

(Aus der Prosektur der Brandenburgischen Landesanstalten [Prof. Dr. *Hallervorden*] an der Landesanstalt Potsdam [Direktor: Dr. med. habil. *Heinze*.])

## Über Kleinhirnveränderungen bei multipler Sklerose.

Von

Wilhelm Ammerbacher-München.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Dezember 1937.)

Bei der Beschreibung der Kleinhirnbefunde der multiplen Sklerose in dem kürzlich erschienenen Handbuch der Neurologie von *Bumke* und *Foerster* vertritt *O. Marburg* die Auffassung, daß im Kleinhirn die Herde vorwiegend im tiefen Mark oder im Gebiet des Nucleus dentatus liegen, während die Rinde, ähnlich wie im Großhirn, sehr häufig verschont bleibt. Er stützt sich dabei auf eine Arbeit seines Schülers *Wladislaw Jermulowicz*<sup>1</sup> (Untersuchung des Kleinhirns bei multipler Sklerose), in der *Jermulowicz* 12 Fälle beschreibt, von denen er 2 mikroskopisch untersucht hat, während er sich in den anderen 10 Fällen mit der makroskopischen Betrachtung begnügte. Er erwähnt Herde im Mark, sieht aber dabei nur ein einziges Mal eine Affektion am Ventrikelsaum und meint bezüglich der Kleinhirnrindenherde, daß sie eigentlich nur auftreten, wenn der Prozeß vom tiefen Mark auf die Rinde übergreift.

Hier in der Prosektur der Landesanstalt Potsdam kamen nun 18 Fälle der Krankheit zur histologischen Untersuchung, bei der auch das Kleinhirn eine eingehende Berücksichtigung fand. Die Ergebnisse weichen in hohem Grade von den Befunden *Jermulowiczs* ab, namentlich wenn nur histologisch genau untersuchtes Material zu Vergleichen herangezogen wird. Bekanntlich ist ja am frischen und am formolfixierten Material immer nur ein Teil der Herde zu erkennen, während die anderen, besonders die Rindenherde, meist übersehen werden. Deshalb erscheinen die Herde am gefärbten Präparat auch immer zahlreicher, als es das frisch fixierte Material ahnen läßt. Die hier wiedergegebenen Untersuchungsbefunde stützen sich zum großen Teil auf Serienschnitte, die es allein ermöglichen, die Herde in ihrer ganzen Ausdehnung festzulegen und daraus Schlüsse zu ziehen. Es wäre zu ermüdend, hier jeden einzelnen Fall für sich zu beschreiben, da ja vielfach dieselben Befunde wiederkehren, sie seien deshalb in einer Zusammenfassung wiedergegeben.

In allen Fällen ist die Ventrikelwand betroffen, nicht immer sehr ausgedehnt, manchmal nur eine kleine Stelle am Kleinhirnbrückenwinkel oder in der Umgebung der Dentatushili, in anderen Fällen aber wird das ganze Ependym von einem Entmarkungsmantel umrahmt, der selten eine Unterbrechung erfährt (Abb. 1). Häufig zieht aus dem regel-

<sup>1</sup> *Hallervorden*: Kleinhirnherde bei multipler Sklerose. Vortrag 17. 6. 35 Zbl. Neur. 80, 239.

mäßig entmarkten Ventrikelboden ein schmaler Entmarkungsstreifen längs des Ependyms nach oben, um sich am Zahnkernhilus tiefer ins Mark zu senken. Überhaupt scheinen die Dentatushili auffallend oft von der Entmarkung betroffen, während das Kernband selbst nur selten ganz in den Störungsbereich einbezogen ist. Regelmäßig, aber mit unterschiedlicher Stärke sind die seitlichen Partien der Marklager ergriffen. Teils sind es kleine und kleinste Herde, oft erreichen sie aber auch Kirschgröße und gehen ineinander über, so daß das ganze Marklager letzten Endes einem riesigen Entmarkungsherd gleichkommt. An den Abgangsstellen der Markstrahlen sind kleinere und größere Herde zu be-

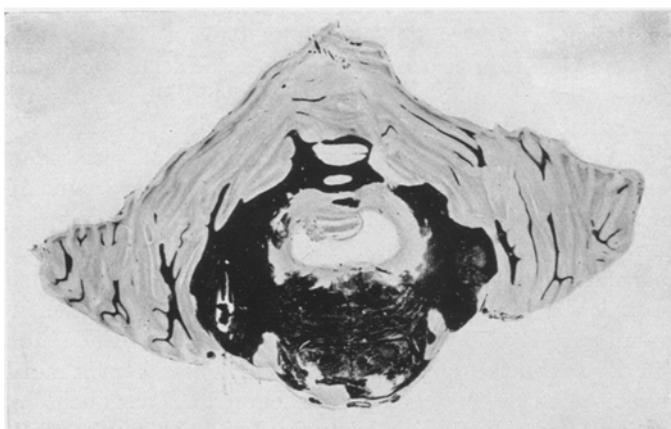


Abb. 1. Fall 37, 76. Markscheidenfärbung nach *Kultschitzky*. Originalgröße. Breiter Entmarkungsmantel um den 4. Ventrikel. Markschatthenerde in der seitlichen Partie des rechten Marklagers. Weitgehende Entmarkung der Hemisphärenrinde.

obachten, die vielfach weit in die Hemisphären vordringen. Die Entmarkung ist nicht immer vollständig, auch Markschatthenerde lassen sich nachweisen. Die Abgrenzung gegenüber dem normalen Gewebe ist im allgemeinen gestochen scharf, manchmal finden sich aber langsame Übergänge. In seltenen Fällen wird das Gebiet völliger Entmarkung von einem scharf abgesetzten Markschatthenerd umklammert, wodurch ein stufenweiser Übergang vom Entmarkungsgebiet ins normale Gewebe zustande kommt.

Eine bevorzugte Lokalisation in bestimmten Rindenabschnitten ist nicht zu beobachten. Die Zahl und Größe der Herde im Verhältnis zu denen des Marklagers ist sehr wechselnd, bald überwiegen sie im Marklager, bald in der Rinde, bald sind es kleinste mit dem freien Auge kaum erkennbare Herdchen in der Rindenschicht (Abb. 2) oder im Markstrahl eines Läppchens, bald breitet sich die Entmarkung über den ganzen Rindenabschnitt einer Hemisphäre aus. Bei großen Entmarkungen bleiben aber immer einzelne Lamellen und Läppchen mitten im Ent-

markungsgebiet verschont, was schon den komplizierten Bau der Rindenherde ahnen lässt.

Am leichtesten abzugrenzen sind die zahlreichen kleinen Herde der Marklamellen, die seitlich kaum über die Markfasergrenze vordringen und dementsprechend auch nur ein kurzes Stück des Markstrahls betreffen. Auffallenderweise liegen sie meist vor dem Verzweigungspunkt eines Läppchens, wie ja auch die Abgangsstellen der Markstrahlen vom Marklager sehr häufig befallen sind. Diese Herde haben ähnlich, wie die kleinen Herde des Marklagers, meist rundliche Gestalt. Ist der Herd aber größer, dringt er durch die pialen H äute einer Kleinhirnfurche in

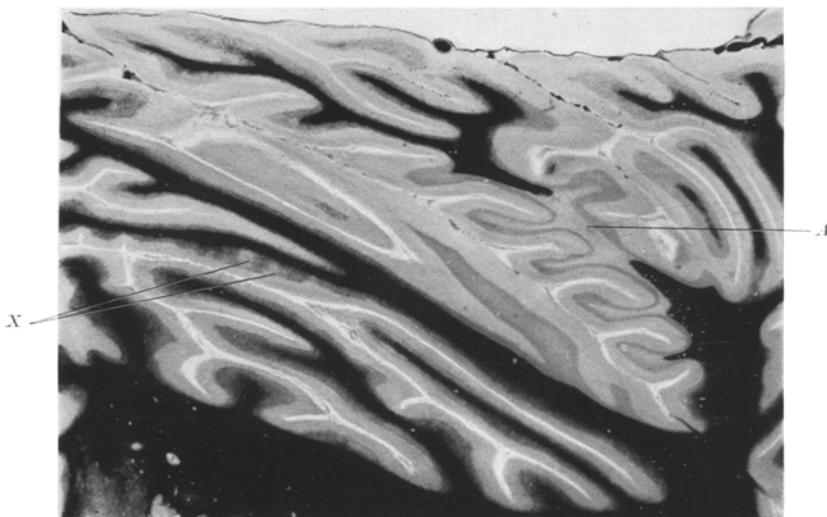


Abb. 2. Fall 20, 8. Markscheidenfärbung nach *Kultschitzky*. Vergr. 3,5mal. (A) Vermutlich gefäßbedingter Herd einer Kleinhirnlamelle. Herdausbreitung längs dem angrenzenden Sulcus. (X) Kleine Herde in der Rindenfaserung.

das umliegende Gewebe vor, so wird selten nur das anliegende Stück der benachbarten Lamelle befallen, meist breitet sich der Prozeß vielmehr längs des Sulcus aus und ergreift die ihm anliegenden Läppchen in mehr oder weniger hohem Grad. In Abb. 2 ist ein solcher Herd, der auf Serienschnitten in seiner ganzen Ausdehnung verfolgt wurde, in der Mitte getroffen und zeigt die Lamelle an der Stelle ihrer größten Entmarkung. Sie wird auf der unteren Seite von einem schräg nach links oben ziehenden Sulcus begrenzt. Betrachtet man nun die Markfaserung der Lamellen und Läppchen, die dieser Hirnfurche anliegen, so ist überall eine deutliche Entmarkung festzustellen. Im oberen Teil betrifft sie nur die unmittelbar angrenzende Rinde, im unteren dagegen greift sie bis tief in die Markstrahlen hinein. Die großen Herde lassen also keine abgerundete Form mehr erkennen, sondern sind in ihrer Gestalt irgendwie

vom Verlauf der Sulci abhängig. Trotzdem beobachtet man hin und wieder größere, wie ausgestanzt erscheinende, runde Entmarkungen in der Hemisphärenrinde, die dieser Beschreibung zu widersprechen scheinen. Betrachtet man diese Herde aber genauer, so erkennt man, daß sie trotz ihrer Ausdehnung die piale Grenzmembran der Rinde nicht erreichen, was sich mit der Lokalisation an den breiten Verzweigungsstellen der Kleinhirnlamellen erklären läßt. Findet jedoch eine Be- rührung bzw. eine Überschneidung statt (Abb. 3), so ist auch eine entsprechende Beteiligung der benachbarten Läppchen am Prozeß nachweisbar. Nun lassen sich aber unabhängig von den Herden in den Mark-

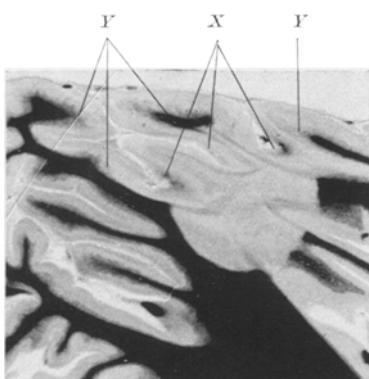


Abb. 3. Fall 20, 8. Markscheidenfärbung nach Kultschitzky. Vergr. 3mal. Kreisförmiger Herd in einer Marklamelle, der trotz seiner Größe nur bei (X) Kleinhirnfurchen berührt. (Y') Entsprechende Entmarkung der benachbarten Rinde.

herde zu verstehen, müssen wir uns zunächst über die Ausbreitungsart und über die Ausgangspunkte der Herde Klarheit verschaffen. Nach Hallervorden und Spatz kann man sich vorstellen, daß die *Ausbreitung* durch *Diffusion* geschieht; d. h. eine markscheidenauf lösende Schädlichkeit diffundiert in die Hirnsubstanz hinein. Der *Ausgangsort* kann einmal ein Gefäß der Hirnsubstanz sein, das andere Mal der innere Liquor (bei den periventrikulären Herden) und endlich der äußere Liquor (bzw. Gefäße der subarachnoidealen Räume).

Bezüglich der multiplen Sklerose des Kleinhirns liegen die Dinge am eindeutigsten bei den Herden im tiefen Marklager. Bei diesen hat die Diffusion ihren Ausgangspunkt von einer bestimmten Stelle eines Gefäßes des Kleinhirnmarkes genommen. Selbstverständlich entsprechen die Herde aber nicht etwa dem Versorgungsgebiet der betreffenden Gefäße (Falkiewicz); wir müssen uns ja vorstellen, daß die Schädlichkeit von irgendeiner Stelle des Gefäßes aus in die Hirnsubstanz hineingelangt. Dabei haben strukturelle und funktionelle Unterschiede auf die Herd-

lamellen Entmarkungen nachzuweisen, die vorzugsweise die Rinde der an der Hemisphärenoberfläche liegenden Läppchen betreffen, manchmal aber auch längs der Sulci in die Tiefe dringen und hier die Rinde der angrenzenden Läppchen ergreifen. Auf fallenderweise bleiben dabei die am tiefsten in den Hirnfurchen liegenden Läppchen vom Prozeß verschont. In Abb. 4 läßt sich eine solche Entmarkung längs der Hemisphärenoberfläche und der Sulci sehr schön verfolgen. Auch hier sind die am tiefsten in den Hirnfurchen liegenden Läppchen von der Entmarkung verschont.

Um das Zustandekommen der verschiedenen Formen der Entmarkungs-

gestaltung keinerlei Einfluß. In den kleinsten Herdchen liegt das Gefäß meist ziemlich zentral, wie sich auf Serienschnitten nachweisen läßt. Sind die Herde etwas größer, so braucht diese zentrale Lage nicht mehr eingehalten zu werden. An ganz großen Herden endlich läßt sich eine Beziehung zu einem bestimmten Gefäß überhaupt nicht mehr nachweisen.

Ein Teil der mit dem 4. Ventrikel in Berührung kommenden Herde nimmt seinen Ausgang sicher von einem der eben beschriebenen Markherde, gelangt also erst sekundär in die Ventrikelnähe. Dagegen umgreift bei 8 von 16 daraufhin untersuchten Fällen die Entmarkung so

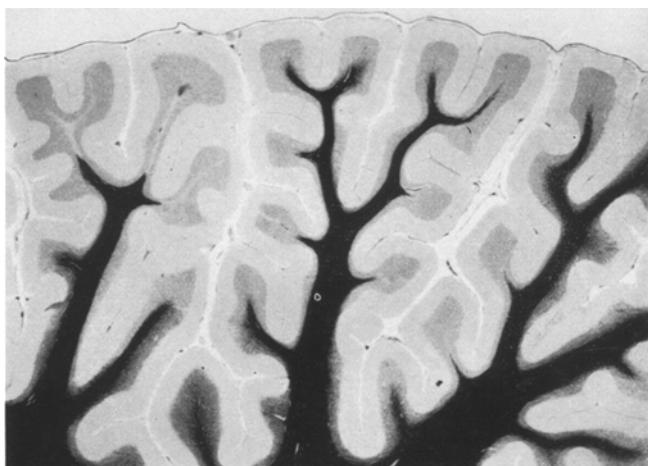


Abb. 4. Fall 29, 28. Markscheidenfärbung nach *Kultschitsky*. Vergr. 5mal. Entmarkung längs der Hemisphärenoberfläche und der Sulci mit Schonung der am tiefsten in den Hirnfurchen gelegenen Läppchen.

vollständig die ganze Nachbarschaft des Ventrikels einschließlich der in den Ventrikel hineinragenden Gebilde (Zäpfchen und Tonsillen), daß man hier zur Annahme einer Diffusion vom inneren Liquor aus gedrängt wird. Man kann sich nicht gut vorstellen, daß ein den Ventrikel umgebendes, zusammenhängendes Entmarkungsband ein Konfluenzprodukt von Markherden sein könnte — namentlich wenn der übrige Teil des Marklagers auffallend wenig von Herden betroffen ist.

Was für die Herde des tiefen Marklagers gilt, kann auch für die kleinen Herde der Marklamellen angenommen werden. Auch hier läßt sich regelmäßig auf Serienschnitten ein zentral gelegenes Gefäß nachweisen. Ist aber die Entmarkung größer, greift sie auf die benachbarten Läppchen über, so fallen so viele Gefäße in den Herdbereich, daß auch hier für die Beziehungen zu einem bestimmten Gefäß jeder Anhaltspunkt fehlt. Wie schon weiter oben gezeigt wurde, ist nun die Ausbreitung der Herde, sobald sie eine Hirnfurche überschneiden, vorwiegend von dem

Verlauf dieses Suleus abhängig. In den Hirnfurchen muß also ein Medium sein, das für eine beschleunigte Ausbreitung der eindringenden Noxe sorgt, und das kann wiederum nur der Liquor sein. Die Diffusionsgeschwindigkeit in der Hirnflüssigkeit und vor allem der Weitertransport in deren Flußrichtung ist für die weitere Herdgestaltung von ausschlaggebender Bedeutung. Durch diese Ausbreitungsart erhalten die Kleinhirnrindenherde aber einen vollkommen anderen Charakter als die Markherde. Im Mark gelten zwei Herde als voneinander unabhängig, wenn sich keinerlei Entmarkungsbrücken zwischen ihnen feststellen lassen. Hier greift die vom Ausgangsherd in den Liquor übergehende Noxe die verschiedensten Läppchen an, es entstehen vollkommen voneinander unabhängige neue Herde, zwischen denen keinerlei nähere Beziehung zu bestehen braucht. Berücksichtigt man nun noch, daß der Prozeß jetzt nicht mehr vom Mark nach außen, sondern von der Peripherie nach innen fortschreitet, so erkennt man auch die Schwierigkeit, diese Herdkomplexe in ihrer vollen Ausdehnung zu erfassen. Das kann natürlich nur an guten Markscheidenpräparaten gelingen, die auch die Markfasern der Rinde zur Darstellung bringen, denn die Rindenfaserung ist es ja vor allem, die hier von der Schädigung ergriffen wird. Der Markstrahl dagegen wird nur an Stellen betroffen sein, an denen die Entmarkung eine besonders intensive ist. Ganz entgehen werden uns im Markscheidenpräparat dagegen alle jene Stellen, an denen die Noxe nicht über die Molekularis vorgedrungen ist. Gelingt es also schon schwer, alle von einem Ausgangspunkt über den Liquor ergriffenen Läppchen zu erfassen, so ist es geradezu unmöglich, zwei benachbarte solche Herdkomplexe voneinander zu trennen. Der Liquorweg steht dem einen wie dem anderen Herd offen und damit fehlt jede exakte Abgrenzungsmöglichkeit.

Es liegt nun sehr nahe, die Entstehung der obenbeschriebenen Entmarkungen längs der Hemisphärenoberfläche und der Sulci (Abb. 4) in ähnlicher Weise zu erklären, wie den Herd längs der Hirnfurche in Abb. 2. Das mag in vielen Fällen zutreffen, jedoch gelingt es nicht immer, in der Umgebung solcher Entmarkungen einen Herd nachzuweisen, von dem angenommen werden kann, daß hier die Noxe in den Liquor hineindiffundierte und so die Läppchen längs dem benachbarten Liquorraum ergriff. Hier muß also die Schädigung einen anderen Ausgangspunkt haben. Es sei da an die erstmalig von *Schob* beschriebenen Herde der Großhirnrinde erinnert, in denen die Rindenfaserung zweier gegenüberliegender Windungen in einem sich zu einem Kreis ergänzenden Gebiet entmarkt war, wobei im Zentrum des Herdes ein Gefäß in der Pia lag. Spielen derartige Herde bei der Ausbreitung der Schädigung eine wesentliche Rolle, so muß sich das am Kleinhirn zeigen, denn hier ist ja die Möglichkeit für eine solche Ausbreitung infolge der Vergrößerung der äußeren Oberfläche besonders gegeben. Die zahlreichen, durch die sub-

arachnoidalen Räume voneinander getrennten Lamellen bieten hier noch mehr Angriffsmöglichkeiten für eine von außen kommende Schädlichkeit. Trotzdem sind entsprechend gelagerte Herde ziemlich selten. Offenbar liegt den Rindenherden dagegen öfters ein anderer Ausbreitungsmodus zugrunde: Die Diffusion kann zunächst von einem Gefäß innerhalb eines Läppchens nahe der Oberfläche ausgegangen sein. Dann gelangt die Schädlichkeit sekundär in den äußeren Liquor, verbreitet sich in diesem und diffundiert nun wieder in die anliegenden Läppchen der Hemisphärenoberfläche hinein. Der ursprüngliche Ausgangspunkt von einem Gefäß der Hirnsubstanz ist dann nicht mehr feststellbar und es wird eine primäre Diffusion vom äußeren Liquor her vorgetäuscht. Eigentlich kann bei allen Herden, die den Liquorräumen anliegen, nicht mehr mit völliger Sicherheit gesagt werden, ob der primäre Ausgangsort der Liquor gewesen ist. Lediglich aus der Gestalt und Größe der Herde, wie aus dem Verhältnis zur Entmarkung in der Tiefe läßt sich die ursprüngliche Entstehung erschließen.

Wir glauben, daß dem Liquor als Vehikel bei der Ausbreitung der die Entmarkung bewirkenden Schädlichkeit beim Zustandekommen der Herde der Kleinhirnrinde eine sehr große Bedeutung zukommt, meistens aber im eben genannten sekundären Sinn. Auch bei ausgedehnten periventrikulären Herden kann man sich vorstellen, daß die markscheidenauf lösende Schädlichkeit erst sekundär, d. h. durch einen in der Hirnsubstanz entstandenen Herd in den inneren Liquor gelangt ist, der dann für den Weitertransport und die Rückdiffusion sorgt. Auch mantelartige Herde um die ganze Oberfläche des 4. Ventrikels könnten derart zustande gekommen sein.

Bei der ausgedehnten Schädigung der Markscheiden interessiert nun vor allem auch das Verhalten der übrigen Gewebsbestandteile des Parenchyms gegenüber der Noxe. Der geringen Resistenz der Markscheiden steht ähnlich wie im Großhirn eine auffallende Widerstandsfähigkeit der Achsenzyylinder gegenüber. Zwar färben sie sich da und dort im Bereich der Herde etwas blasser an oder erscheinen auch gequollen, in seltenen Fällen beobachtet man auch Lichtung bis völligen Schwund, doch sind das immer Ausnahmen. In der Regel ist keinerlei Veränderung an ihnen nachzuweisen und in den spezifischen Färbungen ist das Herdgebiet kaum von der Umgebung abzugrenzen. In engem Zusammenhang damit steht das Verhalten der Ganglienzellen innerhalb der Herde. Ihre Beteiligung ist ebenso mannigfaltig wie unspezifisch. Am Nucleus dentatus finden sich Übergänge von einfacher Schrumpfung bis zur völligen Sklerose, daneben wieder stark geblähte Formen, die im Fettpräparat durch eine ungeheure Lipoidinelagerung imponieren. Da und dort lassen sich auch Formen der primären (retrograden) Veränderung nachweisen. Alle diese Typen sind aber in einem wirren Durcheinander zwischen altersentsprechende, noch gut aussehende Formen

eingestreut. Wenn hier etwas als charakteristisch für den Prozeß angegeben werden kann, so ist es die erwähnte, das physiologische Maß oft weit überschreitende Lipoideinlagerung in der Umgebung alter, längst abgeklungener Herde. An den Nuclei emboliformes und globosi sowie am Dachkern herrscht eine weitgehende Verfettung vor. Ganz gegensätzlich verhalten sich die *Purkinje*-Zellen. Weder in alten noch in frischen Herden lassen sich an ihnen Fetteinlagerungen nachweisen. Überhaupt ist es erstaunlich, wie indifferent sie sich dem ganzen Prozeß gegenüber verhalten. Ist einmal ein größerer Ausfall oder eine chronische Veränderung im Sinne *Nissls* zu beobachten, so ist das in Partien, in denen auch die Achsenzylinder weitgehend geschädigt wurden. Seltamerweise betreffen solche Stellen gerne die Flocke. Hier waren auch vorzugsweise die von *Lüthy* u. a. beschriebenen torpedoartigen Aufreibungen der Axome in der Umgebung schwer geschädigter *Purkinje*-zellen nachzuweisen. Aber es muß immer wieder gesagt werden, daß es sich dabei um Befunde handelt, die auf das große Material bezogen als selten zu bezeichnen sind und die Reihe der *Purkinje*-Zellen in den großen Entmarkungsgebieten der Rinde durchaus nicht gestört zu sein braucht. Auch an der Körnerschicht sind keinerlei wesentliche Veränderungen nachzuweisen. Damit wäre aber auch die Frage, ob gewisse Symptome der multiplen Sklerose, nämlich die *Charcotsche Trias* auf Kleinhirnschädigungen beruhen, weitgehend zu verneinen. Es ist wohl möglich, daß die großen Entmarkungsherde am Kleinhirn zu Ausfallsymptomen führen, es darf aber nicht vergessen werden, daß diesen Entmarkungen zahlreiche Herde in den ableitenden Bahnen vorgeschaltet liegen, die nur in den seltensten Fällen fehlen und ihrerseits Kleinhirnsymptome hervorrufen.

Das Verhalten der Glia ist teilweise auch am *Nissl*-Bild zu erkennen. Den Aufhellungen im Markscheidenpräparat entspricht eine weitgehende Verarmung an kleinen chromatinreichen Elementen, während die großen, blasser gefärbten chromatinarmen Kerne eher vermehrt erscheinen. Sie haben länglich runde oder knollige Gestalt und sind in der Zugrichtung der Nervenfasern orientiert. Die Verteilung der Zellen im Mark und in den Markstrahlen ist eine ziemlich gleichmäßige, eine besondere Vermehrung an der Körnermarkgrenze kann nicht wahrgenommen werden. Die Veränderungen in der Rinde halten sich nicht streng an die Ausdehnung der Entmarkung, auch sind sie nicht immer sehr auffällig. Während die Glia in der Körnerschicht vollkommen unversehrt erscheint, sind die *Bergmannschen* Gliazellen streckenweise stark vermehrt. Diese Zellvermehrung kann aber an einem entmarkten Läppchen vollkommen fehlen, während sie an einem anderen wieder sehr deutlich ist. Ähnlich verhält es sich mit der Glia in den äußeren Schichten der Molekularis. Allerdings ist hier die Reaktion meist so schwach, daß eine Zellvermehrung nur an wenigen Stellen mit Sicherheit festgestellt werden kann.

Im Gegensatz zum Herdgebiet selbst, das durch seine Zellarmut auffällt, sind in der Randzone die kleinen chromatinreichen Elemente stark vermehrt, sie bilden einen deutlichen Wall, der sich gegen das Entmarkungsgebiet ziemlich scharf absetzt, während er sich nach außen allmählich im normalen Gewebe verliert. Ist der Fettabbau noch im Gange, handelt es sich also um einen frischen Herd, so ist im Mark der Plasmasaum der Gliazellen vielfach verbreitert, ab und zu finden sich auch hypertrophische Formen mit riesigem Plasmaleib. Im Fettpräparat ist an frischen Herden, die allerdings sehr selten sind, der Abbau in seinen verschiedenen Stadien zu verfolgen. Er unterscheidet sich in keiner Weise von den oft beschriebenen gleichen Vorgängen im Großhirn. In der Körnerschicht und der Molekularis der Herde ist Fett in größerer Menge nur in den Adventitialscheiden nachweisbar. Im Mark verteilt es sich anfänglich über den ganzen Herd, später lokalisiert es sich in der Randzone und um die Gefäße. In den alten chronischen Herden, und um solche handelt es sich meist, beschränkt sich die Fettablagerung auf die Gefäßscheiden und die Ganglienzellen der Markkerne, die die Abbauprodukte anscheinend am längsten zu speichern vermögen.

Zur Darstellung der Faserglia wurden *Holzer-* und *Weigert*-Präparate angefertigt. Die frischen Herde mit voll in Gang befindlichem Fettabbau zeigen bereits eine starke Gliawucherung, die sich nicht auf das entmarkte Gebiet beschränkt, sondern darüber hinaus längs der Markfasern in das normale Gewebe vordringt. Die Fasern verdichten sich dabei besonders um die Gefäße, deren Wände durch mächtige Gliamantel verdickt erscheinen. Ist der Herd älter, so ist das Bild nur insofern etwas anders, als dem Entmarkungsgebiet ein ungeheuer dichter Gliafilz entspricht, während die Umgebung mit ihrer lockeren, besonders um die Gefäße gruppierten Gliawucherung dem frischen Herd gegenüber wenig verändert erscheint. Eigentümlich ist das Verhalten der Gliafasern an den Verzweigungsstellen der Marklamellen innerhalb einer Entmarkung. Die sonst dem Verlauf der Markfasern folgende Gliawucherung geht hier in ein engmaschiges, wirres, in seinem Fasergehalt stark vermehrtes Geflecht über, das besonders den Winkel zwischen den nach rechts und links abstrahlenden Nervenfasern erfüllt (Abb. 5). Dieses eigentümliche Verhalten der Faserglia ist schon von *Scherer* bei anderen Kleinhirnerkrankungen beschrieben worden. Wahrscheinlich ist es ebenso mit dem lokalen Faktor *Spielmeiers* zu erklären, wie das unterschiedliche Verhalten der Glia in Mark und Rinde, auf das weiter unten noch eingegangen wird. Auch unter normalen Verhältnissen ist an den Verzweigungsstellen der Marklamellen eine statisch bedingte vermehrte Faserung zu erwarten, die unter pathologischen Bedingungen zur intensiven Wucherung kommt und zu diesen eigentümlichen Gliaecken führt.

Wenden wir uns nun der Rinde zu. So wild die Gliawucherung noch an der Körner-Markgrenze sein mag, in der Mitte der Körner-

schicht ist fast nichts mehr von Faserglia zu sehen, nur vereinzelte starre Fasern winden sich zwischen den Körnern hindurch. In der Molekularis entspricht der Vermehrung der *Bergmannschen* Gliazellen auch eine Wucherung vorwiegend der radiär gestellten Fasern. Am deutlichsten kommt das an der Flocke zum Ausdruck, die ja auch in anderer Beziehung die schwersten Veränderungen aufwies. Hier ist manchmal die Molekularis der Herde erfüllt von dicht gedrängten Fasern, in anderen Fällen wieder gehen die Veränderungen auch hier nicht über das sonst übliche Maß hinaus. In Abb. 6 kommt ein solches Herdgebiet

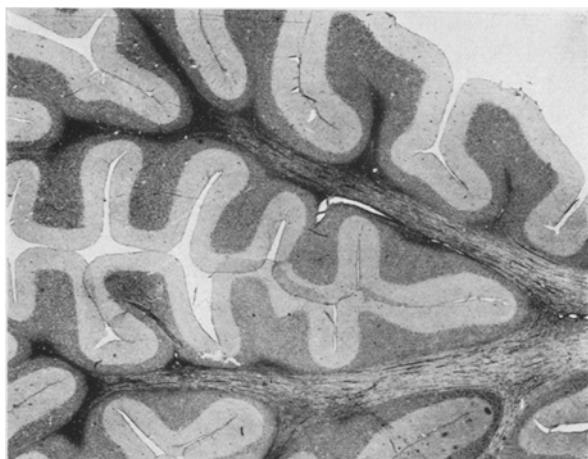


Abb. 5. Fall 36, 38. Holzer-Bild. Vergr. 8mal. Auffallend intensive Wucherung der Gliafasern an den Verzweigungsstellen der Lamellen.

mit starker Gliawucherung in Mark und Molekularis zur Darstellung. Besonders deutlich ist das gegensätzliche Verhalten in der Körnerschicht. Sie ist fast vollkommen frei von Gliafasern. Nur am tiefsten Punkt der Kleinhirnfurche durchbrechen einige massive Faserbündel die Granularis. In der Molekularischicht vereinigen sich die Fasern selten zu Bündeln, sondern sie ziehen unabhängig voneinander, sich vielfach überkreuzend, in welliger Form der pialen Grenze zu, wo sie aus ihrer radiären Richtung abweichen, um eine dichte Grenzschicht zu bilden. Die stark vermehrten *Bergmannschen* Gliazellen bilden ein breites Band zwischen den beiden Rindenschichten. Die in Abb. 6 wiedergegebene Gliawucherung in der Molekularis der Flocke stellt aber einen Ausnahmefall dar. Trotz eifrigsten Suchens gelang es nicht, einen Herd mit ebenso wilder Faserwucherung zu finden, vielmehr hält sich die Faserglia der Molekularis meist in recht mäßigen Grenzen und ist nicht mit der intensiven Faserung im Markgebiet zu vergleichen. Die hier niedergelegten Untersuchungsergebnisse stehen da in einem gewissen

Gegensatz zu den Ausführungen *Spielmeyers*, der derartig intensive Gliawucherungen in der Molekularis des Kleinhirns zu den normalen Herdbefunden zu rechnen scheint. Die Gliafaserung in der Molekularis hält sich selten streng an das Herdgebiet, oft greift sie auch auf benachbarte Läppchen über, die im Markscheidenpräparat keine Beteiligung am Prozeß erkennen lassen.

Seit der ersten Beschreibung der multiplen Sklerose geht der Streit um die Frage, ob die Gliawucherung als Ausdruck einer primären Reizung oder als reaktiver Vorgang auf einen Markscheidenausfall zu

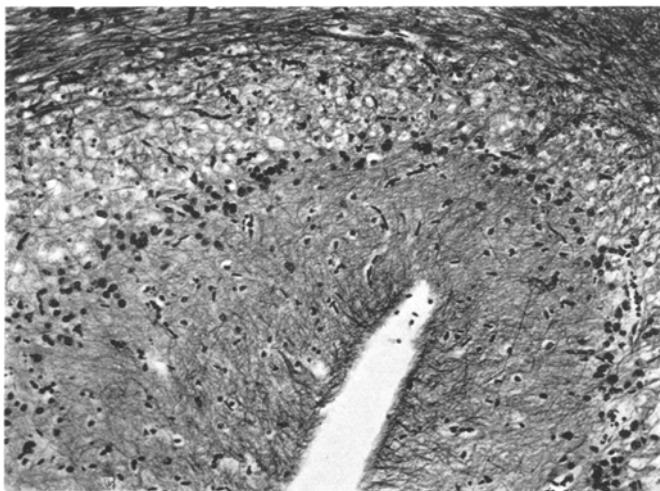


Abb. 6. Fall 35, 21a. Gliafaserfärbung nach *Weigert*. Vergr. 120mal. Intensive Gliawucherung in Mark und Molekularis. Spärliche Faserbildung in der Körnerschicht.

bewerten ist. Die Untersuchungen am Kleinhirn sind geeignet zur Klärung dieser Frage beizutragen. Eine reaktive Ersatzwucherung auf einen Markscheidenausfall muß sich auf markfaserhaltige Gebiete beschränken. Trotzdem aber die Molekularis nahezu überall von Markscheiden frei ist, bleibt sie vom Prozeß durchaus nicht verschont. Das beweist die Vermehrung der *Bergmannschen* Gliazellen und der radiär gestellten Gliafasern, besonders auch an Stellen, die im Markscheidenpräparat keine Beteiligung am Prozeß erkennen lassen. Auf der anderen Seite beschränkt sich die Gliawucherung im Mark auch nicht auf das Herdgebiet allein, sondern greift bis weit in die Umgebung vor, was ebenfalls gegen das Verhalten einer reinen Ersatzwucherung spricht. Trotzdem ist aber im *Holzer*- und *Weigert*-Bild das Gebiet der Entmarkung an alten Herden gut abgrenzbar, da im Herd die Gliawucherung viel intensiver ist als in der Umgebung. Das legt nun den Gedanken nahe, die Gliawucherungen auf zwei verschiedene Ursachen zurückzuführen:

1. Eine durch die Noxe bedingte primäre Reizung der von ihr durchdrungenen Glia mit resultierender Faserwucherung. Dadurch läßt sich die starke Vermehrung der Faserglia an frischen Herden erklären, die noch keinen starken Markausfall zeigen, in denen also eine Ersatzwucherung noch keine wesentliche Rolle spielt. Auch die Gliafaservermehrung in der markscheidenfreien Molekularis ist damit verständlich. Das gilt besonders für Stellen, die wohl eine Faservermehrung, aber keine Schädigung der anliegenden Markscheiden aufweisen. Die Noxe ist hier vom Liquor aus eben nur bis in die Molekularis eingedrungen und hat zu einer Reizung der Glia geführt, ohne die tiefer gelegenen Markscheiden zu schädigen. Die primäre Reizung ist nicht an das Ausbreitungsgebiet der Entmarkung, sondern an das der Noxe gebunden. Daß aber die Noxe auch im Mark weit über das Gebiet der sichtbaren Schädigungen dringen kann, ohne im Markscheidenpräparat Spuren zu hinterlassen, konnten *Hallervorden* und *Spatz* an Hand der konzentrischen Sklerose beweisen. Damit wird aber auch die weit über den Entmarkungsbereich hinausgreifende Gliawucherung verständlich.

2. Die durch den Markscheideausfall bedingte Ersatzwucherung der Glia hält sich streng an das entmarkte Gebiet und führt dort zu einer dichten Glianarbe.

Wenden wir uns schließlich noch den Veränderungen des Mesoderms zu, so interessiert hier vor allem das Verhalten der Gefäße. In allen nicht vollständig sklerotischen Herden lassen sich Gefäßwandinfiltrate nachweisen, die sich aber selten genau an das Herdgebiet halten, sondern weit darüber hinaus sich auch im normalen Gewebe finden. Dasselbe gilt auch für die Gefäße der Meningen. An alten abgeklungenen Herden dagegen ist hier wie dort von Infiltraten kaum mehr etwas zu sehen, sie haben einer weitgehenden Fibrose Platz gemacht, die in seltenen Fällen auch zum vollkommenen Verschluß der Gefäße führt. Eine deutliche Gefäßvermehrung konnte in den Herdgebieten öfters beobachtet werden, jedoch gelang es nicht, mesodermale Netze zur Darstellung zu bringen, allerdings ist auch nur ein kleiner Teil des Materials darauf untersucht worden, weshalb darüber nichts Bestimmtes ausgesagt werden kann.

### Zusammenfassung.

In 18 histologisch untersuchten Fällen von multipler Sklerose waren am Kleinhirn stets Rindenherde zu sehen. Sie sind also keineswegs so selten wie *O. Marburg* annimmt, vielmehr sogar häufiger als in der Großhirnrinde, wo sich bei eingehender Untersuchung immer Herde nachweisen lassen. Mit wenigen Ausnahmen war die Ventrikelfwand betroffen, in 8 Fällen umgab die Hirnhöhle ein fast lückenloser *Entmarkungsmantel*; auch das tiefere Marklager war nie ganz verschont. Die Größe und Zahl der Rindenherde wechselte sehr und stand in keiner

Beziehung zur Menge und Ausdehnung der Markherde. Während für die Herde des tiefen Marklagers ein Ausgangspunkt der Diffusion von Gefäßen angenommen wurde, ließ sich am Ventrikel und an den Rindenherden eine starke Beteiligung des Liquors als Vehikel bei der Diffusion und Rückdiffusion der markscheidenauf lösenden Schädlichkeit wahrscheinlich machen. Das ist *Jermulowicz* entgegenzuhalten, wenn er glaubt, am 4. Ventrikel sei zum Unterschied im Großhirn mit anderen Verhältnissen zu rechnen und im Kleinhirn liege kein Beweis für eine Ausbreitung auf dem Liquorwege vor. Diese Annahme ist um so unverständlicher, als sie sich weder anatomisch noch physiologisch stützen lässt. Das Aufbaumaterial der Ventrikelsepten im Großhirn und im Kleinhirn ist so ziemlich dasselbe. In allen Ventrikeln fließt der gleiche Liquor. Warum soll eine von ihm aus aufgenommene Schädlichkeit hier zu keiner Schädigung führen können? Die Befunde bei histologisch genau durchgeföhrten Untersuchungen sprechen gerade hier am Kleinhirn für eine besonders starke Ausbreitung auf dem Liquorweg. Der geringen Resistenz der Markscheiden stand keine wesentliche Schädigung der Achsenzylinder und Ganglienzellen gegenüber. Die Glia war am Prozeß sehr stark beteiligt. Der Abräumprozeß frischer Herde unterschied sich nicht wesentlich von den gleichen Vorgängen am Großhirn. Die vermehrte Faserung beschränkte sich nicht überall auf die Entmarkungsgebiete. Aus dem Verhalten der Glia, besonders in der markscheidenfreien Molekularis ließ sich auf eine primäre Reizung schließen. Aus dem besonders dichten Gliafilz in den Entmarkungsgebieten wurde auf eine reaktive Ersatzwucherung geschlossen. Die Gefäße waren im Herdgebiet manchmal vermehrt, in frischen Herden und deren Umgebung infiltriert. In alten Herden wiesen sie eine weitgehende Fibrose auf. Die *Charcotsche Trias* auf Kleinhirnveränderungen, zurückzuführen, wurde weitgehend abgelehnt, da in den ableitenden Bahnen regelmäßig zahlreiche Herde angetroffen werden, die ihrerseits die gleichen Symptome auslösen können.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Anton u. Wohlwill:* Z. Neur. **12**, 1. — *Falkiewicz:* Arb. neur. Inst. Wien **1926**. — *Hallervorden, J. u. H. Spatz:* Arch. f. Psychiatr. **98**, 5. — *Jermulowicz, W.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **135**, 1, 2. — *Lüthy, F.:* Z. Neur. **130**, 8. — *Maass, O. u. H. J. Scherer:* Z. Neur. **145**, 3, 4. — *Marburg, O.:* Handbuch der Neurologie von *O. Bumke* und *O. Foerster*. — *Müller:* Die multiple Sklerose des Gehirns. Jena 1904. — *Peters, G.:* Z. Neur. **155**, 1. — *Pette, H.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**, 5. — *Schob, F.:* Mschr. Psychiatr. **22**, 62. — *Siemerling, E. u. Raecke:* Arch. f. Psychiatr. **53**, 385. — *Spielmeyer, W.:* Arch. f. Psychiatr. **74**, H. 2—4. — *Steiner, G.:* Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler Sklerose. Berlin 1931. — *Taylor, E.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **5**.
-