

*Bibliothèque numérique*

**medic@**

**Dictionnaire des maladies  
éponymiques et des observations  
princeps : Creutzfeld (maladie de)**

**CREUTZFELD, Hans Gehard. - Ueber  
eine eigenartige herdförmige  
Erkrankung des  
Zentralnervensystems**

*In : Zeitschrift für die gesamte Neurologie und  
Psychiatrie, 1920, Vol 57, pp 1-18*

# Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems.

(Vorläufige Mitteilung.)<sup>1)</sup>

Von

Hans Gerhard Creutzfeldt.

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Breslau [Direktor: Prof. Dr. Alzheimer, †]- und der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie zu München.)

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Januar 1920.)

Die Mitteilung des nachstehenden Falles erhebt keinen Anspruch darauf, ein schon abgerundetes Krankheitsbild zu geben. Dazu ist weder ein einzelner Fall, noch auch die Art der Beobachtung und Untersuchung dieses Falles ausreichend. Daß es sich um einen besonderen krankhaften Prozeß handelte, wurde erst im Laufe der klinischen Behandlung deutlich. So kam es, daß manche Fragen nicht aufgeworfen wurden, die man sich sonst wohl gestellt hätte. Ähnlich war es mit der anatomischen Durchuntersuchung, die sich zunächst mit der Feststellung der Gewebsveränderungen und deren Ausbreitung über das Zentralnervensystem abmühen mußte. Die Folge davon war, daß lokalisatorische Fragen, die für die Deutung mancher Symptome sich erhoben, nicht beantwortet werden konnten. Der Zweck der Veröffentlichung ist daher lediglich ein Hinweis auf ein eigenartiges Krankheitsbild, das ich nirgendwo beschrieben fand, und dessen klinische Ähnlichkeit mit anderen spastischen Erkrankungen erwarten läßt, daß vielleicht verwandte Fälle bisher ebenfalls unter falscher Flagge gesehelt sind. Auch der vorliegende Fall wurde anfänglich als multiple Sklerose aufgefaßt, und erst sein weiterer Verlauf nötigte uns, die Diagnose zu ändern und allgemeiner zu fassen, bis uns die Autopsie und histologische Untersuchung die schweren und besonderen Veränderungen als Ausdruck des krankhaften Geschehens erkennen ließen, das die Grundlage der klinischen Symptome bildete.

Die Kranke, Bertha E., war bei der Aufnahme in die Breslauer Universitäts-Nervenlinik am 20. VI. 1913 23 Jahre alt (geb. 8. XII. 1890 zu Grunau [Schle-

<sup>1)</sup> Die Arbeit erscheint demnächst ausführlich in Nissl-Alzheimers Histologischen und histopathologischen Arbeiten (Supplementband). G. Fischer, Jena.

sien]). Sie war die jüngste von 5 Geschwistern, von denen 2 in einer Anstalt waren, jetzt in Familienpflege sind, sie werden auch als geistig nicht normal bezeichnet. Pat. kam mit 9 Jahren ins Waisenhaus Köppernig, blieb dort bis zum 16. Jahre, ohne Zeichen nervöser Erkrankung zu bieten. Seit dieser Zeit war sie im Kloster zum Guten Hirten zu Breslau. Ihre Mutter starb 1904 mit 55 Jahren an unbekannter Krankheit, war nicht nervenkrank. Im Kloster fiel Pat. durch ihr kindliches und eigensinniges Wesen auf, sie beschäftigte sich viel mit Puppen und kindlichen Spielen, war lebhaft. In der Arbeit war sie fleißig. Zwei Jahre vor der Aufnahme in die Klinik verweigerte sie eine Zeitlang die Nahrung unter dem Vorgeben, schlank werden zu wollen, sie hatte immer etwas Unschlüssiges in ihrem Verhalten und war im allgemeinen leicht zu beeinflussen. Ihr Gang war merkwürdig plump. Fast genau ein Jahr vor der Aufnahme, von Ende Juni bis Anfang August 1912 war sie wegen einer nach Ansicht der Hautklinik hysterischen exfoliativen Dermatitis, die symmetrisch erst das Gesicht und beide Hände, dann die Dammgegend und beide Füße befallen hatte, in der Breslauer Universitäts-Klinik für Hautkrankheiten in Behandlung. Die Hautaffektion hatte angeblich schon 8 Wochen vor der damaligen Einlieferung bestanden. Es wurden spastische Erscheinungen an den Beinen, Patellar- und Fußklonus gefunden; es bestand ein allgemeiner Tremor; Babinski war bei der Aufnahme nicht, bei der Entlassung schwach, aber doch deutlich auszulösen. Nach der Untersuchung bekam die Kranke einen großen hysterischen Anfall mit vorsichtigem Hinfallen, Steifheit der Beine und ausgebildetem Arc de cercle. Sie soll nach dem Anfall ohne irgendwelche spastische Erscheinungen gewesen sein. Überhaupt schienen der steife Gang, den sie zeigte, und die spastischen Erscheinungen, die wechselnd auftraten, durch energischen Vorhalt meist zum Verschwinden gebracht werden zu können. Ovarie war deutlich.

Nach der Entlassung aus der Klinik fiel im Kloster ihr steifer Gang auf; allmählich besserte sich diese Erscheinung. Im Mai 1913 begann Pat. wiederum schwankend und unsicher zu gehen; außerdem trat eine psychische Veränderung hervor. Die Kranke wollte nicht mehr essen, nicht mehr baden, vernachlässigte sich, wurde unsauber, klagte über Druck in der Herzgegend, nahm eigenartige Stellungen ein, indem sie sich nach links krümmte, die Hand gegen das Herz drückte. Die Unsicherheit des Ganges nahm rasch zu, und 14 Tage vor der Aufnahme fiel die Pat. beim Aufstehen um, ohne bewußtlos zu sein. Die Menses waren sehr unregelmäßig, seit Wochen bestand dauernde Metrorrhagie. Fieber wurde nicht festgestellt. Drei Tage vor der Aufnahme schrie sie plötzlich laut auf, daß die Schwester tot wäre, sie wäre schuld daran, wäre vom Teufel besessen, selbst tot, wollte sich opfern. In der Nacht vor der Aufnahme war sie sehr erregt, sprach viel, lachte, sang. Nur selten bekam man von ihr sinngemäße Antworten.

Befund und Verlauf: Pat. ist von Mittelgröße, etwas abgemagert, kann ohne Unterstützung nicht gehen oder stehen. Über die Gesichtsmuskeln zieht dauernd ein Flattern. Es bestehen ticartige Zuckungen in den Armen, Intentionstremor. Pupillen reagieren prompt auf Licht und Akkommodation, es besteht deutlicher Nystagmus. Die Periost- und Sehnenreflexe sind ziemlich deutlich gesteigert. Babinski beiderseits positiv, Bauchdeckenreflexe leicht erschöpfbar. Es besteht eine allgemeine Hyperästhesie und -algiesie. Die Arm- und Beinmuskeln sind hypertensisch. Keine Ataxie. Partielle Negativismen, die aber in der Lokalisation sehr wechseln. Die menstruelle Blutung ist erheblich. Die Temperatur ist gesteigert, 38,9°. Die Kranke ist außerordentlich schwer zu fixieren, die sprachlichen Äußerungen sind ganz inkohärent. Sie ist zeitlich und örtlich nicht orientiert, glaubt im Guten Hirten zu sein; die Sprache hat etwas Abgehacktes (Stakkato). Die Stimmung ist sehr wechselnd, oft euphorisch. Im allgemeinen macht die Pat.

einen apathischen, benommenen Eindruck. Die Antworten auf gestellte Fragen sind gänzlich inkohärent. Die Prüfung der intellektuellen Leistungen ergibt eine Beschränkung auf die einfachsten Dinge. Die Auffassung ist deutlich verlangsamt, es bestehen ausgesprochene Perseverationen.

Im Laufe der Beobachtung wird ein sehr wechselndes Verhalten gefunden. Zeitweilig zeigt die Kranke ein läppisches Benehmen, ist zu Witzen geneigt; sie assoziiert in ideenflüchtiger, ganz oberflächlicher Weise; z. B. von dem Golde der Uhr kam sie auf das Lied „Gold und Silber lieb ich sehr“. Oft erscheint sie abgelenkt, schneidet allerlei Grimassen, spricht eigenartig maniert, als ob sie das Skandierende ihrer Sprechweise noch unterstreichen will. Häufig kommt es zu unmotivierten Lachausbrüchen, die rein motorischen Eindruck machen. Die Aufmerksamkeit sinkt, auch wenn sie für kurze Zeit geweckt scheint, leicht wieder ab. Es bestehen Erscheinungen von Vorbeireden und Vorbeihandeln, zeitweise sind kataleptische Erscheinungen angedeutet. Die Zuckungen sind oft mehr als pseudospontan zu bezeichnen. Bald zeigen diese Reizerscheinungen sich ausgesprochen an den oberen Extremitäten und im Gesicht, bald mehr an den Beinen. Der Nystagmus und die andern körperlichen Erscheinungen wechseln dauernd, an manchen Tagen kann kein Nystagmus nachgewiesen werden. Sich selbst überlassen, ist die Kranke ganz apathisch, dazwischen kommen motorische Erregungszustände, z. B. schreit Pat. tagelang spontan und auf Anreden hin den Namen ihrer früheren Pflegerin. Es treten dann wieder ganz stuporöse Zustandsbilder auf. Manchmal, nachdem die Kranke eine Zeitlang zugänglicher gewesen ist, kommt sie mehr oder weniger unvermittelt in ein zusammenhangloses Vorbeireden. Bei Versuchen, sie lesen zu lassen, behauptet sie, nicht mehr lesen zu können. Es macht den Eindruck, als wenn ein plötzliches Versagen der psychischen Leistungen eingetreten sei. Mitte Juli verschlechtert sich der Zustand zunehmend. Man beobachtet dauernde, bald links, bald rechts stärker auftretende corticale Zuckungen. Die spastische Parese wird gleichmäßig ausgesprochen, während die Kranke im Anfange zeitweilig noch hatte mit Unterstützung einige Schritte gehen können. Die Hyperalgesie wird wieder stärker. Pat. erkennt die Personen in ihrer Umgebung, einigemal wird Echopraxie beobachtet, auch Echolalie mit Perseveration an dem Worte, Stereotypien der Haltung. Bei der Untersuchung durch die Augenklinik wird eine beginnende temporale Ablassung (?) festgestellt. Die hyper-tonischen Erscheinungen in den Gesichts-, Arm- und Händemuskeln treten gegenüber denen an den Beinen stärker hervor; Anfang August entwickelt sich eine Art Status epilepticus. Zuckungen von corticalem Typ, die besonders die linke Gesichtshälfte und den linken Arm betreffen, treten blitzartig auf, manchmal folgt ihnen ein tonisches Nachstadium, zeitweise sind die Krämpfe von vornherein mehr tonischer Art. Der Blick ist starr und ausdruckslos. Reaktionen sind nur auf Schmerzreize zu erhalten.

Am 6. VIII. tritt ein regelrechter epileptischer Anfall auf, der mit klonischen Zuckungen im rechten Arm beginnt, dann auch die rechte Gesichtshälfte befällt; linksseitig zeigen sich nur leichtere Zuckungen im Gebiete der Schulter-, Brust- und Gesichtsmuskeln; gegen Abend folgt ein zweiter Anfall, der dem ersten ganz genau gleicht. In den folgenden Tagen liegt die Kranke mit dauernden corticalen Zuckungen, die bald nur rechts, bald beiderseits auftraten, in schwer benommenem Zustande da; hier und da scheinen die Zuckungen mehr generalisiert, ganz ähnlich denen bei echten epileptischen Anfällen. Etwa gleichzeitig tritt in der Umgebung des linken Ohres ein etwa dem Gebiet des 3. Trigeminasastes entsprechendes Erythema multiforme bullosum auf, dessen erste Zeichen rein bläschenartig herpetiform erscheinen. In den letzten Stunden nimmt die Benommenheit zu, das Schlucken ist gestört; der Tod erfolgt am 11. VIII. im Status epilepticus.

Im Lumbalpunktat werden einmal 2, einmal 7 Lymphocyten im Kubikmillimeter gefunden, der Eiweißgehalt ist nicht pathologisch vermehrt. Wassermann in Blut und Liquor ist bei zweimaliger Untersuchung negativ.

Während anfänglich die körperlichen Krankheitszeichen: Nystagmus, angedeutete temporale Abblassung der Papille, die spastische Parese, die Schwäche der Bauchdeckenreflexe, der, wenn auch nicht klassische Intentionstremor, die skandierende Sprache, das zwangsaffectartige Lachen und der schubartige Verlauf uns an eine multiple Sklerose denken ließen, kamen wir bald von dieser Annahme ab. Dazu veranlaßte uns in erster Linie das Hervortreten der Reizerscheinungen, die wir als motorische in den blitzartigen Zuckungen und Pseudospontanbewegungen, als sensible in der Hyperästhesie und -algiesie beobachteten. Zwar sind von Gussenbauer bei der multiplen Sklerose derartige als cortical imponierende Reizzustände beschrieben, doch ist diese Feststellung so vereinzelt geblieben, daß man solche Symptome meines Erachtens eher gegen, als für die multiple Sklerose verwenden kann. Wir sahen außerdem in dem Zusammengehen der körperlichen und seelischen Erscheinungen einen Fingerzeig, daß in diesem Falle die Rinde selbst krank sein mußte und beschränkten uns vorläufig darauf, eine — vielleicht herdförmige — Erkrankung im Zentralorgan anzunehmen, die ihren Sitz vorwiegend in der grauen Substanz hatte. Daß die Zentralgegend besonders schwer erkrankt sein mußte, machten die spastischen Symptome und die corticalen Reizerscheinungen wahrscheinlich. Die seelischen Krankheitszeichen faßten wir wegen ihrer amentuellen Färbung unter dem Namen der symptomatischen Psychose zusammen (delirante Symptome, Inkohärenz, Inkoordination, Vorbereden, gelegentlich stuporöse Zustände und Benommenheit). Daß zwischen somatischen und psychischen Symptomen sehr enge Beziehungen bestanden, wurde uns durch den Parallelismus erkennbar, den sie in ihrer Intensität zeigten. Dazu ließ das eigenartige Überfließen psychischer in rein motorische Mechanismen nähere Zusammenhänge vermuten. Wir glaubten daher, daß es sich um eine — wahrscheinlich multilokuläre — Erkrankung des Zentralorgans handelte, die in Schüben verlief und bei einem solchen akuten Aufflackern unter Hinzutritt amentueller Symptome zum Tode führte. Über die Ursache war uns nichts Näheres bekannt, weder eine erbliche Anlage, noch eine exogene Schädigung infektiöser oder toxischer Art war sicher nachweisbar.

Autopsie: Schädelhöhle: Leichte Asymmetrie des Schädels  $l > r$ , geringer Hydrocephalus externus, mäßige Trübung der Pia über der Konvexität. Hirngewicht 1375 g.

Piale Verwachsung beider Hemisphärenmantelkanten. Falx cerebri bis auf die vordere und hintere Insertionsstelle atrophisch. Basisgefäße sehr zart, besonders am Circul. arterios. Willis.

Linke vordere Zentralwindung auffällig dick und resistent, besonders unten und in der Mitte. Stirnwindungen etwas verschmälert. An einer Stelle der Zentralgegend verwaschene Rinden- und Markgrenzen, eine ähnliche Stelle der hinteren Zentralwindung ragt über die Schnittfläche vor. Gleiche Herdchen in der rechten Zentralgegend. Seitenventrikel deutlich erweitert, Ependym etwas verdickt, keine Granulationen, Thalamusoberfläche lokal mit Plexus fest verwachsen. Keine Markherde, Pyramidenstränge gleichmäßig etwas verfärbt.

Brusthöhle: Bronchopneumonie im rechten Unterlappen, diffuse Bronchitis.  
Bauchhöhle: Gallensteine, Ovarialcyste, Hyperämie der Nieren.

Haut: Erythema bullosum mit Borkenbildung im linken Ohr und seiner Umgebung.

Mikroskopische Untersuchung: Die Methodik der Untersuchung war die von Nissl und Alzheimer und ihren Schülern geübte. Nissls Äquivalentbild bot die Grundlage, die Methoden zur Darstellung der Abbauvorgänge, Fibrillen, Markscheiden, der gliösen Strukturen und der Gefäße ergänzen es. Aus allen Regionen des Zentralnervensystems wurden Stücke entnommen.

Übersichtsbilder von Nisslpräparaten aus den makroskopisch veränderten Bezirken, besonders der Zentralgegend, zeigen herdförmige Ausfälle der Nervenzellen. Die Struktur der von kräftig gefärbten Ganglienzellen erfüllten Rinde ist anscheinend unvermittelt unterbrochen durch blässere Elemente, die zwar in ihrer Anordnung noch den Aufbau der Rinde erkennen lassen, aber durch Form und Färbbarkeit als nichtgangliöser Natur erscheinen (Abb. 1 u. 2). Solche Herde sind in der ganzen Großhirnrinde zu finden und auf beide Hälften gleichartig verteilt, doch liegen sie am dichtesten in den Zentralgegenenden und den ihnen benachbarten Bezirken, auch in den Stirnwindungen sind sie häufig, während hinterer Scheitellappen, Schläfen- und Hinterhauptslappen verhältnismäßig spärliche Herde aufweisen.

Die Windungskuppen sind seltener befallen als die Seiten und Tiefen der Furchen. Die Größe der Ausfälle wechselt zwischen mikroskopischen Herdchen und Herden, die sich über 2 benachbarte Furchenseiten ausdehnen. Stets ist die 3. Brodmannsche Schicht erkrankt, von ihr aus scheint der Prozeß auf andere Schichten überzugreifen, jedoch zeigen die 2. und 4. Brodmannsche Schicht, die Lam. granulos. extern. und intern., eine größere Widerstandsfähigkeit und bleiben oft, besonders die Lam. gran. intern., als dunklere Bänder kleiner, intensiv gefärbter Ganglienzellen in dem blassen Herde erhalten.

Außer diesen ausgedehnten Rindenherden finden sich noch miliare Herde, die aus Gliasternen und -rosetten bestehen (Abb. 3), sowie miliare herdförmige Verödungsbezirke in der Rinde, den Kerngegenden und der grauen Substanz des Rückenmarks, die unten in anderem Zusammenhange besprochen werden sollen.

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß der Übergang vom gesunden ins kranke Gewebe nicht immer so unvermittelt ist, wie das Übersichtsbild uns vermuten läßt. Vielmehr finden sich hier krank-

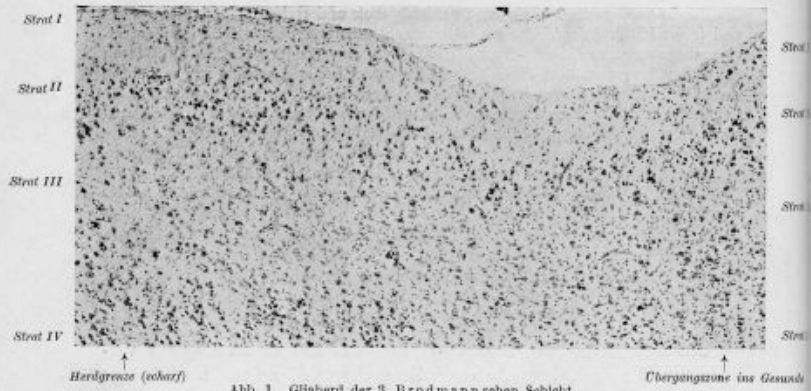


Abb. 1. Gliaherd der 3. Brodmannschen Schicht.

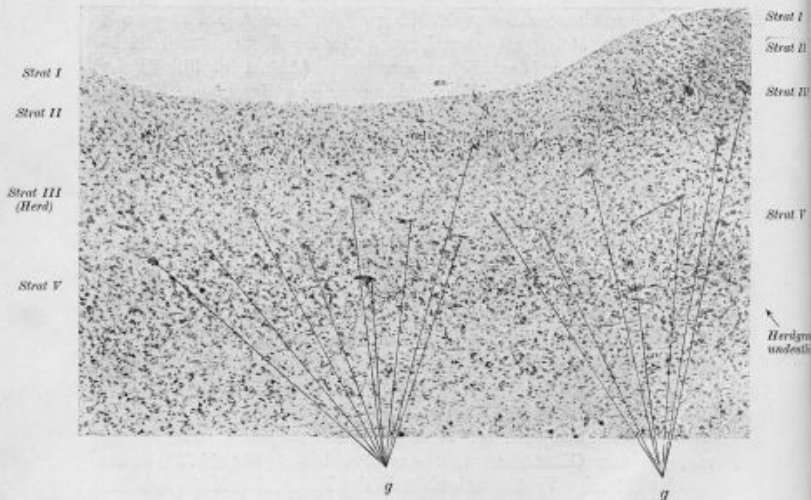


Abb. 2. Herd mit Gefäßvermehrung in der 3. Brodmannschen Schicht (agranulärer Typ).

hafte Veränderungen der Gewebs Elemente, die uns über die Entstehung der Herde aufklären zu können scheinen (Abb. 4). Die Pyramidenzellen der 3. Schicht sind erkrankt. Sie zeigen zentrale Auflösung der Nissl-

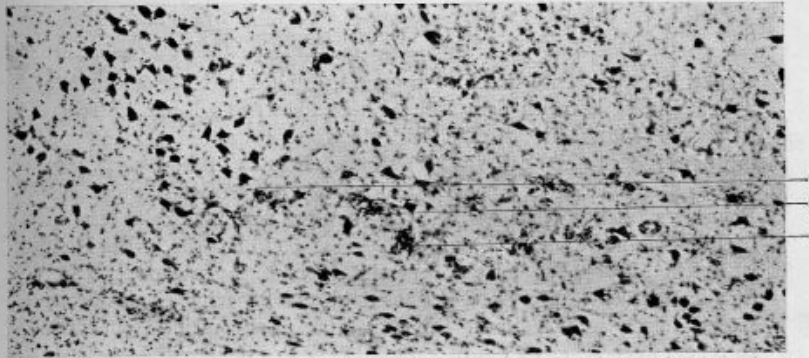


Abb. 3. Miliarer Herd im Thalamus. Die Gliarosetten und -sternechen als Totenladen von Ganglienzellen. *r* Gliarosetten.

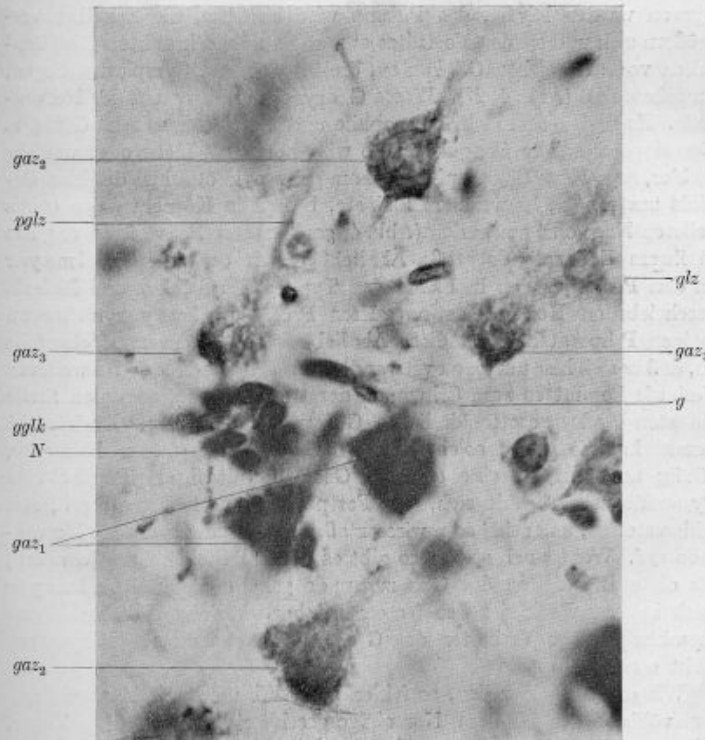


Abb. 4. Aus dem Grenzbezirk eines Herdes der 3. Schicht.  
*gas*<sub>1</sub> Ganglienzelle im Beginn der Tigrolyse; *gas*<sub>2</sub> Kernblähung (obere Zelle), Randwanderung der chromaffinen Zelleibteile; *gas*<sub>3</sub> Maschenbildung im Zelleib; *N* Gliarosette mit homogener, fast farbloser Ganglienzelle und deren pyknotischem Kern (*ggk*) in der Mitte; *g* Gefäß; *gglz* Gliaplasmata in Stäbchenform, anscheinend der Richtung eines Spitzenfortsatzes folgend; *glz* vielstrahlige Gliazellen.



schollen, der Kern ist unscharf begrenzt, dunkel, sein Chromatinnetz undeutlich, er hat sich dem Zellrande genähert, das Kernkörperchen ist zunächst unverändert. Die Zellfortsätze sind weithin sichtbar und in ihrem Anfangsteil noch von Nisslschollen besetzt (Abb. 4, *gaz*<sub>2</sub>). Die ungefärbten Bahnen sind am Zellrande und in den Fortsätzen deutlich. Bei anderen Zellen sehen wir, wie die Tigrolyse die ganze Zelle befallen hat, die wie mit dunklem Staub erfüllt scheint (Abb. 4, *gaz*<sub>1</sub>). Der Kern ist gleichmäßig opak, das Kernkörperchen ist häufig aus seiner zentralen Stellung gerückt. Die Dendriten sind abgeblaßt, feine chromatische Körner folgen ihrem Verlauf. Die ungefärbten Bahnen sind nicht mehr zu sehen, auch scheinen die Zusammenhänge der Zelle mit ihren Fortsätzen unterbrochen. Diese Veränderung an den Ganglienzellen geht einher mit progressiven Vorgängen an der Glia (Abb. 4, *gaz*). Die Gliazellen, besonders die Trabanzellen nehmen an Zahl zu, Kernteilungsfiguren werden häufig, das Plasma wird sichtbar, die Zelleiber vergrößern sich und senden Fortsätze aus, so daß die erkrankten Ganglienzellen von zahlreichen Gliakernen, die in einer Art Symplasma liegen, umgeben sind (Abb. 4, *N*). Dieses Gliasyncytium umgreift die Nervenzelle. Es finden sich in ihm basophile und metachromatische Granula. Der eingeschlossene Ganglienzelleib wird homogen, mehr oder weniger farblos, sein Kern schrumpft zu einem ganz pyknotischen dunklen Gebilde zusammen, in welchem kleinste, basophile Körnchen den etwas helleren Nucleolus umranden (Abb. 4, *gazk*). Diese Zellveränderung hat in ihrem Endzustande große Ähnlichkeit mit der von Spielmeyer an den Purkinjellen in Fällen von Typhus, Fleckfieber und Malaria beschriebenen Homogenisation. Herr Prof. Spielmeyer stellte an meinen Präparaten selbst diese Ähnlichkeit fest und nimmt ebenfalls an, daß es sich hier um einen verwandten Prozeß handelt. — Im weiteren Verlaufe kommt es zum Schwunde der Ganglienzelle, an deren Stelle ein stern- oder rosettenähnliches Gliasyncytium bleibt. Doch nicht immer kommt es zu solcher Massenreaktion der gliösen Elemente, häufig umklammert eine einzelne Gliazelle mit ihrem Plasma eine Pyramidenzelle, belädt sich, wie Fettpräparate erkennen lassen, mit Abbaustoffen, und zehrt so gewissermaßen die zugrundegehende Nervenzelle auf. Wenn auch selten, so gibt es doch zweifellos Ganglienzellen, die ohne Beteiligung der Glia zugrunde gehen, wie ja Spielmeyer auch bei den Purkinjellen festgestellt hat. Welche Ursachen dieses verschiedenartige Verhalten der Glia hat, ist aus meinen Präparaten nicht ersichtlich.

Wie die Ganglienzellen, so fehlen auch Fibrillen und Markscheiden fast völlig in den Herden. Nur einige geschlängelte, teils dicke blasse, teils ganz feine Nervenfasern sind im Bielschowsky-Bilde zu entdecken. Auch spindelförmige Auftreibungen kommen vor. Das Spiel-

meyer-Präparat zeigt den fast völligen Markscheidenausfall, nur selten durchziehen tangentielle Fasern das Gesichtsfeld, und einige kurze Stumpfreste sind von den Radiärfaserbündeln übriggeblieben. Man darf sagen, daß in den Herden das nervöse Parenchym als Ganzes geschwunden ist. An die Stelle der nervösen sind gliöse Elemente getreten.

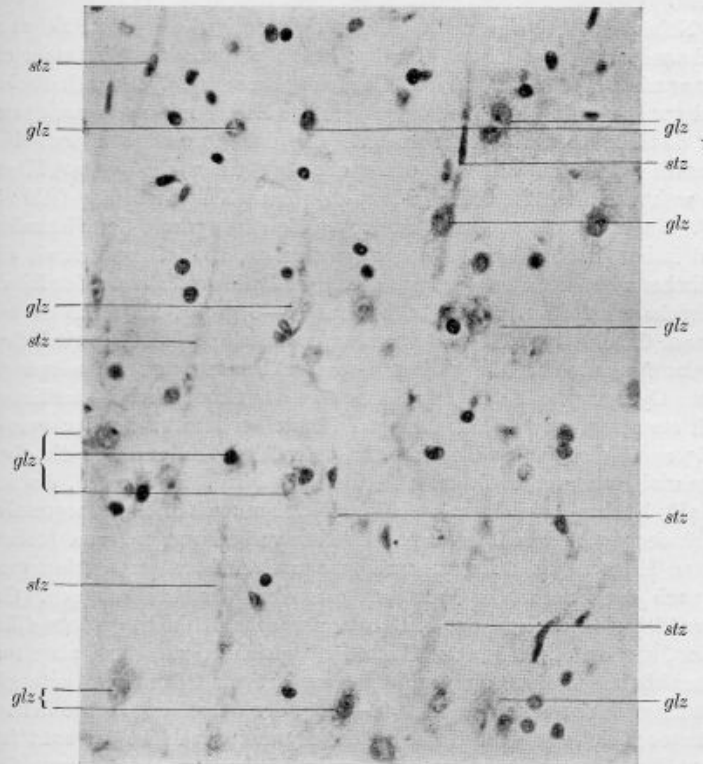


Abb. 5. Organisierter Herd.

*stz* Stäbchenzellen senkrecht zur Rinde; *glz* große Vielstrahler in Schichtlage (plasmareiche Gliarosetten); die kleineren von den Kernen sind alle gliöser Natur.

Zunächst sehen wir die oben beschriebenen Rosetten und Sterne, aus deren Peripherie sich peitschenartig — anscheinend den Fortsätzen der eingeschlossenen Nervenzelle folgend — langgestreckte feinkörnige Plasmamassen mit länglichem Kern differenzieren, ja sich ganz von ihrem Ursprungsorte loslösen. Sie werden so zu Stäbchenzellen (Abb. 5, *stz*), die in allen Herden außerordentlich häufig sind. Sowohl die Entstehung dieser Stäbchenformen, als auch ihre Lage weist auf ihre engen

Beziehungen zu den zugrundegegangenen Nervenzellfortsätzen hin, deren tektonischer Ersatz sie sind. Besonders schön wird dies sichtbar auf Abb. 5, wo wir die Säulenstruktur der Rinde, die ja durch die Radiärfasern und Spitzenfortsätze geschaffen wird, in dem senkrecht zur Rindenoberfläche verlaufenden Stäbchenzellen schattenhaft erhalten sehen.

Neben den Stäbchenzellen finden sich noch die mannigfaltigsten anderen Gliaformen in den Herden: kleine plasmaarme Elemente, oft nur anscheinend isolierte Kerne, die nicht ganz selten pyknotisch dunkel und geschrumpft sind, kleine vielstrahlige Zellen mit zartmaschigem, um den Kern ganz aufgehelltem Zelleib, dunkelwolkiges Plasma besitzende epitheloide Elemente und große Vielstrahler, die den von Nissl als wahrscheinlich faserbildenden großleibigen Zellen gleichen (Abb. 5, *glz*). Sie liegen oft an Stelle der zugrunde gegangenen Ganglienzellen und haben häufig deren Form angenommen, so daß nur durch die Stäbchenzellen der Säulenaufbau durch die Reihenschichtung der Rinde aufrecht erhalten scheint. Sie besitzen 1—3 große, klare Kerne mit feinem Chromatingerüst und verraten, wenn sie mehrkernig sind, ihre Herkunft aus den als Gliasterne und -rosetten bezeichneten neuronophagischen Gliasyncytien, an deren Kernen in den Grenzstrichen der Herde sich stets regressive Veränderungen feststellen lassen. In den ausgeprägten Herden fehlen die Rosetten jedenfalls ganz und nur die eben beschriebenen großen Zellen sind übriggeblieben. In Herden, die ich als alte Narben bezeichnen möchte, sieht man auch an ihnen regressive Veränderungen; wie überhaupt alle Kernveränderungen, von lebhaftesten Mitosen bis zu Schrumpfungen und Auflösungserscheinungen, je nach der Frische des Prozesses, einem zu Gesichte kommen. Gelegentlich sind auch in der I. Brodmannschen Schicht größere Gliazellen, die den „gemästeten Gliazellen“ gleichen, zu sehen, aber nur einmal habe ich einen aus mehreren rasenartigen Gliahaufen bestehenden Herd in der ersten Schicht gefunden, der durch die intakte äußere Körnerschicht von dem Herde in der Pyramidenschicht getrennt ist. Vermehrte Faserbildung ist mit keiner Methode nachzuweisen. Gelegentlich ist um die Gefäße ein etwas dichter Faserfilz ausgebildet. Vor allem läßt sich an den großen Zellen keine Faserbildung erkennen (Weigert-, Ranke-, Heidenhain-, Mann-Bilder).

Die Gefäße sind in den Herden oft gar nicht von den krankhaften Vorgängen beeinflußt, in vielen Herden aber sind sie sehr lebhaft an den reparatorischen Prozessen beteiligt, und zwar bieten sie die Zeichen stärkster progressiver Veränderungen (Abb. 2, *g*). Viele Kerne sind im Zustande der Teilung, Endothelsproßzellen zweigen sich seitlich von den Capillaren ab, und in manchen älteren Herden ist die Gefäßvermehrung noch deutlich erkennbar. Die späteren regressiven Veränderungen in

den ausgebildeten Herden sind eine Erscheinung, die wohl den regressiven Gliaveränderungen parallel gesetzt werden darf.

Weder einen besonderen Zusammenhang der übrigen Herde mit den Gefäßen, noch entzündliche Veränderungen am Gefäßapparat selbst habe ich feststellen können. Nur selten finden sich Lymphzellen in mäßiger Menge in den Adventitiallücken, doch stehen diese Infiltrationen nicht in sicherer Beziehung oder in einem entsprechenden gra-

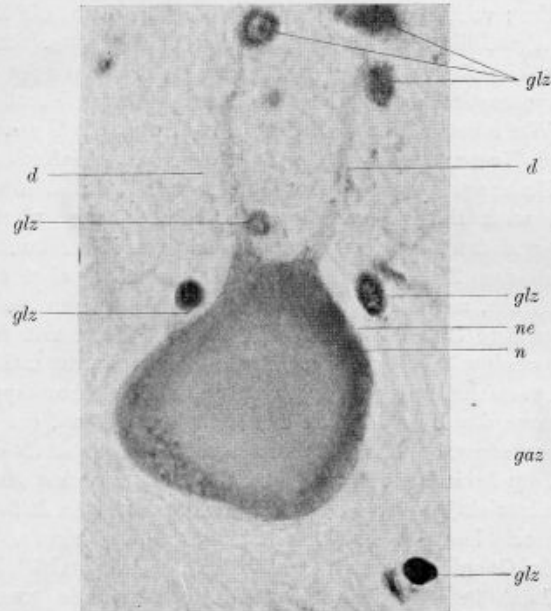


Abb. 6. Reetzsche Zelle mit zentraler Homogenisierung und peripherer Ansammlung diffuser chromatischer Massen.

*glz* Gliazellen; *gaz* Ganglienzellen; *ne* Kernkörperchen der Ganglienzelle; *n* Kern (pyknotisch und plattgedrückt) der Ganglienzelle; *d* Dendriten.

duellen Verhältnis zu den Gewebsveränderungen. Die Adventitialzellen sind oft, wie Fettpräparate zeigen, dicht mit Fettklumpen beladen und zeigen auch im Nisslbilde ein stark vakuolisiertes Plasma, in dem häufig ein gelbgrünlisches Pigment liegt. Manche Markgefäße, die ihrer Lage nach mit Herden in Beziehung stehen, sind besonders stark mit Abbaustoffen beladen. Oft sind sie von einem breiten, regressiv veränderten, einstmals gewucherten Bindegewebsfasergürtel umgeben, in dem noch zahlreiche Körnchenzellen liegen. Wucherung der Silberfasern läßt sich nicht nachweisen.

Neben diesen herdförmigen Degenerationen der Rinde findet sich nun eine diffuse Erkrankung der nervösen Elemente der grauen Substanz, die an die größeren Zellformen gebunden scheint, jedenfalls in denjenigen jüngeren Rinden- und Kerngebieten auftritt, wo die größeren Ganglienzellen liegen. Ich meine die 6. Schicht der Großhirnrinde, die basalen Ganglien (Thalamus), die Brücken- und Oblongatakerne, die Nucl. dentati und die graue Substanz des Rückenmarks, besonders die Vorderhörner. Doch auch Zellen der 3. Schicht der Großhirnrinde sind betroffen; vollständig frei bleiben anscheinend nur die Zellen der Substant. nigra, die Purkinjeschen und Olivenzellen. Es handelt sich hier um eine Zellveränderung, die in jeder Beziehung der als retrograden Degeneration bzw. primären Reizung beschriebenen gleicht (Abb. 6). Wir sehen stärkste Zellschwellung, zentrale Tigrolyse, Aufhellung und Homogenisierung der Zellmitte, die schließlich den Eindruck der Einlagerung einer anderen Substanz in das Zelläußere macht. Der Kern wird seitlich verdrängt, halbmondförmig plattgedrückt (Abb. 6, k) und das Zellpigment, sowie Reste von Nisslschollen werden ebenfalls an den Zellrand verlagert. Die Fortsätze sind anfänglich weithin sichtbar, schwinden aber bald, und so erscheint die Zelle als eine abgerundete Scheibe bzw. als hügeliges Gebilde mit dunklerem mehr oder weniger schollige chromatische Substanzreste enthaltendem Rande und zentraler, heller Homogenisation. Im Bielschowskypräparate sieht man nun die Innenfibrillen zumeist sich auflösen, die Zellmitte ist von einer argentophilen Staubmasse erfüllt, doch auch diese verliert ihre Imprägnierbarkeit, und am Ende ist nur eine gleichmäßig blasse Scheibe sichtbar, die manchmal noch von einigen Außenfibrillen umspinnen sein kann. Vielfach sieht man, daß die Glia zu dieser Erkrankung der Ganglienzellen sich fast völlig refraktär hält, höchstens sind die Trabanzellen mit Abbaustoffen beladen, die als basophile metachromatische Granula oder Fettkörnchen auftreten. Oft aber ist sie lebhaft an den Veränderungen der nervösen Elemente beteiligt, und es kommt zu neuronophagischen Bildern und der Entstehung meistens recht ansehnlicher Gliasterne und Gliarosetten (Abb. 3), die dann genau denen entsprechen, wie wir sie am Rande der Herde gesehen haben. Auch die eingeschlossenen Ganglienzellen zeigen das gleiche Bild der Homogenisation, wie Spielme yer es bei der Purkinjezelle als „homogenisierende Zellerkrankung“ bezeichnet hat. Solche miliare Herdchen finden sich fast immer da, wo die diffuse Ganglienzellveränderung das Bild beherrscht.

Die Achsenzylinder zeigen nun in diesen Bezirken ebenfalls Auftreibungen mit zentraler Homogenisierung und seitlicher Verdrängung der Außenfibrillen und erinnern somit an die von den Ganglienzellen dargebotenen Bilder. Vielleicht handelt es sich hier um eine den Zellen

und Axonen gleichermaßen eigentümliche Reaktionsform auf eine uns noch nicht bekannte Schädlichkeit. Spatz fand jedenfalls bei seinen Durchschneidungsversuchen am Rückenmark ebenfalls an den Vorderhornzellen das Bild der retrograden Degeneration und entsprechend die aufgetriebenen und zentral homogenisierten Axone, und glaubt es auch da mit einer der Zelle und dem Axon gemeinsamen Reaktionsform zu tun zu haben. Die Markscheidenbilder zeigen Erweiterungen und manchmal Rosenkranzform als Folge der ihnen eingelagerten Achsenzylinder.

Die Gliaveränderungen sind in der Nähe der Rosetten die gleichen wie an den Herdgrenzen. Doch finden sich da, wo Zellausfälle sicher erkennbar sind, z. B. in den Vorderhörnern des Rückenmarks, großleibige, fortsatzreiche, 1—3 kernige Gliaelemente, die wohl den Platz untergegangener Nervenzellen einnehmen. Die Gefäße zeigen außer Fettumlagerungen in den Adventitialzellen keine Reaktion. Im Windungsmark und besonders im Bereiche der Pyramidenbahnen sieht man das Bild der sekundären Degeneration von den frühesten bis zu den narbigen Endstadien. Das Markscheidenbild zeigt eine deutliche Lichtung der Pyramidenstränge in ihrem ganzen Verlaufe.

Die Pia ist gewuchert, sehr verdickt. Diese Veränderung ist nicht in sicherer Abhängigkeit von den Herden. Entzündliche Erscheinungen sind in ihr ebenfalls nicht nachzuweisen.

Als besondere Befunde möchte ich noch erwähnen eine narbige Schrumpfung einer Kleinhirnwindung mit Ausfall der Purkinjezellen, aber ohne reparatorische Gliawucherung und eine feinfaserige Gliose des Alveus im Ammonshorn.

Aus dem histologischen Befunde ergibt sich klar, daß es sich um einen nichtentzündlichen Prozeß handelt. Es fehlen alle exsudativen Erscheinungen von seiten der Gefäße. Denn die äußerst spärlichen Infiltrate, die sich auf 2 Schnitten unabhängig von Herden finden, haben mit dem Wesen der Erkrankung nichts zu schaffen. Vielmehr handelt es sich um eine Erkrankung des nervösen Parenchyms in der grauen Substanz des Zentralnervensystems, die sich histologisch in zweifacher Weise darstellt. Zunächst haben wir es mit einem herdförmigen Zerfall des Nervengewebes zu tun, der, soweit er von größerer Ausdehnung ist, in der Großhirnrinde seinen Sitz hat und da wiederum die Lamin. pyramidal. vorzugsweise befällt und erst dann auf andere Schichten übergreift, dabei aber die Lamin. granul. extern. und intern. meist verschont. Die Abräumung der zugrunde gehenden Nervelemente geschieht vielfach durch Neuronophagie, die von den Gliazellen und Glia syncytien ausgeführt wird. Wir sehen an der Herdgrenze und auch noch in den Herden selbst, wie außerordentlich reich das gliöse Plasma mit basisch-

metachromatischen und lipoiden Abbaustoffen beladen ist, und wie reich an Körnchenzellen die Gefäßwände in den Herden und selbst in ihrer weiteren Umgebung sind. Der Ersatz des nervösen Parenchyms wird ebenfalls von der Neuroglia gestellt, und zwar im wesentlichen durch Stäbchenzellen und große Vielstrahler, die gewissermaßen in die von den nervösen Elementen vorgebildeten Strukturen hineinwachsen, indem sie sich den zugrunde gegangenen Formen morphologisch anpassen. So sehen wir für die Säulen der Radiärfasern und Spitzenfortsätze die Stäbchenzellen, für die Schichten der Ganglienzellen die plasmareichen Gliazellen eintreten. Eine große Anzahl von Herden ist damit durch den Ausfall des Nervengewebes und dessen Ersatz durch zellige Gliaelemente gekennzeichnet. Ich will sie als Gliaherde bezeichnen (Abb. 1). Bei anderen nun sieht man eine sehr lebhaft gefäßproliferierende, die dazu führt, daß auch später noch kreuz und quer verlaufende, vielfach geschlängelte, schraubenförmig gewundene Gefäße den Herd durchziehen, wie auf Abb. 2 zu sehen ist, und die ich gefäßreiche Herde nennen will. Neben diesen Unterschieden in der Beteiligung der Gewebsarten an der Herdbildung besteht noch ein Unterschied im Alter der Herde. Manche von ihnen zeigen am Rande lebhafteste Degenerationsvorgänge mit der Proliferation der Glia und, somit sie gefäßreich sind, auch mit progressiven Gefäßveränderungen; im Herde selbst sind Schrumpfungsprozesse nicht erkennbar, sondern die mehrkernigen Gliazellen sind noch in der Überzahl, es finden sich Kernteilungs- und Kernuntergangsbilder, die Abbauprodukte sind reichlich in Glia und Mesodermzellen. Das ist das Bild jüngerer, frischerer Herde, die meist nur in der 3. Schicht schon ausgebildet sind. Bei anderen, die ich für alte Herde (Narben) ansehe, ist eine deutliche Schrumpfung des ganzen Gewebes, die sich in einer Einziehung der Rindenoberfläche in peripherer Konvergenz der anschließenden gesunden Zellsäulen und herdwärts gerichteter Krümmung (Einbuchtung) der erhaltenen Schichten äußert.

Neben diesen ausgedehnteren Herden findet sich nun eine miliare Herdbildung (Abb. 3), die im Zusammenhange steht mit der 2. Art von Zerfall bzw. Erkrankung des nervösen Parenchyms. Diese miliaren Herde sind fast überall vorhanden, wo graue Substanz von der als diffus bezeichneten Veränderung des Nervengewebes befallen ist, in der Rinde, in den Kerngebieten, im Rückenmarksgrau. Sie bestehen aus einzelnen oder zu mehreren zusammengelagerten Gliarosetten, die sich um eine untergehende Nervenzelle gebildet haben und sind als frisch entstandene Herdchen anzusehen. Dafür spricht ihre Ähnlichkeit mit den Veränderungen, die nur an der Grenze frischer größerer Rindenherde bestehen. Die Frage, ob aus diesen miliaren Herden größere Herde werden können, kann ledig-

lich dahin beantwortet werden, daß einerseits gehäufte Gliasternbildung in der 3. Schicht vielleicht darauf hinweist, daß hier ein Herd in der Bildung begriffen ist, daß andererseits aber in der übrigen grauen Substanz Herdchen nur sporadisch und eben miliär auftreten und bleiben. Wenigstens sieht man, daß es hier immer zu vereinzelt Zellausfällen kommt, wobei an Stelle der geschwundenen Ganglienzellen große blasse Gliaelemente liegen. Es würden dieses alte miliäre Herde sein. Auch lassen sich überall in der Rinde solche Verödungsbezirke nachweisen, so daß sich natürlich nicht mit Sicherheit sagen läßt, welche Tendenz solch ein frischer miliärer Herd hat.

Ebensowenig sind wir aber berechtigt, aus den Befunden in unserem Falle zu schließen, daß hier alle Möglichkeiten des Krankheitsvorganges erschöpft sind. Im Gegenteil weisen die diffusen Veränderungen darauf hin, daß es sich hier nicht um einen abgeschlossenen Prozeß handelt. Wir haben bei ihnen wohl zu unterscheiden zwischen der Affektion der großen und jener der kleineren nervösen Elemente. Während die großen eine Erkrankung durchmachen, die den Bildern gleicht, welche wir als Reaktionsform der Zelle auf die Durchtrennung der cellulifugalen Leitungsbahnen mit dem Namen „primäre Reizung“ bezeichnen, sehen wir an den kleineren, daß es sich um einfache Verflüssigungsprozesse handelt, bei denen die zentrale Homogenisierung nur äußerst selten eintritt. Während bei den größten Zellen (Beetz-schen Zellen, Vorderhornzellen, motorischen Kernzellen) die Glia verhältnismäßig wenig Abräumvorgänge und progressive Veränderungen zeigt, sehen wir schon um die etwas kleineren Zellen des Thalamus, des Trigemini, der Pons und der Dentatuskerne reichliche Abbautätigkeit und Proliferation der Glia. So müssen wir uns die Frage vorlegen, ob nicht ein Teil dieser diffusen Veränderungen rückbildungsfähig ist. Es erscheint mir nun wegen des Vorhandenseins vieler Einzelausfälle von Nervenzellen und der früheren Schübe der Krankheit, wie die Vorgeschichte zeigt, die Vermutung berechtigt, daß auch früher schon solche diffuse Zellerkrankung stattgehabt hat, der einzelne Zellen zum Opfer fielen, aber von der die andern sich erholten. Vielleicht auch ist diese allgemeine Erkrankung früher von geringerer Ausdehnung gewesen. Andererseits bedarf es dieser Konstruktion nicht. Es haben eine ganze Anzahl weitgehend homogenisierter Zellen noch einen so gut erhaltenen Kern, daß man nicht recht glauben kann, sie seien schon dem Untergange geweiht, außerdem darf man vielleicht in dem refraktären Verhalten der Glia Hinweise in diesem Sinne sehen. Die Erholung der Zellen mit der als primäre Reizung bekannten, der hier beschriebenen so ähnlichen Veränderung dürfte ebenfalls die Ansicht stützen, daß auch in unserem Falle eine Erholung der Nervenzellen wenigstens teilweise möglich ist.



Wenn auch die herdförmige und diffuse Veränderung morphologisch getrennt sein mögen, pathophysiologisch stehen sie höchstwahrscheinlich in Verbindung. Welcher von beiden Prozessen als Ursache, welcher als Wirkung anzusehen ist, läßt sich nicht sicher sagen. Ich habe an anderem Orte versucht, zu dieser Frage Stellung zu nehmen.

Die Frage der Ätiologie dieser Krankheit ist dahin zu beantworten, daß eine infektiöse oder toxische Ursache für die Entstehung des Leidens weder klinisch feststellbar, noch anatomisch begründet ist. Auch um eine erbliche Affektion im engeren Sinne handelt es sich nicht. Ob eine familiäre Erkrankung anzunehmen ist, läßt sich aus der Tatsache, daß 2 Geschwister geistig nicht normal sind, auch nicht schließen. Wohl aber weist diese Tatsache darauf hin, daß eine gewisse hereditäre Disposition besteht. Das klinische Bild mit den anatomischen Veränderungen in Deckung zu bringen, ist aus den oben erwähnten Gründen nur in sehr beschränktem Maße möglich. Soviel steht fest, daß die corticalen Ursprungsstätten der Pyramidenbahnen der Ort der schwersten Veränderungen sind, und diesem Verhalten entspricht auch das Vorherrschen cortico-motorischer Symptome. Auch die Hyperalgesie mit starker Irradiation der Reize findet in den Veränderungen der sensiblen Zentralgegend und des Thalamus ihr anatomisches Substrat. Hinweisen möchte ich noch auf die Trigeminuskernveränderungen und das im Gebiete des 2. Trigeminusastes sich ausbildende herpeszosterartige Erythem. Wieweit die psychischen Erscheinungen mit den Veränderungen im Stirnhirn, mit der Störung der Assoziationsbahnen und der diffusen Erkrankung der Hirnrinde in Zusammenhang gebracht werden kann, ist noch nicht zu entscheiden, wenn es auch wahrscheinlich ist, daß gewisse Symptome, besonders die psychomotorischen, von den histologisch nachgewiesenen Hirnrindenschädigungen abhängig sind. Die Angaben aus der Kindheit der Kranken liefern uns kein Material an die Hand, um den Beginn der Erkrankung festlegen zu können. Vor dem 16. Lebensjahre müssen schon Gehstörungen bestanden haben. Mit 20 Jahren scheint der uns als erster berichtete Schub der Krankheit aufgetreten zu sein, bei dem aber nur die psychischen Besonderheiten bemerkt wurden, mit 21 Jahren folgte der nächste, bei dem neben den spastischen Erscheinungen das hysteriforme Verhalten der Kranken und die als hysterisch bezeichnete trophoneurotische Hautaffektion im Vordergrund standen. Der nächste Schub war der zur Einlieferung in die Nervenlinik führende, der mit dem Tode endigte. Zwischen den einzelnen Schüben kam es zu weitgehenden Erholungen. Diesem schubartigen Verlaufe entspricht der anatomische Befund, der uns alte und frische Herde erkennen läßt und darauf hinweist, daß auch früher schon diffusere Zellveränderungen mit vereinzelt Ausfällen nervösen Par-

enchyms wahrscheinlich bei den Schüben aufgetreten sind. Das langdauernde Fieber ist wohl als eine Art Resorptionsfieber zu deuten, das durch die Überflutung des Organismus mit Zerfallsprodukten aus den Zentralorganen hervorgerufen ist.

Der tödliche Ausgang ist auf die schweren Krampfzustände zurückzuführen, die als Folge der Erkrankung der motorischen Region aufzufassen sind.

Für die Differentialdiagnose kommt klinisch wohl nur die multiple Sklerose in Betracht, doch ist sie auszuschließen auf Grund des Vorwiegens corticaler Reizerscheinungen in unserem Falle. Anatomisch ist durch die Anordnung der Herde in der grauen Substanz das Fehlen von entzündlichen Erscheinungen, und an Markscheidenausfällen bei erhaltenen Achsenzylindern die Abtrennung von der multiplen Sklerose einfach. Aber auch von den herdförmigen Prozessen, wie sie bei der Arteriosklerose vorkommen, ist unser Fall unterschieden dadurch, daß bei ihm zunächst an den Gefäßen die atheromatösen Veränderungen fehlen, dann auch sowohl die Herde wie die diffusen Veränderungen unabhängig von den Gefäßen sind.

Es handelt sich also um einen Erkrankungsprozeß, der bei einer Kranken im jugendlichen Alter auftrat und der durch folgende Züge gekennzeichnet ist:

1. Unbekannte Ursache (vielleicht familiäre Disposition),
2. Schubartigen Verlauf mit Remissionen,
3. Corticale Symptome im Bereiche der motorischen und sensiblen Zentren (Spasmen und Hyperalgesien),
4. Psychische Symptome amentieeller Art mit Vorwiegen psychomotorischer Erscheinungen,
5. Progressiven Verlauf,
6. Einen nichtentzündlichen herdförmigen Untergang des Nervengewebes der Großhirnrinde mit Neuronophagie und reparatorischer Gliawucherung (teilweise mit Gefäßproliferation).
7. Eine nichtentzündliche diffuse Zellerkrankung mit Zellausfall im Bereiche fast der gesamten grauen Substanz.

Das sind die Hauptkennzeichen dieses eigenartigen Krankheitsbildes. Ich habe mich auf die einfache Darlegung der Befunde beschränkt, weil ich glaube, daß ein einzelner Fall noch nicht alle Möglichkeiten der Gruppe, zu der er gehört, entwickelt haben kann, und weil ich nicht von vornherein durch unsichere Deutungsversuche die Untersuchungen ähnlicher Fälle auf eine allzu schmale Fährte leiten will. Immerhin glaube ich, hier einige wesentliche Kennzeichen gefunden zu haben,

die in Verbindung mit neuen Beobachtungen die Aufstellung eines bisher nicht beschriebenen Krankheitsbildes berechtigt erscheinen lassen.

---

**Literaturverzeichnis.**

Alzheimer, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histologische und histopathologische Untersuchungen über die Großhirnrinde **1**.

Kraepelin, Psychiatrie 1909. 8. Aufl.

Müller, Die multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Jena 1904.

Spielmeier, Über einige anatomische Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **1**, 660. 1910.

Nähere Literaturangaben finden sich in der ausführlichen Mitteilung.