

XV.

**Zur pathologischen Anatomie der multiplen
Sklerose des Rückenmarks.**

(Aus dem Pathologischen Institut in Berlin.)

Von Dr. Oskar Huber.

So viel auch bis in die neueste Zeit über die multiple Sklerose gearbeitet worden ist, so hat man sich doch nicht über das Wesen dieser Erkrankung einigen können. Es mag dies zum Theil seinen Grund darin haben, dass derselben vielleicht verschiedenartige Prozesse zu Grunde liegen, und dass andererseits selten das Anfangsstadium der pathologischen Veränderungen zur anatomischen Untersuchung kommt. Es wäre daher wichtig, erst einige frische Fälle zu sammeln, um zu einem sicheren Resultat gelangen zu können. Ich verdanke der Güte des Herrn Privatdocenten Dr. Hansemann einen aus der inneren Abtheilung des Augustahospitals von Herrn Prof. Ewald stammenden Fall, bei welchem die Krankheit zwar schon etwa 15 Jahre dauerte, aber post mortem an einigen Stellen eine frische Entwicklung zeigte, und möchte diesen Fall als casuistischen Beitrag zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose hier näher beschreiben.

Das Wichtigste aus der Krankengeschichte möge vorangeschickt werden:

August Standke, 58 Jahre, Handelsmann. Eltern an Altersschwäche gestorben. Frau und Kinder gesund. Pat. will früher nur eine Gonorrhoe durchgemacht haben. Syphilitische Infection wird auf's Entschiedenste in Abrede gestellt, ebenso Potatorium in Bezug auf Schnaps. 1878 zog sich Pat., als er mehrere Tage bei einer Kälte von 31° auf einer Messe im Freien stehen musste, eine heftige Erkältung zu. Bald darauf fühlte er eine grosse Mattigkeit in den Beinen, die sich schnell bis zu vollständiger Unbeweglichkeit steigerte. Dazu gesellten sich noch taubes Gefühl in den Fusssohlen, hartnäckige Stuhlverstopfung und ein schmerhaftes Gürtelgefühl. Durch eine Kaltwassercur wurde Pat. so weit hergestellt, dass er ohne Stock gehen konnte, wenn er auch immer schwach auf den Beinen blieb. Die übrigen

Erscheinungen liessen jedoch nicht nach, besonders die heftigen Leibscherzen und die Verstopfung. Vorübergehend spürte er auch in den Armen und Händen eine leichte Steifigkeit. Ferner hatte er wiederholt apoplektiforme Anfälle, die aber immer ohne weitere Folgen vorübergingen. Mehrere Jahre später bekam er auch plötzlich Doppelzehen und liess sich in der Klinik von Prof. Hirschberg behandeln. Hier wurde er unter der Diagnose Tabes geführt mit dem besonderen Vermerk, dass die Patellarreflexe erhalten waren: „Exquisites Gürtelgefühl, Pelzigsein der Füsse, starkes Schwanken bei geschlossenen Augen, Abducensparese.“ Das Doppelzehen schwand nach einigen Wochen wieder, und es sind seitdem keine Störungen seitens der Augen mehr aufgetreten. Indessen wurde die Unsicherheit beim Gehen im Laufe der Jahre wieder schlechter, besonders im Dunkeln. Auch traten noch Urinbeschwerden dauernd hinzu. Pat. konnte nur nach starkem Pressen Urin lassen, obwohl er genau fühlte, wenn die Blase voll war. 1887 verschlimmerte sich die Krankheit ganz plötzlich mit einem Anfalle. Pat. brach bei der Arbeit zusammen und ward in den unteren Extremitäten vollständig gelähmt. Seine Potenz, die bis dahin unversehrt fortbestanden haben soll, ist seitdem erloschen. 14 Tage nach diesem Anfall wurde Pat. in die Charité auf die Abtheilung von Geh.-Rath Westphal gebracht, wo etwa folgender Status aufgenommen wurde.

Motilität: Pat. ist nicht im Stande, sich allein im Bett aufzurichten. Retentio urinae. Kniephänomen beiderseits erhalten. Rechte untere Extremität: active Bewegungen werden mit verringter Kraft und Ataxie ausgeführt. Linke untere Extremität: Ataxie weniger deutlich. Starke Abnahme der Kraft. Leichte Muskelsteifigkeit, Fusszittern, Patellarclonus. **Sensibilität:** In beiden unteren Extremitäten Kälte- und Taubheitsgefühl; Berührung und Druck ungenau wahrgenommen und kaum unterschieden; Nadelstiche nicht mit genügendem Schmerz percipirt; Wärme und Kälte im Allgemeinen erkannt, aber Wärme ungenau. Das Lagegefühl ist in grober Weise gestört. In der rechten Unterleibsgegend hat Pat. die Empfindung, als wäre ihm ein Gurt fest angelegt. Objectiv ist hier eine beträchtliche Abnahme der Sensibilität vorhanden. Ueber die oberen Extremitäten giebt Pat. an, dass er ein taubes Gefühl, besonders in der linken Hand, habe und manchmal Gegenstände fallen lasse. Objectiv nur links abgeschwächter Händedruck. — **Muskelatrophien** sind nirgends nachzuweisen.

Die ophthalmoskopische Untersuchung ergiebt nichts Besonderes. Pupillen reagiren gut. Augenbewegungen frei; doch klagt Pat. über leichtes Doppelzehen beim Blick nach rechts.

Diagnose: Combinirte Erkrankung der Hinter- und Seitenstränge.

Pat. blieb nur wenige Tage in der Charité und wandte sich dann an allerhand Aerzte und Curpfuscher. Im Januar 1893 starb er im Augustahospital an den Folgen einer Verbrennung. Ein genauer Status konnte hier wegen des schweren Krankheitszustandes nicht aufgenommen werden. Folgendes wurde aber festgestellt: Pat. litt schon länger an melancholischen Vorstellungen mit vorwiegend religiöser Färbung. Die oberen Extremitäten

zeigten keine auffallende Störungen, während die unteren vollständig gelähmt waren. Die Patellarreflexe waren erhöht. Pupillen reagirten gut. Auf Grund dieser Thatsachen wurde die Diagnose multiple Sklerose gestellt, welche sich auch bei der Section durch Herrn Dr. Hansemann bestätigte.

Aus dem Sectionsprotocoll sei das Wichtigste angegeben: Spuren von Syphilis lassen sich innerlich nicht nachweisen. Herz leicht vergrössert. Musculatur getrübt. Lungen etwas ödematos. Milz gross, blass, schlaff, Pulpa weich. Nieren granulirt. Leber leicht getrübt. Magen, Darm, Hoden intact. Gefässe nicht wesentlich verändert.

Das Rückenmark zeigt, schon von aussen betrachtet, sowohl an der Vorder-, wie an der Rückseite zahlreiche graue, eigenthümliche Flecken. Dieselben sind stets an den Seiten situirt und greifen nur selten etwas nach vorn oder hinten über. Auf den Durchschnitten finden sich die Seitenstränge fleckig grau gefärbt und atrophisch. Die Zeichnung ist dadurch häufig verzerrt. Hinter- und Vorderstränge sind makroskopisch intact. Die Rückenmarkshäute sind ohne besondere Veränderungen, Gefäße mässig injicirt. Gebirn zeigt makroskopisch keine Veränderungen.

Diagnose: Sepsis. Myocarditis. Hepatitis. Splenitis parenchymatosa. Atrophia granularis renum. Cicatrices cutis. Ulcera dorsi. Atrophia grisea multiplex medullae spinalis.

Nach der Härtung des Rückenmarks in Müller'scher Flüssigkeit stellte sich heraus, dass die Veränderungen viel ausgedehnter waren, als sich dies vorher erkennen liess; dass nicht nur die Seitenstränge in ihrer ganzen Länge von zahlreichen Heerden durchsetzt, sondern dass auch in den Vordersträngen und ganz besonders in den Hintersträngen viele Heerde vorhanden waren. Am meisten betheiligt ist das Cervicalmark und der obere Theil des Dorsalmarks, und zwar vorwiegend in den Seitensträngen. Weiter unten, wo die Heerde weniger zahlreich und gross sind, überwiegen dieselben in den Hintersträngen. Die einzelnen Heerde haben eine ganz verschiedene, unregelmässige Gestalt, meist sind sie in der Längsrichtung des Rückenmarks viel weiter ausgedehnt, als in der Breite. Sie liegen entweder inselförmig in der Rückenmarksubstanz, oder sie scheinen keilförmig von der Peripherie her einzudringen. Doch kann man bei genauem Zusehen auch hier häufig noch einen ganz schmalen, normalen Streifen an der Peripherie erkennen. Die graue Substanz ist von den Vorder- und Seitensträngen her meist mit in den Heerd hineingezogen. Gegen die Hinterstränge aber ist die Grenze der grauen Substanz fast immer deutlich erhalten. Die Grenze der Heerde ist entweder scharf ausgeprägt, oder man findet einen allmählichen Uebergang in das normale Gewebe. In den grösseren Heerden hat sich eine stärkere Schrumpfung des Gewebes eingestellt, so dass die Dicke der betreffenden Stellen bedeutend reducirt ist.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden von 22 Stellen Segmente entnommen, in Celloidin oder Photoxylin eingebettet, und dann theils Längs-, theils Querschnitte angefertigt, und zwar über 500, von einer Dicke von 10—15 μ . Von Färbemethoden wurden so ziemlich alle bekannten an-

gewendet, vorwiegend aber die Pal'sche Markscheidenfärbung, welche man übrigens durch kurzes Einlegen der Schnitte in schwache Kalumbichromatlösung und Erwärmen des Hämatoxylins im Brütofen auf 20 Minuten abkürzen kann, und dann die Färbung nach Schmaus mit Anilinblauupikrinsäure, der man am besten eine leichte Differencirung mit alkalischem Alkohol folgen lässt. Legt man nach letzter Methode gefärbte Präparate noch $\frac{1}{2}$ —1 Stunde im Brütofen in starke Saffraninlösung und entfärbt in absolutem Alkohol, so erhält man ganz ähnliche Bilder, wie mit der Saffraninfärbung von mittleren Dauer nach Adamkiewicz; besonders deutlich treten dann die Axencylinder hervor.

Zur genaueren Beschreibung der mikroskopischen Veränderungen werde ich einige typische Stellen herausgreifen und an denselben die Verhältnisse klarlegen, und zwar beschränke ich mich vorläufig auf Querschnitte, da sie am übersichtlichsten sind. Vorerst einer der älteren Heerde aus den Hintersträngen des Cervicalmarks. Derselbe ist nach hinten in einer ziemlich scharfen Linie begrenzt. Nur liegen in der äussersten Schicht einige Nervenfasern von normalem Caliber. Nach den Seiten ist der Uebergang aber ein ganz allmälicher, und es erstreckt sich eine diffuse, ungleichmässige Verbreiterung des Gliagewebes fast über die ganzen Hinterstränge, besonders längs der Gefäße und grösseren Septa. In diesem hyperplastischen Zwischengewebe liegen Nervenfasern, deren Markscheide stark reducirt ist. Der eigentliche Heerd besteht aus einem ganz dichten Filz feiner Gliafasern und erscheint an den meisten Stellen ganz fein gekörnt oder gestrichelt, da die Gliafasern immer quer getroffen sind. Innerhalb dieses Gewebes lassen sich sehr viele Axencylinder nachweisen. Betrachtet man nehmlich die Körnung bei stärkster Vergrösserung, so findet man, dass dieselbe fast überall in ganz kleinen Kreisen angeordnet ist, welche ein blass gefärbter, homogener Inhalt, ein Axencylinderquerschnitt, vollständig ausfüllt. Die Gliakerne sind leicht vermehrt; meist liegen sie anscheinend ohne jeden Zellleib, isolirt im Gewebe. Doch kommen auch sog. Spinnenzellen mit einem oder mehreren Kernen vor. Die Gefäße sind sämmtlich stark verdickt und dilatirt. Die Verdickung erreicht im Septum posterior den höchsten Grad, hier kommt auch noch hinzu, dass das adventitielle Bindegewebe ausserordentlich vermehrt ist. Dieses Bindegewebe hebt sich bei Urancarminfärbung nach Schmaus durch eine grünlichgraue Färbung von dem umgebenden, rothen Gliagewebe deutlich ab. Die Gefäße sind wohl auch an Zahl vermehrt. So findet man in dem eigentlichen Heerde, d. h. mit Ausschluss der diffus sklerotischen Stellen, also auf einem Raum, der nicht ganz die Hälfte der Hinterstränge einnimmt, über 300 Gefässquerschnitte, im Septum post. allein 25. Ausserhalb des Heerdes ist die Zahl der Gefäße bedeutend geringer. Körnchenzellen sind nur ganz vereinzelt im Heerde, dagegen Amyloidkörper sehr zahlreich, kommen aber auch im normalen Gewebe nicht selten vor. Derartige Heerde durchsetzen das Cervicalmark in grosser Zahl. Ausserdem ist an einigen Stellen, gerade so, wie in der Umgebung einiger Heerde, auch ohne Zusammenhang mit solchen das inter-

stitielle Gewebe diffus verbreitert. Diese geringfügigeren sklerotischen Veränderungen schliessen sich hauptsächlich den Gefässen an. Es haben sich um die Gefässse schmale, sklerotische Ringe gebildet, von denen verdickte Gliabälkchen ausgehen. Daneben sind aber auch sonst die Kreuzpunkte des Gliagewebes um die Kerne herum verdickt. Wo die Hyperplasie an solchen Stellen stärker ist, sind die Kerne mehr vermehrt als in den eigentlichen Heerden.

Bei einigen Heerden ist das Bild weniger regelmässig, indem die Gliafasern wirr durcheinanderlaufen und ein lockeres Geflecht bilden, in welches noch zahllose Körnchenzellen eingelagert sind, deren körniger Inhalt sich nach Pal dunkelblau und mit Osmiumsäure schwarz färbt. Diese Zellen liegen zum Theil einzeln verstreut, haben sich aber auch um Gefässse zu grossen Haufen und Reihen angesammelt und umgeben dieselben oft kranzartig in mehreren Reihen.

So weit bieten die Veränderungen nichts Besonderes. Weiterhin ändern sich die Verhältnisse wesentlich, und zwar namentlich im Dorsal- und Lumbalmark. Auch hier sei der Beschreibung hauptsächlich ein bestimmter Heerd zu Grunde gelegt, der fast ganz einen Seitenstrang sammt der grauen Substanz einnimmt. Die der grauen Substanz zunächst liegende Partie entspricht den oben beschriebenen Heerden; nur treten überall im Gewebe kleine Lücken auf. Etwa von der Mitte des Seitenstranges an werden diese Lücken immer grösser und das Faserwerk feiner, so dass wir im äusseren Abschnitt ein annähernd normales, leeres Gliamaschenwerk haben, wenn wir von der Schrumpfung des ganzen Heerdes absehen, — ein Bild, ganz ähnlich einer frischen secundären Degeneration. Die Axencylinder nehmen zwar Anfangs zum Theil auch an der Vergrösserung Theil, aber selten bis zum Dreifachen der normalen Dicke; dann sehen sie hyalinartig, glasig aus und färben sich nur noch schwach. Weiterhin werden sie spärlicher, und in den grossen Maschen fehlen sie ganz. Dazwischen sind aber immer auch noch einige kleinere Maschen gelegen, in denen vereinzelte Axencylinder nachweisbar sind. Die Mehrzahl jedoch muss hier mit der Markscheide zusammen untergegangen sein, während an der Neuroglia keine wesentlichen Veränderungen vor sich gegangen sind. Mag dieselbe auch zuweilen gering vermehrt sein, so sind die meisten Maschen doch so weit, dass bequem dicke, markhaltige Nervenfasern darin Platz hätten. Während die Gliakerne in den sklerotischen Theilen etwas vermehrt sind, ist dies hier in dem peripherischen Abschnitt nicht der Fall, ja an einigen Stellen sind sie sogar auffallend spärlich. Dafür haben sie aber häufig einen grossen, glasigen Protoplasmaleib, der gewöhnlich keine Fortsätze besitzt. In diesen Partien sind die Gefässse normal oder wenig verändert, leicht dilatirt. Um die Gefässse herum ist das Gewebe nicht etwa verdichtet, sondern das weite Maschenwerk schliesst sich direct der Adventitia an. Geht man aber allmählich zu den sklerotischen Stellen über, so sieht man manchmal, aber nicht immer, dass sich um die Gefässse zuerst eine Sklerose gebildet hat, bevor noch sonst diese Veränderung eingetreten ist. Körnchenzellen sind

immer mehr oder weniger reichlich vorhanden, ebenso Amyloidkörper. Der Uebergang an der Peripherie in das normale Gewebe findet ganz plötzlich in einer scharfen, bogenförmigen Linie statt, höchstens, dass auch ausserhalb dieser Grenzlinie vereinzelte Nervenfasern fehlen. Das Wichtigste dabei bleibt die Thatsache, dass weder innerhalb, noch ausserhalb der Grenze das Gliagewebe verändert ist. Uebrigens findet der Uebergang in das normale Gewebe an anderen Stellen auch mehr allmählich statt.

Ein dem eben beschriebenen im Ganzen ähnlicher Heerd scheint ein etwas jüngeres Stadium darzustellen. Er ist in seiner ganzen Ausdehnung von unzähligen Körnchenzellen durchsetzt, besonders aber an der Peripherie. Hier ist der Krankheitsprozess auch noch in der Ausbreitung begriffen und hat zu keiner scharfen Abgrenzung geführt, vielmehr ist eine breite Uebergangszone vorhanden, in welcher mehr oder weniger Nerven untergegangen sind und ein schrumpfendes Gliamaschenwerk übrig gelassen haben. Unter den noch vorhandenen Nervenfasern aber zeigen manche deutliche degenerative Veränderungen: die Markscheide hat ihre regelmässige, runde Form verloren, färbt sich nur noch blass nach Pal, oder ist nur in einer äusseren, feinen Schicht gefärbt; sie kann auch angeschwollen sein, bis zum doppelten Umfang oder etwas mehr. Oder aber man findet an Stelle der Markscheide nur ein Häufchen schollig zerfallenen Myelins, oder grössere Kugeln. Der Axencylinder ist zuweilen verdickt, jedoch selten und dann nur in geringem Grade. Alle diese Veränderungen betreffen nur wenige Fasern und nehmen nie eine stärkere Intensität, wie etwa bei einer acuten Myelitis, an. Sonst ist noch hinzuzufügen, dass sich um sehr viele Gliakerne im ganzen Heerde je ein unregelmässig gestalteter Protoplasmaklumpen gebildet hat, der meist grössere Dimensionen annimmt, sogar die grössten Ganglienzellen übertreffen kann. Längere Fortsätze lassen sich nicht sicher an demselben erkennen, doch ist es möglich, dass sich das Protoplasma in den Gliabälkchen weiterhin erstreckt. Diese Gebilde stellen offenbar junge Spinnenzellen dar, die dann später zusammenschrumpfen und sich in der bekannten Gestalt aus dem Gewebe hervorheben. Die Gefässe sind stark mit Blut gefüllt und dilatirt, sonst aber wenig verändert. Die Gefässscheide ist meist mit Körnchenzellen vollgepropft, an einigen vereinzelten Gefässen auch reichlich mit kleinen Kernen infiltrirt. Ein Zusammenhang der Ausbreitung des Prozesses mit den Gefässen lässt sich in der Uebergangszone nicht nachweisen.

Als der jüngste darf wobl ein ganz kleiner Heerd betrachtet werden, bei dem es nirgends zu einer Sklerose gekommen, und der mit massenhaften Körnchenzellen durchsetzt ist. Auch hier lassen sich in der breiten Uebergangszone an relativ vielen Nervenfasern die oben geschilderten Veränderungen der Markscheide beobachten. Dagegen ist es bemerkenswerth, dass sich hier nicht ein einziger deutlich verdickter Axencylinder hat auffinden lassen.

Die Veränderungen der grauen Substanz bieten an sich nichts Besonderes gegenüber den beschriebenen Verhältnissen dar. Wir haben einerseits das mehr oder weniger dichte, fibrilläre Gewebe, andererseits ist das Gla-

gewebe ganz unverändert, nicht hyperplastisch, obwohl fast keine markhaltige Nervenfaser erhalten ist. Man sieht hier ein ganz lockeres, durchsichtiges Faserwerk mit zahlreichen kleinen Spinnenzellen, ein Bild, wie es bei manchen Fällen von Poliomyelitis beobachtet wird. Das Verhalten der Ganglienzellen ist ganz inconstant. Viele sind immer noch anscheinend unverändert. Andere färben sich mit Anilinblau auffallend dunkel, wieder andere nur blass und sehen glasig homogen aus. Manche haben ihre Fortsätze verloren, und es ist nur noch eine unregelmässige Scholle übrig, an der kaum ein Kern zu erkennen ist. Eine Vermehrung des Pigments findet sich zuweilen, durchaus aber nicht immer. Da wo der Heerd seine grösste Querausdehnung hat, ist der Uebergang von der grauen zur weissen Substanz ein unmittelbarer, man kann die Grenze gar nicht erkennen. Weiter nach oben und unten schiebt sich eine allmählich zunehmende Zone mit markhaltigen Fasern zwischen den Heerden in der grauen und der weissen Substanz. Der Prozess muss also in der ersteren selbständig, ebenso wie in der weissen Substanz, von dem Ursprungspunkt aus weiter geschritten sein.

Gehen wir nun zur Betrachtung der Längsschnitte über, um danach das Bild der Veränderungen zu vervollständigen. In den dichten sklerotischen Heerden verlaufen hier zahllose feine Gliafasern in regelmässigen welligen oder mehr gestreckten Linien, parallel und dicht neben einander in der Längsrichtung des Rückenmarks. Die Kerne liegen oft in langen Reihen bis zu 10 und 20 und noch mehr, oder zu kleinen Gruppen und Kreisen angeordnet und haben dann einen gemeinsamen, grossen, glasigen Protoplasmaleib, so dass eine Art Riesenzelle entsteht. Die Kerne selbst sind meist gross, länglich, bläschenförmig, mit der Längsaxe immer parallel den Gliafasern gerichtet und haben eine feine Körnung im Innern nebst einem oder mehreren Kernkörperchen, ganz ähnlich den Endothelkernen der Gefäße, zeigen aber zum Theil merkwürdige Gestaltsveränderungen, die auf eine beginnende Theilung zu beziehen sind. So sind sie stark vergrössert, lang ausgezogen, an einer Seite eingebuchtet oder bisquitförmig oder bohnenförmig gekrümmmt. Am Kernerüst sind nirgends Veränderungen aufgetreten, dagegen sieht man neben solchen gekrümmten Kernen und zwar immer auf der concaven Seite häufig ein winziges Centralkörperchen, was für den menschlichen Körper ein ziemlich seltener Befund ist. Hansemann hat bei ganz ähnlichen Kernen in einer Gehirngeschwulst schon früher Centralkörperchen beobachtet (Verhandlungen d. Congr. 1891 und Anatom. Anz. 1893. No. 2 u. 3). Es bleibt nur merkwürdig, dass diese so äusserst empfindlichen Gebilde bei der einfachen Härtung in Müller'scher Flüssigkeit sich erhalten haben. Zwischen den Gliafasern findet man bei geeigneter Färbung zahlreiche Axencylinder, die häufig sehr dünn und fein sind, fast wie Gliafasern, doch nicht in so regelmässigen Linien wie letztere verlaufen, sondern zuweilen geschlängelt, spiraling aufgewunden oder kuglig angeschwollen sind. Ausserdem finden sich auch Axencylinder von normaler Stärke und gleichmässig verdickte; besonders letztere nehmen jedoch Farbstoffe nur schlecht an, so dass sie zwischen den dichten Gliafasern verschwinden und

nur da als mattglänzende Streifen zu sehen sind, wo jene etwas aus einander treten, z. B. an einer scharfen Biegungsstelle. Entsprechend dem Befund an Querschnitten ist in den seitlichen Partien einiger dieser dichten Heerde um den Axencylinder ein schmaler Myelinmantel erhalten. Wo wir nun, besonders in den peripherischen Theilen der Heerde, das leere Maschenwerk, ähnlich einer frischen secundären Degeneration, gesehen haben, finden wir auch hier ein mehr oder weniger feines Netzwerk mit grösseren und kleineren Lücken und Spalten, indem die Gliafasern stellenweise aus einander treten und vielfach kreuz und quer verlaufen; die Mehrzahl verläuft aber immer in der Längsrichtung. Die Lücken zeigen sich auch hier leer, während innerhalb der Gliazüge vereinzelte Axencylinder vorhanden sind. Gegen die sklerotischen Partien hin, wo das Gewebe dichter wird, sieht man dagegen immer zahlreichere Axencylinder, zum Theil ziemlich verdickt und glasig, wie oben beschrieben.

Die Grenze der Heerde ist auf Längsschnitten nie als eine scharfe Linie ausgeprägt. Mehr oder weniger Nerven ragen einzeln oder in Bündeln weiter in den Heerd hinein; andererseits sind aber auch ausserhalb der Grenze viele Nervenfasern verschwunden, so dass der Heerd feine und breitere Ausläufer besitzt, zwischen denen das Gewebe unverändert ist. Was die Nervenfasern selbst anlangt, so sind dieselben bei den sklerotischen Heerden meist gar nicht oder nur wenig verändert. Sie behalten bis zum Ende ihre normale Dicke bei und werden nicht etwa allmählich schmäler. Aber die Markscheide färbt sich zuweilen unregelmässig und schwach nach Pal, sieht auch wie aus einzelnen Gliedern und Schollen zusammengesetzt aus. Das Ende ist meist breit abgebrochen; selten ist es leicht angeschwollen. Vereinzelt findet man aber noch Nervenfasern, deren Mark im Zerfall begriffen ist, oder übrig gebliebene Degenerationsprodukte. Dies tritt nun bei den jüngeren Stellen, wo noch keine Verdichtung eingetreten ist, ganz in den Vordergrund, so dass man wohl schliessen darf, dass hier der Prozess noch in der ersten Entwicklung begriffen ist. Hier ist oft das Ende der Nervenfasern in ein Häufchen oder eine lange Reihe kleiner und grosser Myelinkugeln oder Schollen aufgelöst, zwischen denen Körnchenzellen liegen. Das eigentliche Ende ist zuweilen kolbig aufgetrieben, doch ist die Anschwellung nicht bedeutend, wie auch die Myelinkugeln selten die Dicke einer Nervenfaser übertreffen. Auch zeigen die Nervenfasern bis in die weitere Umgebung des Heerdes kuglige oder unregelmässige Anschwellungen. Ebenso liegen hier auch viele Myelinkugeln, zuweilen in langen Reihen hinter einander. Innerhalb der Markscheide haben sich auch Myelinkugeln gebildet, ohne dass es zum vollständigen Zerfall gekommen ist. An anderen Stellen ist die Markscheide aufgebrochen, und es liegen freie Myelinschollen nebst Körnchenzellen um den Axencylinder. Es fehlen aber auch grössere Strecken der Markscheide, so dass nur noch kurze Bruchstücke übrig bleiben. Diese Veränderungen finden sich, wie gesagt, nicht nur in nächster Nähe des Heerdes, sondern in der weiteren Umgebung über die ganze weisse Substanz hin, so dass es ersichtlich ist, dass der Krankheitsprozess nicht nur an der

Grenze langsam weiterschreitet, sondern gleichmässig ein grösseres Gebiet ergriffen und hier den Beginn der Veränderungen hervorgerufen hat. Die Axencylinder lassen sich in das dichte Gewebe der sklerotischen Heerde ziemlich weit verfolgen, um dann meist zwischen den Glifasern zu verschwinden. Dabei behalten sie ihr normales Caliber, oder gehen allmählich in die oben beschriebenen, glasigen Streifen über. Wo in den Heerden zahlreiche Axencylinder untergegangen sind, findet man an der Grenze merkwürdiger Weise nur sehr schwer das Ende eines solchen. Dieselben verlieren hier nehmlich ihren ganz geraden Verlauf, so dass man an der Grenze zwar viele schräg abgeschnitten sieht, sie aber nicht bis zum Ende verfolgen kann. Andere legen sich den Gliabündeln dicht an und verschwinden schliesslich in denselben. Wo man es aber sicher mit dem Ende des Axencylinders zu thun hat, ist dasselbe meist etwas angeschwollen und körnig, färbt sich kaum. In der weiteren Umgebung des Heerde sind aber die Axencylinder sehr häufig spiraling oder schleifenförmig aufgewunden, und zwar vorwiegend innerhalb varicöser Anschwellungen der Markscheiden. Auch zeigen sie selbst zuweilen kleine kuglige Anschwellungen. In der Uebergangszone der jüngeren Heerde macht sich übrigens eine deutliche Vermehrung der Kerne bemerkbar, während weiter im Inneren, wie wir gesehen haben, die Kerne nicht vermehrt sind. Auch liegen hier zahlreiche Körnchenzellen. In Betreff der Beziehung der Gefässe zur Grenze ist anzuführen, dass in den grösseren und kleineren Ausläufern der Heerde zwar häufig Gefässe angetroffen werden, doch ist dies durchaus nicht immer der Fall. Sicherlich ist aber der Prozess nicht eng an die Gefässe gebunden, denn da, wo er über grössere Partien hin in der ersten Entwicklung ist, lässt sich keine Beziehung zu den Gefässen nachweisen, vielmehr sind die Veränderungen ganz diffus vertheilt.

Bei einigen der älteren Heerde ist die Uebergangszone abweichend, indem sich hier an den eigentlichen Heerd eine diffus sklerotische Partie anschliesst, in welcher um die meisten Axencylinder ein schmaler Myelinmantel erhalten ist, gerade so wie wir dies auch in den seitlichen Theilen dieser Heerde gesehen haben.

Es mögen hier einige Bemerkungen über die Körnchenzellen eingeschaltet werden. Dieselben haben meist einen kleinen, homogenen, intensiv färbbaren Kern, der eine runde, längliche oder eckige Gestalt hat und an der Oberfläche rauh und körnig aussieht. Solche Zellen scheinen schon älter und dem Zerfall nahe zu sein. Bei einigen ist nehmlich der Kern gar nicht mehr scharf contourirt, sondern unregelmässig zackig, indem sich kleine Körnchen von ihm losgelöst haben; oder man findet überhaupt nur ein Häufchen körnigen Detritus. Andererseits haben auch zahlreiche Körnchenzellen einen hellen, bläschenförmigen Kern, der fein gekörnt ist und ein kleines Kernkörperchen enthält und gar nicht von den gewöhnlichen umliegenden Gliakernen zu unterscheiden ist. An einer Stelle habe ich sogar beobachten können, wie sich um einen Gliakern nach der einen Seite hin ein grosser, gekörnter Leib gebildet hatte, während dieser Kern nach der

anderen Seite durch einen schmalen Protoplasmastreifen mit einem ganz ähnlichen Kern verbunden war, um den sich das Protoplasma nicht verändert hatte. Von den einkernigen Leukocyten, die in den Gefässen zahlreich zu beobachten waren, unterscheiden sich solche junge Körnchenzellen deutlich, da bei ersteren die Kerne etwas kleiner und homogen sind und kein Kernkörperchen haben. Man darf daher wohl annehmen, dass die Körnchenzellen aus Gliazellen entstanden sind.

Hiermit wären die pathologischen Veränderungen so ziemlich erschöpft. Es blieben nur noch einige Befunde zu erwähnen, die sich auf das Rückenmark im Ganzen, nicht nur auf die Heerde beziehen. Hierher gehören vorerst die zahlreichen Blutungen um die Gefässse, vorwiegend in der grauen Substanz. Meist sind die Blutungen nur klein und auf die Gefässscheide beschränkt, doch durchsetzen sie an einigen Stellen fast die ganze graue Substanz, wo diese erkrankt ist. Die Gefässse zeigen dabei keine Veränderungen, die die Entstehung der Blutung erklären könnten. Das ausgetretene Blut scheint überall ganz frisch zu sein, da die einzelnen Blutkörperchen gut erhalten und nirgends Spuren von Blutpigment vorhanden sind. Weiter ist das Blut selbst pathologisch verändert. Die Leukocyten sind nehmlich sehr stark vermehrt, haben sich in manchen Gefässen in grösserer Zahl angesammelt, zuweilen sogar Thromben gebildet, die das Gefässlumen vollständig verschliessen. Solche verstopfte Gefässse befinden sich vorwiegend an der Peripherie des Rückenmarks in der Pia und in den peripherischen Nervenwurzeln ausserhalb des Rückenmarks. Die Leukocyten selbst sind in der Mehrzahl uninuclear. Die Kerne sind klein, rund, homogen, der Zellleib gerade so gross wie bei multinucleären Leukocyten. Ferner finden sich in mehreren kleinen Gefässen auch obturirende Thromben von Mikrokokken. Um dieselben herum ist das Gewebe immer mehr oder wenigernekrotisch und lässt keine Struktur mehr erkennen, namentlich färben sich die Kerne nicht. Hier liegen zuweilen auch kleine Kokkenhäufchen, die eine traubenartige Form haben, so dass es wahrscheinlich ist, dass es sich um einen Staphylococcus handelt. Als Letztes ist nun noch zu erwähnen, dass sich an einigen Stellen um ein Gefäss eine grosse Ansammlung von multinucleären Leukocyten gebildet hat, so dass das Bild eines kleinen perivasculären Abscesses entsteht. Kokken lassen sich darin nicht auffinden.

Epikrise. Es ist in neuerer Zeit vielfach auf den Zusammenhang von Infectionskrankheiten und multipler Sklerose hingewiesen worden. Pierre Marie (*Leçons sur les maladies de la moelle. Paris 1892*) spricht ihr direct einen infectiös-embolischen Charakter zu; und zwar entstehe sie unter dem Einfluss verschiedener Infectionskrankheiten, höchst wahrscheinlich durch eine Mischinfection. Marie bezieht sich dabei hauptsächlich auf Ribbert (*Dieses Archiv. Bd. 90. 1882*) der bekanntlich in einigen Gefässen Pfröpfe von weissen Blutkörperchen gefunden

hat und dadurch zu der Anschauung gekommen ist, dass sich an solchen Stellen von der Gefässwand ein Reiz auf das umgebende Gewebe fortpflanze und entzündliche Prozesse hervorufe. Die Thromben sind nach Ribbert nicht embolisch, sondern sie haben sich an einer Stelle abgelagert, die durch ein in den Gefässen circulirendes Agens, vielleicht bakterieller Natur, afficirt war. Auch Marinesco (*La Roumanie médicale.* 1893. No. 5) stellt in seiner Eintheilung der Rückenmarksklerosen eine eigene Sclérose vasculaire auf, zu welcher er die multiple Sklerose rechnet, und erklärt sie zum Theil für infectiös, erwähnt dabei auch einen Fall chronischer Myelitis, bei der er Bakterienthromben in den Gefässen gefunden hat. In dem vorliegenden Falle lässt sich jedoch ein Zusammenhang der Kokken- und Leukocytenthromben mit der eigentlichen Heerderkrankung ausschliessen, da nicht einmal eine räumliche Beziehung vorliegt. Die Leukocytenthromben finden sich sogar vorwiegend ausserhalb des Rückenmarks in der Pia und den Nervenwurzeln, und haben hier weder in der Gefässwand noch in der Umgebung irgend welche Veränderungen bewirkt. Um die Kokkenthromben hat sich dagegen eine beginnende Gewebsnekrose eingestellt, aber keine irritative Erscheinung. Diese Befunde müssen daher auf Rechnung einer anderen Ursache geschrieben werden, und es ist wohl klar, dass sie durch den septischen Prozess, der den Tod des Pat. herbeigeführt hat, hervorgerufen sind. Hierher gehören auch noch die Blutungen, die eitrige Infiltration einiger Gefäss-scheiden und die allgemeine Leukocytose, die ja häufig bei Sepsis vorkommt. Als ungewöhnlich ist aber zu bemerken, dass unter den Leukocyten die einkernigen in der Mehrzahl sind, während sonst nur eine Vermehrung der mehrkernigen beobachtet worden ist (Roscher, *Dissert.* Berlin 1894). Gehen wir nun auf die Anamnese zurück, so findet sich auch da kein Anhalt für eine Infection. Für die Annahme von Lues liegt absolut kein Grund vor. Die Erkrankung schloss sich an eine heftige Erkältung an, die sich Pat. durch längeres Aufhalten im Freien bei -31° zuzog. Leider ist über diese Erkältung nichts Näheres bekannt, doch sind nach Aussagen der Frau offenbar keine fieberhaften Erscheinungen dagewesen. Ich möchte dies um so mehr hervorheben, als manche Autoren (Marie)

dahin neigen, die Erkältung als ätiologisches Moment ganz zu streichen.

Weiter ist eine Gefässaffection noch in anderem Sinne für die Ursache der Sklerose angesehen worden. Schon 1863 hat Rindfleisch (Dieses Archiv. Bd. 26) seine Ansicht dahin ausgesprochen, dass eine Ernährungsstörung durch Gefässveränderung den atrophischen Zerfall der Markscheiden und den Prozess im interstitiellen Gewebe verursache, welcher letztere aber nicht die Ursache für den Schwund der Nervenelemente bilde. Zu ganz ähnlichen Resultaten sind in neuerer Zeit z. B. Hess (Arch. f. Psych. XIX. 1888) und Bartsch (Dissertation. Heidelberg 1891) gelangt.

Die ursprüngliche und noch am meisten anerkannte Ansicht ist die, dass es sich um eine primäre interstitielle Entzündung handelt, die den Markschwund secundär bedingt (Charcot, Leyden, Wernicke, Erb, Gowars u. A.). Weiter ist von Leyden [Charité-Annalen. 1878 (1876)] experimentell nachgewiesen worden, dass eine Heerdklerose aus einer acuten Myelitis hervorgehen kann.

Mit einer ganz anderen Anschauung ist nun Adamkiewicz (Die degenerativen Erkrankungen des Rückenmarks. Stuttgart 1888) hervorgetreten, indem er auf Grund eingehender Untersuchungen mit seiner Saffraninfärbung die multiple Sklerose für eine parenchymatóse Erkrankung erklärt. Er hat damit aber nur wenig Beachtung und noch weniger Anklang gefunden, hauptsächlich wohl wegen der Unzuverlässigkeit seiner Färbe-methode. Ich habe mich auch davon überzeugen können, dass die von Adamkiewicz supponirte specifische Farbreaction des gesunden und kranken Myelins gegenüber dem Saffranin unzuverlässig ist, doch wird dadurch nicht die Ansicht Adamkiewicz's über das Wesen der Erkrankung ganz hinfällig, da manche Angaben, die auch mit Saffranin nachweisbar sind, für dieselbe in's Gewicht fallen.

Ferner hat Weigert (Centralblatt f. Pathologie und pathol. Anat. 1890. — Fortschritte der Medicin. VII. 1889) ganz allgemein die Behauptung aufgestellt, dass interstitielles Gewebe überhaupt durch keinen Reiz hyperplastisch werden könne, ohne dass das Parenchym vorher geschädigt sei, und hat dies speciell

auf die sklerotischen Prozesse der Neuroglia angewandt, ohne aber anatomische Beweise beizubringen. Aus der Literatur über multiple Sklerose lässt sich, abgesehen von Adamkiewicz's Arbeit, eigentlich nur ein Fall, der auch in diesem Sinne gedeutet worden ist, anführen. Es ist dies ein Fall mit secundären Degenerationen, der von Reinhold (Centralbl. f. Patholog. u. path. Anat. 1891) veröffentlicht worden ist. Die anatomischen Veränderungen waren gegenüber den bisherigen Beschreibungen ganz ungewöhnlich: weitgehender Schwund der Nervenscheiden und Axencylinder ohne Vermehrung des Gliagewebes. Nur im Centrum der Heerde war eine geringfügige Hyperplasie eingetreten, aber nirgends fand sich dichtes fibrilläres Gewebe, abgesehen von zwei kleinen Stellen. Innerhalb der leeren Glamaschen und Lymphscheiden lagen zahlreiche Körnchenzellen. Die Gefäße waren in den affirirten Partien nur wenig verdickt. Auf Grund dieser Befunde glaubt Reinhold, es mit einem frischen Fall zu thun zu haben, der weniger entzündlicher Natur sei, als vielmehr einer ischämischen oder toxischen Degeneration nahestehe. Dabei ist Reinhold geneigt, den Prozess auf Lues zu beziehen, und zwar in dem Sinne der Strümpell'schen Hypothese über den Zusammenhang von Tabes und Lues.

Weiter ist noch zu erwähnen, dass in dem Falle Werdnig's (Wiener Med. Jahrbücher 1888) in den degenerirten Partien im Cervicalmark an Stelle der untergegangenen Nervenfasern ein weitmaschiges Gewebe vorhanden ist. Näheres giebt der Verfasser nicht an, auch betrachtet er die Gliawucherung als das Primäre des ganzen Prozesses. Uhthoff (Arch. f. Psych. XXI. 1890) hat auch bei den Veränderungen des Opticus bei multipler Sklerose einzelne Stellen gefunden, die ganz einer einfachen tabischen Atrophie entsprachen, sonst zeigte der Prozess aber vorwiegend eine interstitiell neuritische Natur.

Kehren wir nun zu unserem Fall zurück, um uns gegenüber den vielen verschiedenen Ansichten auf Grund des mikroskopischen Befundes ein bestimmtes Urtheil über das Wesen des Krankheitsprozesses zu bilden. In erster Linie kommen hier die einfach atrophischen, nicht sklerotischen Stellen in Betracht. Die Thatsache, dass an ausgedehnten Partien die Nervenfasern verschwunden sind, ohne dass das interstitielle Gewebe verändert

ist, oder wenigstens nicht derart, dass dadurch der Untergang der Nerven bedingt sein könnte, und weiter, dass hier die Gefässse nicht deutlich verändert sind und keine Beziehung zur Ausbreitung des Krankheitsprozesses zeigen, beweist, dass hier das Parenchym primär erkrankt ist. Da nun aber so veränderte Stellen bei zahlreichen Heerden in gleicher Weise, allmählich, ohne schroffen Gegensatz in dicht sklerotisches Gewebe übergehen, so muss man wohl annehmen, dass der ganze Heerd demselben Krankheitsprozess angehört, dass die Sklerose also erst secundär aus einer ursprünglichen Affection des Parenchyms hervorgegangen ist. Für die parenchymatöse Natur des primären Prozesses auch bei den verdichteten Heerden spricht übrigens eine Thatsache, die man an Längsschnitten beobachten kann. Diese Heerde haben nehmlich zuweilen schmale streifenförmige Ausläufer, die sich genau an den Verlauf verschwundener Nervenfasern halten, so dass man annehmen darf, dass das Gliagewebe gleichsam als Ersatz an die Stelle der degenerirten Nerven gerückt ist. Wäre der Prozess vom interstitiellen Gewebe ausgegangen, so müsste dieses auch nach der Seite zu gleichmässig gewuchert sein. Wodurch ist aber der Unterschied der Veränderungen innerhalb desselben Heerdes bedingt. Es wäre wohl möglich, dass die einfach atrophischen Stellen ein jüngereres Stadium darstellten und mit der Zeit auch in eine Sklerose übergegangen wären, dann fragt es sich aber immer noch, warum die Axencylinder zum grössten Theil in den einen Partien untergegangen, in den anderen aber erhalten sind? In neuester Zeit ist von M. Popoff (Neurolog. Centralblatt. 1894. No. 9) eine Behauptung aufgestellt worden, die wohl zur Erklärung benutzt werden könnte, nehmlich, dass bei multipler Sklerose die Axencylinder ursprünglich auch zu Grunde gingen, sich dann aber regenerirten, wodurch auch das gewöhnliche Fehlen einer secundären Degeneration bedingt sei. Ich habe mich von der Richtigkeit dieser Ansicht nicht überzeugen können, nirgends habe ich eine Andeutung einer Regeneration beobachtet und lasse daher diese Frage dahingestellt sein.

Ebenso unbekannt ist die Ursache der Krankheit. Nur das steht fest, dass die Entwicklung der Heerde von einer Erkrankung der Nervenelemente ausgeht, und zwar handelt es

sich dabei nicht um acut entzündliche Prozesse, wie wir sie bei der acuten Myelitis zu sehen gewohnt sind, sondern um einen einfachen, degenerativen Zerfall der Markscheiden oder der ganzen Nerven. Es ist aber immer die Möglichkeit, dass sich secundär chronische, interstitielle Prozesse, von dem ursprünglichen Heerd ausgehend, hinzugesellen; vielleicht könnte man besonders die Veränderungen, wo es nur zu einer diffusen Hyperplasie des Gliagewebes ohne vollständigen Schwund des Markes gekommen ist, in diesem Sinne deuten. Trotzdem darf aber der ganze Fall als eine Art parenchymatöser Sklerose betrachtet werden.

Eine sehr wichtige Frage bleibt noch zum Schlusse zu erledigen: wie steht es mit der secundären Degeneration? Für alle einzelnen Stränge lässt sich die Frage nicht beantworten, wegen der ausgedehnten Veränderungen, die sich fast auf allen Querschnitten finden. Nur so viel ist sicher, dass in den Goll'schen Strängen, der linken Kleinhirnseitenstrangbahn und zum Theil in der linken Pyramidenseitenstrangbahn keine secundäre Degeneration eingetreten ist, obwohl sie zu erwarten war. Es sei nur auf die Thatsache hingewiesen; der Widerspruch mit dem Waller'schen Gesetz lässt sich eben so wenig erklären, wie bei der von Pietres und Vaillard (Arch. de Neurologie. 1886) aufgestellten „névrite segmentaire“. Uebrigens würde auch Popoff's Erklärung den Widerspruch nicht lösen, da die Degeneration eintreten müsste, ehe die Axencylinder neugebildet sind, und wir haben doch weder neugebildete Axencylinder noch eine secundäre Degeneration.
