

X.

Ueber multiple Sclerose des Gehirns und Rückenmarks.

Von Dr. Hugo Ribbert,

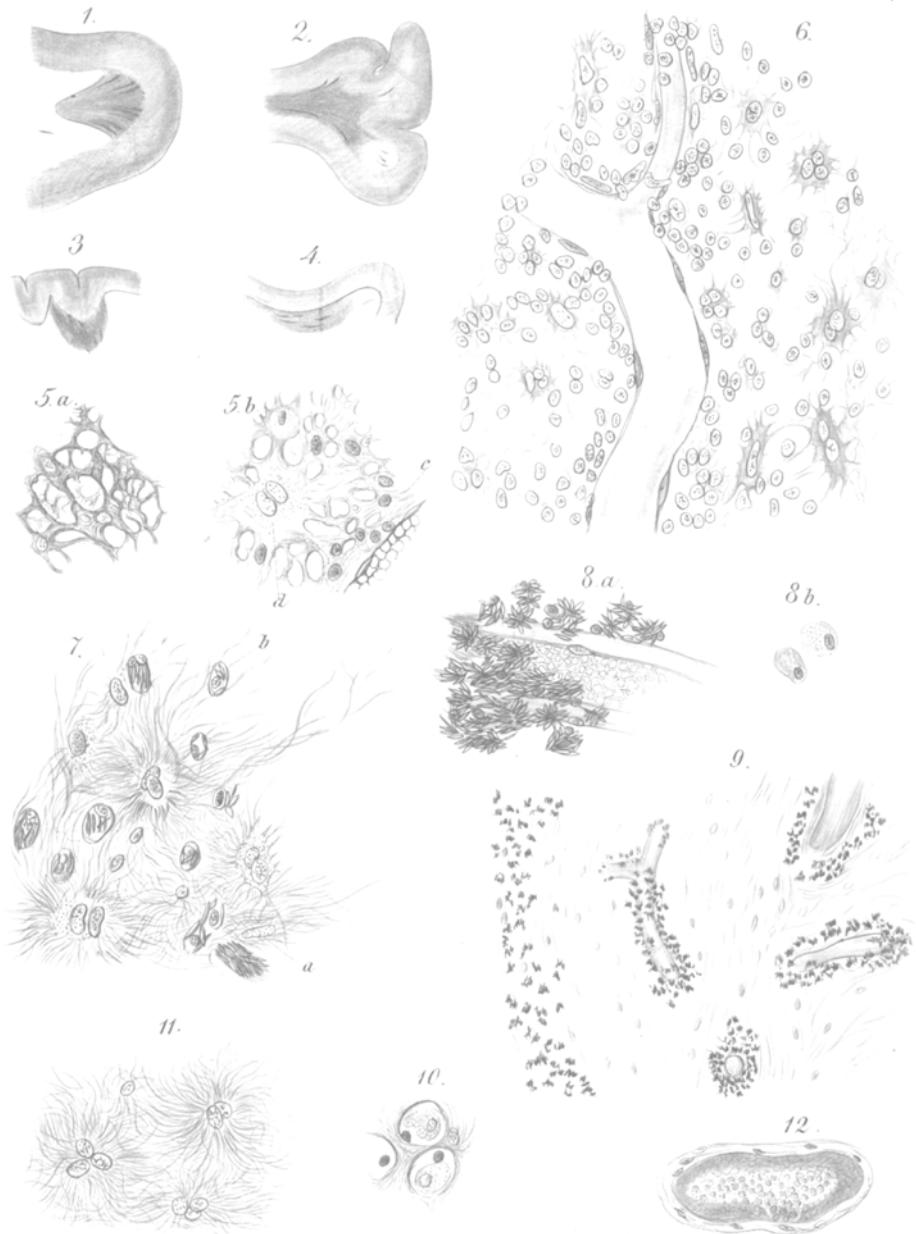
Privatdozenten für pathologische Anatomie und Assistenten am pathologischen
Institut zu Bonn.

(Hierzu Taf. IV.)

Obliegt schon eine grössere Reihe von Fällen multipler Sclerose beschrieben wurde, fehlt es noch an genaueren Angaben über den Anfang der Erkrankung, über die einleitenden anatomischen Veränderungen, während der Ausgangsprozess, die definitive Gestaltung der ergriffenen Partie genauer bekannt ist. Ich bin in der Lage, über den sclerosirenden Prozess vom ersten Beginn bis zu den abschliessenden Vorgängen in allen einzelnen Stadien Mittheilungen zu machen, und zwar auf Grund von Untersuchungen des Sectionsmaterials zweier während des Lebens genauer beobachteten Fälle. Der erste von beiden hatte eine nur vierteljährige Dauer und wird anderweitig nach seinen klinischen Erscheinungen erörtert werden. Der zweite erstreckte sich auf einen Zeitraum von $3\frac{1}{2}$ Jahren.

Jener erste Fall betraf ein jugendliches weibliches Individuum, bei welchem kurz vor dem Tode der Kaiserschnitt vorgenommen wurde. Ich machte die Section am 17. März 1882. Der rasche Verlauf der Krankheit — die kürzeste Dauer unter den bis jetzt bekannten Fällen betrug etwa ein Jahr — berechtigte von vornherein zu der Erwartung, dass sich diejenigen Anfangsstadien reichlicher vorfinden würden, deren Untersuchung bisher nur ungenügend möglich war. Dieser Voraussetzung entsprach der Obduktionsbefund, den ich zunächst aber etwas kürzer und übersichtlicher mittheile, als das durch Anführung des Sectionsprotocalles geschehen könnte.

Das Schädeldach hängt mit der Dura etwas fest zusammen. Die Innenfläche der letzteren, sowie die Pia an der Convexität und Basis und die Seitenventrikel ohne Abnormitäten. Grosshirn von gutem Blutgehalt. In der weissen Substanz liegen zerstreut zahlreiche graue und grauröthliche, letztere mit weiten Gefässen versehene Heerde, die grauen durchschnittlich von etwas festerer, die grauröthlichen von etwas geringerer Consistenz, als die umgebende Substanz. Erstere sinken leicht



unter dem Niveau der Schnittfläche ein, letztere quellen etwas vor. Ihre Grösse schwankt von der einer kleinen Erbse bis zu der einer Bohne, die meisten Heerde sind von mittlerem Umfange, je grösser die erkrankte Partie, desto unregelmässiger ihre Begrenzung, die kleinsten Heerde sind durchweg rundlich. Die derberen sind schärfer gegen die Umgebung abgesetzt, als die etwas mehr allmählich übergehenden weicheren Heerde. Sie liegen gern gruppenweise zusammen und grössere Heerde stehen oft durch schmalere Brücken mit einander in Verbindung. Alle gehören der weissen Substanz an, nirgendwo ist die Rinde in den Bereich einer angrenzenden erkrankten Partie gezogen. Kleinhirn und centrale Ganglien sind unverändert. Ein weiterer grauer Heerd erscheint dann in der rechten Hälfte des Pons und hängt durch einen dünnen grauen Strang mit einem Heerd in der Medulla zusammen, der ebenfalls in der rechten Hälfte verläuft und die Seitenstränge auf etwa 2 cm Länge einnimmt. Im Hals- und oberen Brustmark folgen dann graue Degenerationen vorwiegend der Seitenstränge, bald mehr auf der rechten, bald mehr auf der linken Seite, die gelegentlich auch die Hinterstränge beteiligen, und so fast die ganze Schnittfläche einnehmen. Die grauen Hörner sind makroskopisch unverändert, erscheinen nur streckenweise etwas schmäler. Im weiteren Verlauf des Brustmarkes treten neben kleinen Flecken in der übrigen Substanz hauptsächlich die Hinterstränge, aber ohne scharfe Abgrenzung, grau hervor. Im unteren Brustmark und im Lendenmark betrifft die Erkrankung bald wieder mehr die Seiten-, bald mehr die Vorderstränge, stellenweise auch wieder den grössten Theil der Schnittfläche. Die graue Substanz ist auch hier kaum verändert. Alle für das Rückenmark beschriebenen Heerde sind grau und von etwas festerer Consistenz als die Umgebung. Aeussere Gestaltveränderungen des Rückenmarks haben die Heerde nicht bewirkt. Insbesondere heben sich Hals- und Lendenanschwellung deutlich ab.

Aus dem übrigen Protocoll sei nur Folgendes angeführt. Unterhalb des Nabels eine durch Nähte geschlossene laparotomische Wunde. Herz etwas schlaff, sonst unverändert. Linke Lunge enthält im Unterlappen mehrere kleine lobulär-pneumonische Heerde. Rechte Lunge durchweg lufthaltig, leicht ödematos. Linke Niere gross, auf der Oberfläche zwei stecknadelkopfgrosse gelbe Flecke mit injicirter Peripherie, die sich auf der Schnittfläche als gelbe peripherische hyperämische Streifen radiär hinziehen. Parenchym sonst unverändert. Schleimhaut des Nierenbeckens stark injicirt und geschwelt. Rechte Niere ohne Veränderungen. Leber und Darm ohne Abnormitäten. Uterus fehlt bis auf den Cervix, die Operationswunde durch Nähte geschlossen. Vagina, Parametrium und Rectum intact. Blasenschleimhaut auf der Höhe der Falten dunkelblau Roth injicirt, sonst blass.

Aus diesem makroskopischen Befunde geht zur Genüge hervor, dass die einzelnen Heerde ein sehr verschiedenes Alter haben. Unzweifelhaft sind die weicheren grauröthlichen die jüngeren, die derben grauen die älteren. Ganz allgemein lässt sich ferner annehmen, dass mit zunehmendem Alter die Grösse des Heerdes wächst, dass wir demnach unter den kleinsten auch die jüngsten zu suchen haben werden, obgleich selbstverständlich gelegentlich der sclerotische Pro-

zess auch von Anfang bis zu Ende auf einen kleinen Bezirk beschränkt bleiben kann. Aber in der That finde ich unter den grösseren Heerden keine Anfangsstadien.

Für den Gang der mikroskopischen Untersuchung werden wir gut thun, mit den kleinsten Bezirken, mit den einleitenden Veränderungen zu beginnen. Ich fand solche nur im Gehirn — alle Prozesse des Rückenmarkes sind, wie wir sehen werden, älter — und zwar nur in der weissen Substanz, nicht in der Rinde. Ueberhaupt zeigte es sich, dass letztere durchweg intact war, wie besonders nach Härtung hervortrat. Kein Heerd geht aus der weissen Substanz in die graue über, alle schneiden mit der Grenze der letzteren scharf ab. Ja manchmal sieht es aus, als ob der Prozess in seinem Bestreben, sich nach allen Richtungen auszubreiten, durch die Hirnrinde gehindert worden sei. So entstanden dann an Stellen, an denen die graue Substanz convex gegen die weisse vorragte, dellenförmige Vertiefungen in den erkrankten Bezirken (Fig. 1, 2, 3, 4). Auf die Wichtigkeit dieser Erscheinung für die Frage, von welchen Theilen des Centralnervensystems die Erkrankung ausgeht, werde ich später zurückkommen.

Die frische Untersuchung wurde durch ungünstige Umstände leider verhindert, die Härtung in Chromsäure und nachträglich in Alkohol gelang aber so gut, dass nur geringe Nachtheile daraus erwuchsen. Auch die Körnchenzellen blieben in unten näher zu beschreibender Weise erhalten.

Zur mikroskopischen Untersuchung bediente ich mich neben den ungefärbten Präparaten einmal der Färbung mit neutraler Carminlösung und schloss die Schnitte in Glycerin ein oder hellte sie in Nelkenöl auf. Besonders gute Dienste leistete mir zur Darstellung der Neuroglia das wässrige Anilinblau, in welchem neben den Kernen, besonders die Fibrillen gefärbt werden, und zur Veranschaulichung der Kerne das mit Borax bereitete Carmin.

Jene kleinen Heerde nun mit den einleitenden Veränderungen erscheinen makroskopisch nach der Härtung gleichmässig grau, annähernd wie die Hirnrinde, nur meist etwas dunkler. Sie sind durchschnittlich rundlich und zwar auf allen Querschnitten, so dass die ganze erkrankte Partie ungefähr Kugelgestalt hat. Doch sind auch länglich-ovale Formen nicht selten. Fast in allen Heerden liegt ein stark blutgefülltes grösseres Gefäss, welches dieselben cen-

tral durchsetzt. Je nach der Schnittrichtung kann es allerdings zuweilen scheinen, als läge das Gefäss mehr oder weniger der Peripherie nahe. Mehrere Male durchschnitt ich einen Heerd so, dass die Arterie ihrer ganzen Länge nach getroffen wurde.

Unter dem Mikroskope heben sich die allerjüngsten derartigen Stellen kaum von der Umgebung ab, sind nur eben etwas heller als diese. Länger bestehende erscheinen deutlich durchsichtiger als die übrige weisse Substanz. Solche Anfangsstadien nehmen den Farbstoff nicht ganz so intensiv auf, wie das gesunde Gewebe, mit Ausnahme der Gefässe und Kerne, die stets gut tingirt hervortreten.

Bezüglich der ersten Veränderungen ist die Frage von Wichtigkeit, ob die Neuroglia im frischen Zustande feinkörnig oder feinfaserig ist. Für die letztere Ansicht, dafür dass die zahllosen feinsten Körnchen der Glia ebenso zahllosen Knickungsstellen der sehr feinen Fasern entsprechen, dürfte heute wohl die Mehrzahl der Histologen eintreten. Bei meiner Beschreibung kann ich nur von den gehärteten Präparaten ausgehen, in denen die Neuroglia immer faserig erscheint. In ihr zwischen den gut gefärbten und deutlich differenzierten Fibrillen treten in Abständen in den Knotenpunkten mehrerer Interstitien runde Kerne hervor, von denen scheinbar die Fasern ausstrahlen. Wir müssen uns das Verhältniss aber wohl so vorstellen, dass wir es mit Zellen zu thun haben, deren Protoplasma ganz in die Fibrillenbildung aufging, so dass nur Spuren von ihm um den Kern zurückblieben.

Der erste Beginn der Erkrankung bringt nun gleich eine zunächst kaum erkennbare Änderung dieser Verhältnisse hervor, die sich ziemlich gleichmässig auf den relativ grossen Bezirk der geschilderten kleinsten Anfangsheerde ausdehnt, allerdings so, dass im Centrum die Umwandlungen etwas deutlicher hervortreten.

Die Fibrillen nehmen jetzt den Farbstoff nicht mehr gleichmässig auf, sind etwas trübe und nicht ganz scharf begrenzt. Die von ihnen gebildeten Interstitien sind etwas breiter, die Räume für die Nervenfasern entsprechend enger. Besonders deutlich voluminöser als normal sind die kernhaltigen Knotenpunkte. Es sammelt sich nehmlich um den Kern, der selbst an Grösse zunimmt und sich deutlich färbt, ein feinkörniges Protoplasma an und jetzt kann man deutlich

sehen, wie aus ihm die Fibrillen hervorgehen (Fig. 5 b). Rindfleisch¹⁾ beschreibt den gleichen Vorgang, nur für ein etwas vorgerückteres Stadium. Er beobachtet ihn erst, wenn schon eine reichliche Bindegewebsentwicklung eingetreten und vielfach Kerntheilung erfolgt ist. Dann soll um Gruppen solcher Kerne das Protoplasma sich ansammeln und so sollen gleich vielkernige Zellen entstehen. In meinen Präparaten ist die Anhäufung des Protoplasmas der erste erkennbare Prozess, mit welchem Hand in Hand eine Vergrösserung des Kernes geht. Eine Theilung desselben erfolgt jedoch erst etwas später, wenn um den Kern eine deutliche Zelle zur Ausbildung gelangt ist (Fig. 5 b bei d).

Was die Veränderung des fibrillären Netzwerkes anlangt, so scheint mir eine Aufquellung der Fasern vorzuliegen, vielleicht auch eine protoplasmatische Volumszunahme wie bei der Zelle, aus der sie entspringen. Es würde darin eine Vorbereitung für den bald erfolgenden Prozess der deutlichen Differenzirung und Vermehrung der Fibrillen zu suchen sein.

Die nervösen Bestandtheile konnte ich weder in der normalen weissen Substanz, noch in der pathologischen ohne und mit Färbung zur Anschauung bringen, nur die rundlichen Räume, in denen sie verlaufen, treten deutlich hervor, sind aber, wie schon bemerkt, in den eben erkrankten Bezirken um so viel enger, als die Neuroglia an Masse zugenommen hat. Bei Betrachtung des Rückenmarkes werden wir die Nervenveränderungen genauer zu verfolgen im Stande sein.

Neben den Kernen der Neuroglia kommen nun aber, zunächst vereinzelt, andere kleinere Kerne zum Vorschein, die besonders in der Umgebung der Gefässe zu finden sind und unzweifelhaft nach ihrer Aehnlichkeit mit den Kernen im Blute enthaltener weisser Blutkörperchen ebensolchen angehören. Ich finde sie zunächst um Capillaren und dünnwandige weitere Gefässe (Fig. 5 b bei c), aus denen sie ausgewandert sind.

Es beginnt demnach der Prozess einmal mit Veränderungen der Neuroglia, mit Vergrösserung der Zellen und Aufquellung der Fasern auf Kosten der functionellen Bestandtheile und andererseits

¹⁾ Histologisches Detail zur grauen Degeneration von Gehirn und Rückenmark.
Dieses Archiv Bd. 26. S. 474.

mit Auswanderung weisser Blutkörperchen, die wir im nächsten Stadium in exquisiter Weise antreffen werden.

Die Litteratur ist arm an Beobachtungen von Anfangsstadien der Sclerose, aber aus den Untersuchungen der Uebergangspartien der Heerde in das normale Gewebe hat sich die Ansicht herausgebildet, dass Veränderungen der Neuroglia einen einleitenden Vorgang repräsentiren. Fraglich ist nur, ob vor ihnen noch, wie Rindfleisch¹⁾ will, Veränderungen an den Gefässen eintreten, die in Verdickung ihrer Wandung und bestimmten Alterationen der Musculatur bestehen. Dass solche Gefässprozesse im Laufe der Sclerose vorkommen, wird fast von allen Seiten angegeben. Dass sie aber den ersten Beginn anzeigen, geht aus meinen Präparaten nicht hervor, vielmehr sind die Gefässse ausser einer übernormalen Weite zunächst und auch weiterhin noch einige Zeit völlig intact, soweit sich das wenigstens mikroskopisch nachweisen lässt. Wenn allerdings zu einer Auswanderung weisser Blutkörperchen eine Veränderung der Gefässwandung gehört, dann dürfen wir eine solche auch für unsere Präparate voraussetzen, ohne sie allerdings mit unseren Hülfsmitteln nachweisen zu können.

Im weiteren Verlaufe der Erkrankung tritt nun eine wesentliche Vermehrung der runden Kerne um die Gefässse ein und wir erhalten lebhaft den Eindruck wie bei einer entzündlichen Emigration weisser Blutzellen irgend eines anderen Gewebes. Diese Uebereinstimmung muss sich Jedem aufdrängen, der das in Figur 6 wiedergegebene Bild in's Auge fasst. Stellenweise erscheint so die Wand durch Rundzellen beträchtlich verdickt, aber wir dürfen nicht annehmen, dass diese Zellen nun auch eine bleibende Dickenzunahme bedingen, denn wir sehen, wie gleichzeitig die angesammelten Elemente in das umgebende Gewebe eindringen, und es findet sich in Fig. 6 die ganze umgebende Neuroglia mit Kernen durchsetzt, nur nicht so dicht, wie in der nächsten Umgebung der Gefässse. Schon bei schwacher Vergrösserung hebt sich auf Grund dieses Kernreichthums der Heerd deutlich gegen das gesunde Gewebe ab, ohne dass freilich auch eine scharfe Grenze zwischen beiden bestünde. Denn der Uebergang des einen Gewebes in das andere ist ein allmählicher.

¹⁾ A. a. O.

Damit sind aber die wahrnehmbaren Vorgänge im Innern des Heerdes nicht erschöpft. Die Neuroglia hat ihre Umbildung weiter fortgesetzt. Das inzwischen reichlich angesammelte Protoplasma ist zu einer gut conturirten, wenn auch blassen Zelle abgegrenzt (Fig. 6), von welcher nach allen Richtungen schmalere und breitere Fortsätze ausstrahlen, die sich in ein äusserst fein fibrilläres Gewebe auflösen, welches die Maschen für die Nerven umspinnt. Dieser Unterschied in der Anordnung und Structur der Neuroglia gegen das gesunde Gewebe ist sehr prägnant, wobei ich nochmals betone, dass ich allerdings nur gehärtete Objecte vergleiche. Wenn in den normalen Partien die einzelnen Fibrillen nur auf kurze Strecken zu verfolgen sind und sich vielfach zu dickeren Fasern aneinanderlegen (Fig. 5a), so finden wir in dem erkrankten Gewebe die Glia in die feinsten leicht zu verfolgenden Fäserchen aufgelöst, die trotz ihrer geringen Breite durch ihren Glanz deutlich hervortreten. Sie durchflechten sich natürlich auch vielfach, lassen aber noch runde Räume frei, in denen die nervösen Bestandtheile verlaufen.

Ich glaube mich überzeugt zu haben, dass alle Neurogliafasern aus den Fortsätzen der Zellen ihren Ursprung nehmen, dass letztere also nicht in und neben der Neuroglia existiren, sondern diese selbst bilden. Noch jetzt ist freilich die Grösse dieser zelligen Elemente sehr verschieden, es finden sich noch viele, die eben erst mit der Ansammlung von Protoplasma beginnen. Der Körper der Zelle hat im Allgemeinen runde Gestalt, doch kommen auch längliche und mehr spindelige Formen vor. Dazu ist dann ferner eine Vermehrung der Kerne in diesen Zellen getreten, in denen sie oft zu vielen, meist zu zweien oder dreien angetroffen werden. Und mit ihrer Vermehrung ist ihre Vergrösserung Hand in Hand gegangen, so dass ihr Durchmesser jetzt den der weissen Blutzellenkerne beträchtlich übertrifft. Von letzteren, die stets stark gefärbt erscheinen, heben sich die Kerne der Neuroglia ausserdem durch ein etwas blasseres Colorit ab. Dies ist offenbar das Stadium, auf welches die Schilderung von Rindfleisch passt.

Die so entstandenen Zellen sind ausserordentlich blass, so dass es nur mit grosser Aufmerksamkeit gelingt, ihre Begrenzung festzustellen.

Der Beteiligung der weissen Blutkörperchen an den sclerotischen Prozessen des Gehirns, ist bisher wenig Gewicht beigelegt

worden. Abgesehen davon, dass einzelne Beobachter eine Kernvermehrung überhaupt in Abrede stellen — wohl zum Theil deshalb, weil ihnen keine Anfangsstadien zu Gesicht kamen, und später allerdings die Kernzahl wieder abnimmt — wird diese von den meisten Uebrigen lediglich auf die Neuroglia bezogen, wohin sie ja theilweise, wie wir sahen, auch gehört. Frommann¹⁾ hat zwar in den Lymphscheiden der Gefäße Kernansammlung gesehen, die er auch von weissen Blutkörperchen ableitet, aber die nach seiner Beobachtung nach Schwund der Nervenfasern in den Geweblücken auftretenden rundlichen Elemente, die oft zu mehreren zusammenliegen, ist er nicht geneigt, für weisse Blutzellen zu halten. Er bezweifelt, dass ihr Eindringen in die feinkörnige und feinfaserige Grundsubstanz, wegen des von dieser geleisteten Widerstandes möglich sei. Aber ich glaube nicht, dass darin eine Schwierigkeit liegt, ich halte das Gewebe nicht für so zähe, im Gegentheil nach eingetretener Fibrillenbildung für leicht passirbar, wenigstens für weisse Blutkörperchen, die ja in Anpassung ihrer Gestalt an zu durchwandernde Räume das Möglichste leisten.

Nur vereinzelte bestimmtere Angaben über die weissen Blutkörperchen konnte ich auffinden. Buchwald²⁾ spricht von reichlichen Zellen im fibrillären Gewebe und meint, dass unter ihnen am reichlichsten „Wanderzellen“ vertreten seien. Er beobachtete in den jüngsten seiner Heerde ebenfalls Ausdehnung der Gefäßlymphscheiden durch viele runde Kerne.

Putzar³⁾ bemerkt ausdrücklich, dass wohl weisse Blutzellen ausgetreten sein möchten, nur macht er sich über das Schicksal derselben andere Vorstellungen, als ich sie gewonnen habe. (Er meint, dass sie in Bindegewebe übergehen könnten.)

Die nun folgenden Veränderungen bestehen in Weiterentwicklung des fibrillären Neurogliagewebes und dem Auftreten von Körnchenzellen und zwar ist diese Veränderung entweder durch den ganzen Heerd gleichmässig ausgesprochen, oder nur in dem grösseren

¹⁾ Ueber die Gewebsveränderungen bei der multiplen Sclerose des Gehirns und Rückenmarks. Jena 1878.

²⁾ Ueber multiple Sclerose des Hirns und Rückenmarks. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 10. S. 487.

³⁾ Ueber einen Fall von multipler Sclerose des Gehirns und Rückenmarks. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 19. S. 217.

centralen Theile. Im ersten Falle dürfen wir annehmen, dass eine Vergrösserung des Heerdes nicht mehr erfolgt sein würde, im zweiten Falle trifft man in der Peripherie des Heerdes alle jene Prozesse des vorhergehenden Stadiums, also Auswanderung weisser Blutkörperchen etc., Erscheinungen, die darauf hindeuten, dass die Entzündung noch weiter im Umkreise fortzuschreiten im Begriffe war.

Die in diesen Heerden enthaltenen Körnchenzellen sind in der Form, wie wir sie im frischen Präparate finden, im gehärteten nicht mehr vorhanden, das in ihnen enthaltene Fett hat sich krystallinisch umgewandelt und statt in Tröpfchen finden wir es in Nadeln abgelagert. Dass es wirklich Körnchenzellen sind, die jetzt als Krystallhaufen erscheinen, daran ist nicht zu zweifeln, ich habe mich an anderen Objecten (z. B. Erweichungsheerden) genügend davon überzeugt, dass eben die Körnchenzellen in Chromsäure und Alkohol die Form der krystallinischen Haufen annehmen. In dieser Gestalt aber sind sie für die Untersuchung fast besser geeignet als in frischem Zustande. Einmal nehmlich kann man sich so sehr leicht davon überzeugen, dass die Körnchen- resp. Krystallhaufen immer einer Zelle entsprechen, in welche das Fett eingelagert ist. Denn der Kern kann mit jedem Färbemittel leicht zur Anschauung gebracht werden, wie das auch Rindfleisch für die frischen Körnchenkugeln hervorhebt, und nach Auflösung der Krystalle bleibt eine noch genauer zu beschreibende Zelle zurück. Sodann lässt sich auch ihre Anordnung und Beziehung zu den Gefässen viel bequemer verfolgen. Aber es muss hier hervorgehoben werden, dass das un gefärbte oder gefärbte Präparat nur in Glycerin untersucht, nicht in Nelkenöl aufgeheilt werden darf, sobald man die Krystallhaufen untersuchen will. Denn in dem Oele lösen sie sich auf.

Bezüglich der Neuroglia in den jetzt zu schildernden Heerden ist nichts wesentlich Neues zu berichten. Der Prozess schreitet mit der Umbildung derselben zu einem faserigen Bindegewebe fort. Die protoplasmatischen Zellen sind reichlicher geworden und ihre Ausläufer sind oft ausserordentlich lang und verzweigt (Fig. 7). Sie durchflechten sich in der mannichfältigsten Weise und bilden so ein feines aber dichtes Maschen- und Filzwerk. Auch hier liegen noch einzelne Kerne ohne Zunahme des Protoplasmas im fibrillären Gewebe, meist aber so, dass man erkennt, wie solche Stellen Knotenpunkte im Gewirre der Fasern repräsentiren (Fig. 7 bei a). Dieses

Faserwerk der Neuroglia nun ist so dicht geworden und nimmt als Ganzes allmählich so an Menge zu, dass für die Räume der Nervenfasern der Platz zu mangeln beginnt und es dauert nicht mehr lange, bis das Lückensystem der Nerven verschwunden ist und ein gleichmässiges Netzwerk an seine Stelle getreten. Statt der Oeffnungen für die nervösen Bestandtheile hat nun das Bindegewebe nur noch, allerdings reichliche, rundliche Lücken für die Körnchenzellen, die gerade in dem jetzt in Frage stehenden Stadium gewöhnlich sehr zahlreich vorhanden sind.

In den in der Litteratur verzeichneten Fällen habe ich oft angegeben gefunden, dass Körnchenzellen ganz fehlten. Ich erkläre mir das aus dem Umstände, dass ja bis jetzt nur ältere Fälle zur Beobachtung kamen, in denen der sclerosirende Prozess sehr weite Fortschritte gemacht hatte und in diesen Stadien sind allerdings die Körnchenzellen wieder verschwunden, wie ich das auch noch ausführen werde.

Die Bedeutung der Körnchenzellen finde ich keineswegs übereinstimmend geschildert. Wenn auch Cohnheim¹⁾ ganz allgemein sagt, es unterliege keinem Zweifel, dass die Körnchenkugeln im Centralnervensystem lediglich der Aufnahme von zerfallener Nervensubstanz durch farblose Blutkörperchen ihren Ursprung verdanken, und wenn auch Ziegler²⁾ sich ebenso äussert, so finde ich doch bei Leyden³⁾ die Ansicht vertreten, dass die fraglichen Gebilde, die vielfach Kern und Membran nicht mehr erkennen liessen, vornehmlich von den Elementen der Neuroglia abzuleiten seien. Und diese Ansicht scheint Rindfleisch zu theilen, der einmal⁴⁾ in den Neurogliazellen als regressive Metamorphose Fettkörnchen auftreten sieht, und an einer anderen Stelle⁵⁾ von Rundzellen redet, die sich in der Peripherie der Heerde angesammelt haben und hervorhebt, ihr Schicksal sei Untergang durch fettige Metamorphose. Anderweitige Angaben fallen in ähnlichem Sinne aus. So bestreitet Stricker⁶⁾ ausdrücklich, dass weisse Blutkörperchen bei der Bildung der Körn-

¹⁾ Vorlesungen über allgemeine Pathologie. I. S. 287.

²⁾ Lehrbuch der pathol. Anat. S. 150.

³⁾ Klinik der Rückenmarkskrankheiten. II. S. 381.

⁴⁾ a. a. O.

⁵⁾ Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. S. 613.

⁶⁾ Vorlesungen über allgem. und experim. Pathologie. III. 1880. S. 580 f.

chenzellen in Betracht kommen. Es scheint mir daher nicht überflüssig, hier meine Uebereinstimmung mit der ersteren Ansicht zu betonen.

Ich hob schon hervor, dass ich stets im Stande war, einen Kern in den Krystallhaufen nachzuweisen und so ihre Bedeutung als Zellen darzuthun.

Weiterhin sehe ich im Gewebe der Heerde, leichter erkennbar am Rande der Schnitte, häufig Zellen, die von weissen Blutkörperchen nicht zu unterscheiden sind und die nur eben erst einen oder wenige Fettkrystalle enthalten. Zwischen diesen Gebilden und den fertigen Körnchenzellen liegen alle Uebergänge.

Sodann kann man in letzteren das Fett auflösen durch Nelkenöl, und es bleibt dann eine wohl charakteristische Zelle zurück. Dieselbe ist rundlich ohne Ausläufer (Fig. 8b) verschieden gross je nach dem Umfange der vorher bestandenen Körnchenkugeln. Ihr Kern ist der eines weissen Blutkörperchens, von denen die kleineren Formen nicht unterschieden werden können. Die grösseren sind eben gross geworden durch Aufnahme von Fett in ihr Protoplasma, welches dadurch auf einen grösseren Raum auseinandergedrängt wurde und deshalb blasser erscheint als das der kleinsten Formen.

Wenn man ein aufgehelltes Präparat bei schwacher Vergrösserung betrachtet, so ist es von einem ebensolchen des vorigen Stadium nicht zu unterscheiden. Die Kerne der weissen Blutkörperchen im letzteren sind denen der Körnchenzellen ganz entsprechend angeordnet.

Gegen die Auffassung einer regressiven Metamorphose bezüglich der Körnchenzellen und ihrer Ableitung von der Neuroglia ist daran zu erinnern, dass wir es in dem sclerosirenden Prozess mit einem lebhaften progressiven Vorgange der Glia zu thun haben, mit dem eine fettige Degeneration nur schwer in Einklang zu bringen wäre. Es ist mir auch nicht gelungen in einer unzweifelhaften Neurogliazelle auch nur einen einzigen Fettkrystall nachzuweisen.

Cohnheim¹⁾, Charcot²⁾ und Ziegler³⁾ leiten das Fett in den Körnchenzellen von dem Zerfall des Nervenmarkes her. Charcot spricht aber nicht von der Aufnahme desselben durch weisse Blut-

¹⁾ A. a. O.

²⁾ Klinische Vorträge über die Krankheiten des Nervensystems. S. 223.

³⁾ A. a. O.

zellen, er nimmt vielmehr nur eine Emulsion desselben an, in welcher Form es auch durch die Lymphscheiden der Gefäße zur Resorption kommen soll. Die Herkunft dieses Fettes ist damit richtig angedeutet. Vielleicht hätten aber auch er und Andere sich zu der Auffassung bekannt, dass die Körnchenkugeln mit Fett geladene weisse Blutkörperchen seien, hätte man ihre Auswanderung aus den Gefässen bei dem sclerosirenden Prozess früher gesehen. In meinen Präparaten war diese Beobachtung möglich und damit ist die Grundlage für die angedeutete Auffassung der Körnchenzellen gegeben und es kann nicht, wie Stricker das anderen Untersuchungen gegenüber thut, der Einwand gemacht werden, es seien fälschlicherweise rundliche Abkömmlinge der Neuroglia für weisse Blutzellen gehalten worden.

Ich führe in dieser Hinsicht als weiter beweisend noch folgende Punkte an:

1) Die Körnchenzellen treten erst auf, wenn das Bindegewebe die Nervenfasern zum Zerfall bringt. Vor ihrem Auftreten erkennt man noch die Räume für die Nervenfasern, sobald sie reichlich vorhanden sind, finden sich im Neurogliagewebe nur noch Lücken für sie, nicht mehr für die Nerven. Wir werden bei der Betrachtung des Rückenmarkes sehen, wie die Körnchenzellen in den Nervenröhren liegen.

2) Die Körnchenkugeln sind wanderfähig, man findet sie in älteren Heerden nicht mehr im Innern der Neuroglia, sondern nur noch in den Gefäßscheiden (Fig. 8a und Fig. 9). Letztere sind auch schon dann reichlich mit Fett gefüllt, wenn solches auch noch im Heerde selbst vorkommt. Es hat oft den Anschein, als sei die ganze Lymphscheide ohne genauere Differenzirung, nach Charcot in Form einer Emulsion, mit Fett gefüllt. Aber mit Hülfe der Färbung lässt sich bald herausbekommen, — und dazu eignen sich die gehärteten Präparate vorzüglich, — dass auch hier nur dicht gedrängte rundliche Haufen vorliegen, zu denen ein Kern gehört (Fig. 8a) und nach Aufhellung mit Nelkenöl ist der ganze Raum mit den oben geschilderten runden Zellen gefüllt.

Auf diese Weise wird also das aus dem Zerfall des Nervenmarkes hervorgegangene Fett von den Lymphkörperchen aufgenommen, zu den Gefäßen geführt und verschwindet so nach und nach aus dem Heerde.

Bezüglich dieses Vorganges sind einzelne Punkte im Rückenmark genau zu verfolgen. Jüngere Heerde liegen hier nicht vor, sondern nur solche, in denen schon reichliche Körnchenzellen vertreten sind. Geben wir aber von dem normalen Gewebe allmählich in einen sclerotischen Heerd über, so sehen wir auch zunächst die Interstitien etwas breiter werden und die Kerne in denselben an Grösse zunehmen. Bald erscheinen innerhalb der Querschnitte (Charcot S. 224) der Nervenröhren die ersten Körnchenkugeln, woraus wiederum hervorgeht, dass dieselben nicht von der Neuroglia herstammen. Dabei wird der Axencylinder an die Wand gedrückt. Immer reichlicher werden die Krystallhaufen, bis alle für die Nervenfasern bestimmte Räume von ihnen eingenommen sind. Hellen wir mit Nelkenöl auf, so bleiben an Stelle der Körnchenhaufen jene mehrfach erwähnten runden Zellen, die weissen Blutkörperchen, zurück (Fig. 10). Gehen wir jetzt weiter in das Innere des Heerdes, so verschwinden die Körnchenkugeln nach und nach wieder, statt ihrer aber nimmt den Platz das üppig wuchernde Neuroglianetz ein, in dessen Knotenpunkten ebenso wie im Gehirn protoplasmatische Zellen liegen, von denen das Faserwerk ausstrahlt. Wird so das Gliage- webe immer ärmer an Körnchenzellen, so treffen wir sie noch reichlich in den Gefäßsscheiden, bis sie in den ältesten Heerden auch aus ihnen verschwunden sind.

Die Axencylinder betheiligen sich an dem ganzen Prozess nur wenig. Von vielen Seiten wird eine erhebliche Dickenzunahme derselben hervorgehoben, ich sehe davon nur geringe Grade. Jedenfalls aber bleiben die Axencylinder auch nach Entfernung des Nervenmarkes noch längere Zeit erhalten und treten durch intensive Färbung deutlich hervor.

Auch im Rückenmark geht der sclerosirende Prozess nur an der Grenze gegen die weisse Substanz etwas in die graue über.

Ueber die definitive Gestaltung der sclerotischen Heerde sei an der Hand des zweiten Falles noch Einiges bemerkt.

Es handelt sich um eine 39jährige Patientin, die $3\frac{1}{2}$ Jahre vor ihrem Tode ohne bestimmte Veranlassung erkrankt war.

Die Erscheinungen während des Lebens bestanden anfangs in Müdigkeit der Beine, die zunahm und zu den sich Schmerzen der Beine gesellten. Dazu kamen weiterhin Sprachstörungen, Gesichtsstörungen, unwillkürliche Kot- und Harnentleerung, motorische Lähmung der unteren Extremitäten, die allmählich in beständige

Contractur überglogen. Ferner eine geringe Abnahme der Sensibilität, starke Schmerzen in den Beinen, wegen deren die Dehnung der Ischiadici ohne Erfolg vorgenommen wurde. Die Patientin starb unter zunehmender Erschöpfung und Decubitus.

Gehirn, Pons, Medulla und Rückenmark waren durchsetzt von grauen Heerden von derber Consistenz, die im Brustmark auf eine längere Strecke den ganzen Querschnitt einnahmen und hier eine erhebliche Verdünnung des Rückenmarks bewirkt hatten¹⁾.

Entsprechend der längeren Dauer der Krankheit, sind die meisten Heerde älteren Datums und finden sich nur wenig jüngere Prozesse, die dann durch reichliche Körnchenzellen ausgezeichnet sind. Nach dem Verschwinden derselben geht anfänglich die lebhafte Wucherung der Neuroglia weiter, die protoplasmatischen Zellen imponiren durch ihre Grösse und durch die Zahl ihrer Kerne, die nur selten vereinzelt, meist zu vielen angetroffen werden. Aber bald beginnen nun weitere Prozesse, die den Heerd immer mehr in eine derbe Masse umwandeln. Das Protoplasma jener grossen Zellen verschwindet wieder, es geht wieder in die Faserbildung auf (Fig. 11), so dass schliesslich bei den einzelnen Zellen ähnliche Verhältnisse resultiren, wie im normalen Gewebe, indem jetzt scheinbar die Fibrillen von den Kernen direct ausgehen. Allein bezüglich dieser bleibt ein bemerkenswerther Unterschied bestehen. Sie verschwinden nehmlich in meinen Präparaten nicht wieder, wie das Protoplasma, sondern bleiben entsprechend ihren Zellterritorien gruppenweise liegen und zeigen so die Punkte an, von denen die Fasern ausstrahlen (Fig. 11). Letztere liegen nun so dicht verfilzt, dass nicht der geringste Raum zwischen ihnen bleibt, und am Rande des Schnittes treten die einzelnen Fasern oft in erstaunlicher Länge hervor. Blieben im ersten Falle die Axencylinder noch lange erhalten, so sehe ich sie im zweiten Falle innerhalb der ältesten Heerde nicht mehr, in den wenigen anderen sind sie noch vorhanden. Hier greift auch der Prozess auf die graue Substanz in etwas grösserer Ausdehnung über und unter dem Drucke der neugebildeten Glia schrumpfen die Ganglienzellen zusammen. Doch kommt es hier nicht zur Entwicklung eines so derben Gewebes wie in der weissen Substanz.

Die im Bereiche der Erkrankung liegenden Gefässe erleiden im Verlaufe des Prozesses in grosser Anzahl jene Umwandlungen,

¹⁾ Die klinischen Mittheilungen und die Präparate verdanke ich dem behandelnden Arzt, Herrn Dr. Heuser in Barmen.

die auch von anderen Seiten beschrieben werden, ihre Wandung wird dicker, anfangs kernreicher, später mehr homogen. Jedoch sind in meinen Präparaten diese Veränderungen nicht sehr hochgradig.

Amyloidkörper habe ich in beiden Fällen nur vereinzelt gefunden.

Es besteht heute kaum noch ein Zweifel, dass die Veränderungen bei der multiplen Sclerose entzündlicher Natur sind. Auch meine Beobachtungen bezüglich der Gefässerweiterung, der Auswanderung weisser Blutkörperchen, der Wucherung der Neuroglia beweisen das auf's Neue.

Aber während die meisten Beobachter einig sind, dass die Gefässse die Grundlage für den Prozess abgeben, dass sie die Verbreitung desselben bestimmen, lässt Buchwald¹⁾ letztere von dem Nervenverlauf abhängig sein und führt dafür unter Anderem an, dass in seinem Falle oft mehrere Heerde in der Richtung des Nervenverlaufes durch gleichfalls pathologische schmalere Züge in Verbindung standen. Wir sahen, dass dies auch für unseren Fall zutraf. Aber die Beteiligung der Blutgefässse überhaupt an den sclerosirenden Prozess stellt auch Buchwald nicht in Abrede, er giebt selbst an, dass in den jüngsten seiner Heerde die Gefässse stark erweitert und ihre Lymphscheiden mit weissen Blutkörperchen gefüllt waren und schliesst auf eine Beteiligung solcher Gefässse am sclerosirenden Prozesse.

Aber ich glaube in Uebereinstimmung mit den meisten Darstellungen nach meinen Präparaten, dass auf dem Wege der Gefässse die entzündungserregende Ursache in dem Centralnervensystem ihre Verbreitung findet. Einmal sprechen die Beobachtungen Buchwald's nicht gegen diese Annahme, denn im Allgemeinen verlaufen ja doch die Gefässse wohl parallel mit den Nervenbahnen, und andererseits wird von sehr vielen Seiten, und so geschah es auch von mir, die häufige Durchbohrung eines Heerdes durch ein erweitertes Gefäss angegeben. Ich betonte auch, dass schon mit den ersten Veränderungen der Neuroglia eine Auswanderung weisser Blutkörperchen beginnt. Eine so auf dem Gefässwege in das Nerven-

¹⁾ a. a. O.

system hineingetragene Entzündung wird sich naturgemäss leichter mit dem Verlaufe der Nervenbahnen ausbreiten als quer auf dieselben und es können so auch entfernter von einander liegende Heerde durch schmalere Ausläufer in Znsammenhang kommen. Ich erinnere hier nochmals an die oben gegebene Darstellung solcher Heerde, die an die graue Substanz anstoßen (Fig. 1, 2, 3, 4), aber nicht in dieselbe übertreten. Es ist bekannt, dass nicht sehr zahlreiche Anastomosen zwischen den Gefässen beider Substanzen existiren und es würde sich das erwähnte Verhalten gut aus der Annahme erklären, dass die Entzündung um die Gefässer der weissen Substanz beginnend auch um diese sich weiter entwickelt, entsprechend ihrer Ausbreitung, und so wegen mangelnder Anastomosen nicht in die graue Substanz übertritt.

Auch die charakteristische Eigenthümlichkeit der multiplen Sclerose, das heerdförmige Auftreten spricht für eine ursächliche Beteiligung der Blutgefässe. Das anatomische Verhalten würde sich sehr hübsch erklären, wenn wir etwa eine multiple Embolie anzunehmen berechtigt wären.

Ich habe mich vielfach bemüht in Serienschnitten durch kleinere Heerde die Gefässer auf etwaige Abnormitäten ihres Inhaltes zu untersuchen. Und da ist es mir in der That zweimal gelungen, theilweise Verstopfung des Lumens einer Arterie durch einen nur aus weissen Blutkörperchen bestehenden Ppropf zu finden (Fig. 12) und zwar in solchen Heeren, in denen noch die einleitenden Prozesse, Auswanderung weisser Blutkörperchen etc. bestanden.

Hatte ich anfangs auf mehreren Schnitten nur das gleichmässig mit Blut gefüllte Gefäss vor mir, so erschien auf weiteren Schnitten mitten im Blute zunächst als kleiner grauweisser Fleck, dann an Umfang allmählich zunehmend, eine Masse, die, aus weissen Blutkörperchen bestehend, fast die Hälfte des Gefässlumens einnahm. Auf weiteren Schnitten verschwand dieser Ppropf ziemlich rasch wieder. Er war in etwa acht resp. sechs Präparaten sichtbar, sass aber nur auf etwa den mittleren dreien an der Gefässwandung fest. Im Uebrigen war er von Blut umgeben, welches offenbar im Leben noch circulirt hatte. Dass wir es hier nicht mit einem zufälligen Befund zu thun haben, scheint mir unzweifelhaft. Aber der Ppropf kann auch nicht selbst ein Embolus sein. Offenbar haben wir uns vorzustellen, dass auf einer irgendwie veränderten Wandpartie eine

Abscheidung weisser Blutkörperchen stattgefunden hat. Dass eine dahin führende Veranlassung von der Umgebung des Gefäßes auf letzteres gewirkt hat, ist mir nicht wahrscheinlich, denn einmal sind die betreffenden Heerde noch sehr jung und dann müsste doch wohl ein derartiger Vorgang häufiger gefunden werden. Auf der anderen Seite habe ich mir allerdings auch keine bestimmte Vorstellung über die etwaigen veranlassenden Momente innerhalb der Gefäße machen können. Man müsste etwa daran denken, dass entzündungserregendes (pilzliches?) Material, mit dem Blutstrom verschleppt, an der Wandung haften blieb und nun einerseits zur perivasculären Entzündung und andererseits zur Abscheidung weisser Blutkörperchen Veranlassung gab. Da ein derartiger Vorgang nur schwer in den grösseren Arterien, leichter dagegen in Capillaren zu Stande kommen wird, so könnte sich daraus erklären, weshalb ich nur zweimal im Stande war, jenen abnormalen Inhalt nachzuweisen. Wie dem auch sei, jedenfalls ist mit dem geschilderten Befunde ein weiterer Anhaltspunkt für die Beteiligung der Gefäße gegeben.

Ueberblicken wir zum Schluss noch einmal die gesammten Vorgänge, so haben wir es zu thun mit einer heerdweise auftretenden Entzündung, die durch zwar unbekannte, aber sicherlich mit dem Blute herbeigeführte Momente bedingt erscheint. Der Prozess verläuft anfangs unter Auswanderung weisser Blutkörperchen und lebhafter Wucherung der Neuroglia, deren Kerne sich vermehren und eine reiche Zone von Protoplasma erhalten, so dass grosse Zellen entstehen, von denen das Faserwerk der Glia ausstrahlt. Die nervösen Elemente, insbesondere das Nervenmark, zerfallen, die entstehenden Fettkörnchen werden von den weissen Blutzellen aufgenommen und zu den Lymphscheiden der Gefäße geführt. Die wuchernde Neuroglia behauptet nach Entfernung des Fettes das Feld, bildet reichliche Fibrillen, in welche schliesslich auch das Protoplasma der grossen kernreichen Zellen aufgeht und so entsteht der derbe graue sclerotische Heerd.

Für die Entzündungslehre bleibt es immerhin bemerkenswerth, dass die ausgewanderten weissen Blutkörperchen wieder verschwinden und nur die Neuroglia durch Wucherung der Zellen und deren Ausläufer die Sclerosirung der ergriffenen Heerde zu Stande bringt.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IV.

- Fig. 1, 2, 3, 4. Heerde der weissen Substanz des Gehirns, die bis an die Rinde reichen, ohne in dieselbe überzutreten.
- Fig. 5. a Normales Neuroglanetz. b Erster Beginn von Veränderungen der Neuroglia. Bei c Auswanderung weisser Blutkörperchen, bei d geschwellte Neurogliazelle.
- Fig. 6. Auswanderung reichlicher Lymphzellen. Erhebliche Vergrösserung der Gliazellen.
- Fig. 7. Weiteres Stadium mit Auftreten von Körnchenzellen und Ausbildung des fibrillären Glianetzes. Bei a Glakern noch ohne Protoplasma, bei b weisses Blutkörperchen mit einzelnen Fettkristallen.
- Fig. 8. a Gefäss mit umgebenden reichlichen Körnchenzellen (Krystallhaufen). b Körnchenzellen nach Auflösung des Fettes.
- Fig. 9. Schwache Vergrösserung. Alterer Heerd. Fett in den Gefässscheiden. Körnchenzellen am Rande des Heerdes noch im Gewebe.
- Fig. 10. Rückenmark. Weisse Blutkörperchen (von Fett befreite Körnchenzellen) in den Nervenröhren. Axencylinder an die Wand gedrängt.
- Fig. 11. Alter Heerd. Gliazellen angedeutet durch die gruppenweise gelagerten Kerne, von denen das fibrilläre Netzwerk ausstrahlt.
- Fig. 12. Querschnitt eines Blutgefäßes aus einem jüngeren Heerde mit Abscheidung weisser Blutkörperchen auf der Gefäßwandung.
-