

XXII.

Aus der psychiatrischen und Nervenlinik zu Kiel. **Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose.**

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

E. Siemerling und J. Raecke.

(Hierzu Tafel VII—XII.)

Mit unseren erweiterten Kenntnissen vom klinischen Krankheitsbilde der multiplen Sklerose hat die Erforschung ihrer pathologischen Anatomie und Pathogenese nicht gleichen Schritt gehalten. Vielmehr gehen in diesen Punkten auch heute noch die Ansichten der verschiedenen Autoren weit auseinander. Während die einen die gliöse Wucherung für das Primäre halten, andere den Untergang des nervösen Gewebes, geht eine dritte Auffassung dahin, dass der ganze Krankheitsprozess von den Blutgefäßen seinen Ausgang nimmt.

In den letzten Jahren ist unter dem Einflusse des geschickt geschriebenen Buches von Eduard Müller¹⁾ im allgemeinen die Strümpfellsche Auffassung mehr in den Vordergrund getreten, als handle es sich in letzter Linie um Anomalien im Bereiche der Neuroglia, vermutlich endogener Natur, durch welche das Stützgewebe zu übermäßigem Wuchern angetrieben werde. Erst durch Druck und Zug der Gliafasern sollten die Markscheiden zerstört werden und segmentär, immer entsprechend den ganzen Abschnitten zwischen zwei Ranvierschen Schnürringen, zerfallen. Die Fibrillen der Achsenzyylinder sollten dabei erhalten bleiben, wie das bereits Charcot angenommen hatte. Ed. Müller stützt diese Lehre besonders durch den Hinweis, dass der Krankheitsvorgang bei der multiplen Sklerose an das Vorhandensein von Glia gebunden sei. Das herdförmige Befallenwerden von funktionell und anatomisch nicht zusammengehörigen Teilen spreche gegen eine primäre Erkrankung von Markscheiden und Achsenzy lindern. Die Glia wuchere auch an der Peripherie der Herde, ehe sich noch eine Altera-

1) Die multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Jena 1904.

tion der Markscheiden hier zeige. An den Gefässen fehlten auffälligere Veränderungen. Das von manchen Autoren erwähnte entzündliche Bild bei der Kernfärbung rühre nur von den zahlreich angesammelten Gliaelementen her. Für die Annahme eines tatsächlichen Entzündungsvorganges beständen nicht die geringsten Anhaltspunkte. Ed. Müller betrachtet die multiple Sklerose geradezu als Folge einer Art von Entwicklungsstörung. Auch haben einzelne Autoren versucht, Vergleiche zu ziehen zwischen diesem Leiden und der Gliombildung.

Uns erscheint eine solche Hypothese in keiner Weise geeignet, die durch klinische Beobachtung festgestellten Symptome auch nur annähernd zufriedenstellend zu erklären. Um hier nur einige wenige Punkte anzuführen, so lässt sich nicht die Tatsache aus der Welt schaffen, dass typische Fälle chronisch verlaufender multipler Sklerose sich schon wiederholt an exogene Ursachen wie Trauma, Erkältungen, Ueberanstrengungen, Vergiftung und vor allem an Infektionskrankheiten zeitlich angeschlossen haben, so dass ein innerer Zusammenhang zu bestehen schien. Ferner muss die histologisch wie klinisch ausserordentlich nahe Verwandtschaft mit den sicher durch äussere Momente hervorgerufenen akuten¹⁾ Erkrankungsformen auffallen. Nicht nur leitet von diesen eine Kette subakuter Formen allmählich zu den typisch chronischen Erkrankungsfällen hinüber; auch die letzteren selbst lassen in ihrem Verlaufe oft genug zeitweise Exazerbationen und akutere Schübe erkennen, und zwar nicht nur im Anfangsstadium. Man kann geradezu den Satz aufstellen, dass die echte multiple Sklerose mit Vorliebe sprungweise fortschreitet, indem immer von Zeit zu Zeit neue Herderscheinungen in grösserer Zahl hervorbrechen, dann in einem Stadium des Stillstandes für den Krankheitsprozess eine gewisse Rückbildung erfahren, bis plötzlich ein neuer Schub die Remission durchbricht. Treffend spricht man von einem „apoplektiformen“ Einsetzen der Lähmungssymptome und von ihrem „Rezidivieren“ nach anfänglichem Verschwinden.

Sehr instruktiv sind in dieser Hinsicht die von Uhthoff²⁾ mitgeteilten Beobachtungen über Sehnervenaffektionen bei multipler Sklerose. In der Hälfte seiner Fälle traten die Sehstörungen infolge von Optikusherden ganz plötzlich in Erscheinung. Einmal bekam ein solcher Patient zugleich ein zentrales Skotom links und eine halbseitige Parese rechts wie mit einem Schlage, obgleich es sich unmöglich um einen einzigen

1) Vergl. Marburg, Die sogenannte akute multiple Sklerose. Jahrb. f. Psych. 27. S. 213.

2) Die Augenveränderungen bei den Erkrankungen des Nervensystems. Graefe-Saemisch, Handb. der Augenheilk. 2. Aufl. Leipzig 1904.

Herd dabei handeln konnte. Derselbe Patient hatte bereits früher ähnliche apoplektiforme Anfälle erlitten. Es ist sehr bemerkenswert, dass alle derartigen Sehstörungen vollständig verschwinden und plötzlich rezidivieren können. Wiederholt haben wir selbst bei Kranken, die sich wegen multipler Sklerose jahrelang in Behandlung der Klinik befanden, beobachten können, dass bereits ausgebildete schwerste Parese der Beine, welche in Rückenlage kaum handbreites Abheben von der Unterlage gestatteten, sich wieder soweit besserte, dass die Patienten ohne Unterstützung gehen konnten, oder aber, dass aus anarthrischem Lallen eine verständliche Sprache wurde. Ebenso überraschend konnte sich über Nacht eine erhebliche Verschlechterung bis zum Rückfall in den früheren Zustand vollziehen; oder die kaum zurückgebildeten Symptome kehrten sogar mit neuen Herderscheinungen vergesellschaftet wieder. Viel studiert sind in letzter Zeit die oft sehr flüchtigen Sensibilitätsstörungen. Beunruhigender für den Kranken sind die transitorischen Paresen einzelner Hirnnerven, epileptiforme Attacken mit nachfolgender halbseitiger Schwäche. Selbst das Bild der Aphasie ist beschrieben worden. Nach Oppenheim¹⁾ können die apoplektiformen Anfälle von Fieber begleitet sein.

Ferner begegnet man auffallend häufig der bestimmten Angabe, dass irgend eine äussere Schädlichkeit, vor allem Schreck oder übermässige einmalige Anstrengung, das plötzliche Hervorbrechen eines oder gleichzeitig mehrerer Herdsymptome verschuldet habe. So kann ein anstrengender Spaziergang z. B. von Erblindung gefolgt sein. Uhthoff²⁾ hat auf Grund derartiger Beobachtungen die Sehstörungen bei multipler Sklerose mit den Intoxikationsamblyopien in Parallele gestellt, nur dass sie im Gegensatz zu diesen mit Vorliebe einseitig vorzukommen pflegten.

Wir müssen es uns an dieser Stelle versagen, alle klinischen Erfahrungen aufzuzählen, welche immer wieder die Frage angeregt haben, ob nicht durch die Annahme unbekannter, vom Blutgefässsystem her in das Zentralnervensystem eindringender Noxen ein besseres Verständnis des gesamten Krankheitsbildes erreicht werden würde. Ebenso dürfte es über den Rahmen einer vorläufigen Mitteilung hinausgehen, wollten wir hier die Befunde der verschiedenen Autoren aufzählen, welche den Nachweis einer herdweisen Entzündung mit Auswanderung weisser Blutkörperchen aus dem Gefässsystem erbracht zu haben glaubten. Wir behalten uns eine eingehendere Würdigung der einschlägigen Literatur für die spätere ausführlichere Publikation vor und verweisen heute auf

1) Lehrbuch der Nervenkrankheiten.

2) loc. cit.

die Zusammenstellungen von E. Müller¹⁾ und Marburg²⁾, sowie auf das Literaturverzeichnis von Windmüller³⁾.

Wenn die zahlreichen Mitteilungen über entzündliche Vorgänge bei multipler Sklerose nicht mehr Beachtung gefunden haben, so ist das wohl zum grossen Teil auf die Unzulänglichkeit der früher angewandten Färbemethoden zurückzuführen, indem die vermeintlichen ausgewanderten Lymphozyten sich ebensowohl als perivaskulär angesammelte Gliakerne deuten liessen. Gesteigert wurde die Verwirrung dadurch, dass, wie schon Fürstner⁴⁾ mit Recht beklagt hat, die verschiedenen Untersucher bei ihren Beschreibungen ganz verschiedene Stadien des Prozesses vor Augen hatten. Die lange Zeit übliche Methode, sich in der Mehrzahl der Fälle mit Schnitten durch das Rückenmark zu begnügen, ohne das Gehirn mit in den Bereich der Untersuchung zu ziehen, und die Gewohnheit, nur die älteren, weil auffallenderen Herde zu berücksichtigen, waren Fortschritten unserer Erkenntnis vom Wesen der Krankheit hinderlich. Als dann das Studium der zerebralen und zerebellaren Herde allgemeiner wurde, beging man vielfach den Fehler, den Hauptnachdruck von vornherein auf die Veränderungen der Glia zu legen und die sonstigen histologischen Verhältnisse zu vernachlässigen. Selbst Ed. Müller⁵⁾ hat fast lediglich mit der elektiven Glimethode von Weigert gearbeitet, wenigstens die mit Hilfe dieser gewonnenen Resultate seiner Darstellung in erster Linie zu Grunde gelegt.

Gewiss ist die Färbung der faserigen Glia wertvoll, wenn es uns um einen Einblick in den Aufbau des Narbengewebes in älteren Herden zu tun ist. Allein derartige Präparate nützen wenig, wenn es sich um die Frage handelt, ob die gliöse Wucherung als primär oder sekundär entstanden anzusehen ist, weil sie eben die anderen Gewebelemente zu ungenügend hervortreten lassen. Sehr viel ergebnisreicher sind einige neuere Arbeiten gewesen, welche unter Heranziehung von möglichst vielen verschiedenen Methoden vor allem die frischeren Herde zum Gegenstande der Untersuchung gemacht haben. Da aber auf diese Weise immer nur kleine Blöcke bearbeitet werden können, die keinen Einblick in die Ausbreitungsweise des Prozesses gewähren, so ist daneben

1) l. c.

2) Multiple Sklerose in Lewandowskys Handbuch der Neurologie. Band II.

3) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkde. 39.

4) Neurol. Zentralbl. 1895. S. 615.

5) l. c.

die Herstellung von Uebersichtsbildern in Form von grossen Schnitten durch das ganze Gehirn nicht überflüssig gemacht worden.

Ehe wir unsere eigenen Befunde in 7 Fällen typischer chronischer multipler Sklerose mitteilen, müssen wir vorausschicken, dass in 6 Fällen zur Feststellung von Zahl und Verteilung der Herde grosse Schnitte durch das ganze Gehirn in frontaler oder sagittaler Richtung angelegt und mit Weigerts Markscheidenmethode sowie nach van Gieson tingiert worden sind; dass ausserdem in den letzten 4 Fällen zahlreiche kleine Blöcke aus den verschiedensten Gehirnabschnitten zur Erkennung feinerer Details mit Weigerts Eisenhämatoxylin, mit Toluidinblau und Kresylviolett, mit Bielschowskys Fibrillenmethode, mit der Gliafärbung nach Weigert und Ranke behandelt worden sind. Dabei hat sich die von Spielmeyer empfohlene Bevorzugung von nicht eingebetteten Gefrierschnitten als besonders zweckmässig bewährt. Rückenmark und Optici wurden mituntersucht. Auf eine Veröffentlichung der Krankengeschichten und Sektionsprotokolle an dieser Stelle kann im Hinblick auf die bevorstehende ausführlichere Mitteilung verzichtet werden. Aus dem gleichen Grunde werden die erlangten Ergebnisse gleich zusammengefasst dargestellt:

Stets fanden sich die Herde über das ganze Zentralnervensystem ausgestreut. Von einer Volumsvermehrung wie sonst bei gliomatösen Prozessen war jedoch nie die Rede. Das Rückenmark war meist eher dünner als in der Norm. Am Gehirn fiel der regelmässig sehr ausgesprochene Hydrocephalus internus auf. Das Gehirngewicht schwankte zwischen 1275 und 1535 g. Immer war die Pia verdickt, stellenweise ödematös, auch hier und da verwachsen.

Betrachtet man einen der grossen Gehirnabschnitte mit blossen Auge, so ist man immer wieder über die Massenhaftigkeit der kleinen und kleinsten Herdchen erstaunt, denen gegenüber die spärlichen grösseren sklerotischen Plaques weit an Bedeutung zurücktreten. In der Mehrzahl der Fälle bemerkt man im Mittelpunkt des Herdes einen sich deutlich abhebenden Gefässdurchschnitt. Merkwürdig verschieden ist die Verteilung, indem in 3 Fällen fast nur das Mark mit Herden durchsetzt ist, dagegen zweimal vorherrschend die Rinde von ihnen eingenommen wird. Hier hatte es sich beide Male zu Lebzeiten der betreffenden Patienten um schwerere psychische Defekte gehandelt. Der eine Fall, bei welchem auch ausgesprochen psychotische Symptome sich in stärkerem Masse gezeigt hatten, liess ausserdem sehr zahlreiche Balkenherde erkennen. Kein Gehirnabschnitt schien völlig verschont zu sein, wenn auch im allgemeinen die Hinterhauptslappen des Grosshirns am wenigsten in Mitleidenschaft gezogen sein mochten. Wiederholt sassen gehäufte

Herde in den Ventrikelwandungen, wo, wie Schob¹⁾ bemerkt hat, die Gefässe Endarterien sind. Manchmal schien, wie in Goldscheiders²⁾ bekanntem Falle, Lagerung und Abgrenzung der Herde bestimmten Gefässgebieten zu entsprechen. Die dichte Zusammenlagerung sehr zahlreicher kleiner und kleinster Herdchen in einzelnen Windungen liess diese auf Markscheidenpräparaten wie zerfressen oder siebartig durchlöchert erscheinen, so dass man wohl von einem *État criblé* hätte sprechen können. Vielfach machte es den Eindruck, als ob die Herde konfluieren. Die so entstandenen zusammengesetzten grösseren Plaques hatten eine unregelmässige, stellenweise mehr zackige Kontur, während die kleineren Herdchen sich in der Regel rund oder länglich oval präsentierten. Es ist recht beachtenswert, dass solche runde Herde gewöhnlich konzentrisch um ein quergetroffenes Gefäss herumgelagert waren, die länglichen sich zu beiden Seiten von längsgetroffenen Gefässen ausbreiteten. Die kleinsten Herdchen waren von blossen Gefässlücken mit starkem Klaffen des sogenannten perivaskulären Raums kaum zu unterscheiden.

Etwas abweichend war die Konfiguration von Rindenherden, welche bis an die Oberfläche des Gehirns heranreichten. Hier herrschte die von Sander³⁾ und Schob⁴⁾ beschriebene Keilform vor, wobei die Basis der freien Oberfläche der Windung aufsass, so dass sich das Bild eines kleinen Infarkts ergab. Unregelmässiger Begrenzungen liessen wieder vor allem grössere Plaques erkennen, bei denen es sich um eine Verschmelzung mehrerer kleiner Herdchen handeln mochte. Alle Rindenherde traten am schönsten bei Anwendung der Markscheidenmethode hervor, indem hier in ihrem ganzen Bereiche Tangentialfasern und supraradiäres Flechtwerk verschwunden waren. Bei den meisten Herden in Rinde wie Mark war die Begrenzung eine äusserst scharfe, so dass die Markscheiden sogleich bei Eintritt in den Herd sämtlich wie abgeschnitten gleichzeitig endigten, um dann auf der gegenüberliegenden Seite ebenso plötzlich wieder alle zusammen ihren Anfang zu nehmen. Indessen fehlte es auch nicht an einzelnen Plaques, in welche hinein hier und da einzelne markhaltige Nervenfasern noch streckenweit zu

1) Ein Beitrag zur pathol. Anatomie der multiplen Sklerose. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 22. S. 62.

2) Ueber den anatom. Prozess im Anfangsstadium d. multiplen Sklerose. Zeitschr. f. klin. Med. 30.

3) Hirnrindenbefunde bei der multiplen Sklerose. Monatsschr. f. Psych. Bd. 4. S. 427.

4) I. c.

verfolgen waren. Meist waren dann die Ränder so unregelmässig gestaltet, dass wieder die Annahme, es sei eine Verschmelzung verschiedener kleinerer Herdchen erfolgt, berechtigt erschien. Wiederholt fiel auf, dass auf Frontalschnitten die grösseren Plaques eine annähernd symmetrische Anordnung in beiden Hemisphären aufwiesen. Doch bezieht sich diese Bemerkung mehr auf die Herde im tiefen Mark und in den Basalganglien als auf die Rindenplaques.

Hinsichtlich der Rindenherde ist noch hervorzuheben, dass überall da, wo ein solcher bis an die freie Oberfläche heranreichte, die Pia besonders stark verdickt und mit Rundzellen infiltriert erschien. Mehrfach wurden auch kleine Blutungen über derartigen Stellen in der Pia wahrgenommen. Schon Schob hat auf die Tatsache aufmerksam gemacht, dass öfters kleinere oder grössere Randherde in 2 einander gegenüberliegenden Windungskuppen so angeordnet sind, dass sie sich wie die Hälften eines Kreises darstellen, dessen Mittelpunkt in einem Pialgefäss zu suchen wäre. Diese Beobachtung haben auch wir wiederholt gemacht, möchten aber ausdrücklich betonen, dass gerade in einem solchen Sulcus gewöhnlich die Pia sich besonders verdickt und infiltriert zeigte.

Von manchen Autoren ist behauptet worden, dass die Tangentialfaserung allgemein abnehmen sollte, auch wo sie nicht durch einen Herd zerstört sei. In unseren Fällen liess sich das nicht konstatieren. Im Gegenteil besaßen die Gehirne mit vorwiegenden Markherden noch eine vorzügliche Tangentialfaserung, und auch in den Fällen mit starker Beteiligung der Rinde hoben sich ausserhalb der Herde tangentiale und supraradiäre Fasern sehr schön ab.

Grosse Herde waren im Inneren mehr kernarm, kleinere kernreich. Stets liessen sich in der Grenzregion bedeutende Kernansammlungen beobachten, ferner in der Umgebung von Gefässen. Die Letzteren erschienen in den kleineren Herden überall ausserordentlich zahlreich, wie vermehrt, dabei erweitert und prall gefüllt. Häufig liessen sich frische Blutungen oder doch Reste alter konstatieren. Bei Anfertigung grosser Schnitte neigte gerade das Gewebe kleinerer Herde sehr zum Ausfallen, mehr wie das der grossen. Vielfach hatte das Gewebe einen maschenartigen Charakter angenommen. Es hatte sich ein sogenanntes Lückenfeld gebildet, vermutlich mit ödematöser Durchtränkung. In den entstandenen Gewebslücken und den zum Teil kolossalen perivaskulären Schrumpfräumen lagen Nester von Körnchenzellen, die mit Detritus reichlich bepackt waren. In älteren kernärmeren Herden fanden sich auch viele Corpora amylacea, zumal um die Gefässe herum.

Den gelegentlichen Wucherungsvorgängen an den Gefässwandzellen scheint keine für den Prozess wesentliche Bedeutung zuzukommen. In unseren Präparaten ergaben sich in dieser Hinsicht keine konstanten Befunde. Verdickungen durch Vermehrung namentlich der adventitiellen Elemente wurden mehr in den grösseren und wohl stets älteren Herden angetroffen. Das Endothel war hier und da stärker tingiert und geschwollen, nirgends aber hochgradig gewuchert. Gerade in den frischen Herdchen fehlten häufig deutliche Gefässwandveränderungen. Um die Gefässe herum sammelten sich vielfach Kerne von zweifellos gliösem Charakter. Bisweilen fielen auch in dem umgebenden Gewebe stäbchenartige Elemente auf. Dagegen muss als prinzipiell wichtig betont werden, dass nicht nur in der Pia und an den von dieser her einstrahlenden Gefässen, sondern auch mitten im Gehirn- und Rückenmarksgewebe oder im Optikus öfters deutliche Infiltrationen der Gefässwände zu sehen waren.

Dass es sich hier in der Tat um echte entzündliche Infiltrationen handelte, das ergab sich mit Bestimmtheit aus der Tatsache, dass neben den lymphozytenartigen Gebilden, welche an Zahl überwogen, auch zweifellose Plasmazellen zu finden waren. Derartige Exsudatzellen wurden besonders in den frischen kleinsten Herden und in der Umgebung älterer festgestellt. Sie waren überall ziemlich spärlich, jedenfalls sehr viel spärlicher, als man es bei der *Dementia paralytica* zu beobachten gewohnt ist. Am dichtesten lagen sie noch in einem Falle in den Gefässcheiden eines Optikus, der einen frischen Herd enthielt. Auch in der Pia traten die Plasmazellen gegenüber den Lymphozyten in den Hintergrund.

Dennoch erscheinen uns diese Befunde von Plasmazellen, welche die Mitteilungen von Schob¹⁾, Redlich²⁾ und Economo, Gust. Oppenheim³⁾, Spielmeyer⁴⁾ und Marburg⁵⁾ bestätigen, in hohem Grade beachtenswert. Sie widerlegen endgültig die Behauptung, dass es sich bei den so häufig beschriebenen Kernansammlungen um die Gefässe bei multipler Sklerose immer nur um Gliawucherung gehandelt

1) l. c.

2) Jahrb. f. Psych. Bd. 30. S. 315.

3) Zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der Hirnrindenherde. Neurol. Zentralbl. 1908. S. 898.

4) Ueber einige anatomische Aehnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 1. S. 660.

5) l. c.

haben soll. Freilich sprach dagegen schon die oben erwähnte Pia-infiltration; aber selbst das Vorhandensein einer Leptomeningitis mässigen Grades ist von anderer Seite in Abrede gestellt worden, unbekümmert darum, dass der regelmässige Befund einer leichten Lymphozytose in der Lumbalflüssigkeit das Vorhandensein gewisser entzündlicher Veränderungen an den Meningen fordern sollte.

In alten sklerotischen Plaques fehlen in der Regel die Plasmazelleninfiltrate. Hier handelt es sich eben um Bildung von Narbengewebe, nachdem der eigentliche Krankheitsprozess bereits abgelaufen ist. Zwischen der gewucherten Glia liegen da neben spärlichen verdickten Gefässen bisweilen, sofern der Herd das tiefere Grau mitbetroffen hatte, Ganglienzellen, die bei Toluidinblaufärbung oft verschmälert und diffus dunkel gefärbt erscheinen, längliche Kerne zeigen und gewundene Fortsätze haben. Derartige Bilder chronischer Zellveränderungen sind aber fast nur innerhalb der Herde anzutreffen. Seltener bemerkt man an Stellen, wo frischere Prozesse mit Gefässinfiltrationen und Blutaustritten sich abspielen, akut zerfallende Nervenzellen und sogenannte Zellschatten, doch immer nur in geringer Zahl. Den Eindruck einer primären ausgebreiteten Ganglienzellerkrankung machten jedenfalls unsere Präparate ganz und gar nicht.

Weitaus am interessantesten, weil von der herrschenden Lehre abweichend, waren unsere Befunde an frischen Herden in Fibrillenpräparaten, die wir nach Bielschowsky behandelt hatten. Allerdings erwies sich oft langwieriges Suchen nach den frischen Herden erforderlich, da nicht in jedem der kleinen Blöcke solche Stellen enthalten waren, traf man aber auf Abschnitte, in denen frische Veränderungen vorhanden waren, dann konnte man gewöhnlich zahlreiche Herdchen dicht nebeneinander konstatieren. Hier zeigte sich nun zu unserer eigenen Ueberraschung immer wieder, dass die alte Lehre Chârcots von dem Intaktbleiben der Achsenzyylinder bei der multiplen Sklerose nicht ganz den Tatsachen entspricht. Es ist richtig, dass man in älteren Herden zwischen dem glösen Faserfilze auf eine grössere Zahl gut erhaltener Fibrillen trifft; allein es ist verkehrt anzunehmen, dass der frische Krankheitsprozess die Fibrillen überhaupt verschont und lediglich die Markscheiden zerstört, sowie dass sekundäre Degenerationen nicht zur Entwicklung gelangen.

Beobachtungen über Zerstörung von Fibrillen sind in der Literatur bereits wiederholt niedergelegt worden. Man muss sich eigentlich wundern, dass sie bisher so wenig Beachtung gefunden haben. So

erklärt es z. B. Bielschowsky¹⁾ für sicher, dass auch Achsenzyylinder zu Grunde gehen. Dinkler²⁾ und Werdnig³⁾ vermissten im Zentrum älterer Herde die Achsenzyylinder manchmal ganz. Strähuber⁴⁾ und Popoff⁵⁾ konstatierten Fibrillenzerfall und vermuteten, dass die in sklerotischen Plaques vorhandenen Achsenzyylinder neugebildet seien. Popoff spricht geradezu davon, dass die Achsenzyylinder Anfangs in feinkörnigen Detritus umgewandelt würden. Nach Marburg⁶⁾ quellen die Achsenzyylinder und ihre Fibrillen verschwinden teilweise. Diese Beobachtungen von Fibrillenzerfall sind nach unseren Präparaten zweifellos richtig und bilden die Regel. Nur ist zuzugeben, dass der Zerfall sich meist in sehr viel engeren Grenzen hält als der Untergang von Markscheiden. Das ist aber ein Verhalten, wie man es z. B. auch bei der progressiven Paralyse immer wieder konstatieren kann⁷⁾. Man wird eben anzunehmen haben, dass die Fibrillen ganz allgemein sehr viel resistenter gegenüber den Einwirkungen krankhafter Prozesse sich verhalten als das Nervenmark. Das wäre dann nichts der multiplen Sklerose Eigentümliches. Höchstens liesse sich vielleicht sagen, dass die Differenz in der Widerstandsfähigkeit beider Gewebsbestandteile nirgends so deutlich zu Tage trete, als gerade gegenüber der bei diesem Leiden sich geltend machenden Noxe.

In unseren Fibrillenpräparaten von Stellen des Gehirns und Rückenmarks, in denen frische Herde vorhanden waren, traten immer wieder deutliche zirkumskripte Lücken hervor, wo die Fibrillen plötzliche Unterbrechungen erfuhren und bei entsprechender Vergrösserung zweifellosen Zerfall in Fragmente oder staubförmigen Detritus auf eine kurze Strecke erkennen liessen. Freilich waren diese Herdchen oft fast mikroskopisch klein, ehe sie sich durch Konfluieren zu grösseren

1) Zur Histologie der multiplen Sklerose. Neurolog. Zentralbl. 1903. S. 770.

2) Zur Kasuistik der multiplen Herdsklerose des Gehirns und Rückenmarks. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 26. S. 223.

3) Ein Fall von disseminierter Sklerose des Rückenmarks. Neur. Zentralbl. 1889. S. 432.

4) Ueber Degenerations- und Proliferationsvorgänge bei der multiplen Sklerose des Nervensystems. Zieglers Beiträge zur pathologisch. Anat. 33. S. 409.

5) Zur Histologie der disseminierten Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Neur. Zentralbl. 1894. S. 321.

6) l. c.

7) Vgl. Raecke, Münchener med. Wochenschr. 1906. S. 1685.

Plaques verbanden. Es erwies sich als unbedingt nötig, die näheren Einzelheiten des Prozesses bei starker Vergrösserung zu betrachten. Fast in allen Fällen liessen sich im Mittelpunkt der Fibrillenzerfallsherde Gefässdurchschnitte erblicken. Fehlten diese in einem Schnitte, so wiesen doch Blutpigmentreste im Gewebe daraufhin, dass auch hier der Zirkulationsapparat an dem sich abspielenden Krankheitsvorgange nicht unbeteiligt geblieben war. Auf die grosse Rolle der Blutungen wird unten noch näher einzugehen sein. Es schien ein inniger Zusammenhang zwischen Blutungen und erstem Fibrillenzerfall vorhanden zu sein.

Die Begrenzung der Fibrillenzerfallsherdchen ist eine ähnlich scharfe, wie der bei der Markscheidenmethode hervortretenden Plaques. Auf Figur 1 ist eine Reihe derartiger dicht zusammenliegender Herde dargestellt. Man vermag hier bereits bei schwächerer Vergrösserung den staubförmigen Zerfall der Fibrillen im gesamten Bereiche der Herdchen deutlich zu erkennen. Die umliegenden Gewebspartien erscheinen noch nicht übermässig kernreich. Besser noch ist das Zugrundegehen der Fibrillen auf den folgenden Abbildungen bei stärkerer Vergrösserung zu beobachten. Sehr schön ist bei 4 zu erkennen, wie neben den Fibrillen auch eine Ganglienzelle zu Grunde gegangen ist. Bei 4 liegt ein Rindengefäss, aus welchem wohl die Blutung erfolgt war, deutlich in der Mitte des Herdes. Bei 3 sieht man zu beiden Seiten des Herdes noch Gefässe hervortreten. Solche Herdchen mit Blutungen und Fibrillenzerfall liegen oft in einzelnen Windungen des Gehirns oder einzelnen Höhen des Rückenmarks ganz ausserordentlich eng beisammen. Es macht bei ihrer Betrachtung den Eindruck, als wären die Blutungen das Primäre.

Schon frühere Beobachter haben auf das häufige Vorkommen von Hämorrhagien bei der multiplen Sklerose aufmerksam gemacht. Es heisst darüber z. B. bei Borst¹⁾: „Von Pigmentanhäufungen berichten: Schüle, Zacher (in den Gefässcheiden), Leube, Bourneville und Guerard (in den Lymphscheiden der Gefässe), Buss (ebenso, besonders der Venen); sie werden wohl allgemein als Reste stattgehabter Blutungen aufgefasst“. Borst selbst beobachtete in den Herden Zeichen hämorrhagischer Erweichung und schildert „reichliche kapillare Blutungen und durch partielle Zerreiissung der Gefässwände entstandene dissezierende Blutergüsse in Hirnstamm und -Hemisphären“. Auch bei Sträuber²⁾,

1) Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Ziegler's Beitr. zur path. Anat. 21. S. 327.

2) loc. cit.

Schuster und Bielschowsky¹⁾ wird das Auftreten kleiner Blutungen im Zentralnervensystem bei multipler Sklerose ausdrücklich erwähnt. Vermutlich wird ihr massenhaftes Auftreten in einzelnen Fällen in Verbindung zu bringen sein mit dem apoplektiformen Hervorschiessen neuer Herdsymptome.

In unseren Fällen liessen sich stets Blutungen finden. Ihre Bedeutung für die Entstehung der Herde trat indessen nur auf Fibrillenpräparaten deutlich hervor. Namentlich in unserem einen Falle war die Zahl und Dichtigkeit der kapillaren Blutungen in einzelnen Grosshirnwindungen ganz enorm, weniger stark im Kleinhirn, während in einem anderen Falle das Rückenmark im Halsabschnitt mehr beteiligt war. Es machte überall den Eindruck, als seien bestimmte Gefässgebiete besonders betroffen, als seien hier die meisten Aeste befallen, während im anstossenden Bezirke jede Spur einer Blutung fehlen konnte. Von der stellenweisen siebartigen Durchlöcherung des Fibrillengeflechts, welche auf diese Weise zustande kam, gibt Figur 1 einen guten Begriff, von der Dichtigkeit der Blutungen Figur 5.

Ferner lässt sich bei der Durchsicht zahlreicher Präparate deutlich zeigen, wie allmählich die benachbarten Herdchen konfluieren. Dabei scheinen dann die sie vorher trennenden Fibrillenbrücken zum Teil erhalten zu bleiben, um vermutlich nach Eintritt einer Vernarbung durch glöse Wucherung zusammengedrängt zu werden und so die ursprünglich vorhandenen Lücken des Fibrillengeflechts wieder zu schliessen. Nur die Markscheiden gehen in toto innerhalb des ganzen Herdes zu Grunde. So erklärt es sich, dass der spätere Untersucher von alten sklerotischen Plaques keinerlei Markfasern zwischen dem glösen Filz mehr antrifft, dagegen zahlreiche Fibrillen, die Ueberreste der ehemals die primären Herdchen trennenden Brücken. Es würde sich also, wenn diese Darstellung richtig ist, bei der Entstehung der Plaques der multiplen Sklerose um eine Verbreitung kleinster, nach und nach verschmelzender myelitischer bezw. enzephalitischer Herde längs den Blutgefässen handeln.

Aufgabe der Glia würde es dann in erster Linie sein, an Stelle der bereits erfolgten Zertrümmerung von nervösem Gewebe durch Wucherung ein derbes Narbengewebe zu schaffen, vielleicht aber ausserdem auch, die erkrankte Partie durch einen Faserwall von dem gesunden Gewebe abzukapseln und einen ähnlichen Schutzwall gegen die Gefässe hin zu errichten, von denen aus das Eindringen der krank machenden

1) Bulbäre Form der multiplen Sklerose usw. Dieses Archiv. Bd. 31. S. 896.

Noxe droht. Desgleichen lässt sich die sogleich zu besprechende Randfilzverdickung im Sinne einer Schutzmassregel gegen die Pia hin deuten.

Im Einzelnen können wir uns bei Schilderung des Verhaltens der Glia in den Herden kurz fassen, zumal darüber aus letzter Zeit genauere Untersuchungen existieren. In Markherden findet man neben mächtiger Faserbildung stellenweise riesige Spinnenzellformen. Der den Herd umschliessende Wall wuchernder Glia ist sehr kernreich, das Narbengewebe im Herdinnern kernarm. Besonders dichte Fasermassen und häufige Spinnenzellen umgeben die Gefässe, auch die dem Herde benachbarten. Dazwischen liegen Pigmentbrocken und Corpora amylacea.

Die Rinde enthält nur in ihren tieferen Partien stärkere Gliafaserflechte, welche die Ganglienzellen umschlingen und sich zum Teil als Ausläufer von schönen Spinnenzellen präsentieren. In den äusseren Rindenschichten trifft man mehr auf Gliakernansammlungen, Vermehrung der Trabantkerne, auch einzeln liegende grosse Spinnenzellen. Erst von dem verdickten Randfilz her, der nach der Pia zu leichte Ansätze büstenartigen Hinüberwucherns über die Grosshirnoberfläche zeigt, strahlen wenige dichtere Züge von Radiärfasern in die Rinde hinab. So hebt sich zwischen glüsem Randfilz mit seinem Faserreichtum und zwischen dem deutlich gewucherten Fassernetzwerk der Tiefe überall in der Rinde, wo Plaques bis an die Peripherie heranreichen, ein von auffallender Gliavermehrung freier Streifen ab. Ja, es ist infolge der fehlenden Faservermehrung manchmal auf Gliapräparaten gar nicht möglich, die Rindenherde herauszufinden. Auf diesen Unterschied zwischen Mark- und Rindenherden hat vor allem M. Sander¹⁾ hingewiesen. Er vermutete, dass bei dem geringeren Markscheidenausfall in der Rinde kein genügender mechanischer Reiz gegeben sei, um eine stärkere Vermehrung der Glia mit Faserbildung anzuregen. Später haben G. Oppenheim²⁾ und Spielmeyer³⁾ die gleichen Verhältnisse näher studiert und zur Erklärung vor allem die Differenzen im Aufbau der normalen Glia von Rinde und Mark herangezogen. Das abweichende Verhalten bei der progressiven Paralyse, wo ein so markanter Unterschied zwischen Gliawucherung in Kortex und Mark nicht zu konstatieren ist, liesse sich durch eine schwerere primäre Gewebsschädigung infolge der Art der einwirkenden Noxe erklären. Bemerkt sei übrigens, dass auf unseren Präparaten gelegentlich feine, schön geschwungene glüose Netze um die Pyra-

1) loc. cit.

2) loc. cit.

3) loc. cit.

midenganglienzellen sich darstellten, während auch das protoplasmatische Syncytium bei Behandlung mit Viktoriablauf einige Male auffallend stark hervortrat. Jedenfalls dürfte aber, wie schon Sander bemerkt hat, das Fehlen wesentlicher Faserwucherung in den Rindenherden sehr gegen die Auffassung derjenigen sprechen, welche geglaubt haben, erst der Druck einer wuchernden Gliamasse führe den Untergang der Markcheiden herbei. In diesem Falle hätte das supraradiäre Flechtwerk erhalten bleiben sollen, während es in Wahrheit scharf dem Umkreise der Herde entsprechend vernichtet wird. Erwähnt sei noch, dass die Darstellung riesiger Spinnenzellen in der weissen Substanz des Rückenmarks mit der Fibrillenmethode nach Bielschowsky gewöhnlich besonders gut gelingt.

Ebenso wie gegen die Pia und die Gefässe hin die marginale Glia ins Wuchern gerät, sieht man auch eine regelmässige Verdickung des Ependyms um Ventrikel und Zentralkanal sich entwickeln. Nur werden auch hier wieder anscheinend niemals so hohe Grade der Verdickung wie bei der Dementia paralytica erreicht.

Endlich möchten wir entschieden betonen, dass die Verteilung des Markausfalls im Rückenmark darauf hinweist, dass sekundäre Degenerationen neben dem Auftreten der disseminierten Plaques eine Rolle spielen. Man muss das auch von vornherein erwarten, sobald man die Lehre von dem Intaktbleiben der Achsenzyylinder nicht mehr aufrecht erhält. Auch hierzu sind schon in der älteren Literatur verschiedene einschlägige Beobachtungen mitgeteilt, z. B. von Werdnig¹⁾, Buss, Taylor²⁾, Rossolimo³⁾. Neuerdings bekennt sich Marburg⁴⁾ zur gleichen Auffassung. Im allgemeinen wird aber noch immer gelehrt, dass sekundäre Degenerationen nicht zum Bilde der echten multiplen Sklerose gehören sollen. Ueber die Tatsache, dass die Degenerationen in den Seitensträngen sich öfters grössere Strecken streng auf das Areal der Pyramidenbahnen beschränken, wird in der Regel mit Stillschweigen weggegangen. In einem unserer Fälle, von dem bereits früher Präparate demonstriert worden sind⁵⁾, hatten sich im Anschluss an einen ausgedehnten sklerotischen Fleck, der fast den ganzen Querschnitt einnahm, ausgesprochen auf- und absteigende Hinter- und Seitenstrangdegenerationen entwickelt.

1) l. c.

2) Zur pathol. Anatomie der multiplen Sklerose. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkde. 5. S. 1.

3) Zur Frage über die multiple Sklerose und Gliome. Ebenda. 11. S. 88.

4) l. c.

5) Siemerling, Neurol. Zentralbl. 1898, S. 576.

So klare Verhältnisse gehören allerdings verständlicherweise nicht zur Regel, weil die durch primäre kleine myelitische Herdchen bedingte Fibrillenzerstörung gewöhnlich keinen derartigen Umfang annimmt, dass die dadurch hervorgerufene sekundäre Degeneration im Vergleich zu den zahlreichen disseminierten Plaques in Betracht kommt. Infolgedessen wird durch die Plaques in der Mehrzahl der Fälle das Bild verwischt. Das hier von der Medulla spinalis Gesagte gilt ebenso für das Gehirn. Unseres Erachtens dürfte es sich bei den Angaben vereinzelter Autoren über diffusen Faserschwund ausserhalb von Grosshirnherden sehr wahrscheinlich nur um Erscheinungen von sekundärer Degeneration gehandelt haben.

Auf Grund der mitgeteilten Befunde gelangen wir vorläufig zum Schlusse, dass wir bei der Herdbildung der multiplen Sklerose einen sicher entzündlichen Prozess vor uns haben, der sich in seiner Ausbreitung an die Verteilung der Blutgefässe hält und zuerst zum Auftreten kapillarer Blutungen führt mit geringem, aber zweifellosem Ausfall der Fibrillen, stärkerem der Markscheiden, während die Gliawucherung teils als Reaktion auf den durch die einwirkende Schädlichkeit gesetzten Reiz, teils als blosse Bildung von Narbengewebe anzusehen ist.

Damit wäre die Hypothese einer endogenen Entstehung der multiplen Sklerose entschieden abzulehnen. Am Nächsten liegt der von Rindfleisch, Pierre Marie¹⁾ u. a. verfochtene Gedanke, dass eine im Blute kreisende Noxe die Ursache der Erkrankung bildet, mag es nun ein chemisches Gift sein, das die Gefässwandungen schädigt, oder ein lebendes Virus, das in das Gewebe einwandert. Eine blosse Arteriosklerose kann nicht in Frage kommen. Dagegen spricht abgesehen von anderen Unstimmigkeiten, wie den Plasmazellinfiltraten, schon die Tatsache, dass gerade in frischen Herden Gefässwandveränderungen meist sehr unbedeutend zu sein pflegen.

Man hat ferner Vergleiche ziehen wollen mit den Erweichungen nach Vergiftungen z. B. durch Kohlenoxyd. Allein bei Einwirkung von Kohlenoxydgas kommt es nach unseren Erfahrungen zu sehr viel weitgehenderen Gewebszerstörungen mit reparatorischen Erscheinungen von ausgesprochen mesodermalem Typ. Man hätte also dann mindestens anzunehmen, dass die Schädlichkeit der multiplen Sklerose eine erheblich mildere Wirkungsweise besässe.

1) Sclérose en plaques et maladies infectieuses. Le Progrès med. 1884.

Von der Lues ist der Krankheitsprozess zu trennen, nicht nur wegen der Unbeeinflussbarkeit gegenüber antisypilitischen Kuren und des oft völligen Fehlens aller luetischen Antecedentien. Auch das histologische Bild lässt nirgends die spezifischen Gefäßwandveränderungen erkennen. Leptomeningitis und Gefäßinfiltrationen halten sich stets in unvergleichlich engeren Grenzen. Dennoch ist eine gewisse Aehnlichkeit im klinischen Verlaufe oft genug vorhanden. Man spricht bei einer bestimmten Form der Lues cerebrospinalis geradezu von einer luetischen Pseudosklerose. Bei der Syphilis hält sich nun, wie wir wissen, Jahre und Jahrzehnte lang ein lebender Krankheitserreger, der die Erscheinungen verursacht, im Körper. Es würde also der chronische und wechselvolle Verlauf bei der multiplen Sklerose niemals gegen die Annahme einer infektiösen Genese verwertet werden dürfen.

Es wäre vielmehr a priori wohl denkbar, dass ein irgendwie gearteter Krankheitserreger mit dem Blute in die Kapillaren des Zentralnervensystems gelangte und durch die Gefäßwand in das nervöse Gewebe auswanderte oder aber sich zuerst in den Meningen und Lymphscheiden der Gefäße ansiedelte. Bisher angestellte, auch von uns wieder aufgenommene Untersuchungen von Blut und Liquor cerebrospinalis haben freilich keinerlei brauchbare Resultate ergeben. Indessen das schliesst die Möglichkeit einer infektiösen Entstehung keineswegs aus, wie das Beispiel der Poliomyelitis beweist. Vielleicht werden systematische Tierversuche uns weiter führen.

Jedenfalls dürfte der Nachweis der Bedeutung kapillärer Blutungen für die erste Entstehung der disseminierten Herde bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen multipler Sklerose und Trauma eine hohe praktische Wichtigkeit beanspruchen. Es steht zu hoffen, dass auch die bisher recht trostlose Therapie neue Anregungen erfährt.

Erklärung der Abbildungen (Tafel VII—XII).

Figur 1: Zahlreiche kleine Balkenherde mit Fibrillenzerfall. Färbung nach Bielschowsky. Mikrophot. Zeiss. Oc. 2; Obj. 16; Auszug 86.

Figur 2: Frischer Herd im Mark des Schläfenlappens mit Blutung und Fibrillenzerfall. Färbung nach Bielschowsky. Mikrophot. Zeiss. Oc. 2; Obj. 8; Auszug 81.

Figur 3: Balkenherd mit Fibrillenzerfall nach Bielschowsky. Mikrophot. Zeiss. Oc. 2; Obj. 8; Auszug 84.

Figur 4: Frischer Rindenherd im Stirnhirn mit Blutung, Fibrillenzerfall; rechts Schatten einer Ganglienzelle. Färbung nach Bielschowsky. Mikrophot. Zeiss. Oc. 2; Obj. 4; Auszug 61.

Figur 5: Zahlreiche Blutungen in der weissen Substanz des Halsmarks. Färbung nach Bielschowsky. Mikrophot. Zeiss. Oc. 2; Obj. 16; Auszug 57.

Figur 6: Frontalschnitt durch das ganze Gehirn. Vorwiegend Markherde. Weigert's Markscheidenfärbung.

Figur 7: Frontalschnitt durch das ganze Gehirn. Vorwiegend Rindenherde in einem Falle mit schweren psychischen Störungen. Weigert's Markscheidenfärbung. (Leider sind auf der Photographie die äusserst zahlreichen Rindenherde, da jedes Retouchieren vermieden wurde, nur sehr unvollkommen zur Darstellung gelangt. Die deutlichsten sind zum Teil durch Striche markiert. Bei a sieht man sehr gut einen keilförmigen Herd, der an einen Infarkt erinnert.)

Figur 8: Sagittalschnitt durch das ganze Gehirn. Ausgedehnte Plaques, die Rinde und Mark betreffen. Starke Beteiligung des Balkens.
