

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Kiel  
[Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Siemerling].)

**Zur Frage der sogenannten akuten multiplen Sklerose**  
**(Encephalomyelitis disseminata non purulenta scleroticans**  
**[sub]acuta).**

Zugleich Mitteilung einer besonderen Entstehungsart von Riesenzellen.

Von  
**H. G. Creutzfeldt.**

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Februar 1923.)

Seitdem wir die multiple Sklerose als klinisch und anatomisch gut abgegrenztes Krankheitsbild genauer kennen, haben Meinungsverschiedenheiten geherrscht hinsichtlich solcher Fälle, von denen die einen das jugendliche Alter bevorzugen, die anderen einen besonders raschen und schweren Verlauf nehmen. Daß die zu zweit erwähnten Fälle gerade für die Beurteilung der *Strümpell-E. Müllerschen* Auffassung der multiplen Sklerose als einer „primären Gliose“ von größter Bedeutung waren, zeigen uns *E. Müllers* Versuche, sie von diesem Prozesse scharf abzutrennen, indem er ihre entzündliche Natur besonders hervorhebt. *Borst* und *Marburg* gebührt das Verdienst, hier in erster Linie eine gewisse Klarheit geschaffen zu haben, indem sie auf die grundsätzliche Gleichartigkeit beider Vorgänge hinwiesen. *Marburg* sagte 1906, „die sogenannte akute multiple Sklerose stellt nur eine Form der echten multiplen Sklerose dar, die durch eine raschere Progression des Prozesses ausgezeichnet ist“, und bezeichnetet sie als eine *Encephalomyelitis periaxialis scleroticans*, die vielleicht durch fermentativ lecitholytisch wirkende Toxine hervorgerufen ist. Mit diesem Namen belegt er auch 1911 das histopathologische Geschehen bei der multiplen Sklerose. Neben anderen Beobachtungen der letzten Jahre, die mehr oder weniger rein kasuistischen Wert haben, war es dann die Arbeit von *Anton* und *Wohlfeld*, die zu dem hier liegenden Problem Stellung nahm. Die Verfasser wiesen an der Hand ihrer Untersuchungen auf die nahen Beziehungen zwischen der akuten und chronischen Herdsklerose hin, glaubten aber doch beide Formen auseinanderhalten zu müssen. Nach ihrer Ansicht bietet die „multiple nichteitrige Encephalomyelitis“ das klinische und anato-

mische Bild eines stürmischeren Verlaufes, die Gliazellreaktion ist dabei eine weit lebhaftere als bei der multiplen Sklerose, ebenso der Abbau bzw. die Abräumung der Markscheiden, die sich oft noch als Trümmer in Gliazellen finden. In — wenigstens für die Histopathologie — naher Beziehung zu dieser Frage steht die nach der kindlichen multiplen Sklerose, die verschiedentlich aufgeworfen, bejaht, verneint und doch nicht entschieden wurde. Erst neuerdings hat *Neubürger*, der sich mit den bisherigen einschlägigen Veröffentlichungen auseinandersetzt, einen Fall von 1½ Jahre dauernder multipler Sklerose bei einem vierjährigen Kinde beschrieben. Dieser scheint mir neben denen von *Schlesinger* (1907) und *Schröder* (1918) der einzige zu sein, der so genau untersucht ist, daß er die Diagnose nach jeder Richtung sicherstellt. Allerdings nur in klinischer und histopathologischer Hinsicht. Die Ätiologie ist auch hier nicht geklärt. Wie weit unsere Kenntnis von den Ursachen der multiplen Sklerose uns in Zukunft zur Änderung unserer bisherigen Anschauungen zwingen wird, ist noch nicht zu übersehen. *Kuhn* und *Steiners* Versuche sind vielversprechende Anfänge auf dem Wege ihrer Erforschung. Immerhin erscheint es ratsam, solange wir hier nicht klar sehen, die jugendlichen meist akuten und die übrigen akuten Formen vorderhand als *disseminierte sklerosierende Encephalomyelitiden* (*Marburg*) gesondert zu betrachten.

Der nachfolgend beschriebene Fall scheint mir diese Mahnung zur Zurückhaltung besonders zu begründen, weil er sowohl zu den jugendlichen als auch zu den akuten „multiplen Sklerosen“ gerechnet werden kann und doch wieder Eigentümlichkeiten aufweist, die der Zuordnung zu einer der beiden Gruppen Schwierigkeiten bereitet, wie er sich auch an der klassischen multiplen Sklerose in mancher Hinsicht (Riesenzellen) unterscheidet.

#### Krankengeschichte:

*A. Sch., sechzehnjährige ♀ Stütze. Aufnahme am 6. IV. 1921.*

In der Familie sind nervöse Erkrankungen nicht vorgekommen. Der Vater starb kurz vor der Geburt der Kranken an einer Magenkrankheit. Die Mutter und fünf Geschwister leben und sind gesund. Pat. war ein kräftiges gesundes Kind. An Kinderkrankheiten machte sie nur Masern und Windpocken durch; in der Schule leistete sie Mittelmäßiges. Mit 14½ Jahren trat zuerst das Unwohlsein auf, das regelmäßig alle vier Wochen wiederkehrte und beschwerdelos verließ. Im Januar/Februar 1920 kam sie wegen eines Augenleidens in die Kieler Augenklinik. Sie sah damals schlechter. Dort wurde sie vier Wochen lang stationär und dann ambulant behandelt wegen einer *Neuritis retrobulbaris*, die mit *ringförmigem Skotom* heilte, und im Juli 1920 der Nervenpoliklinik zugesandt. Es bestand ein *wage-rechter, links stärker ausgeprägter Nystagmus*. Außerdem war die *Sprache artikulatorisch schwer gestört*, die oberen Bauchdeckenreflexe waren schwach, die unteren fehlten. Die Knieschnnenreflexe waren lebhaft. Sonst wurde nichts Krankhaftes gefunden. Eine Lumbalpunktion im Januar 1920 ergab regelrechten Befund. Die Wassermannsche Reaktion war negativ. Im Dezember 1920 war Pat. wiederum in der

Augenklinik. Die Sehschärfe war links 7/18, rechts 7/12. Die Temperatur stieg anfänglich bis 37,9°, war später regelrecht. Das Ringskotom bestand weiter.

Vor einigen Monaten (*Anfang 1921*) bekam sie *Schmerzen in der Kniegegend* beiderseits, das *Gehen und Stehen* fiel ihr zunehmend *schwer*, dabei bestand *Taubheitsempfindung in den Beinen*. Am 23. III. wurden die Beine ganz steif, so daß sie gar *nicht mehr gehen und stehen* konnte. Der behandelnde Arzt, Dr. B. zu Lütjenburg, wies sie in die Klinik.

*Aufnahmefund: 6. III. 1921.* Pat. machte einen *leicht benommenen Eindruck*, war sehr *schwerfällig* in ihrem Wesen, faßte nur langsam und oft unvollständig oder falsch auf. Über Ort, Zeit und Person war sie hinreichend orientiert. Ihr Schulwissen war gering, einfache Rechenaufgaben löste sie richtig. Doch versagte sie rasch infolge einer deutlich erhöhten Ermüdbarkeit. Sie zeigte gute Erinnerung an die Ereignisse der letzten Stunden, eine genaue Merkfähigkeitsprüfung lieferte indes bei der bestehenden Bewußtseinstrübung kein sicheres Ergebnis. Die Stimmung war etwas gehoben, gleichmäßig. Es bestand kein schwereres Krankheitsgefühl. Über Wahnbildung und Sinnestäuschungen war nichts zu erfahren. Der Sprachschatz war gering. Die *Hauptklagen* waren: *Steifigkeit der Beine und Unfähigkeit zu gehen und zu stehen, Harnverhaltung, Leibschermerz*.

A. Sch. war eine 152 cm lange, 53,5 kg schwere gut genährte, kräftige, dem Alter gemäß aussehende weibliche Kranke. Die Körperwärme war regelrecht (37,2°). Es bestand *Ichthyosis* an Brust, Leib und Oberschenkel. Das Gehen und Stehen war ohne kräftige Unterstützung unmöglich, doch konnte die Kranke aufrecht sitzen. Der Schädel war nicht klopfempfindlich, er maß 55 cm im Umfange, 17,5 cm im Längs- und 15 cm im Querdurchmesser. Der Kopf bewegte sich frei.

Die *Pupillen* waren leicht entrundet, die linke weiter als die rechte, die mittelweit war. Die Licht-, Konvergenz- und konsensuelle Reaktion war beiderseits gleich ausgiebig und rasch. Die *Conjunctivalreflexe* waren *nicht auszulösen*, die *Cornealreflexe* vorhanden, aber der rechte etwas schwach. Die Untersuchung der Augenbewegungen ergab beim Blick nach links deutlichen *wagerechten Rucknystagmus*, beim Blick nach rechts einige langsame Einstellungszuckungen, beim Konvergieren Zurückbleiben des rechten Bulbus, beim Blick nach oben *Vertikumnystagmus*. Die Endstellungen erreichte der Augapfel in allen Blickrichtungen. Die Lidspalten waren gleichweit, der Lidschluß fest. Die *Papillen* boten nach Prof. Oloffs Befund *keine krankhaften Veränderungen*. Der Nervus trigeminus war in Ordnung, die Innervationen durch den Nervus facialis erschienen verlangsamt. Der *Gesichtsausdruck* war im ganzen wenig belebt und mehr *maskenhaft unbewegt*. Das Gaumensegel hob sich gleichmäßig. Der Würgreflex war deutlich vorhanden. Die reine, feuchte, gerade hervorgebrachte, frei bewegliche Zunge zeigte fibrilläres Zucken und wogende Unruhe. Die *Sprache* war deutlich gestört, bei dem Nachsprechen von Beispielen trat Zaudern und *Abgehacktheit* der Silben auf, die Dental- und Gutturallaute waren deutlich verwaschen, die Lippenlaute unbehindert. Die Vokale der zweiten Silben mißlangen sehr häufig, so daß bis auf die erste und letzte Silbe das Wort ganz verstümmelt herauskam. Wiederholung von Silben wurde nicht gefunden. Die Schilddrüse war weich und gut abzutasten, doch nicht erkennbar vergrößert. Die mechanische Muskelregbarkeit war regelrecht, die vasomotorische Erregbarkeit der Haut etwas erhöht. Die Armsehnen- bzw. Peristreflexe waren beiderseits gleich, nur schienen Biceps- und Peristreflexe etwas lebhafter als die Tricepsreflexe zu sein. Die grobe Kraft der Hände maß beiderseits 50 mit dem Dynamometer. Die Schultermuskulatur zeigte keine Störungen. Die Hände wurden etwas ungeschickt bewegt. Bei Zielbewegungen bestand deutlicher Intentionstremor. Beim Baranyischen Zeigerversuch traten *keine Abweichungen* hervor. Die *Bauchdeckenreflexe fehlten* beiderseits. Die *Knie-*

*sehnenreflexe* waren gleichmäßig gesteigert, rechts gleich links, es bestand *Knie-scheibenklonus*. Nicht so stark waren die *Achillessehnenreflexe* gesteigert, ein *Fußklonus* war nicht ganz einwandfrei zu erzeugen. Beim Bestreichen der *Fußsohle* machten alle Zehen eine leichte Dorsalbewegung, dann setzte die Großzehe mit raschem dorsalen Ausschlag ein, dieses Symptom war rechts deutlich, links verhielt sich die Großzehe wie die anderen. *Oppenheim* war links angedeutet, rechts nicht vorhanden. Der *Spannungszustand der Beinmuskeln* war erhöht, derb-elastisch. Es bestand dabei deutliche *Herabsetzung der groben Kraft der Beine*, am wenigsten wohl in den *Mm. peronei*. Atrophien ließen sich an keiner Muskelgruppe feststellen. Die *Hautempfindung* zeigte eine für alle Reizarten gleichmäßige *geringe Herab-setzung vom achten Dorsalsegment abwärts*, wobei vom achten bis zwölften spitz und stumpf und Wärmeunterschiede deutlich schlechter unterschieden wurden, bei geringerer Störung der Empfindung von Pinselstrichen. Die Lageempfindung war in den Zehengelenken ungenau. Die Nervenstämme waren nicht druckschmerhaft. Beim Rombergschen Versuch fiel Pat. nach hinten, links mehr als rechts. Sie ging steifbeinig mit kleinen Schritten und nach innen rotierten Schenkeln, die *Füße hielten* dabei mit der ganzen Sohle am Boden. Die Untersuchung von Herz und Lungen ergab keine krankhaften Veränderungen. Nur war der Puls etwas klein und beschleunigt, er erreichte bei der Prüfung 120 Schläge in der Minute, was aber vielleicht auf die Angst der Kranken während der Untersuchung zurückzuführen war. Die Lymphdrüsen waren nicht geschwollen. Die Bauchorgane waren ohne Besonderheiten. Es bestand *Harnverhaltung*. Im Urin war weder Eiweiß noch Zucker. Im übelriechenden Scheidenausfluß fanden sich keine Gonokokken. Die *Wassermann-Reaktion* fiel im Blutserum negativ aus.

Am 8. IV. traten *Leibscherzen* und *Erbrechen* auf, das Colon ascendens, transversum und descendens waren zu griffelartig harten Strängen zusammengekrampft und der Leib sehr druckempfindlich. Die Nahrungsaufnahme lag darnieder. Die *Darmspasmen* traten *anfallsweise* auf, lösten sich von selbst wieder. In der schmerzfreien Zeit war die Stimmung heiter, zufrieden. Das Bewußtsein war stets leicht getrübt.

Am 15. IV. zeigte sich *zwangsauffektartiges Lachen und Weinen*. Besonders auffallend war das Übergleiten aus dem Sprechen in Zwangslachen. Dabei erstarrte das Gesicht in einem krampfhalten Lachen, das erst ganz langsam sich löste.

Am 15. IV. klagte Pat. über *Kopfschmerzen*. V, I war beiderseits druckempfindlich. Der Zustand blieb in den nächsten Tagen unverändert. Die *Stimmung* war durchgehends *stumpf* und *euphorisch*; die Benommenheit mäßig.

Am 23. IV. trat ein *schwerer*, links besonders deutlicher halbstündiger *Darmkrampf* auf. Im Stuhle fand sich ein Spulwurm, die Kranke ließ Stuhl und Urin unter sich. Die Beine wurden ganz spastisch-paralytisch. Die Benommenheit nahm zu, das Zwangslachen trat spontan auf. Die Blutuntersuchung ergab: 74% Hämoglobin (Sahli), 5,88 Millionen rote, 9200 weiße Blutkörperchen, davon 77% Leukocyten, 15% Lymphocyten, 7% Übergangsformen, 2% eosinophile Leukocyten. Der Puls verschlechterte sich sehr, wurde weicher und beschleunigter (über 100), aber blieb regelmäßig. Die Benommenheit nahm zu, die Kranke war kaum zu erwecken.

Am 25. IV. wurde die *Lumbalpunktion* in Seitenlage ausgeführt. Es entleerten sich 12 ccm eines *klaren* wasserhellen Liquors unter 210—220 mm Wasserdruk. *Nonne-Apelz* und *Pandy* waren positiv,  $47/3$  *Lymphocyten* wurden im Kubikmillimeter gezählt. Nach der Punktion kollabierte die Kranke, erholte sich aber rasch. Mit dem Liquor wurde ein Kaninchen intracerebral geimpft.

Am 29. IV. traten *Schmerzen im Nacken* und den *Armen* auf. Die *Arme* konnten nicht gehoben werden, waren *schlaff*. Die *Armreflexe* zeigten keine Steigerung,

der Handdruck war sehr schwach. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends. Die *Benommenheit vertiefe sich*, so daß es unmöglich war, noch mit der Kranken in Beziehung zu treten. Die Darmspasmen schwanden nach Atropin-zäpfchen.

Am 1. V. trat nachmittags eine *Atemlähmung* ein, der Puls wurde sehr klein. Es bestand Cyanose, die Bulbi waren nach außen verdreht, die *Pupillen* waren *erweitert, links mehr als rechts*. Digalen und Strychnin besserten den Zustand nur wenig. Im Munde sammelte sich viel Schleim, Schlucken schien unmöglich zu sein.

Am 2. V. war die *Atmung* gleichmäßiger, aber *noch recht oberflächlich und beschleunigt*. Die Cyanose nahm zu. Im Blutbild zeigte sich eine Zunahme der *Leukocyten* auf 14800, der Erythrocyten auf 6,05 Millionen, die prozentuale Beteiligung der verschiedenen weißen Blutzellen war: 75% neutrophile Leukocyten, 14% Lymphocyten, 7% Übergangszellen, 3% eosinophile und 1% Mastzellen. Im *Katheterharn* wurde eine *Spur Eiweiß, Urobilin* und *Urobilinogen*, sowie *Indican* nachgewiesen. Der Leib war tympanitisch aufgetrieben. Die Kranke war tief benommen.

Am 3. V. 1 Uhr 25 Min. a. m. erfolgte der *Tod im Koma*.

#### Zusammenfassung:

Ein 15½jähriges Mädchen, das in der Kindheit an Masern und Windpocken gelitten hatte, erkrankte an einer linksseitigen Neuritis optica retrobulbaris mit restierendem Ringskotom und Nystagmus, bleibt dann  $\frac{3}{4}$  Jahr lang im wesentlichen gesund, nur der *Nystagmus*, eine *skandierende Sprache* mit Silbenstolpern und eine *Schwäche der Bauchdeckenreflexe* weisen auf einen organischen Prozeß hin. Ein Jahr nach den ersten Erscheinungen tritt eine *langsam zunehmende spastische Parese beider Beine* auf, dann (nach einem weiteren Vierteljahr) *sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen, Darmspasmen, Harnretention*. Die *Bauchdeckenreflexe fehlen*, die spastische *Lähmung der Beine* wird *komplett*, neue Herderscheinungen kommen dazu. Das Bewußtsein erfährt eine zunehmende Trübung, der Liquor zeigt geringe Pleocytose und vermehrten Eiweißgehalt, die Wassermannsche Reaktion war negativ. Danach werden plötzlich auch die Arme gelähmt, die Atmung versagt und nach einer Gesamtdauer des Leidens von 1¼ Jahren, mit kaum fünfwochigem abschließenden Krankenlager tritt der Tod ein. Die klinische Diagnose lautete auf: „*Akute multiple Sklerose*“ (*Marburg*).

Die 10 Uhr post mortem vorgenommene Autopsie ergab folgendes: Das Schädeldach war im ganzen dünn, seine Schichtung wohl erhalten. Die Dura mater war sehr zart, an ihrer Innenfläche, besonders deutlich aber am Tentorium cerebelli und dem Duralbezug der Felsenbeine fanden sich zahlreiche kleine Blutungen. Die Pia mater war durchsichtig, ihre Gefäße blutreich. Die freie Flüssigkeit im Subduralraum war nicht auffällig vermehrt. Die äußere Form des Gehirns und das Verhältnis von Furchen und Windungen war regelrecht. Das Hirngewicht betrug 1200g. Auf Querschnitten sanken die nicht erweiterten Ventrikel zusammen, die Hirnmasse war weich, besonders schrumpfte

das Mark rasch ein. Die Rinde sah blaßgrau, bräunlich aus. Im Mark der rechten zweiten Stirnwindung war ein kaum erbsengroßer rötlich-grauer Fleck zu erkennen. Sonst wurden keine Herde gefunden. Des öfteren traten einzelne Markgefäße deutlicher hervor. Blutungen fehlten. Nur das Grau um den Calamus scriptorius erschien bläulich verfärbt und etwas härter als das übrige Höhlengrau. Das ganze Rückenmark war außerordentlich blaß und weich. Totenstarre bestand nicht. Auf die Körpersektion mußte aus äußeren Gründen verzichtet werden, ebendeshalb unterblieb die Herausnahme der Augen.

Die makroskopisch-anatomische Wahrscheinlichkeitsdiagnose lautete auf *Encephalomyelitis*.

Die mikroskopische Untersuchung wurde nach der *Nissl-Alzheimer*-schen Methodik durchgeführt, außerdem wurde die *Cajalsche Goldsublimatimprägnierung* zur Darstellung der Glia und die *Jahnsche Spirochätenfärbung* angewandt. Erwähnt sei, daß die *Spielmeyersche Markscheidenfärbung* im Gefrierschnitt sich bei der Darstellung des Markzerfalls der *Weigert-Eisenlackfärbung* und ihren Modifikationen überlegen zeigte.

Man sieht nun im *Nissl*-Bilde zunächst überall, vorzugsweise im Markweiß des Gehirns und Rückenmarks, *rundliche, ovale und langgestreckte Herde*, in denen eine Auflockerung des Gewebes mit Einlagerung zahlreicher Zellen, insbesondere Gitterzellen besteht. Ein oder mehrere größere Gefäße zeigen dicke Manschetten von *Lymph- und Plasmazellen*, während kleinere Gefäße von meist einreihig angeordneten Plasmazellen umgeben sind. Die *Endothelzellen* sind z. T. stark geschwellt, ihr Plasma erscheint im Nisslbilde metachromatisch, feinschaumig, hier und da vakuolisiert. Das Fettpräparat zeigt vereinzelte Fetttröpfchen darin. Die Kerne sind in solchen Elementen stark vergrößert und z. T. hell und blaß, z. T. aber chromatinreich. Auch treten in den fixen *Adventitialzellen* progressive Veränderungen auf. Gefäßsproßbildung und -vermehrung habe ich nicht beobachtet. In manchen Herden, vorwiegend in denen der Brücke und des verlängerten Markes dagegen findet man schwere regressive Veränderungen der Gefäßwand, die in Pyknose und Karyorexis bestehen. Die pro- und regressiven Veränderungen treten in manchen Gefäßen nebeneinander auf. Indes habe ich nicht gesehen, daß diese Gefäßwandveränderungen zu Blutaustritten oder auch nur zu stärkerer Flüssigkeitsexsudation führten. Die Infiltrationszellen finden sich stets in den mesodermalen Strukturen der Gefäßwände, den adventitiellen Lymphspalten, und überschreiten nicht die gliöse Grenzmembran. Außerdem enthalten manche Gefäße Körnchenzellen, die ebenfalls in der Adventitia liegen. Zahlreicher noch als in den Endothelzellen sind Fetttröpfchen in den fixen Adventitialzellen zu finden. Die weichen Hirnhäute zeigen keine entzündlichen Veränderungen. Vielleicht besteht eine leichte Zelleinlagerung (Makrofagen) und eine durch Fibroblastenwucherung bedingte Dickenzunahme im ganzen. Die Gefäße sind außerordentlich blutreich, hier und da kommt es zu Blutaustritten. In den weichen Häuten des Rückenmarks aber sieht man — anscheinend entsprechend den Herden im Nervengewebe — stärkere Lymph- und Plasmazellinfiltration der Gefäßwände und der Gewebsspalten. Die Zellmantel um die Gefäße lassen sich oft ununterbrochen bis in einen Markherd verfolgen.

Im Hirngewebe sind kleine Blutungen in der Nähe der Ventrikel und auch in wenigen Herden zu sehen, doch haben sie keine Sonderbeziehungen zu den Herden. Überhaupt fehlt jegliche nachweisbare Gewebsreaktion von seiten der Umgebung solcher Extravasate, so daß man den Eindruck hat, als handle es sich um subletale Blutaustritte, wie sie für den Erstickungstod fast pathognomisch sind. Ein Austreten von mesodermalen Infiltratzellen ins ektodermale Gewebe läßt sich nicht nachweisen. Auch das Eindringen von mesenchymalen Silberfibrillen ins Hirngewebe habe ich nirgends gesehen, nicht einmal in der Gefäßwand selbst sind sie nennenswert verbreitert oder vermehrt. Die *Herde* setzen sich ziemlich scharf gegen das gesunde Gewebe ab, wenn auch genaueres Nachsehen ein *nicht ganz unvermitteltes Übergehen in das gesunde* Gewebe erkennen läßt. Sie sind stets um diese stark infiltrierten Gefäße geordnet und nicht eigentlich abhängig von der ektodermalen Gewebsstruktur, sondern von dem Gefäßverlauf. Besonders tritt dieses Verhalten in den oft keilförmigen Herden der Brücke, des verlängerten Marks und im Rückenmark zutage. Dem im *Nissl*-Bilde erhobenen Befunde entsprechen die *Weigert*- und *Spielmeyer* Präparate. Man sieht in ihnen gleichgroße und gleichgestaltete fleckförmige Aufhellungen oder vollständige Entmarkungsherde (Abb. 7—9). In den Aufhellungen findet sich ein aufgelockertes Gewebe mit gequollenen, geschlängelten, einige Myelinklümpchen führenden, an Zahl stark vermindernden Markscheiden. Der Übergang ins gesunde Gewebe ist ein verhältnismäßig plötzlicher, wenn auch am Rande noch veränderte, zugrunde gehende Markscheiden zwischen gesunden liegen. Die Größe der Herde wechselt. Im Großhirn, wo sie — ganz wie die klassischen Herde der Sclerosis multiplex — das Subcorticale bevorzugen, häufig auch bis in die fünfte Rinden schicht hineinragen, sind sie kaum je über bohnengroß, in der Brücke und Medulla oblongata können sie entsprechend dem Gefäßbereiche größere Keile bilden, während sie im Rückenmark liegen und da nur die Randfaserzüge innehaben. Im Kleinhirn liegen sie oft langgestreckt direkt unter der Körnerschicht.

Auf *Herxheimer*-Präparaten sind sie als stark rot gefärbte Flecke in den oben beschriebenen Formen erkennbar.

Am meisten also fällt die herdförmige Verteilung der krankhaften Veränderungen und die vorwiegende *Schädigung der Markscheiden* bzw. die Gliavermehrung auf. Die Eisenlackmethoden (*Weigert*, *Spielmeyer*) zeigen die *Markfasern* in den Herden bis zum fast völligen Schwunde. Bandartige Verbreiterungen des Myelinmantels, rosenkranzartige Aufreibungen oft mächtigster Art, fadenartige Verschmälerungen, Zerfall zu Klumpen, Brocken und Körnchen und Ausstreuung solcher Brocken ins ektodermale Zwischengewebe oder Aufnahme solcher Marktrümmer in Gliazellen (Körnchen- und hier und da auch *Nissls* gemästete Zellen), Schlägelung und schließlich völlige Entmarkung kommen vor. Der Untergang des Myelins ist am stärksten in der Umgebung der großen, meist die Herdmitte einnehmenden, infiltrierten Gefäße. Nach dem Herdrande zu nehmen die noch sichtbaren Markfasern allmählich zu, aber dann treten verhältnismäßig übergangslos gesunde Fasern auf, zwischen denen noch mehr oder weniger große ektodermale interstitielle Elemente liegen. Oft sieht man intakte Markscheiden vereinzelt oder in Bündeln am Herdrande stumpfartig enden. Diese Randzone ist allerdings sehr schmal und bald ist das Bild normal. Öfter beobachtete ich besonders im Kleinhirn eine örtliche Häufung von Herden, nicht selten auch eine starke Annäherung der Grenzen oder ein Zusammenfließen, aber stets war die ursprüngliche Zwei- oder Vielheit auch bei konfluierenden Herden noch festzustellen. Für das Alter der Herde spricht die Stärke des Markscheidenausfalls, so daß man von Markschatzenherden (*Schlesinger*) bis zu völligen Entmarkungsbezirken gelangt. Ein Weiterschreiten der Myelin degeneration entsprechend den ektodermalen

Strukturen fand ich nicht, vielmehr gewann ich den Eindruck eines bald mehr bald minder ausgedehnten, mehr konzentrisch — nicht ganz wörtlich zu verstehen — um ein Gefäß angeordneten, lokalisierten Prozesses. Neben diesen echten Herden kommen nun kleine, mit bloßem Auge kaum wahrnehmbare Lichtungsbezirke vor, die in der weiteren Umgebung größerer Herde um kleine, anscheinend nicht oder kaum infiltrierte Gefäße angeordnet sind. In diesen Lichtungsbezirken zeigen einige Markscheiden deutliche ballonartige Aufreibungen, Markbröckchen und Abnahme bzw. Verlust des Myelins. In den Borstschen Lichtungsbezirken glaube ich mit *Wohlwill* nicht einwandfrei pathologische bzw. für den Prozeß typische Erscheinungen zu sehen. In ihnen sieht man lediglich eine Lockerung des Faserfilzes ohne eigentliche Markscheidenveränderungen.

Im Bielschowsky-Präparat sind die *Achsenzylinder* innerhalb der Herde besonders schön dargestellt, sie sind durch die stark vermehrten Elemente des Zwischen Gewebes weit auseinander gedrängt, vielfach geschlängelt und an Zahl — wenigstens in den von mir untersuchten frischen Herden — nicht sicher feststellbar vermindert. Viele von ihnen, besonders die in den körnchenzellreichen Gebieten liegenden, erscheinen bandartig, kugelig oder spindelig verbreitert, hie und da werden ihre äußeren Fibrillen auseinander gedrängt, so daß sie eine Art Öse oder Ring bilden, andere wieder bilden kleine, perl schnurartige, kontinuierliche Reihen stark versilberter Klümpchen, einige machen in ihrer kurzweligen Schlägelung den Eindruck, als seien sie geschrumpft. Manche Axone, besonders die breiteren, nehmen die Imprägnation nur schwach an, während ganz zarte Fasern meist tief schwarz erscheinen. Sichere Anzeichen für Neubildung von Fibrillen habe ich nicht gefunden.

Alle *Ganglienzellen*, ob sie nun im Bereiche der Herde liegen oder nicht — ausgenommen sind lediglich die größtenteils wenig veränderten großen Elemente des Rückenmarkes und einiger Stammkerne — sind übereinstimmend erkrankt. Zunächst sieht man einen pudrigen Zerfall der *Nissl*-Substanz und Sichtbarwerden der Zellfortsätze. Das Kernchromatin wird deutlicher, die Kernmembran gut sichtbar. Die Kerne und der Zelleib sind vergrößert. Weiterhin blassen die Zellkerne ab, ihre Wand verliert anscheinend ihre Färbarkeit völlig, das Chromatin netz ist etwas unscharf, metachromatisch. In den Kernkörperchen findet man Vakuolisierung. Die Kerne liegen zentral, sind anfangs gebläht, scheinen aber später zu schrumpfen, wobei es zu Kernschattenbildungen kommt, oder aber — dieses ist besonders in den auf das Grau sich ausdehnenden Herden der Medulla oblongata der Fall — dunkle basisch stark gefärbte Klumpen liegen in einem diffus dunkleren Karyoplasma. Die Zelleiber sind anscheinend aufgetrieben, ihr Plasma ist feinpuderig metachromatisch bestäubt. Die *Nissl*-Schollen sind nicht mehr vorhanden. Die Fortsätze sind — das fällt vor allem bei den *Purkinjeschen* Zellen auf — weiter als gewöhnlich sichtbar. Im allgemeinen sind die Außenfibrillen vorhanden, dagegen die Innenfibrillen nicht so gut dargestellt. Eine sichere Verdrängung der Fibrillen an den Rand habe ich nicht beobachtet. Die Trabanzzellen sind vermehrt, zeigen jedenfalls deutliche progressive Veränderungen.

Der schon bei flüchtiger Betrachtung deutliche *Kernreichtum der Herde* ist ein Zeichen für die starke Beteiligung der gliosen Elemente an dem Prozeß, denn der *Glia* gehören diese Kerne und Zellen an. Zunächst ist das Reticulum besser sichtbar, seine Balken sind breiter und mit Toluidinblau rötlich angefärbt, die Maschen sind erweitert. Besonders schön tritt dies an Rindenherden hervor. In ihm liegen die *gewöhnlichen*, sogenannten *freien Gliakerne* in außerordentlicher Menge und Vielgestaltigkeit. Meist ist um sie herum eine schmale, meist runde Plasmazone sichtbar, die im *Nissl*-Präparat aus feinsten metachromatischen Körnchen gebildet zu sein scheint und feinschaumige Struktur erkennen läßt. Die Kerne

sind großenteils sehr chromatisch, ihr Plasma dunkler als gewöhnlich, ihre Membran deutlich, ihr Chromatin stark gefärbt, ziemlich grobkörnig. Es kommen aber auch blasse Kerne mit einem metachromatischen Kugelchen vor. Schließlich sind pyknotische, tiefblaue Kerne nicht selten. Vor allem aber sieht man *karyorektische Veränderungen*, die schließlich dazu führen, daß blaue Chromatinkugeln von verschiedener Größe in das Plasma ausgesprengt zu sein scheinen, während der Kern selbst nur noch als ein schattenhaftes, leeres Bläschen inmitten dieser Kugeln liegt oder ganz geschwunden ist. Oft sieht man diese Kerne in rasenartigen Häufchen symplasmatisch geordnet, häufig auch trabantzellenartig an gemästeten Gliazellen (*Nissl*) oder an Monstrezellen liegen. In zelläreren Bezirken — in der Nähe mancher größerer Gefäße bzw. in der Mitte mancher Herde sind sie fast die einzigen zelligen Elemente.

Der Formenreichtum dieser Zellen ist mit den beschriebenen Elementen nicht erschöpft. Man findet wurst- und stäbchenförmige Kerne, deren langgezogener Zelleib von Fetttröpfchen erfüllt ist. Auch echte gliogene Stäbchenzellen (*A. Westphal*) treten da, wo Axone zugrunde gehen, auf.

Im Reticulum finden sich außerdem die mit zahlreichen Fortsätzen versehenen von *Nissl* so genannten „gemästeten Gliazellen“, die man als Faserbildner anspricht, und die auf Gliafaserpräparaten (*Rancke, Weigert, Heidenhain*) deutliche Faserbildung zeigen. Sie sind in den Rindenanteilen der Herde selten, spielen aber eine besondere Rolle in der Umgebung von Markgefäß en und am Rande der oben erwähnten zellarmen Zone um größere stark infiltrierte Gefäße. Ihr gelappter, bald blasig-leerer, bald chromatinreicher Kern, der ein, zwei und mehr nicht immer gleichgroße nucleolenähnliche, mit Toluidinblau meist nicht rein blau gefärbte Körperchen enthält, ist fast nie zentral gelagert, vielmehr mit Vorliebe randständig.

Doch finden sich in manchen, im *Nissl*-Bilde im ganzen stärker gefärbten *Monstrezellen*, deren Fortsätze kürzer und an ihren Enden abgerundet sind, so daß die Zelle die Spinnenform verloren und eine mehr amöboide Gestalt angenommen hat, sehr große in der Mitte liegende Kerne. Diese besitzen ein diffus metachromatisch imbibiertes Plasma und eine oft dicke Membran, zeigen keine Lappung. Ihr Kernkörperchen ist häufig tiefblau und liegt dann in der Mitte oder ist blaß, verhältnismäßig klein und an den Rand gedrängt, während das Kerninnere erfüllt ist von mittelfeinen Chromatinkörperchen, die voneinander gesondert oder durch ein gut sichtbares Chromatinnetz miteinander verbunden sind. Außerdem sieht man mächtige, diese Zellform an Größe fast erreichende Gliakerne mit einem verhältnismäßig schmalen abgerundeten Zelleib, die bald von feinem rötlichen Chromatin erfüllt sind, bald mehrere größere mehr bläuliche Chromatinkugeln enthalten. Ihre Membran ist je nach dem Reichtum des Karyoplasmas an färbbarer Substanz dicker oder dünner dargestellt. Ein Zelleib ist um sie nicht zu erkennen.

Außer diesen einkernigen Gebilden finden sich bis zu vier- und *mehrkernige große Gliaelemente*, deren Kerne ebensolche Bilder liefern, wie die großen Lappenkerne der „gemästeten Zellen“. Mitosen sind in den letztgenannten Gebilden hier und da anzutreffen, indes vor allem scheinen Abschnürungen und Sprossungen bei der Bildung von Tochterkernen eine große Rolle zu spielen. Aber auch karyorektische Erscheinungen kommen vor.

In die Maschen eingebettet sind die *Gitterzellen* (Abb. 5 $k\alpha$ ), die in durch Alkohol usw. entfetteten Präparaten bald feinere, bald gröbere Vakuolisierung zeigen. Einige von ihnen sind zu einer einzigen großen Blase geworden, der an einer Seite der pyknotische, oft unregelmäßig geschrumpfte, dunkle Kern aufsitzt. Vielfach aber sind die Kerne verhältnismäßig gut erhalten und liegen nicht so randständig,

wie man es von der klassischen Gitterzelle gewohnt ist. In Fettpräparaten findet man die Vakuolen mit Fetttröpfchen oder -kugeln angefüllt. Nicht wenige — eben die just erwähnten Zellblasen — enthalten eine große einheitliche Fettkugel. In manchen Herden aber, die ich später besprechen werde, haben die Körner der Körnchenzellen sich nach der Markscheidenfärbung gefärbt, ebenso enthalten einige von ihnen im *Alzheimer-Mann*-Präparat rötliche Kückelchen und Brocken, die wohl als Markscheidentrümmer anzusprechen sind. Die Verteilung der Körnchenzellen ist nicht in allen Herden gleichartig. Während sie manche Herde ganz erfüllen, scheint es in anderen, als seien sie in der Herdmitte am spärlichsten, am

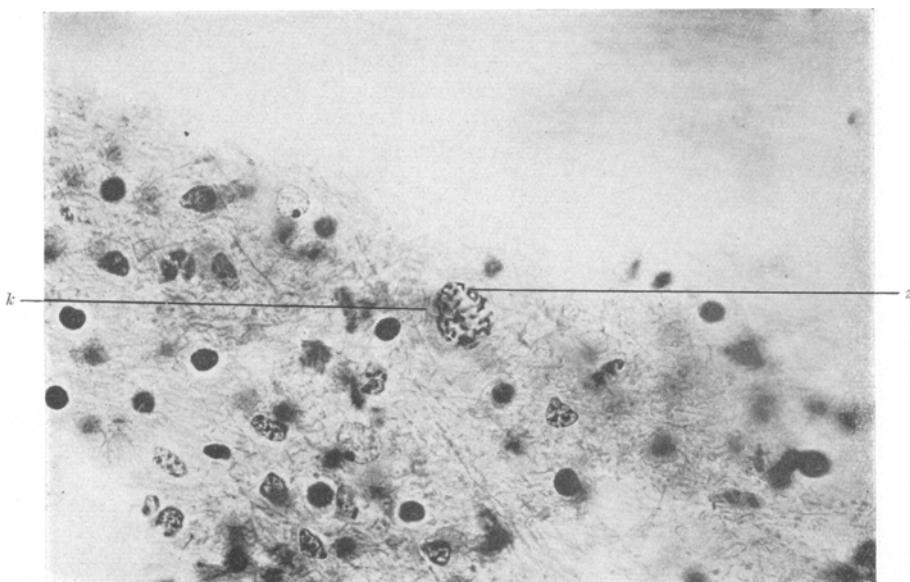


Abb. 1. Riesenzellen, Spirem.

Zeißproj. Ok. 2, hom. Immers. 3, Balgauzug 35 cm.

*z* = abgerundeter Zelleib;

*k* = Kern voller Chromatinfäden, die z. T. im Zusammenhange, z. T. vereinzelt sind. — Heidenhain-Färbung.

Rande am zahlreichsten. Besonders fällt ihr fast völliges Fehlen in der oben schon beschriebenen zellarmen Zone um die großen stark adventitiell infiltrierten Gefäße auf.

Zu den hier aufgezählten zelligen Gebilden der Herde gesellen sich nun noch *riesige runde Elemente*, die erheblich selbst die großen Faserbildner an Masse übertreffen, ihr Zelleib ist fast homogen zu nennen. An Stelle des Kerns, dessen Form übrigens durch zentrale Aufhellung des Zelleibes noch zu ahnen, ja manchmal durch eine ganz zarte lichtbrechende Linie — Rest der Kernwand (?) — zu erkennen ist, liegt ein Haufen von Chromatinfäden, Schlingen, Klümpchen (Abb. 1). In anderen derartigen Gebilden liegen solche Chromatinkügelchen diplopokkenartig zusammengelagert oder (Abb. 2 u. 3 *r* z) sind biskuitähnlich gestaltet. Ein Zentralkörperchen ist sehr häufig im Zelleib zu finden; auch zwei, die wie

bei der Karyokinese gelagert sind, habe ich beobachtet. Diese wie Riesenmitosen (*Ströbe*) aussehenden, mit Karyorexis nicht zu verwechselnden Kernveränderungen habe ich nun nicht in der gewöhnlichen Weise sich weiter entwickeln sehen, dagegen fand ich den beschriebenen an Gestalt gleiche Elemente, in denen die Chromatinklümpechen nicht immer die ganze Kugel ausfüllen, sondern etwas auseinrandrücken, so daß eine Hohlkugel besteht (siehe Abb. 3rz<sub>1</sub>). Des weiteren sah ich, daß die gleichen riesigen Zellen an derselben Stelle, wo bei anderen diese mitosennählichen Bilder zu finden sind, vier bis zehn kleine Bläschen enthalten

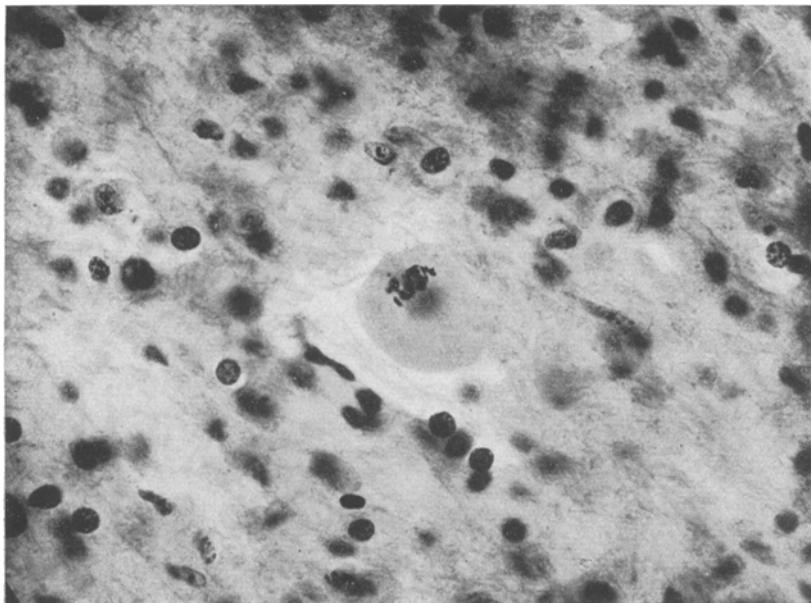


Abb. 2. Riesenzelle, Mitose, der Schatten in der Zellmitte röhrt von einem Trabantzellenkern her.

Proj. Ok. 2, homog. Immers. 3, Balgauszug 35 cm. —  
Heidenhain-Färbung.

(Abb. 3rz<sub>2</sub>). Diese Bläschen sind meist rundlich und gut gefärbt, chromatinreich und haben eine gut sichtbare, oft recht derbe Membran. Ihre Form ist nicht ganz gleichmäßig rund. Zwischen diesen Bläschen liegen manchmal einige (bis zu vier) baso- und auch acidophile Klümpechen, die größer sind als die oben beschriebenen Chromatinteile (Abb. 4rz<sub>3</sub>). Die Zellen, die diese kernartigen Gebilde enthalten, scheinen nun etwas zu schrumpfen. Der bisher runde, pralle Zelleib wird eckiger, die Bläschen liegen nicht mehr perizentral, sondern verteilen sich im Zelleib, in dem sie sich vorzugsweise randwärts kranzartig anordnen, und schließlich erblickt man zellige Elemente, die den gemästeten Gliazellen an Größe gleichen, aber die Zeichen regressiver Veränderung bieten: vieleckige, kleine Fortsätze bildende blasses, feinkörnige, anscheinend hie und da vakuolierte Elemente mit sechs und mehr kleinen in der Mehrzahl randständigen Kernbläschen, wie die Abb. 4rz<sub>4</sub> zeigen. Man sieht sie vorzugsweise in subcorticalen Herden der Großhirnhemisphäre.

ren, weniger zahlreich in denen der Basis, des Kleinhirns und des Hirnstamms. Besonders deutlich treten sie in Präparaten mit Kernfärbungen hervor. Die Sphärenbildung und die übrigen Erscheinungen der echten Mitose waren nicht sicher erkennbar (vgl. unten). Doch färbten sich die chromatischen Massen stets wie das Kernchromatin bzw. wie Chromosomen, und die Kernbläschen und blassen Kerne glichen ganz den in anderen Elementen durch Sprossung entstehenden Tochterkernen. In *Alzheimer-Mann*-Präparaten, in denen das Chromatin der übrigen Kerne rot gefärbt war, ließen größere freie Chromatinkügelchen sich hier

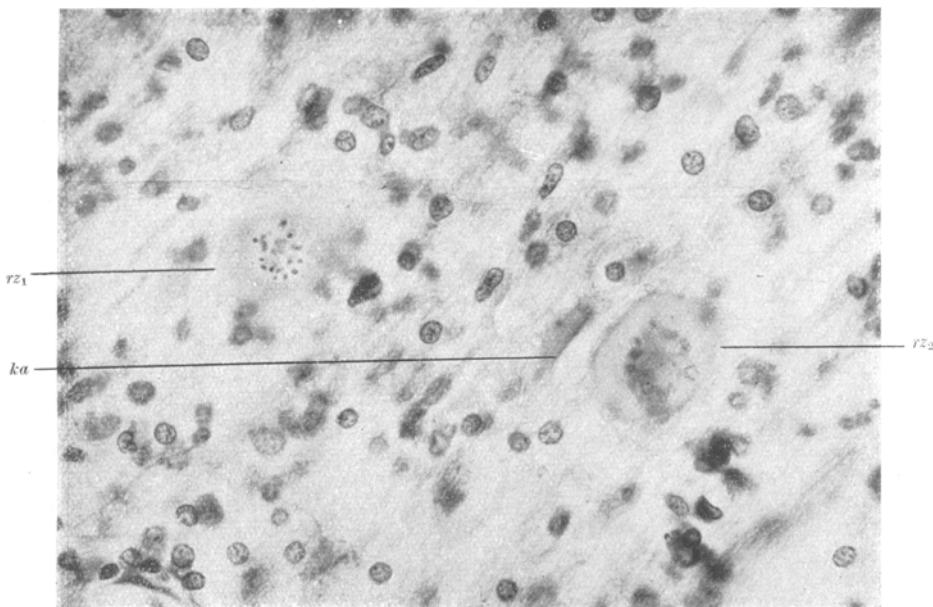


Abb. 3. Mitose und Kernbildung in Riesenzelle, Herd im Windungsmaß.  
Zeiß-Proj. Ok. 2, hom. Immers., Balgauzug 35 cm.

$rz_1$  = Riesenzelle mit Chromosomen, d. z. T. diplokokkenartig sind;

$rz_2$  = Riesenzelle mit kleinen Tochterkernen;

$ka$  = Capillarwandendothel.

Unna-Pappenheim-Färbung.

und da als helle rote Gebilde darstellen. Die vielkernigen Zellen entsprechen fast genau den von *Anton* und *Wohlwill* (Tafel III, Abb. 5a und 6e) dargestellten Gliaelementen, während die unter 6a und b gegebenen Bilder mehr den karyorektischen Bildern entsprechen. Fasern bilden sie nicht.

*Fett oder andere Abbaustoffe habe ich in diesen „Riesenzellen“ nicht nachweisen können.* Im Scharlachrotpräparat nach *Herxheimer* nehmen sie lediglich die *Ehrlich-Hämatoxylin*-Nachfärbung an, wodurch sie übrigens sehr schön dargestellt werden. Auch späterhin verfetten sie anscheinend nicht.

Sie liegen überall im Herde, scheinen während des Teilungsvorganges aus dem Reticulum gelöst zu sein, doch späterhin durch ihre Fortsätze wieder mehr oder weniger deutlich mit ihm zusammenzuhängen.

Im Cajalschen Goldsublimatpräparat (Abb. 5) geben sie nicht die Reaktion der schwarz imprägnierten plasmatischen Glia, sondern färben sich mehr oder weniger rot und gleichen im Ton den faserreichen Elementen, die in ihrer Umgebung liegen. Auch sind sie wie diese feinschwarzpudrig bestäubt. Indes ist ihre Mitte von einem dichten Körnchenhaufen erfüllt, der deutlich, aber nicht erheblich die randständigen 4 bis 8 Tochterkerne an Größe übertrifft. Von ihm aus zieht durch einen fast zwei Drittel des Zelldurchmessers einnehmenden helleren Bezirk eine konzentrische sphärenartige Strahlung an den Kranz der übrigens nach dieser Methode nicht besonders gut dargestellten Kerne. In Elementen, die

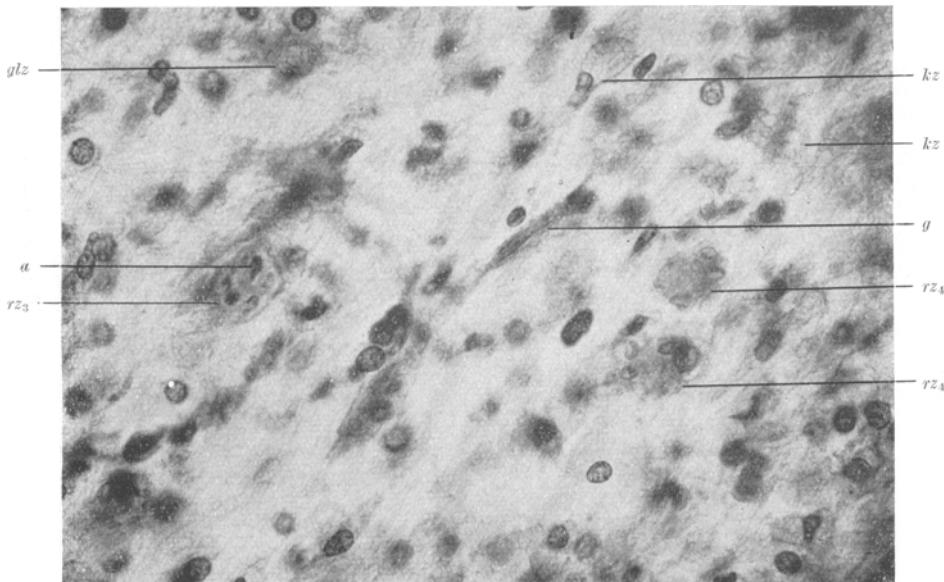


Abb. 4. Riesenzellen, aus einem Herd im Windungsmark, links jüngere, rechts ältere Riesenzellen.

Zeiß-Proj. Ok. 2, hom. Immers. 3, Balgauszug 35 cm.

$r z_3$  = Riesenzelle mit Tochterkernen und Schrumpfung des Zelleibes;

$a$  = acidophiles Körperchen;

$r z_4$  = regressive(?) Riesenzellen;

$g l z$  = gemästete Gliazelle;

$k z$  = Körnchenzelle;

$g$  = Gefäß.

Unna-Pappenheim-Färbung.

schon wieder die Rundform verloren haben, Plamafortsätze in das umgebende Gewebe entsenden, und in denen die Kerne nicht nur randständig sind, habe ich diese zentrale Imprägnierung nicht gefunden, wohl aber eine diffuse, wenn auch nicht so ausgesprochene Aufhellung des Endoplasmas. Mitosen sind mir in Cajal-Gliapräparaten nicht vor Augen gekommen.

Diese Riesengebilde liegen, wie auch an den anderen Präparaten festzustellen

ist, in denjenigen Herdteilen, wo faserbildende große Gliaelemente das Bild beherrschen, haben also anscheinend zu diesen genetische Beziehungen.

Betrachtet man sie im Zusammenhang, so drängt sich die Vermutung auf, daß die verschiedenen von ihnen gebotenen Bilder verschiedenen Zuständen der gleichen Zellform entsprechen. Zunächst fragt es sich, welchen Gewebsarten sie entstammen, ob sie mesoder-

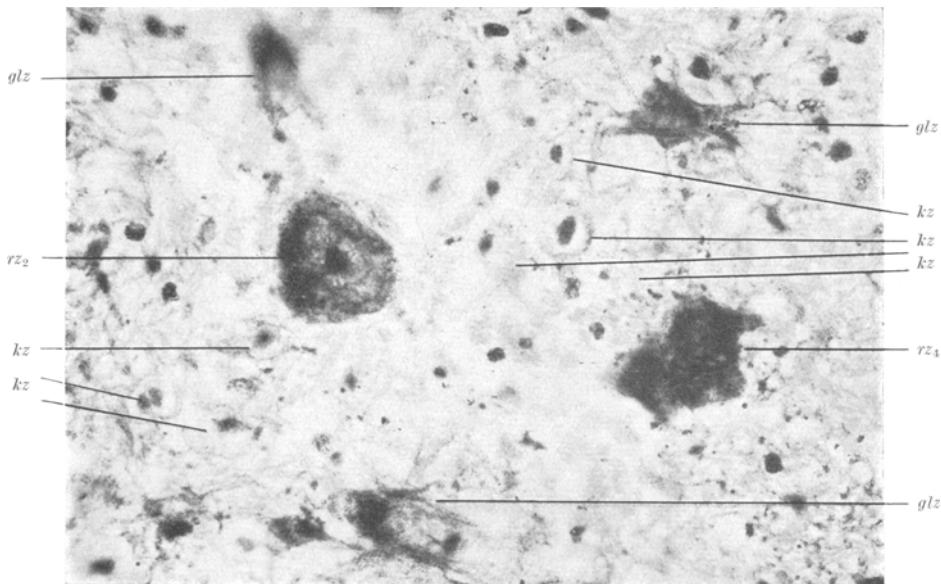


Abb. 5. Riesenzellen aus einem Herd im Windungsmark. Cajal-Färbung.  
Proj. Ok. 2, hom. Immers. 3, Balgauszug 35 cm.

- $rz_2$  = Riesenzelle mit größeren Kernen und zentralem Körnerhäufchen, um das eine hellere Sphäre liegt;
- $rz_4$  = Riesenzelle mit zahlreichen stark chrysophilen Kernen, die bereits wieder durch Fortsätze mit dem Reticulum in Verbindung tritt;
- $glz$  = Faserbildner;
- $kz$  = Körnchenzellen. —

maler oder ektodermaler Herkunft sind, und welcher Zellart sie angehören. Sie liegen häufig — besonders die anscheinend kernlosen, nur zentral ein Chromatinhäufchen besitzenden — in der Nähe von Gefäßen, aber niemals im Verbande der Gefäßwandzellen, bzw. in adventitiellen Räumen, vielmehr stets durch die gliöse Grenzmembran von ihnen getrennt. Des weiteren lassen sie sich mit einer nach den bisherigen Erfahrungen jedenfalls spezifischen Gliafärbung, der *Cajal*-schen Goldsublimatimprägnierung an Bromformolschnitten, ebenso färben, wie die großen faserbildenden Spinnenzellen. Und schließlich

sehen wir in den letzterwähnten Zellen hie und da Kernbilder, die einen gewissen Übergang zu vermitteln scheinen. Der Kern ist dabei vergrößert und hell, später chromatinreich (vgl. S. 493). Er liegt grund-sätzlich zentral, im Gegensatz zu dem der gemästeten oder monströsen Gliazellen. Die Kernwand kann dabei ebenfalls dunkel gefärbt sein.

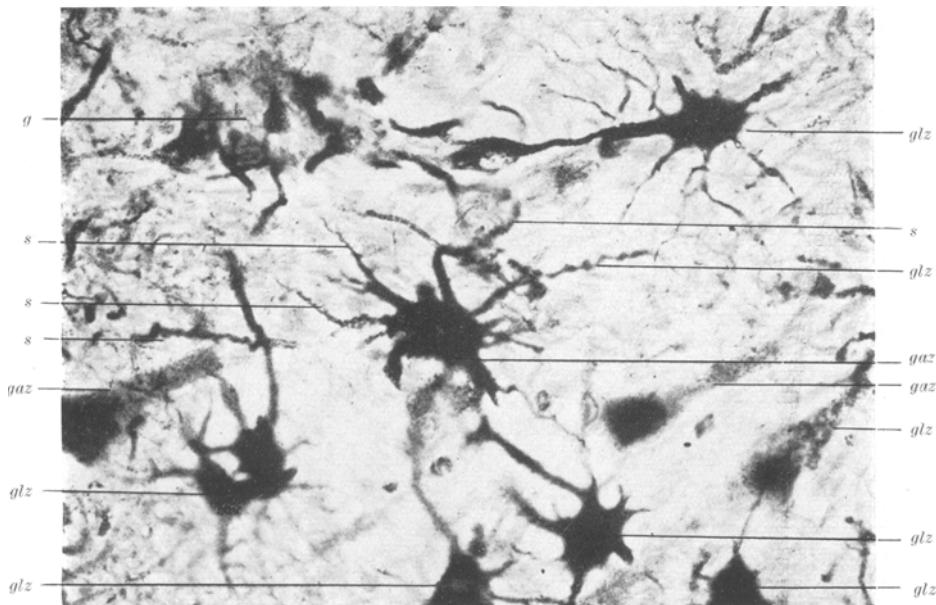


Abb. 6. Riesige plasmatische Gliazellen aus dem Rindenteil eines Herdes,  
V. Brodmannsche Schicht. Cajal-Färbung  
Zeißproj. Ok. 2, hom. Immers., Balgauszug 35 cm.

*glz* = Gliazellen; *s* = Schrumpfungerscheinungen an

*gaz* = Ganglienzenellen;

*Gliafortsätzen.* —

*g* = Gefäß;

Gliazellfortsätze schwarz;

Das nächste Stadium ist dann die Bildung von Chromatinfäden und Schlingen (*Spirema*, Abb. 1). Die Chromatinkörper sehen wir weiter zu größeren Klümpchen zusammengelagert, die teils mäßig feine Fädchen bilden, teils mehr oder weniger abgerundet sind. Derartige mächtige Kerne nun liegen anscheinend in den größten dieser Gliazellen, die zwar noch nicht die Größe der in Frage stehenden Elemente erreichen, aber doch ihnen vor allen anderen nahe kommen. Besonders scheint die Verkürzung und Abrundung ihrer Fortsätze für die Lösung aus dem Reticulum zu sprechen.

Hier nun glaube ich das zweite der oben beschriebenen *mitoseähnlichen Bilder* anschließen zu dürfen. Das Kernchromatin sammelt sich zu einer Anzahl nicht ganz gleichmäßiger, bald mehr fadenartiger, meist aber rundlicher Klümpchen, von denen ich 12 bis 28 zählen konnte. Diese liegen in einem helleren, manchmal feinlinig begrenzten Teil des homogenen kugeligen oder ovalen fortsetzungsfreien Zelleibs (Abb. 2 u. 3). Die Zelle hat sich, wie wir das wohl meist bei mitotisch sich teilenden Gliazellen sehen, vollständig aus dem syncytialen Verbande gelöst. Dazu kommt, daß ich hier und da zwei Zentralkörperchen mit allerdings nur kleinen Sphären nachweisen konnte. Ich trage Bedenken, hier von einer echten Mitose zu sprechen und möchte eher den beschriebenen Vorgang als *pathologische Mitose* auffassen. Dabei ist zu bedenken, daß gewisse Züge an chromatokinetische Vorgänge, die als Vorstufen der Karyorexis gelten, erinnern. Allerdings fehlen die bei dieser Art des Kernzerfalls stets früher oder später auftretenden Ausstoßungen von Chromatinkugeln. Vielmehr sehen wir die typischen Knäuel von Chromatinfäden. Bei dem hier zu beschreibenden Vorgang folgt jetzt eine Phase, in der die Chromatinteilchen sich zusammenordnen, und es entstehen erst kleine diplokotylenartige, dann etwas größere rundliche Gebilde, die wie pyknotische Kerne aussehen (Abb. 3 u. 4rz, 2 u. 3). In diesen nun tritt gar bald eine Aufhellung auf, eine mehr oder weniger chromatinreiche Membran begrenzt das etwas vergrößerte Bläschen, in dessen Inneren einige Chromatinkörnchen liegen und sogar ein zartes Gerüstwerk hervortritt. Einige dieser Bläschen enthalten ein nucleolusähnliches größeres Chromatinklumpchen, das mehr oder weniger zentral gelegen ist. Diese Bläschen liegen nun zu 6 bis 12 in der Zellmitte, der Stelle, wo bei den vorhin beschriebenen Riesenkugeln das Chromatinhäufchen lag (Abb. 3 u. 4rz<sub>2</sub> u. 3). Das Zellplasma, in dem sie ruhen, ist noch ausgesprochen blasser als die äußere Zone des Zelleibs. Allmählich, nicht ganz gleichzeitig, aber doch verhältnismäßig rasch, scheinen die Bläschen an den Zellrand zu wandern und hier sich kranzartig anzurichten (Abb. 4 u. 5rz<sub>4</sub>). Sie nehmen in dieser Lagerung noch etwas an Größe zu, aber erreichen nicht ganz die Größe der gewöhnlichen kleinen Gliazkerne. Mit dieser Kernbildung geht nun eine langsame Schrumpfung des Zelleibs vor sich, so daß, wenn die Kernchen zum größeren Teil randständig sind, die Zelle die Form einer großen, allerdings nicht sehr fortsetzungsfreien Spinnenzelle angenommen hat. Sie ist noch sehr groß, eine *Riesengliazelle*, und entspricht durchaus manchen Riesenzellen, die wir bei anderen Prozessen kennen. Ja, sie ähnelt in gewisser Beziehung den *Langhansschen Zellen* im Tubercolo, nur daß sie als Gliazelle gewisse Eigentümlichkeiten ihrer Art beibehält. Die Frage nach der Lebensdauer dieser gliogenen Riesenzellen läßt sich nach meinen Beobachtungen dahin beantworten, daß sie bald zugrunde

gehen. Zunächst scheint mir dafür zu sprechen ihre rasche Verkleinerung, sodann das leicht festzustellende Eindringen von Gliakernen in ihr Plasma und die Art ihrer Kerne, die ja bemerkenswert chromatinarm sind und weder an Größe noch an Ausbildung als vollwertig impnieren. Dazu kommt, daß sie tatsächlich rasch schattenhaft werden und schwinden. Schließlich verdanken sie ja auch — vorausgesetzt, daß meine Auffassung von ihrer Entstehung richtig ist — ihre Entstehung einer pathologischen fast abortiven Kernteilung. Diesen Teilungsvorgang einzureihen in das Schema der bisher beschriebenen Hauptarten, will nicht ganz gelingen. Mir scheint, daß die Arnoldsche Sonderung in Segmentierung und Fragmentierung da nicht ganz ausreicht. Ebenso schwer dürfte es fallen, ihn der reinen Mitose oder Amitose zuzurechnen. Er weist Züge der Mitose auf, entspricht ihr wohl im Vorbereitungsstadium des Mutterkernes, aber nicht in der Bildung der Tochterkerne. Es ist, wenn man mit Rücksicht auf das Fehlen oder die Wirkungslosigkeit der Centriolen bzw. Sphären so sagen will, eine *Mitose ohne Orientierung*, eine *ungeordnete Mitose*. *Dieses Fehlen der Ausrichtung*, die unverkennbar deutlich in der Spindelbildung bei der regelrechten Karyokinese hervortritt, scheint *der wesentliche Zug des hier beschriebenen Prozesses* zu sein. Dafür spricht auch das histopathologische Bild. Zwar sieht man Centrosomen, aber die Sphäre bleibt entweder rudimentär oder ist nicht sichtbar. *Die Anordnung des Chromatins im Spirem ist deutlich, die Teilung in Chromosomen ist nur andeutungsweise vorhanden, vielmehr weist das Vorbereitungsstadium leichte Anklänge an die Karyorexis auf*. Sodann macht die *Bildung neuer Kerne einen zufälligen Eindruck*. *Zwei und mehr Chromatinklumpchen (Chromosome?), vielleicht diejenigen, die diplokokkenartig zusammenliegen, bilden möglicherweise eine neue Einheit, einen Miniaturkern*. Das Zellplasma macht diesen Teilungsvorgang nicht mit, es bleibt einheitlich und birgt riesenzellenartig die Kernbläschen bzw. -schatten, das Produkt einer ungeordneten, überstürzten, ihrem Wesen nach degenerativen Kernteilung, die eigentlich nur morphologische Ähnlichkeit mit der Pro- und Metaphase der echten Karyokinese hat. Die hier versuchte Deutung meiner Beobachtungen möchte ich mit aller nötigen Zurückhaltung aussprechen. Denn ich bin mir nur zu wohl bewußt, daß sie nicht auf ganz lückenlosen Untersuchungssreihen beruht. Der wunde Punkt der oben vertretenen Auffassung scheint mir da zu liegen, wo die ein- und gleichzeitige unmittelbare *Bildung der Tochterkerne einer Riesenzelle aus Chromatinklumpchen* angenommen wird. Zwar finden sich zwischen den neugebildeten Kernchen noch diplokokkenähnliche oder biskuitförmige basophile, manchmal auch acidophile Kugeln, aber ein strikter Beweis für den engen Zusammenhang der beiden Stadien ist mit dieser Feststellung noch nicht geliefert.

Dazu kommt, daß eine solche Art der Kernteilung ohne Äquatorialplatte, ohne Diaster usw., kurzum ohne die richtende Wirkung der Centrosomen und ihrer Sphären den geltenden Anschauungen über die Karyokinese widerspricht. Andererseits glaube ich den Einwurf, daß  $rz_1$  aus  $rz_2$  entstehen könne, daß also  $rz_1$  das Bild einer regressiven Veränderung von  $rz_2$  sei, als ganz unwahrscheinlich zurückweisen zu dürfen.

In den bisherigen Veröffentlichungen über die Entstehung von Riesenzellen sind zwar viele fertige Riesenzellen mit ihren noch zentral liegenden oder schon randständigen Kernhaufen oder -kränzen dargestellt. Auch die Entstehung dieser Kerne durch pluripolare und asymmetrische Mitosen, durch Fragmentierung, durch Knospung, Abschnürung usw. findet ausführliche Beschreibung (*Stroebe, Galeotti, Trambusti, Marwedel, Wakabajaschi*). Aber ein Bild, wie es die Riesenzellmitose im vorliegenden Falle bot, fand ich nur bei *Marwedel* (l. c.), der auf Tafel XIX, Abb. 3 eine der oben beschriebenen sehr genau entsprechende „Riesenzellmitose aus kurzen, dicken, plumpen Chromatinteilchen bestehend“, in einer Knochenmarksriesenzelle abbildet. An *Wakabajaschis*, *Stroebes*, *Herzheimer* und *Roths* sowie anderer Untersucher Abbildungen erinnert meine Abb. 5, vom *Cajalpräparat*, die ich übrigens ganz ähnlich mit *Alzheimers* Fuchsin-Lichtgrünmethode darstellen konnte, wobei das Centrosoma ein- oder zweiteilig und scharf konturiert erschien, die Sphäre allerdings weniger deutlich ihre Strahlenform erkennen ließ, wenn auch ein großer hellerer, anscheinend radiär fein gestreifter Hof um das Zentralkörperchen zu sehen war.

Das Vorkommen von Riesenzellen bei der multiplen Sklerose ist bekannt. *Chwostek* und *Probst* haben sie anscheinend sehr früh gesehen. Indes sind die Angaben so verschiedenartig, daß sich nicht sicher sagen läßt, was für Gebilde die Beobachter meinten. Besonders die *Anton-Wohlwillschen* Untersuchungen bei der akuten disseminierten nichteitrigen Encephalomyelitis haben auf diese Gebilde die Aufmerksamkeit gelenkt. Bei den von ihnen beschriebenen und abgebildeten Zellen (Tafel III, Abb. 5a und 6c und wohl auch e) ist die gliöse Natur wohl nicht zu bezweifeln.

Demgegenüber hat *Neubürger* jüngst in einem Falle von kindlicher multipler Sklerose die Aufmerksamkeit auf mächtige Riesenzellbildungen gelenkt, die den von mir beschriebenen in mancher Beziehung — Größe (soweit nach seinen Angaben feststellbar), Anordnung der Kerne, Fehlen phagocytärer Eigenschaften — ähnlich sind. *Neubürger* leitet sie aber von mesodermalen Elementen ab. Es ist nun in seiner Darstellung nicht deutlich gemacht, daß eine Auswanderung der adventitiell angelegten symplasmatischen Gebilde ins ektodermale Gewebe erfolgt, und wie diese vor sich geht. Vielmehr weist er darauf hin, daß ein sol-

ches Übertreten von ihm nicht beobachtet ist. Aber die Abbildungen machen es sehr wahrscheinlich, daß seine Auffassung richtig ist.

*Klarfeld* fand vor *Neubürger* bei der experimentellen Blastomykose des Gehirns Riesenzellen, die in diesem Zusammenhange besprochen werden müssen. Er zeigt sie auf Abb. 6, 7, 14 und Tafel II 41 u. 6f, g seiner Veröffentlichung. Auf Abb. 6 ist an ihrer mesodermalen Herkunft nicht zu zweifeln, nach *Klarfelds* Beschreibung sind sie wohl den Fremdkörperriesenzellen (Hefeneinschlüsse!) zuzurechnen; ebenso wohl die Pseudoriesenzellen auf Abb. 7, während in den vom Kaninchen stammenden Herde der Abb. 14 die Abstammung der Riesenzellen nicht ganz klar ist. Zwar ähneln sie in der Zusammenlagerung den von *Neubürger* in Zeichnung 11 abgebildeten, aber damit scheint mir für ihre Herkunft noch nichts gesagt zu sein. Mit den von mir gefundenen Riesenzellen haben sie eine gewisse Ähnlichkeit. Leider erfahren wir von *Klarfeld* nichts Sichereres über die Entstehung dieser Gebilde, vielmehr schließt er sich in der Auffassung ihrer Genese den landläufigen Ansichten an. Für die von mir beschriebenen Riesenzellen scheint nach ihrer Lage und Einfügung ins ektodermale Gewebe trotz möglicher Bedenken gegen die Richtigkeit der geäußerten Auffassung des Kernteilungsvorgangs die gliöse Herkunft wahrscheinlicher zu sein. Wichtig ist nun noch die Frage nach ihrer Bedeutung. Die glaube ich dahin beantworten zu dürfen, daß es sich bei dieser Riesenzellbildung um eine Kernproliferation auf degenerativer Grundlage handelt. Ob man da die schwere Zellschädigung durch das Toxon oder eine infolge des Zellbedarfs überstürzte und deshalb einige Stadien überspringende Kernteilung annehmen will, ist Geschmacksache, und es erscheint müßig, darüber zu streiten, ehe nicht im Experiment ähnliche Vorgänge festgestellt sind. *Arnolds*, *Galeottis* und anderer Versuche haben da nichts für unseren Fall Verwertbares aufgezeigt. Vielleicht aber stellen die pluripolaren Mitosen einen Übergang von der bipolaren, normalen Mitose zu der auf diesen Seiten mitgeteilten pathologischen Mitose dar. Immerhin machten diese Beobachtungen es wahrscheinlich, daß Riesenzellen 1. durch Zusammenfließen verschiedener Zellen, 2. durch sukzessive Kernohne begleitende Zellteilung, 3. durch einzeitige pluripolare Kernteilung im ungeteilten Zelleib entstehen können. Die vierte Möglichkeit ist die oben beschriebene, die ich mit allem Vorbehalt als eine wahrscheinlich gliöse Riesenzellbildung bezeichnen möchte, bei der durch eine atypische, ungerichtete Mitose einzeitig die Tochterkerne entstehen, und daß der vorliegende Kernteilungsvorgang ohne Zelleiteilung als der Ausdruck eines unvollkommenen Versuches der Proliferation aufzufassen ist.

Die diffusen Veränderungen im Nervengewebe sind, wenn man von der Ganglienzellerkrankung und der damit in Verbindung stehenden Gliareaktion absieht, nicht wesentlich. Insbesondere sind Gliarasen-

blidungen oder eine nennenswerte diffuse Gliavermehrung außerhalb der Herde nicht einwandfrei festzustellen. Vielleicht tritt das ektodermale Stützgewebe um manche Gefäße mehr hervor, als bei der Jugend der Patientin zu erwarten ist. Bildungsabweichungen, Ganglienzellenverlagerungen (*Rancke, Neubürger u. a.*) oder mehrkernige Ganglienzellen habe ich nicht gesehen.

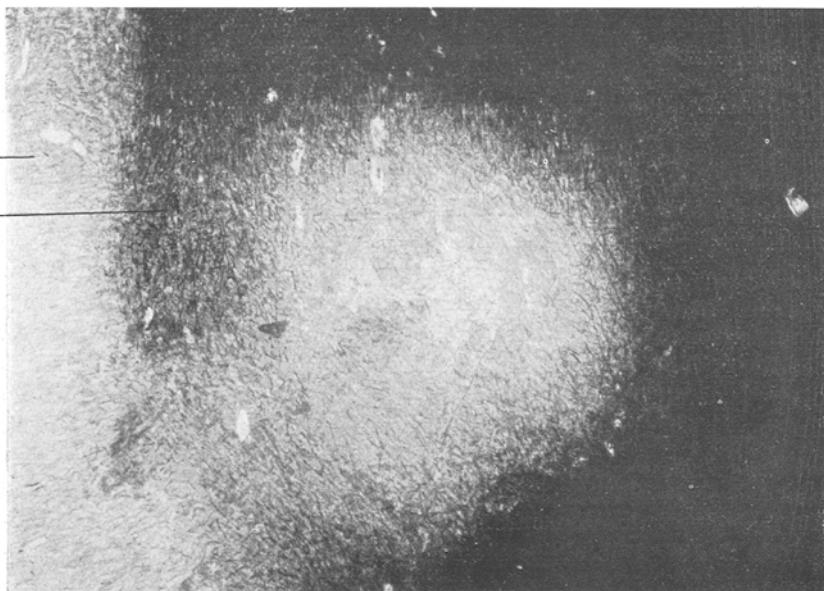


Abb. 7. Subcorticaler Herd im Großhirn mit Übergreifen auf U-Fasern und Rinde. Am Herdrande und im Gebiet der U-Fasern Markschatten.

Spielmeyer-Färbung.

Zeiß-Planar 20 mm, Balgauzug 22 cm.

Sekundäre Strangdegeneration findet sich nur in geringem Maße in den Pyramidensträngen und ist in den Pyramidenvordersträngen entschieden stärker als in den Seitensträngen.

Das histopathologische Gesamtbild des geschilderten krankhaften Prozesses zeigt eine entzündliche nicht eitrige herdförmige Zerstörung, vorwiegend der Marksubstanz des Zentralnervensystems. Die Herde sind in ausgesprochener Abhängigkeit vom Gefäßverlauf. Nach der Art der Zerfallserscheinungen lässt sich folgende Einteilung der Herde vornehmen: 1. Solche, bei denen Markscheiden vielfach als *Marksschatten* (*Schlesinger*) besonders am Rande noch zu finden sind, wenn sie auch an Zahl stark vermindert und fast alle schwerst geschädigt sind (Abb. 7). In den Gliazellen finden sich Myelinoide und Fett-

körnchen, oder es sind mehr die plasmareichen Elemente, z. T. sicher Faserbildner, die in ihrem Ektoplasma fettig infiltriert sind. Um einzelne Gefäße (Kapillaren) liegen ektodermale Körnchenzellen. Die Achsenzylinder sind auseinandergedrängt, aber kaum sicher erkennbar erkrankt. Die Gliareaktion drückt sich anfangs mehr in Wucherung der plasmatischen Glia aus, so daß es zu fast balkenartigen Verdickungen

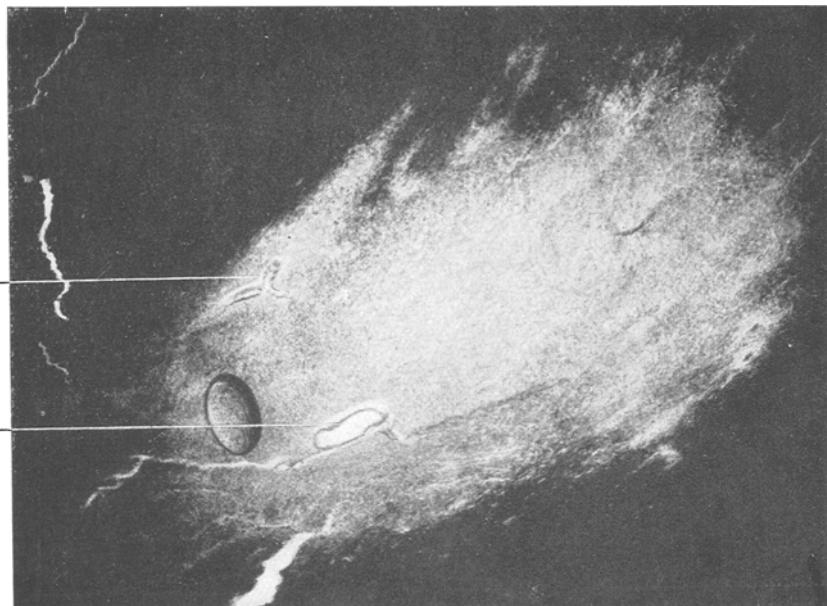


Abb. 8. Subcorticaler Herd im Kleinhirnmark. Spielmeyer-Färbung.

Planar 20 mm, Balgauszug 22 cm.

*g* = mit Plasma- und Lymphzellen infiltrierte Gefäße.

des Reticulums mit Erweiterung der Maschen (aureolierte Herde von *Redlich*) kommt. Auf diese Weise kann in Rindenherden das Bild des Status spongiosus entstehen. Doch zeigt sich in Markherden schon früh die Neigung zur Faserbildung, die von den Glialagern um die Gefäße ihren Ausgang nimmt. Der Übergang vom Kranken ins Gesunde ist zwar nicht ganz unvermittelt, aber doch ein recht plötzlicher.

2. Herde, die im *Spielmeyer*-Präparat von Myelinkörnchen übersät zu sein scheinen und bei stärkerer Vergrößerung erkennen lassen, daß die Gliazellen, und zwar besonders die von ihnen gebildeten Körnchenzellen mit diesen eisenlackgefärbten Krümeln und Kügelchen dicht erfüllt sind. Markscheiden findet man kaum mehr. Die Achsenzylinder sind weit auseinandergedrängt, geschlängelt und z. T. sehr dünn, z. T.

verbreitert oder kugelig aufgetrieben. Im Fuchsinlichtgrünpräparat sind sie mit roten Körnchen besetzt. Obwohl auch von den im *Spielmeyerbilde* geschwärzten Körnchenzellen das Scharlachrot (*Herxheimer*) angenommen wird, sind die typischen Fettkörnchenzellen des Fettpräparates doch im Mittelpunkt des Herdes, bzw. um die Hauptgefäße angeordnet zu finden (Abb. 8), so daß im Markscheidenpräparat die

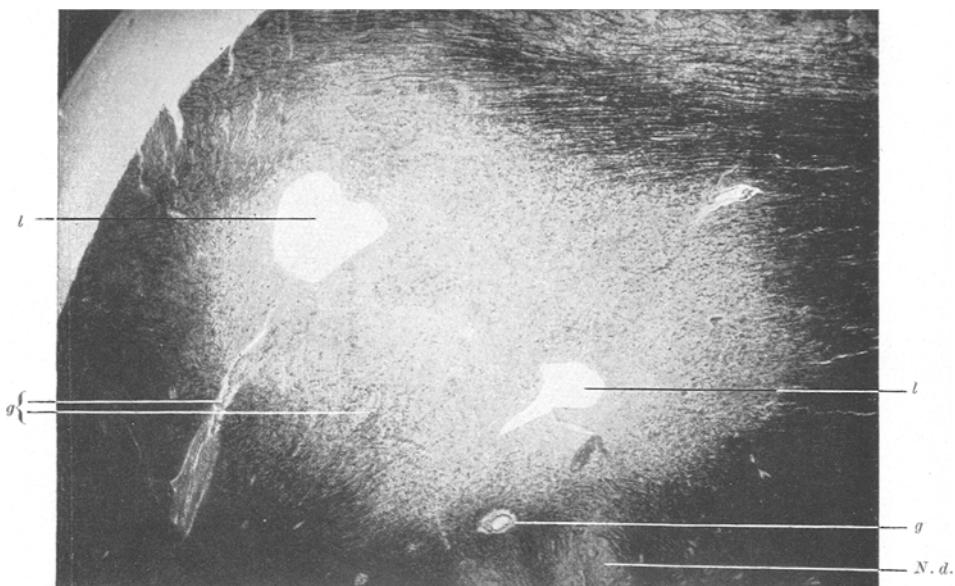


Abb. 9. Herd im Kleinhirnmark. Spielmeyer-Färbung.  
Planar 20 mm, Balgauszug 22 cm.

*g* = infiltriertes Gefäß;  
*l* = Lücken ausgefällener Gefäße;  
*N.d.* = Nucleus dentatus.

Herdmitte ganz blaß, im Fettpräparat leuchtend rot erscheint. Die Gliafaserbildung ist lebhaft und geht von der Umgebung der Gefäße aus.

3. Herde, die fast leer erscheinen (Abb. 9). Markscheiden sind nur mehr am Rande als streckenweise geblähte, knotig aufgetriebene, zu- meist aber blasse, schmale Bänder sichtbar, hier und da findet man mit Eisenlack gefärbte Schollen oder Brocken im Herdgewebe, die nicht die Fettfärbung annehmen, z. T. frei im Gewebe, z. T. aber auch wohl in einkammerigen Körnchenzellen liegen. Aber sie sind spärlich. Am Herdrande sieht man einige Körnchenzellen mit feinerem Inhalt. Die Axone sind aufs schwerste erkrankt und in manchen Herden zum

größten Teil untergegangen. Die Faserglia ist dicht. Sie erfüllt, von den Gefäßen ausgehend, nach dem Gesunden hin abnehmend das Gebiet des Herdes.

Diese drei Phasen der Herdbildung habe ich dem Alter nach geordnet, so daß Gruppe 3 die ältesten Herde des vorliegenden Falles darstellt. Vielleicht darf man *das erste Stadium als das des Zerfalls mit beginnendem Abbau durch z. T. wohl fixe Elemente (Alzheimer)*, *das zweite als das des Abbaus durch Körnchenzellen (Alzheimer)*, *das dritte als das der Vernarbung bezeichnen*. *Neubürgers* Annahme einer gegen die Herdperipherie gerichteten Abräumung der Zerfallsprodukte kann ich nach meinen Befunden nicht zustimmen. Vielmehr gewinne ich aus meinen Präparaten den Eindruck, daß am Herdrande die Veränderungen stets jüngeren Datums sind als in der Herdmitte und infolgedessen dort noch Abbau und Abräumung statt haben, während im Zentrum schon Narbengewebe entwickelt ist. Vor allem scheint mir das Vorhandensein von mesodermalen Körnchenzellen in der Wandung der im Zentrum liegenden Gefäße, das auch in älteren Herden festzustellen ist, gegen *Neubürgers* Auffassung zu sprechen.

Gänzliche Verödungen wie bei der klassischen multiplen Sklerose wurden nicht gefunden, was wohl durch den raschen Verlauf der Erkrankung in unserem Falle zu erklären ist. Den für diese Feststellung wichtigen Opticusherd habe ich nicht untersuchen können.

Die Lage und Anordnung der Herde zeigt außer der Bevorzugung des Markweiß wenig Beachtliches. Besonders häufig finden sie sich im Windungsmark, ein auffälliges Verschontbleiben der U-Fasern, wie es bei der multiplen und diffusen Sklerose und neuerlich auch wieder von *Neubürger* bei der kindlichen Sklerose beschrieben wurde, konnte nicht festgestellt werden (Abb. 8).

*Hirnrindenherde* oder solche Markherde, die auf den Cortex übergreifen, sind ärmer an Körnchenzellen. Die Markscheiden gehen grundsätzlich in gleicher Weise wie in den reinen Markherden zugrunde. Die Ganglienzellen zeigen die oben beschriebenen Veränderungen, die in vielen Fällen zum Untergang der Zellen führen. Die gliöse Reaktion ist vorwiegend plasmatisch. Die Balken des Reticulums sind verbreitert und färben sich im Nisslpräparat schön metachromatisch. Es kommt zur Bildung mächtiger plasmatischer Gliazellen (Abb. 6). Aber auch regressive Veränderungen treten auf, die in Schrumpfungserscheinungen an Zellkernen, -leib und -fortsätzen (Abb. 65) ihren Ausdruck finden. Das Ausbleiben bzw. die Geringfügigkeit der Faserbildung ist auch hier ein Hauptmerkmal des Rindenherdes (*Spielmeyer*). Weniger ausgesprochen ist diese ausschließlich plasmatische Gliawucherung in den Kernen des Hirnstamms mit Ausnahme des Striatums. Hier findet man zahlreiche Faserbildner und perivaskulär beginnende gliöse Faserbildung.

Das Suchen nach Krankheitserregern, Spirochäten, Chlamydozoen, Tuberkelbacillen usw. hatte keinen Erfolg. Das mit dem Liquor der Kranken geimpfte Kaninchen verstarb vier Wochen später ohne besondere nervöse Erscheinungen an Stallseuche. Am Nervensystem ließen sich weder makro- noch mikroskopisch charakteristische krankhafte Veränderungen feststellen.

Ehe wir den Versuch machen, den vorliegenden Fall einer bestimmten Krankheitsgruppe zuzuzählen, ist es notwendig, kurz zu der Frage der multiplen Sklerose und insbesondere der akuten multiplen Sklerose Stellung zu nehmen. Von drei Seiten her ist dieses Problem anzufassen, von der Klinik, der Histopathologie und der Ätiologie aus. *Histopathologisch* ist die multiple Sklerose eine herdförmige nichteitrige Entzündung des Zentralnervensystems: mit *Alteratio* seines Parenchyms, besonders der markhaltigen Nervenfasern, mit *Infiltratio* der Gefäßwände durch Plasma- und Lymphzellen, mit *Proliferatio* des ektodermalen (gliosēn) Zwischengewebes, das den Abbau und die Abräumung der Zerfallsstoffe, den Ersatz zerstörten Nervengewebes und die Narbenbildung — wenigstens vorwiegend — besorgt. Diese Veränderungen sind gekennzeichnet durch ihre strikte Abhängigkeit vom Gefäßverlauf und damit durch ihre räumliche Begrenztheit.

*Marburg* hat auf die *diskontinuierliche Natur des Vorganges* hingewiesen, womit er nicht nur auf die umschriebene Herdbildung, sondern auch auf das Zurücktreten sekundärer Degenerationen aufmerksam machen wollte. Auch unser Befund bestätigt diese Feststellung. Derartige Veränderungen sehen wir auch bei anderen Prozessen, wie *Henneberg* näher ausführt. Vor allen Dingen kommt hier die viel bedeckte *Encephalomyelitis disseminata* in ihrer akuten, subakuten und chronischen Form in Betracht. *Der histopathologische Befund bei der multiplen Sklerose* — nur mit diesem haben wir es vorderhand zu tun — ist der einer *Encephalomyelitis non purulenta scleroticans disseminata*, ob wir nun ihre Anfangserscheinungen, ihren Höhepunkt oder ihren narbigen Endzustand vor Augen haben. Die Frage ist aber weiter, ob sich Unterschiede zwischen den verschiedenen disseminierten bzw. herdförmigen Encephalomyelitiden finden lassen. Zunächst ist da von Bedeutung der Verlauf und die Dauer des Prozesses in seiner Gesamtheit und in seiner Einzelmanifestation, dem Herde.

Bisher scheint nun eine ganz scharfe Trennung nicht vorgenommen zu sein. Die Benennungen „akut, subakut, chronisch“ beziehen sich wohl hauptsächlich auf den klinischen Verlauf. Höchstens wurde noch die Zahl der narbigen Herde, eben der sklerotischen Plaques, wesentlich für die Einordnung des betreffenden Falles in eine der genannten drei Gruppen, und zwar in der Form, daß das *Vorwiegen narbiger Herde*, im Verein natürlich mit dem klinisch lange dauernden Verlauf, die Zu-

rechnung zu der *chronischen Form* (der klassischen multiplen Sklerose) bestimmte. Aber der einzelne Herd kann höchstens als frisch entzündlicher oder narbiger bezeichnet werden, ohne daß man stets imstande wäre, aus ihm auf die Schwere oder das Verlaufstempo des Prozesses einen sicheren Schluß zu ziehen. Auch der *Schlesingersche „Markschattenherd“* scheint in dieser Richtung nicht bündig für die Stärke der Giftwirkung zu sprechen. Er kann auch ein Frühzustand des sich entwickelnden Herdes sein, und ist es tatsächlich gar nicht selten. Übergangsbilder, die diese Auffassung rechtfertigen, sind verschiedentlich beobachtet (s. auch Abb. 7). Immerhin dürfte in dem Verhältnis der Menge frischer und vernarbter Herde ein einigermaßen sicherer Hinweis für die Entscheidung, ob akuter oder chronischer Prozeß, zu sehen sein.

Schwieriger ist schon die Abgrenzung der akut und subakut verlaufenden Fälle untereinander. Da wird die Kenntnis des klinischen Verlaufs zuverlässiger leiten, als die anatomische Untersuchung, wenn es auch vielleicht möglich ist, durch Auffinden einer oder einiger organisierter Narben ein schon längeres Bestehen des Prozesses wahrscheinlich zu machen. Von Bedeutung aber können in dieser Hinsicht Befunde werden, wie *Anton* und *Wohlwill*, *Neubürger* und *Verf.* sie erhoben haben, und die auf besonders lebhafte, z. T. rasch regressiv werdende Gliareaktionen hinweisen. Ich meine das *Vorkommen von Riesenzellen*. Da ist zunächst der *Neubürgersche* Fall für sich zu betrachten, weil er ein Kind von 4 Jahren betrifft und damit an die Frage der kindlichen multiplen Sklerosen oder disseminierten Encephalomyelitiden röhrt. Aber auch vom histopathologischen Standpunkte aus verdient er durch das Vorhandensein zahlreicher mesodermaler Riesenzellen eine Sonderstellung. Allerdings haben auch *Anton* und *Wohlwill* und im vorliegenden Falle *Verf.* gezeigt, daß riesenzellenartige Gliaelemente in den akuten Herden eine Rolle spielen. Aber unsere Fälle haben im Anfange klinisch sich in nichts von anderen multiplen Sklerosen unterschieden. Die terminale Erkrankung indes bot in Schwere und Verlaufstempo ein besonderes Bild. Und es scheint, als ob gerade der Name „multiple Sklerose“ in Verbindung mit klinischen Rücksichten *Anton* und *Wohlwill* bewogen haben, eine Trennung zwischen Encephalomyelitis disseminata (sub)acuta non purulenta und der Herdsklerose zu versuchen. *Marburgs* histopathologische Auffassung der multiplen Sklerose erscheint da straffer und einheitlicher und trifft anatomisch den Kern der Sache, wenn er 1906 sagt: „*Die sogenannte akute multiple Sklerose stellt nur eine Form der echten multiplen Sklerose dar*“, oder 1911, man müsse „*die multiple Sklerose als parenchymatöse Entzündung ansprechen*, . . . . bei der das degenerative Moment besonders hervortritt und sie deshalb bezeichnen als *Encephalomyelitis periaxialis scleroticans*“.

Indes ich glaube, daß dieser Satz nicht umkehrbar ist. Höchst-wahrscheinlich wird eine große Mehrzahl der disseminierten Encephalo-myeliden sich wohl als das histopathologische Substrat der echten multiplen Sklerose herausstellen, wenn wir erst einmal über die Ursachen dieser Erkrankung etwas Bestimmtes wissen. Aber für alle Fälle trifft das nicht zu. Es macht vielmehr den Eindruck, daß der Ent-markungsherd mit Glianarbenbildung, den wir als den augenfälligsten histopathologischen Befund bei dieser Erkrankung finden, auch bei anderen Prozessen vorkommt. *Spielmeyer* und *Siemerling* zeigten das bei der Paralyse, *A. Westphal* bei der Arteriosklerose. Auch der anämischen Spinalerkrankungen ist dabei zu denken. Das will sagen, daß durch von den Gefäßen ausgehende Schädlichkeiten Herde von der äußeren Form und Verteilung wie bei der disseminierten sklero-sierenden Encephalomyelitis zustande kommen. *Henneberg* weist mit scharfer Kritik auf die hier liegenden Schwierigkeiten und auf die Not-wendigkeit ihrer ätiologischen Klärung hin. Auch *A. Jakob* nahm 1913 zu den hier schwebenden Fragen Stellung.

Wie aber steht es damit? Der Histopathologie ist es bisher nicht vergönnt gewesen, irgendwelche sicheren Anhaltspunkte zu finden. Nachdem im Gegensatz zu der vorwiegend von *Strümpell* und *Eduard Müller* vertretenen Meinung von der *primären* Gliose die Forschung erwiesen hat, daß bei der multiplen Sklerose ein entzündlicher Prozeß das nervöse und insbesondere das Markgewebe zerstört, und daß die Gliawucherung und -fasernarbe nur die Vernarbung des Herdes besorgt, also stets sekundär ist (*Borst*, *Oppenheim*, *Pierre Marie*, *Marburg*, *Anton* u. *Wohlgemuth*, *Siemerling* u. *Raecke* und andere), erhob sich die Frage nach der primären Schädlichkeit und ihrem Weg ins Gewebe. Da war von Bedeutung die Anordnung der Herde um infiltrierte Gefäße und die auffallend schwere und anscheinend im Anfange isolierte Erkrankung der Markscheiden. Man nahm nun einen toxischen bzw. infek-tiöstoxischen Prozeß an, der durch eine auf dem Gefäßwege hervor-gebrachte Noxe hervorgerufen würde. Besonders haben *Oppenheim* und die Franzosen unter *Pierre Maries* Führung nach äußeren Ursachen gesucht und sie in früheren Infektionskrankheiten wie Typhus, Influenza, Masern usw. vermutet. Am schärfsten sprachen aber wohl *Siemer-ling* u. *Raecke* ihre Ansicht über die Ursache der multiplen Sklerose aus, indem sie am Ende ihrer Arbeit (1914) sagten: „Histopathologisches Bild und klinischer Verlauf machen bei der multiplen Sklerose trotz allem eine infektiöse Grundlage wahrscheinlich.“ Im Verfolg systematischer Untersuchungen gelang *Kuhn* und *Steiner* 1917 nach Einimpfung von Blut und Liquor frisch erkrankter Patienten bei Meerschweinchen und Kaninchen die Erzeugung von Lähmungen und tödlicher Erkran-kung und Weiterimpfung durch zwei bzw. vier Passagen. Außerdem

fanden sie Spirochäten vom Typ der Erreger der *Weilschen* Krankheit herweise im Lumen von Blutgefäßen, besonders der Leber. Später fand *Steiner* bei einem geimpften Affen das Bild der Encephalomyelitis disseminata. Schon 1914 hatte *Bullock* erfolgreich die gleichen Versuche ohne Weiterimpfung ausgeführt, ebenso *Rohmann*. *Siemerling* fand 1918 „in einem Fall von multipler Sklerose im Dunkelfeld lebende Spirochäten“ und später in einem zweiten Falle, der von *Büscher* veröffentlicht wurde. Beide Male wurde Abstrich von frischen Hirnherden im Dunkelfeld untersucht. Die Schnittfärbung nach *Jahnel* usw. zeigte in keinem dieser Fälle, auch nicht bei den *Steinerschen* Versuchen, Spirochäten im Herdgewebe. Auch *Jahnel*, der berufenste Kenner der Spirochäten im Nervensystem, hat mit seiner Methodik keine positiven Befunde erheben können.

Die neuere Forschung macht es aber doch wahrscheinlich, daß die *multiple Sklerose durch ein lebendes Virus hervorgerufen wird*, daß sie also eine *Infektionskrankheit* ist. Wie weit *Steiners* Annahme, daß Zecken die Zwischenwirte und Überträger sind, sich bewahrheiten wird, entzieht sich vorläufig sicherer Beurteilung. Mögen auf dem hier beschrittenen Wege auch noch viele ungelöste Fragen liegen, manche Unklarheit herrschen, eines sehen wir schon jetzt, und das ist die Möglichkeit einer ätiologischen Abgrenzung der multiplen Sklerose. Erst wenn ihre äußere Ursache, oder schärfer ausgedrückt, ihr Erreger gefunden ist, darf man daran denken, sie aus der großen Gruppe der disseminierten nichteitrigen Encephalomyelitiden herauszuheben. Dann erst wird die Frage entschieden werden können, ob es akute und chronische Formen der Herdsklerose gibt. Insbesondere auch wird die Entscheidung über die kindliche multiple Sklerose fallen. Bisher liefert uns weder die Familien- noch die Vorgeschichte der Kranken irgendeine eindeutige Antwort auf diese Fragen.

Vom Standpunkt der Histopathologen aber scheint mir als Grundlage für diese ätiologischen Forschungen eine Hauptforderung zu sein, daß die Morphologie des zur Behandlung stehenden Prozesses möglichst klar umschrieben wird. Besonders denke ich dabei an die Abgrenzung der diffusen (*Schilder*) von der multiplen oder disseminierten Encephalomyelitis. Trotz mancher Ähnlichkeiten, die diese beiden Prozesse bieten, sind sie doch meines Erachtens voneinander zu trennen. Bei der Encephalomyelitis scleroticans diffusa besteht ein Weiterschreiten in den ektodermalen Strukturen, bei der Encephalomyelitis scleroticans disseminata eine umschriebene Herdbildung, die der Ausdruck einer von einer bestimmten Stelle ausgehenden, aber je nach der Intensität des Virus enger oder weiter begrenzten Giftwirkung ist. Gerade der von *Siemerling* und *Verf.* jüngst beschriebene Fall von diffuser Sklerose scheint in dieser Hinsicht lehrreich zu sein und *Marburgs*

Gegenüberstellung diskontinuierlicher und kontinuierlicher Vorgänge unterstreicht den grundsätzlichen Gegensatz.

Ob *anlagemäßige Momente* für die Entstehung der multiplen Sklerose in Betracht kommen, ist nicht zu sagen. Die *Pulayschen* Hinweise auf eine heterosexuelle Konstitution seiner Kranken kann ich nach Durchsicht des Materials der Kieler Klinik und nach eigenen Beobachtungen nicht bestätigen. Aber auf eine in Kiel gemachte Erfahrung möchte ich die Aufmerksamkeit lenken, auf das bemerkenswert häufig bei unseren Sklerotikern auftretende *Salvarsanexanthem* mit mehr oder weniger schweren anaphylaktischen Allgemeinerscheinungen, das oft nach wenigen Einspritzungen auftritt. Das kann auf eine Konstitutionsanomalie bei diesen Kranken hinweisen. Allerdings läßt sich nicht ausschließen, daß das Nervenleiden erst eine Neigung zu derartiger anaphylaktischer Reaktion hervorgerufen hat. Kalkpräparate, die unmittelbar vor dem Salvarsan intravenös gegeben werden, haben das Ausbrechen des Exanthems verhindert, auch in einem Falle, der früher ein schweres Exanthem durchgemacht hatte. Aber das Calcium wirkte nicht auf das ausgebrochene Exanthem. Vielleicht auch ist die *Ichthyosis* im Falle Sch. als Ausdruck einer Konstitutionsanomalie im Bereich des Ektoderms anzusehen. Doch hier bewegen wir uns auf schwankendem Boden und haben keine sicheren Anhaltspunkte.

Hinsichtlich der Klinik genügen einige Hinweise auf längst bekannte Dinge. Die Kardinalsymptome der klassischen multiplen Sklerose, temporale Abblässung der Papille, Nystagmus, skandierende Sprache, Intentionstremor, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, spastische Parese, sind bei den akut verlaufenden Fällen wenigstens anfänglich wohl in demselben Verhältnis nachzuweisen wie in den chronischen (*Oppenheim*). Das Bild ist eben gekennzeichnet durch die mannigfachen Störungen, die auf viele Herde schließen lassen. *Brouwer* hat in sehr feiner Weise gezeigt, daß gerade die phylogenetisch jüngeren Bahnen und Zentren vorzugsweise geschädigt werden, und hat damit eine wenn auch nicht erschöpfende Systematisierung ermöglicht. Vor allem scheint für die Klinik der multiplen Sklerose die Pyramidenbahnschädigung und die daraus sich ergebende spastische Parese ein Hauptmerkmal bei der Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen zu sein. Das seltener fröhzeitige Vorkommen sensibler Störungen darf vielleicht auch durch *Brouwers* Hypothese verständlich gemacht werden. Indes darf man nicht vergessen, daß die neencephalen Bahnen, besonders die Pyramidenbahnen streckenweise, vor allem im verlängerten Mark, besonders ungeschützt liegen und daß die Gefäßversorgung — kurze Äste aus den ventralen Gefäßen — gerade ihnen eine im Blut kreisende Schädlichkeit in erster Linie vermitteln kann. Besonders spricht im vorliegenden Falle der große, fast das ganze Gebiet der Pyramiden-

kreuzung einnehmende Körnchenzellherd für diese Annahme. Auch in Fällen von amyotrophischer Lateralsklerose sind gerade in der Bulbusstrecke der Pyramidenbahn die hauptsächlichsten entzündlichen Veränderungen beschrieben. Vielleicht ist deshalb *Brouwers* Theorie dahin zu modifizieren, daß bei der *multiplen Sklerose* zwar manche cä nogenetische Faserungen zuerst und vorwiegend erkranken, daß sie aber nicht infolge einer in ihnen liegenden geringeren Widerstandsfähigkeit dem Virus zuerst erliegen, sondern wegen ihrer Lage und damit zusammenhängenden besonderen Gefäßversorgung dem Eindringen einer auf den Blutwegen hereingebrachten Schädlichkeit besonders ausgesetzt sind. Im späteren Verlaufe tritt der Prädilektionstyp: Erkrankung der gekreuzten Opticusfaserung und der Pyramidenbahnen mehr und mehr zurück, und wir sehen überall ob in neencephalen, ob in paläencephalen Anteilen des Zentralnervensystems die Herde verteilt sind. Bei den akuten Fällen finden wir ein frühes Verlassen des Prädilektionstyps infolge einer raschen und allgemeinen Aussaat der Herde, die wahllos über das ganze markfasernführende Gewebe erfolgt, und eben darum einen schnellen und schweren Verlauf der Krankheit. Das Ende wird nicht selten durch schwere bulbäre Störungen herbeigeführt. Weit ausgesprochener als bei der chronischen Form sind die Schübe apoplektiformer Art. Es muß aber unter Hinweis auf *Oppenheim* betont werden, daß gerade bei der *multiplen Sklerose* eine einseitige schematische Betrachtungsweise nicht dem Formenreichtum dieses Leidens gerecht werden kann.

Die sogenannte *kindliche multiple Sklerose* ist in einwandfreien, d. h. auch anatomisch ausreichend untersuchten Fällen sehr viel seltener beschrieben, *Neubürger* berichtet über zwei derartige Mitteilungen (*Schupfer* und *Schlesinger*). Unter Vorbehalt erwähnt er noch den von *Wolf*, der zur Zeit der Veröffentlichung der Originalmitteilung noch am Leben war, und die anatomisch nicht ganz geklärten von *Nobel* und *Trömner* ( $2\frac{1}{2}$  bzw. 9 jähriger Knabe). Ich möchte den genau untersuchten Fall IV *Schröders* und den anatomisch nicht ganz klaren, klinisch aber typischen Fall I von *Ziehen* hinzufügen. Bei *Schröder* handelt es sich um einen zehnjährigen Knaben mit 9monatiger Krankheitsdauer, bei *Ziehen* um ein 9jähriges Kind, das  $2\frac{1}{2}$  Jahre krank war.

Alle diese Erkrankungen verliefen ziemlich rasch, so daß man sie den subakuten Formen zurechnen muß. Ob für die kindliche multiple Sklerose dieses die typische Verlaufsart ist, läßt sich aus der geringen Zahl der Beobachtungen natürlich nicht erschließen. *Lejonne* und *L'Hermitte* 20jähriger Kranker der 5 Jahre krank war, sowie *Bourneville*s 28jähriger Kranker, bei dem das Leiden im dritten Lebensjahr auftrat, sprechen gegen eine solche Annahme.

Daß andererseits bei der kindlichen multiplen Sklerose die Differentialdiagnose gegenüber der diffusen Sklerose Schwierigkeiten machen kann, muß bei Beurteilung dieser Verhältnisse berücksichtigt werden.

Der Fall Sch. nun bietet *klinisch* Erscheinungen, die wir als Kardinalsymptome der multiplen Sklerose anzusehen gewohnt sind: *Opticus-schädigung (Neuritis retrobulbaris), Nystagmus, skandierende Sprache, Schwäche der Bauchdeckenreflexe und spastische Parese der Beine, allmähliche Zunahme der motorischen Störung, schubartige Verschlimmerung, sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen, Darmspasmen, spastischen Blasenverschluß, Lähmung der Arme, Bewußtseinstrübung, Atemlähmung, Koma.* Im Liquor bestand geringe Zell- und deutliche Globulinvermehrung bei negativer Wassermannscher Reaktion. Die Geringfügigkeit der Anfangssymptome und der äußerst rasche und schwere Verlauf der Enderscheinungen stehen in einem schroffen Gegensatz. Der Verlauf des Leidens ist im letzten Vierteljahr also ein akuter, wobei allerdings zu erwähnen ist, daß nicht nur die rasche Aussaat der neuen Herde, sondern auch ihr Sitz für das frühe Erliegen der Kranken von Bedeutung ist. Es handelt sich also *klinisch* um eine akute disseminierte Encephalomyelitis. Diese Annahme wurde durch die anatomische Untersuchung bestätigt, deren Ergebnis die Feststellung einer *Encephalomyelitis disseminata non purulenta scleroticans mit vorwiegend frischen Herden* war. Mit diesen Herden ist das Zentralnervensystem überall besät. Immer sind sie abhängig vom Gefäßverlaufe. Ältere und jüngere Herde finden sich allerorten, aber vorwiegend im Markweiß. Besonders schwere akute Zerstörung des Gewebes sieht man im verlängerten Mark, etwas ältere Herde in der Brücke. Sekundäre Degeneration wurde nur in geringem Umfange in den Pyramidenseitensträngen, etwas stärker in den Pyramidenvordersträngen festgestellt. In den Großhirnherden traten eigenartige, wahrscheinlich gliogene Riesenzellen auf, deren Kernreichtum auf eine atypische Mitose, die die Tochterkerne ein- und gleichzeitig entstehen ließ, zurückgeführt wurde. Es ist aber nicht zu sagen, ob diese Riesenzellen dazu berechtigen, nun eine besondere Form der Encephalomyelitis, etwa eine Riesenzellenencephalomyelitis anzunehmen. Wahrscheinlich sind sie nur ein Ausdruck der Schwere und des akuten Ablaufes des krankhaften Vorganges.

Die diffuse, ihrem Wesen nach anscheinend akute Ganglienzellerkrankung dürfte das anatomische Korrelat zu der allgemeinen Bewußtseinstrübung, die schließlich ins Koma überging, sein.

Die herdförmigen Veränderungen aber sind das Substrat der körperlichen Funktionsausfälle.

Die Frage, ob dieser Fall noch der kindlichen Encephalomyelitis zuzurechnen ist, ist unwesentlich. Das Alter der Kranken erlaubt die Zurechnung zu dieser Gruppe.

Ätiologisch ist er nicht geklärt. Aber Verlauf und histopathologisches Bild sprechen durchaus für eine *entzündliche Erkrankung, die wahrscheinlich durch ein lebendes Virus bedingt ist, das durch die Gefäße in das Nervensystem gelangt*. Die Frage, ob derartige Fälle als akute multiple Sklerose bezeichnet werden sollen, ist erst durch die Auf-findung des Erregers zu beantworten. Vorerhand ist es zweckmäßig, sie nur als *Encephalomyelitis disseminata non purulenta scleroticans acuta* zu benennen.

Wenn auch dieses Krankheitsbild sich nicht ganz scharf von der klassischen multiplen Sklerose abgrenzen lässt, so weist doch seine *klinische Erscheinungsform* gewisse kennzeichnende Besonderheiten auf. Diese sind: 1. das *frühe Verlassen des Prädilektionstyps*, und damit 2. die *Mannigfaltigkeit und Schwere der Störungen*, 3. der *rasch fortschreitende Verlauf*. Anatomisch aber haben wir bestimmte Verhältnisse vor uns, die einen Schluss auf die Schwere und das Tempo des krankhaften Vorganges erlauben: 1. das *Vorkommen massenhafter myelinoider Abbaustoffe in den Körnchenzellen*, 2. das *Vorkommen atypischer Mitosen mit Riesenzellbildung*, 3. *karyorektische Erscheinungen an Gefäß- und Gliazellen*.

### Literaturverzeichnis.

#### A. Multiple Sklerose.

- Alzheimer*: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehung zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Nissl-Alzheimers Arb. 3, 401, 1910. — *Anton u. Wohlwill*: Multiple nichteitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 12, S. 31, 1912. — *Bourneville*: Sclérose en plaques ayant débuté dans l'enfance. Imbeillité. Progr. méd. 21, 1900. — *Brouwer*: The significance of phylogenetic and ontogenetic studies for the Neuropathologist. Journ. of nerv. a. ment. disc. 51, 113, 1920. — *Brahns, Cramer u. Ziehen*: Handbuch der Nervenkrankheiten im Kindesalter S. 763 (*Ziehen*). Berlin 1912. — *Büscher*: Spirochätenbefund bei multipler Sklerose. (Ein Beitrag zur Pathogenese.) Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 62, S. 426, 1920. — *Doinikow*: Über De- und Regenerationserscheinungen an Achsenzylindern bei der multiplen Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 27, S. 151, 1915. — *Finkelnburg*: Über Myeloencephalitis disseminata und Sclerosis multiplex acuta mit anatomischem Befund. Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 20, S. 408, 1901. — *Fränkel, M. u. A. Jakob*: Zur Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der akuten Formen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 14, S. 565, 1913. — *Fürstner*: Zur Kenntnis der akuten disseminierten Myelitis. Neurol. Zentralbl. 18, S. 155, 1899. — *Henneberg*: Die Myelitis und die myelitischen Strangerkrankungen. Lewandowskis Handb. d. Neurol. 2, 1, 694, 1911. — *Henneberg u. Bielschowsky*: Erblindung bei disseminierter Encephalitis (akute multiple Sklerose). Berl. Gesellsch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. 13. III. 1922. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Psychiatr. 28, S. 516, 1922. — *Kuhn u. Steiner*: Ursache der multiplen Sklerose. Med. Klinik. 1917, Heft 38. — *Lebreton*: Contribution à l'étude de la sclérose en plaques chez les enfants. Thèse de Paris. Jahresber.

Neurol. u. Psychiatr. **4**, S. 348, 1900. — *Lewy*: Multiple Sklerose aus Kraus-Brugsch Handbuch, Nervenband. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1922. — *Marburg*: Die sogenannte „akute multiple Sklerose“. Jahrb. f. Psychiatr. u. Neurol. **27**, S. 213, 1906. — *Marburg*: Multiple Sklerose. Lewandowskis Handb. d. Neurol. **2**. Spez. Neurol. **1**, 911, 1911. — *Marie, P.*: De la sclérose en plaques chez les enfants. Rev. de méd. 1883, S. 536. Ref. Neurol. Zentralbl. **2**, S. 465, 1883. — *Neubürger*: Zur Histopathologie der multiplen Sklerose im Kindesalter. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **76**, S. 384, 1922. — *Nolda*: Ein Fall von multipler Hirn- und Rückenmarks Sklerose im Kindesalter nebst Bemerkungen über die Beziehungen dieser Erkrankung zu Infektionskrankheiten. — *Oppenheim*: Lehrbuch der Neurologie. 6. Aufl. 1913. — *Oppenheim*: Der Formenreichtum der multiplen Sklerose. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **52**, S. 169, 1914. — *Probst*: Zur multiplen Herdsklerose. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **12**, S. 446, 1898. — *Pulay*: Zur Pathologie der multiplen Sklerose. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **54**, S. 46, 1916. — *Schlesinger*: Zur Frage der akuten multiplen Sklerose und der Encephalomyelitis disseminata im Kindesalter. Obersteiners Arb. **17**, S. 410, 1909. — *Schröder*: Encephalitis und Myelitis. Zur Histopathologie der kleinzelligen Infiltration im Nervensystem. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **43**, S. 146, 1918. — *Schultze, Fr.*: Über multiple Sklerose und herdförmige Encephalitis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **65**, S. 1, 1920. — *Siemerling*: Spirochäten im Gehirn eines Falles von multipler Sklerose. Berl. klin. Wochenschr. 1918, H. 12, 273. — *Siemerling* u. *Creutzfeldt*: Bronzekrankheit und Encephalomyelitis scleroticans (diffuse Sklerose). (Literatur.) Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **68**, dieses Heft, 1923. — *Siemerling* u. *Raecke*: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **48**, S. 824, 1911. — *Siemerling* u. *Raecke*: Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **53**, S. 385, 1914. — *Simons*: Zur Übertragbarkeit der multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. **37**, S. 129, 1918. — *Spielmeyer*: Über einige anatomische Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **1**, S. 660, 1910. — *Steiner*: Ätiologie der multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. **36**, S. 844, 1917. — *Steiner*: Über die ätiologische Erforschung der multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. **37**, S. 535, 1918. — *Strähuber*: Über Degenerations- und Proliferationsvorgänge bei multipler Sklerose des Nervensystems. Zieglers Beitr. **33**, S. 409, 1903. — *Strümpell*: Einige Bemerkungen zur Ätiologie der multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. **37**, S. 401, 1918. — *Westphal, A.*: Über Encephalomyelitis disseminata und arteriosklerotische Erkrankungen des Zentralnervensystems in ihren Beziehungen zur multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. **28**, S. 547, 1909. — *Westphal, A.*: Weitere Mitteilungen über Stäbchenzellenbefunde bei multipler Sklerose. Neurol. Zentralbl. **37**, S. 407, 1918. — *Westphal, C.*: Über multiple Sklerose bei zwei Knaben. Char.-Ann. **13**, 1888. — *Wohlwill*: Multiple Sklerose. Sammelref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Ref. **7**, S. 849, 1913.

#### B. Riesenzellen.

*Arnold*: Über feinere Struktur der Zellen unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **77**, S. 181, 1879. — *Ernst*: Pathologie der Zelle, aus Krehl und Marchand, Handb. d. allg. Pathol. **3**, 1, 292. Leipzig 1915. (Umfassende Literaturangabe.) — *Flemming*: Über das Verhalten des Kerns bei der Zellteilung und über die Bedeutung mehrkerniger Zellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **77**, S. 1, 1879. — *Galeotti*: Über experimentelle Erzeugung von Unregelmäßigkeiten des karyokinetischen Prozesses. Zieglers Beitr. **14**, S. 288, 1893. — *Glockner*: Über das Vorkommen von ein- und mehrkernigen

Riesenzellen und Riesenzellen mit Riesenkernen in endotelialen Geschwülsten, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Uternametastasen und der Bedeutung des retrograden Transportes für deren Zustandekommen. Zieglers Beitr. 26, S. 73, 1899. — *Hertwig, O.*: Die Zelle und die Gewebe 1, S. 192, 1893. — *Hertwig, O.*: Der jetzige Stand der Lehre von den Chromosomen. Dtsch. med. Wochenschr. 48, S. 9, 1922. — *Herxheimer u. Roth*: Zur feineren Struktur und Genese der Epitheloidzellen und Riesenzellen des Tuberkuels. Zugleich ein Beitrag zur Frage der strahligen Einschlüsse in Riesenzellen. Zieglers Beitr. 61, S. 1, 1916. — *Klarfeld*: Zur Histopathologie der experimentellen Blastomykose des Gehirns. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 58, S. 176, 1920. — *Lustig u. Galeotti*: Zytologische Studien über pathologische menschliche Gewebe. Zieglers Beitr. 14, S. 225, 1893. — *Marwedel*: Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitriegen Entzündung. Zieglers Beitr. 22, S. 507, 1897. — *Maximow*: Die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Hodenverletzungen und die Regenerationsfähigkeit des Hodengewebes. Zieglers Beitr. 26, S. 230, 1899. — *Nedjelsky*: Über die amitotische Teilung in pathologischen Neubildungen, hauptsächlich Sarkomen und Carcinomen. Zieglers Beitr. 27, S. 431, 1900. — *Neubürger*: siehe unter multipler Sklerose. — *Rona*: Über das Verhalten der elastischen Fasern in Riesenzellen. Zieglers Beitr. 27, S. 349, 1900. — *Stroebe*: Über Kernteilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten und im Knochenmark. Zieglers Beitr. 7, S. 341, 1890. — *Stroebe*: Zur Kenntnis verschiedener zellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Zieglers Beitr. 11, S. 1, 1892. — *Stroebe*: Über Vorkommen und Bedeutung der asymmetrischen Karyokinese. Zieglers Beitr. 14, S. 154, 1893. — *Stroebe*: Über Entstehung und Bau der Gehirngiome. Zieglers Beitr. 18, 405, 1895. — *Trambusti*: Über den Bau und die Teilung der Sarkomzellen. Zieglers Beitr. 22, S. 88, 1897. — *Wakabayashi*: Über feinere Strukturen der tuberkulösen Riesenzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 204, S. 421, 1911. — *Wakabayashi*: Einige Beobachtungen über die feinere Struktur der Riesenzellen in Gumma und Sarkom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 204, S. 54, 1911.