäßigen und auch fuchsinophilen Körnelungen, in welche sich die Markscheiden der Fasern auflösen. In meinem Fall ist man daher zu glauben berechtigt, daß *die gliogenen Abräumzellen die prälipoiden Produkte des myelinischen Abbaues aufnehmen und im Stande sind, diese bis zu ihrem letzten Stadium als neutrale Fette zu verarbeiten.*

In der Tat gelingt es nur schwer, die vereinzelten Beobachtungen als Ausdruck einer gliären Minderleistung zu betrachten. Damit stimmt keineswegs die Anwesenheit großer, fortsatzreicher und mit homogenem und opakem Leib ausgezeichneter Zellen überein, welche Scholz und Bielschowsky mit Henneberg in einiger Entfernung vom Krankheitsherd angetroffen haben; Zellen dieser Art konnte auch ich in meinem Falle in ziemlicher Entfernung von den Herden erkennen, besonders in der Nähe von Gefäßen. Sie erscheinen vermutlich als Ausdruck einer gliären Reaktion gegenüber Bedingungen, welche ihre Wirkung wohl im ganzen nervösen System fühlbar machen.

Kurz, die wahrscheinliche Deutung dieser Tatsachen muß davon ausgehen, daß *der Inhalt der Lipophagen mit dem primär-abnormen Charakter der myelinischen Abbauprodukte eher in Beziehung steht, als mit einer mangelhaften Verarbeitung des Abbaumaterials von seiten der gliären Abräumzellen.* Derartige Vermutungen werden noch durch den histologischen Charakter des Krankheitskomplexes unterstützt, dessen beständigste Grundlage ausschließlich durch eine systematische und primäre Zerstörung der Markscheiden gegeben erscheint.

Zu einer einheitlichen pathogenetischen und nosologischen Vorstellung kann man durch genaue Verwertung der verschiedenen Bestandteile gelangen, welche in dem Krankheitsbild eine Rolle spielen können.

Vor allen Dingen ist der *erbbiologische* und der *konstitutionelle* Faktor zu berücksichtigen. Jener ist bisher nur in den oben angeführten Fällen bewertet worden, in denen der familiäre Charakter deutlich war (Krabbe, Scholz u. a.). Trotzdem eine sorgfältige Untersuchung der anamnesti-

schen Angaben der verschiedenen im Schrifttum genannten Fälle eine erbliche Belastung in vielen von diesen ohne Zweifel erkennen läßt, ist es dennoch nützlich, sie in Kürze darzustellen:

So im Falle 1 von *Bouman*: Vater Trinker, Mutter und eine Schwester neuropathisch, 2. weiterer Fall desselben Verfassers: eine Schwester verblödet. Im Falle *Weimanns*, der Vater auf Lues verdächtig, die Mutter wegen arteriosklerotischer Demenz ins Krankenhaus aufgenommen, eine Schwester seit 2 Jahren von Dementia praecox befallen, der Kranke selbst wird als psychopathisch und von ungewöhnlicher Reizbarkeit beschrieben, schon ehe die Krankheit zum Ausbruch kam. Im Falle *Gagel* die Eltern als degenerative Neuropathen bezeichnet und ein Vetter der Mutter von einer nicht näher bezeichneten, unheilbaren Nervenkrankheit befallen. *F. Bielschoswky* berichtet in seinem Fall, daß der Kranke aus einer nervösen Familie stamme und daß dieser selbst überempfindlich ist mit Neigung zu Wutausbrüchen.

Noch deutlicher wird die erbliche Belastung in den Fällen von *Schaltenbrand* und von *Symonds*. Im ersten Falle war die Mutter mikrocephal und litt an einer depressiven Psychose von katatonem Charakter, auch die Großmutter war von einer Psychose mit Halluzinationen und Verfolgungsvorstellungen befallen und 2 Brüder machten den Eindruck geistiger Minderwertigkeit. Im zweiten Falle erscheint eine 20jährige Schwester mit zurückgebliebener geistiger Entwicklung, Sehnervenatrophie und endlich einer Quadriplegia spastica progressiva, ein 11jähriger Bruder mit Sehnervenatrophie, gehemmter geistiger Entwicklung und mit Anfällen nach Art des Jacksonismus, endlich sind von 10 Brüdern 5 in der Kindheit gestorben oder litten an Krämpfen oder Gehirnhautentzündungen. In meinem Falle wird der Kranke als ein schon immer überempfindliches Kind beschrieben, ebenso die Mutter als neuropathisch, ein Bruder litt an nervösen Störungen, deren Art und Bedeutung im gegenwärtigen Augenblick nicht eingeschätzt werden können.

Im Falle 2 von *Bouman* ergab sich deutlich eine Mißbildung, dort wurde eine Asymmetrie des Kleinhirns mit nachfolgender sekundärer Atrophie der Brücke gefunden, dieser Patient war ein übertragenes Kind und wurde mit der Zange geboren, zeigte später eine langsame geistige Entwicklung und eine deutlich ausgeprägte seelische Minderwertigkeit.

Auf Grund dieser Schriftenangabe muß man 3 Gruppen unterscheiden. Zunächst zeigt sich in einer Reihe von Fällen der familiäre Charakter der Erkrankung, in einer zweiten Reihe von Fällen ist ein neuropathischer Anteil verschiedener Art in der Familie nachweisbar und endlich erkennt man in einer letzten Gruppe die besondere Veranlagung der Kranken selbst. Betrachtet man die Fälle in ihrer Gesamtheit, so zeigen sie alle einen *neuropathischen, konstitutionellen Faktor*, welcher *spezifisch familiär, allgemein familiär und personell* sein kann.

Die Bedeutung dieser Umstände auf Grund der vorliegenden Angaben zu ermessen ist schwer, jedenfalls kann man vermuten, daß sie manchmal zu gleicher Zeit einen ursächlichen, veranlagenden und bestimmenden Faktor darstellen; in anderen Fällen dagegen erscheinen sie ausschließlich veranlagend. In diesem Sinne spräche die ursächliche Bewertung einiger vorgeschichtlicher Angaben in den obengenannten Fällen: so im Falle *Weimann*, in welchem sich das Krankheitsbild besonders rasch entwickelte (4 Monate), nachdem ein langer Grippeanfall vorausging. Im Falle *Gagel* entwickelt sich die Erkrankung nach Masern. Noch typischer ist die Krankengeschichte von 2 unter 3 von *Ferraro* beschriebenen Fällen: hier treten die ersten nervösen Störungen anscheinend in unmittelbarer Anlehnung an ausgedehnte Verbrennungen auf (im Falle 1), durch ein Trauma im Falle 3 nach einem schweren Sturz und sie hielten sich über 6 bzw. 10 Jahre hingezogen und verschleiert bis zum vollen Ausbruch der Krankheitserscheinungen.

Dann folgt der *toxisch-infektiöse Faktor*, dem in einigen Fällen eine nicht immer genau festsetzbare Bedeutung zukommt. So in den Fällen von *Klarfeld*, von *Weimann* und im letzten Fall von *Schilder*, bei denen die ersten Krankheitserscheinungen von einer Grippeinfektion begleitet werden, während in dem Falle von *Shelden* und Mitarbeiter ein Puerperalfieber eine Rolle spielt, vielleicht gehört dahin auch der Fall von *Henneberg*.

Diese Beobachtungen unterstreicht vor allem *F. Bielschowsky*, um die Bedeutung der Infektion für die Entstehung dieser Krankheit zu erweisen.

Diesen Fällen werden andere gegenübergestellt, in deren Verlauf Fieber verschiedener Art auftritt. Manchmal handelt es sich um unregelmäßige Fieberanstiege mit unterschiedlichem Verlauf; in anderen Fällen aber entsprechen die Fieberausbrüche den Verschlimmerungen und Rückfällen des neurologischen Syndroms. Das ergibt sich aus dem Fall von *Stauffenberg* und vor allem aus dem Falle von *F. Bielschowsky*. Auch im vorliegenden Falle treffen die Fieberausbrüche mit dem Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen zusammen, noch später, als die Krankheit in voller Entwicklung war, trat ein Fieberrückfall ein und hielt sich mit Schwankungen bis zum Tode.

Es ist schwierig, mit Sicherheit die Bedeutung des Fiebers einzuschätzen, doch scheint es mir, als gäbe es keinen sicheren Anhaltspunkt für die infektiöse Natur der Erkrankung. Es ist bekannt, daß Erkrankungen des zentralen Nervensystems fieberhaft verlaufen können, ohne jeden infektiösen Mechanismus (zentrale Traumen, Gliome u. a.). So könnte man sich nicht wundern, wenn auch hier in Beziehung zu dem ausgedehnten Zerstörungsvorgang der Hirnsubstanz (wodurch unmittelbar oder mittelbar auch die Wärmezentren in Mitleidenschaft gezogen werden könnten) Fieberausbrüche verschiedenen Grades auftreten würden.

Im Hinblick auf die verschiedenen toxischen Momente muß man auch daran erinnern, daß, wie im Falle von *Siemerling* und *Creutzfeld*, ein gleichzeitiges *Addisonsches Syndrom* mitwirken kann, doch halten sich diese Verfasser nicht für berechtigt, die Hirnstörung mit der Erkrankung der Nebennieren in Beziehung zu setzen.

Zu der sog. *Schilderschen Krankheit* werden auch sicherlich jene ausgedehnten Zerstörungsvorgänge der Hirnsubstanz in Beziehung gesetzt werden müssen, welche bei Neugeborenen und Säuglingen beobachtet werden. Sie sind manchmal eng auf das Mark beschränkt (*Sternberg*, *Schwarz*, *Wohlwill*), manchmal dagegen wird auch die Rinde in verschiedenem Maße in Mitleidenschaft gezogen, sogar bis zu ihren tieferen Schichten (*Wohlwill* und *Schob*); es kann dann das Bild einer wirklichen Markporencephalie entstehen. Auch in diesen Fällen scheint die Ursache eine verschiedene zu sein: in einigen Fällen (*Schwarz*, *Wohlwill*, *Sternberg*) scheint die hauptsächliche Störung durch ein Geburtstrauma hervorgerufen zu werden (im Falle von *Meyer* muß außer dem letzteren noch eines Empyems Erwähnung getan werden als etwaiger Ausgangspunkt toxischer Substanzen), ferner kommt nach Beobachtung von *Schob* auch *Lues* in Betracht.

In diesen allerersten Lebensaltern kann, vielleicht in Beziehung mit der noch nicht voll eingetretenen Funktion der Hirnrinde, das Mark in weit ausgedehnterem Maße als beim Erwachsenen zerstört werden, wobei der Patient überlebt. Manchmal erscheint das ganze Mark der Großhirnrinde in voller Erweichung begriffen zu sein. Diese Schädigung des gesamten Marks unterstützt die Vermutung von *Wohlwill*, daß es sich um eine besondere Veranlagung der Hirnsubstanz im Sinn der Unreife handle und dieser eine gewisse Bedeutung zukommt.

Bemerkenswert für die Frage der Entstehung sind die Beziehungen zwischen multipler Sklerose und der Sclerosis diffusa (unter letzterem Titel sind eine Reihe von der *Schilderschen Krankheit* ähnelnden Fällen berichtet worden), Beziehungen, welche sich auf die Tatsache einer primären und wesentlichen histologischen Störung aufbauen. Es handelt sich um die Zerstörung der Markscheiden mit nachfolgender, schwächerer oder stärkerer Veränderung der Achsenzylinder und weiterhin um Reaktion des Mesenchyms und Wucherung der Neuroglia. Die gemeinsame histopathologische Grundlage der beiden Erkrankungen erklärt, besonders bei den rasch verlaufenden Formen, daß die diffuse Sklerose sich unter dem Bilde ähnlicher makroskopischer Veränderungen wie die multiple Sklerose darstellen kann; dies tritt besonders bei jenen Fällen in Erscheinung, bei denen neben ausgedehnten Erweichungsherden sich kleinere Herde ganz nach Art der multiplen Sklerose verstreut finden. Diese Übereinstimmung der Erscheinungen zeigte sich deutlich in einem Falle von *Balò*, dort, wie auch in meinem Falle in den Herden der Gegend der rechten Zentralwindung, beobachtete man konzentrische Streifung

der Herde (entsprechend einem unregelmäßigen Verlauf der Entmarkung). In meinem Falle zeigte sich außerdem klar die Neigung der kleinen „landkartenförmigen“ (wie *Marburg* sie nennt) Herde zum Zusammenfließen, Möglichkeiten, die von einigen Forschern (*Bouman*) für unwahrscheinlich gehalten werden.

Die Unterscheidungsmerkmale beider Formen ergeben sich hauptsächlich aus der Lage und der Menge der Veränderung: nämlich die ununterbrochene fortschreitende Entwicklung großer Entmarkungsherde (jene wenigen Fälle ausgenommen, bei welchen die Gliawucherung zuletzt das Bild beherrscht) bei der diffusen Sklerose, im Gegensatz zur Neigung bei der multiplen Sklerose kleine und zahlreiche Herde zu bilden. Zweitens die Lokalisation der Herde, im ersten Falle fast ganz ausschließlich im Mark im Gegensatz zu Störungen auch der Rinde bei der multiplen Sklerose. Letztes und wichtigstes Unterscheidungszeichen ist die Lokalisation der diffusen Sklerose in der weißen Substanz der Großhirnhälften, seltener in den anderen Hirnabteilungen (Kleinhirn und Brücke), während die Beeinträchtigung des Rückenmarks zweifelhaft ist (*D'Antona*), natürlich muß man dabei von sekundären Degenerationen der Rückenmarksbahnen absehen. Bei der multiplen Sklerose jedoch können die Herde im ganzen Gehirnrückenmarksystem auftreten, vorzüglich im Rückenmark.

Der zuletzt genannte Umstand ist besonders bemerkenswert. Die anatomischen Beobachtungen der multiplen Sklerose zeigen uns, wie bei diesem Krankheitsbild Myelinfasern unter der Wirkung eines vermutlich einzigen und spezifischen krankmachenden Stoffes (wenn auch das Agens noch nicht mit Sicherheit festgestellt worden ist), *in den verschiedenen Teilen des Gehirns und des Rückenmarks* zerstört werden. Es ist ein auffallender Gegensatz zu jenen vielgestaltigen Erscheinungen, die unter dem Namen der diffusen Sklerose berichtet werden, und bei denen Umstände von weitgehender Verschiedenheit hinsichtlich der Entstehungsursache (erbbiologische, toxisch-infektiöse, traumatische u. a.) das immer gleiche Krankheitsbild hervorrufen; nämlich einen fortschreitenden Entmarkungsvorgang, vorzüglich in der weißen Substanz der Großhirnhälften lokalisiert, für welche in einem großen Teil der Fälle der *Henneberg'sche* Name der „Encephalomalacia chronica progressiva“ angebracht ist.

In der Tat gelingt es nicht, die Vielfältigkeit der Ursachen mit dem einheitlichen anatomischen Bild der Erkrankung in Übereinstimmung zu bringen, *wenn man nicht eine gemeinsame Grundlage annimmt, welche an die Konstitution der weißen Substanz selbst gebunden ist, nämlich eine angeborene oder erworbene Schwäche der Markscheiden*. In diesem Sinne sprechen alle hier nacheinander aufgezählten Beobachtungen, und vor allem die fast immer fortschreitende Art der Erkrankung (was auch immer die vermutliche Schädlichkeit sein mag) und die besondere anatomische

Lokalisation in der weißen Substanz der Großhirnhälften. Natürlich sind die Myelinfasern des Telencephalons am empfindlichsten gegenüber schwächenden Einflüssen, das nicht nur das jüngste des ganzen cerebrospinalen Systems in stammesgeschichtlicher, sondern auch das verwickeltste in seiner keimesgeschichtlichen Entwicklung ist. Die Untersuchungen von *Guillery* lassen ein anatomisches Bild in neuem Lichte erscheinen, welches nicht wenig Beziehungen zum Problem der diffusen Sklerose hat: nämlich die Encephalitis congenita von *Virchow*. Diese Untersuchungen lassen uns die ungefähre Dauer der Markbildung erkennen (vom 6. fetalen Monat bis zum 8. extrauterinen) und zeigen uns, wie vielfältige Ursachen (ausgehend von der erblichen Belastung bis zu dem Einfluß von Giften und Quetscheinwirkungen während der Schwangerschaft oder der Geburt) die angeborene Unterlage für eine besondere Verletzlichkeit der Myelinfasern schaffen können, was auch schon *Wohllwill* als entstehungsgeschichtlichen Umstand bei der degenerativen Encephalitis bezeichnet hat.

Dies stimmt auch mit der Beobachtung überein, daß das Kindes- und Jünglingsalter am meisten befallen werden, wenn auch jedes Alter betroffen werden kann.

Setzt man die spezifische Hinfälligkeit des myelinischen Apparates als gemeinsame Grundlage für die vielfältigen Hirnstörungen voraus, so erklären sich nicht nur jene Fälle, in welchen der erbfamiliäre oder der angeborene Faktor der einzige ist, der die Krankheit zum Ausbruch bringt, sondern auch jene Fälle, bei denen keine Ursache nachweisbar ist. Natürlich bewirkt eine krankmachende Ursache (etwa eine toxisch-infektiöse), obwohl sie über das ganze nervöse System verteilt ist, bestimmte krankhafte Veränderungen, am ausgesprochensten in den veranlagten Teilen, d. h. in jenen der spätesten Entwicklung, bzw. der im Laufe der Stammesgeschichte am wenigsten gefestigten, nämlich in den Großhirnhälften.

Ferner gelingt die Erklärung der fortschreitenden Entwicklung des Entmarkungsvorganges besser, welche so schwer mit den verschiedenen bisher genannten entstehungsgeschichtlichen Mechanismen in Übereinstimmung zu bringen war.

Es ist vielleicht überflüssig, die viel erörterte Frage der Benennung zu erörtern, die man diesem Komplex von Hirnstörungen geben soll. Jedenfalls ist es richtig, zu wiederholen, wie unpassend die beiden gebräuchlichsten Bezeichnungen sind, nämlich einmal der „Encephalitis periaxialis diffusa“ und zweitens der „Sclerosis diffusa“, weil jene der Erkrankung einen entzündlichen Charakter unterlegt, und diese nur dem Endstadium der Erkrankung Rechnung trägt und gar nicht in jedem Falle erreicht wird. Geeigneter hinsichtlich der besseren Wiedergabe des größten Teiles des Krankheitsverlaufes in den meisten Fällen wäre die von *Henneberg* aufgebrachte Bezeichnung der „Encephalomalacia

chronica progressiva“, wenn sie nicht in anatomischer Hinsicht zu allgemein wäre.

Vielleicht wäre die Bezeichnung als „*Leukoencephalopathia myeloclastica primitiva*“ empfehlenswert, in der alle diese Fälle eingeordnet werden könnten, welche man dann noch unterteilen könnte, je nach der Entstehungsweise, der Lokalisation und der klinischen oder anatomischen Entwicklung.

### Schrifttum.

(Das Schrifttum vor dem Jahre 1929 findet man vollständig in den Beiträgen von von *D'Antona* und von *Jacob*.)

*Austregesilo, M. M., O. Galloti et A. Borges*: Leucoencéphalopathie diffuse (maladie de *Schilder*). *Revue neur.* 1, No 1, 1—25 (1930). — *Balò, J.*: Encephalitis periaxialis concentrica. *Arch. of Neur.* 19, Nr 2, 242—264 (1928). — *Curtius, S.*: Familiäre diffuse Sklerose und familiäre spastische Spinalparalyse in einer Sippe. Ein Beitrag zur Genealogie der Heredodegenerationen. *Z. Neur.* 126, H. 1/2, 209 bis 227 (1930). — *D'Antona, S.*: La „Encephalitis periaxialis diffusa“ di *Schilder*. (*Encephalopathia extracorticalis diffusa*, tipo *Schilder*). *Riv. Pat. nerv.* 32, H. 4, 461—544 (1927). — *Ford, F. R. and J. H. Bumstead*: Encephalitis periaxialis diffusa of *Schilder*. Report of two cases with anatomical findings. *Bull. Hopkins Hosp.* 44, Nr 6, 443—458 (1929). — *Gasul B. M.*: *Schilders disease* (Encephalitis periaxialis diffusa). A review of the literatur and report of a case. *Amer. J. Dis. Childr.* 39, 595—609 (1930). — *Globus, J. H. and I. Strauß*: Progressive degenerative subcortical encephalopathy (*Schilders disease*). *Arch. of Neur.* 20, 1190 bis 1228 (1928). — *Jacob, A.*: Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns, Bd. 2, Teil 1, Kap. X: Die „diffuse Sklerose“ des Großhirnmarkes, S. 849—870. Berlin-Wien: Franz Deuticke 1929. — *Lewy, F. H.*: Die diffuse Sklerose (Encephalitis periaxialis diffusa), in *Kraus u. Brugsch* Spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, Bd. 10, Teil 2, S. 155—164. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1924. — *Schaltenbrand, Schilder, P.*: Die Encephalitis periaxialis diffusa. *Arch. f. Psychiatr.* 71, 327—356 (1924). — *Schob, F.*: Totale Erweichung beider Großhirnhemisphären bei einem 2 Monate alten Säugling. *J. Psychol. u. Neur.* 40, 365—381 (1930). — *Shelden, W. D., J. B. Doyle a. J. W. Kernohan*: Encephalitis periaxialis diffusa. *Arch. of Neur.* 21, 1270—1297 (1929). — *Siemerling, E. u. H. G. Creutzfeldt*: Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis (Diffuse Sklerose). *Arch. f. Psychiatr.* 68, 217—244 (1923). — *Sternberg, C.*: Multiple Höhlenbildungen im Großhirn (Markporencephalien) als Folgen des Geburtstrauma. *Beitr. path. Anat.* 84, H. 2, Festschrift für *Kaufmann*, 520 bis 528 (1930). — *Wohlwill, F.*: Zur Frage der sog. Encephalitis congenita (*Virchow*). 2. Teil. Über schwerere cerebrale Destruktionsprozesse bei Neugeborenen und kleinen Kindern. (Corticale und medulläre Encephalomalacien und Sklerosen.) *Z. Neur.* 73, H. 4/5, 360—418 (1921).