

Aus dem Pathologischen Institut des Staatskrankenhauses in Crownsville,
Maryland, USA.

Über künstlichen Myelinverlust.

Von

HUGO V. RAUBITSCHEK,
M. D., F. C. A. P.

(Eingegangen am 10. Februar 1952.)

Myelinverlust ist eine bedeutsame pathologische Veränderung, die nicht nur den Neuropathologen interessiert. Verletzungen der Nervenzellen oder des Achsenzylinders können eine Degeneration der Myelinscheiden verursachen. Myelinverlust ist aber auch typisch für einige gut definierte Erkrankungen und kann spontan und wesentlich, ohne Verletzungen des nervösen Apparates, erfolgen, wie in Fällen von Encephalitis periaxialis diffusa (SCHILDERS), Encephalitis periaxialis concentrica (BALO), Sclerosis cerebralis (PELIZAEUS-MERZBACHER, SCHOLZ, KRABBE), Neuromyelitis optica, Sclerosis disseminata chronica u.v.a.

Es ist auch bekannt, daß eine Form der Encephalitis, die durch perivaskuläre Demyelination besonders gekennzeichnet ist, manchmal als Folge von Schutzpockenimpfung, Hundswutimmunisierung und vieler Infektionskrankheiten auftreten kann.

Schließlich kennen wir eine Reihe von Giften, wie Cyanverbindungen, Natriumacide (NaN^3), Hydroxylamin, Kohlenmonoxyd, Barbitursäureverbindungen u.v.a., die typische Schädigungen der Myelinscheiden im Zentralnervensystem der Versuchstiere hervorrufen. HURST¹ hat eine ausgezeichnete Übersicht über diesbezügliche Arbeiten veröffentlicht und hat überdies versucht, in mehreren eigenen Veröffentlichungen diese Myelinschädigung zu beschreiben². Beschäftigt mit ähnlichen Problemen seit vielen Jahren, fand ich sehr bald Anhaltspunkte für die Annahme, daß Myelin nicht in allen Teilen des menschlichen Gehirns identisch ist. Stücke eines Gehirns z. B., die für zu kurze Zeit in einer Chrombeize gehalten wurden, können das Myelin des Mesencephalon gut gefärbt zeigen, während das subcorticale Myelin in der Regel eine viel intensivere Behandlung mit Chromsalzen verlangt, um gute histologische Bilder zu gewährleisten.

Es ist erstaunlich, daß Substanzen, welche eine Myelinschädigung im Gehirn von Tieren in Fütterungsversuchen und nach Injektionen hervorzurufen imstande sind, nicht immer einen Myelinverlust nach Behandlung von Gefrierschnitten erzeugen. So ist es leicht, eine schwere

¹ HURST: Brain **67**, 103 (1944).

² HURST: Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **18**, 201 (1940); **20**, 297 (1942).

Myelinschädigung durch chronische Vergiftung von Affen mit Cyankali hervorzurufen (HURST¹).

Aber Gefrierschnitte von normalen, in Formalin fixierten Affengehirnen, die mit halbprozentiger Cyankalilösung durch 24 Std behandelt wurden, zeigten mir niemals eine Myelinschädigung nach entsprechender Färbung. Andererseits schädigen Kulturfiltrate von *Cl. Welchii*, die α -Toxin enthalten, und einige Schlangengiftlösungen Myelin in Schnitten, während sie, Versuchstieren injiziert, inaktiv erscheinen (MORRISON und ZAMECNIK²).

Diese letzteren haben einen wesentlichen Beitrag zur Lösung unseres Problems geliefert. Sie hielten Schnitte des Rückenmarks von Kaninchen und Mäusegehirne in Kulturfiltraten von *Cl. Welchii*, die α -Toxin enthielten. Die Schnitte wiesen ausgedehnte und intensive Demyelination auf. Alle Teile des Rückenmarks zeigten in gleicher Weise Schädigungen, und dieselbe Erfahrung hatten sie mit einigen Schlangengiften. Sie denken an ein Enzym, das diese Myelinschädigung verursacht und betonen mit Recht, daß der Myelinverlust offenbar das Endprodukt eines pathologischen Prozesses ist, der verschiedene Ursachen haben mag.

Früher schon hat WEIL³ seine Versuche mit Saponin veröffentlicht. Gehirnschnitte, die mit Saponinlösung behandelt waren, verloren die Eigenschaft einer spezifischen Färbung. Wir wissen, daß Schlangengift und Saponin durch Cholesterin entgiftet werden können, und die Affinität von Saponin zu einigen Lipiden ist bekannt. In neuen eigenen Versuchen wurde der Einfluß der Fettsubstanz des menschlichen Gehirns auf Saponin geprüft und bestätigt.

I.

Stücke des menschlichen Gehirns wurden in gefrorenem Zustand getrocknet und im Soxhletapparat mit Äthylalkohol, Äther, Aceton und Chloroform in dieser Reihenfolge extrahiert. Mit dem Rückstand wurde eine 1%ige Saponinlösung behandelt, filtriert und ihre hämolytische Kraft auf gewaschene menschliche rote Blutkörperchen geprüft.

Es wäre interessant, mit Rücksicht auf die Resultate mit Saponin, Kulturfiltrate, die noch in starken Verdünnungen menschliche rote Blutkörperchen zu lösen imstande sind (Staphylokokken, El Tor und ähnliche) auf ihren Einfluß auf Gehirnschnitte zu untersuchen. Die Resultate von WEIL, MORRISON und ZAMECNIK, HURST u. a. scheinen zu wichtig für eine Reihe von pathologischen Prozessen des menschlichen Gehirns zu sein, als daß unsere Kenntnisse über Myelingifte auf ge-

¹ HURST: Austral. J. Exper. Biol. a. Med. Sci. **20**, 297 (1942).

² MORRISON u. ZAMECNIK: Arch. of Neur. **63**, 367 (1950).

³ WEIL: Arch. of Path. **9**, 828 (1930).

wisse Bakterienfiltrate, Schlangengifte oder Saponin beschränkt sein sollten. Unter zahllosen chemischen und biologischen Stoffen, Heilmitteln, Hormonen, Vitaminen, welche untersucht wurden, seien hier unsere Erfahrungen mit Galle, Kuhmilch, Bromsalzen, Phenylalanin angeführt.

Von theoretischem Interesse ist besonders die myelin-schädigende Wirkung einiger Amine: Dimethyl- α -Naphthylamin, Diphenylamin (in 50%igem Äthylalkohol) und Äthylen-diamin-dihydrochlorat. Die myelin-schädigende Wirkung der letzten Verbindung auf Gehirnschnitte ist besonders stark. Die

	Saponinlösung unbehandelt	Saponinlösung vorbe-handelt mit Hirnlipiden
1%	Hämolyse	teilweise Hämolyse
$\frac{1}{2}$ %	Hämolyse	keine Hämolyse
$\frac{1}{4}$ %	Hämolyse	keine Hämolyse
$\frac{1}{8}$ %	Hämolyse	keine Hämolyse
$\frac{1}{16}$ %	Hämolyse	keine Hämolyse
$\frac{1}{32}$ %	Hämolyse	keine Hämolyse
$\frac{1}{64}$ %	teilweise Hämolyse	keine Hämolyse
$\frac{1}{128}$ %	keine Hämolyse	keine Hämolyse

Methode. Gefrierschnitte von normalen, in Formalin fixierten Gehirnen werden für 24 Std in der betreffenden Versuchsfüssigkeit belassen, gut gewaschen, mit Chrom gebeizt und nach einer der üblichen Myelinmethoden gefärbt. Bereits mit Chrom behandelte Gefrierschnitte sind für diese Versuche im allgemeinen ungeeignet, denn Chromsalze scheinen Myelin in eine sehr resistente Form zu überführen. Als Chrombeize ist Chromalaun oder Ammoniumchromsulfat in 5%iger Lösung dem üblichen Kaliumbichromat entschieden vorzuziehen. Zum Färben des Myelin ist jede der bekannten Myelin-färbemethoden in gleicher Weise brauchbar.

Kuhmilch. Die Gefrierschnitte wurden für 24 Std in frisch gemolkener Kuhmilch belassen. In manchen Versuchen wurden kleine Kreidesstückchen der Milch beigefügt, um zu hohe Säuerung zu verhüten. Nicht jede Kuhmilch schädigt Myelin in der gleichen Weise. Von einigen Kühen ist die Milch in hohem Maße aktiv und ihre Wirkung auf Gehirnschnitte noch in einer 10fachen Verdünnung deutlich sichtbar. Von anderen Kühen ist die Milch weniger wirksam, aber eine Einwirkung der frischen Kuhmilch auf Hirnschnitte war in allen den vielen Fällen festzustellen. Gekochte Milch ist unwirksam.

Die Myelinscheiden verlieren ihre schwarze Farbe in der Differenzierungsflüssigkeit relativ rasch und erscheinen in kurzer Zeit in derselben graugelblichen Farbe wie die nackten Achsenzylinder. Dieser Myelinverlust erfolgt im ganzen Bereich der Fasern, soweit sie in den Schnitten zu sehen sind. Die Fasern des Mesencephalon und der subcorticalen Partien sind nicht verschieden.

Schnitte, die in Chromsalzen gebeizt sind und dann der Kuhmilch ausgesetzt werden, verlieren nicht ihr Myelin.

Die Versuche mit Kuhmilch haben kaum Beziehungen zur menschlichen Pathologie, aber es ist außerordentlich interessant, daß eine Flüssigkeit, die so reich an Phosphatase ist, Myelin schädigt, das Phosphor enthält. Es scheint hier ein ähnlicher Prozeß vorzuliegen, wie wir zur Bestimmung der Phosphatase im menschlichen Blut die Eigenschaft des Fermenten benützen, Phosphor von Glycerophosphat abzuspalten. Es ist verständlich, daß nach Entfernung des Phosphors vom Myelin die chemische Verbindung zusammenbricht und nicht mehr imstande ist, die üblichen Myelinfärbungen zu gewährleisten.

Galle. Menschliche Galle wurde bei den verschiedenen Obduktionen gesammelt und im gefrorenen Zustand gehalten. Stückchen von dem

Tabelle 2. Einfluß verdünnter menschlicher Galle auf Gehirnschnitte.

Die benützte Mischgalle 1000mal verdünnt, zeigte einen Ikterusindex von 24.

Verdünnungen	Resultat
1	totale Demyelination
$\frac{1}{2}$	totale Demyelination
$\frac{1}{4}$	totale Demyelination
$\frac{1}{8}$	totale Demyelination
$\frac{1}{16}$	teilweise Demyelination
$\frac{1}{32}$	teilweise Demyelination
$\frac{1}{64}$	keine Demyelination

gefrorenen Block wurden geschmolzen und Gefrierschnitte von in Formalin fixiertem Gehirn wurden für 24 Std in der Galle bei Brutfentemperatur belassen. Die Schnitte wurden dann gut in Wasser gewaschen, in Chromsalzen gebeizt und nach einer der Myelinmethoden gefärbt.

Menschliche Galle greift Myelin merkbar an, und die Schnitte

verlieren ihre schwarze Farbe in der gewählten Differenzierungsflüssigkeit ziemlich rasch. Der Verlust von Myelin durch Galle ist immer fleckenweise und niemals entlang der ganzen Faser in demselben Ausmaß. Die Schnitte sehen deshalb ziemlich sonderbar aus und nicht wie es die Neuroanatomie erwarten ließe. Subcorticale Myelin ist wesentlich widerstandsfähiger gegen den Einfluß der Galle als die Schnitte, die vom Mittelhirn gewonnen wurden.

Um die myelinzerstörende Wirkung der menschlichen Mischgalle kennen zu lernen, wurden mehrere Verdünnungen derselben geprüft. Die Zusammensetzung der menschlichen Galle ist von Fall zu Fall verschieden. Um eine Vergleichsmöglichkeit für jene zu gewinnen, die die Absicht haben, diese Versuche zu wiederholen, wurde der Ikterusindex bestimmt. Der Ikterusindex hängt allerdings hauptsächlich vom Gehalt der Galle an Bilirubin ab, und es ist unwahrscheinlich, daß Bilirubin die Ursache des Myelinverlustes ist.

Diese Versuche wurden ergänzt durch eine Lösung von käuflichem Ochsengallenpulver.

Es ist leicht, unsere Gallenversuche mit jenen pathologischen Veränderungen in Zusammenhang zu bringen, die man Kernikterus und WILSONS Erkrankung (hepato-lentikuläre Degeneration) nennt. In der

Wilson-Erkrankung findet man streng umschriebene Gebiete mit Myelinverlust in der Gegend des Linsenkerns oder im Putamen. Das wäre wiederum eine Stütze für die Annahme, daß Myelin nicht in allen Teilen des Gehirns identisch ist und daß Myelin in den Stammganglien in einem gewissen Sinne empfindlicher ist als in der Subcortex.

Der Zusammenhang von Leberveränderungen und Kernikterus mag auf einer einfachen ätiologischen Basis beruhen, aber bisher ist keine befriedigende Erklärung gegeben worden für diese seltsame Kombination von Veränderungen, eine Art von Lebercirrhose und Myelinverlust im Linsenkörper. Abgesehen von der eigentümlichen Lebercirrhose werden in den Krankengeschichten wiederholte Anfälle von Gelbsucht erwähnt und die gutbekannte pericorneale Pigmentation mit gelblichgrünen Ablagerungen unterhalb der DESCHEMETSCHE Membran an der hinteren Fläche der Cornea legt es nahe, daß Galle in irgendeiner Form eine wichtige Rolle in der Erkrankung spielt. Dann wäre in der hepatolentikulären Degeneration in erster Linie die Leber zu beschuldigen, welche später den Myelinverlust des Mittelhirns und die anderen neurologischen Symptome verursacht (BARNES¹).

Die Versuche mit 1 bis 3%igen Lösungen von getrockneter Ochsengalle gab ähnliche Resultate wie die mit menschlicher Galle. Aber wenn man den Ikterusindex als Vergleichsmittel annehmen will, so erscheinen die Lösungen der Ochsengalle in der Schädigung des Myelins wirksamer zu sein als die menschliche Galle.

Brom. Der Einfluß von Bromwasser und von Lösungen verschiedener Bromsalze wurde in der bisher beschriebenen Weise auf Gefrierschnitte von verschiedenen Teilen des Gehirns geprüft.

Wie man aus Tabelle 4 sieht, hat Bromwasser selbst in einer Verdünnung 1:10 nur wenig Einfluß auf Myelin, während die Lösungen

Tabelle 3.
Lösungen des Ochsengallenpulvers.
Eine Verdünnung von 1:1000 gab einen Ikterusindex von 15.

Verdünnungen %	Resultat
3	totale Demyelination
2,5	totale Demyelination
2	totale Demyelination
1,0	totale Demyelination
0,5	teilweise Demyelination
3,0 gekocht	totale Demyelination
2,0 gekocht	totale Demyelination
1,0 gekocht	totale Demyelination
0,5 gekocht	keine Demyelination

Tabelle 4.

Reagentien	Resultate
$\frac{1}{10}$ Bromwasser . . .	schwache Demyelination
$\frac{1}{100}$ Bromwasser . . .	keine Demyelination
1% Bromnatrium . . .	Demyelination
$\frac{1}{100}$ Bromnatrium . . .	schwache Demyelination
1% Bromkalium . . .	schwache Demyelination
$\frac{1}{100}$ Bromkalium . . .	keine Demyelination
1% Brom-Ammon . . .	Demyelination
$\frac{1}{100}$ Brom-Ammon . . .	Demyelination

¹ BARNES: Brain 48, 297 (1935); 49, 36 (1936).

der Bromsalze viel aktiver sind. Es ist hervorzuheben, daß Gefrierschnitte, die vor der Chrombeize mit Bromsalzen behandelt wurden, wesentlich viel langsamer nach der Färbung differenziert werden können und daß die Myelinfasern ihre schwarze Farbe ebenso schwer verlieren wie das übrige Gewebe.

Es ist bekannt, daß chronische Bromvergiftungen nach einer zu langen oder zu intensiven Brombehandlung Psychosen erzeugen, und man darf annehmen, daß diese akuten Psychosen durch vorübergehende Myelinschädigungen hervorgerufen werden. Wenn das der Fall wäre, hätte man die Möglichkeit, eine akute toxische Psychose mit morphologischen Veränderungen im Gehirn zu erklären.

Vielleicht darf man erwähnen, daß Fettgewebe von Formalin fixierten Organen, das mit Bromwasser behandelt wurde, Osmium-Tetroxyd nicht mehr reduziert, aber doch noch färbbar ist mit den gewöhnlichen in Öl löslichen Farbstoffen (Sudan usw.).

Brom schädigt Myelin an allen Stellen des Gehirns in gleicher Weise, nicht nur die weiße Substanz des Centrum semiovale oder der Stammganglien. Die Empfindlichkeit des Myelins gegenüber Brom geht so weit, daß sogar eines der organischen Brompräparate, ein bromhaltiges Thyreoideapräparat (Thyrobrom, Van Patten, pharm.co. Chicago, Ill.) Myelin schädigt. Andere Thyreoideapräparate greifen Myelin nicht an, und weder Jod noch Fluorsalze beeinflussen Myelin.

Der Mechanismus der Demyelination durch Brom ist in einem gewissen Sinn leichter zu verstehen als der der anderen untersuchten Stoffe, weil Brom sowohl wie Chrom leicht und rasch quantitativ bestimmt werden können. Es stellte sich heraus, daß Gefrierschnitte, die mit Brom behandelt wurden, ebensoviel Chrom absorbieren als unbehandelte Schnitte; mit andern Worten, Brom verhindert nicht die Chrombeize in ihrer Wirkung. Brom muß deshalb Myelin in einer bestimmten Weise verändern und einen Zusammenbruch der Myelinverbindung verursachen und sie verhindern, die charakteristischen Myelinfärbungen mit Eisenhämatoxylin zu geben.

Phenylalanin (dl- β) in 1%iger Lösung wurde geprüft. Die Schnitte blieben über Nacht in der Lösung, wurden in Wasser gewaschen, mit Chrom gebeizt und in der üblichen Weise gefärbt. Die Schnitte verlieren ihre schwarze Farbe in der Differenzierungsflüssigkeit außergewöhnlich langsam und es braucht Stunden, bis die Differenzierung vollendet ist. Aber dann ist kein Unterschied zwischen Myelin und dem anderen Gewebe festzustellen. Die Schnitte zeigen eine diffuse graue Farbe, da der Myelinverlust fast vollständig ist, und zwar in allen Teilen des Gehirns. Phenylalanin greift in gleicher Weise gechromtes und ungechromtes Myelin an. Die nach der Behandlung mit einem Fettfarbstoff gefärbten Schnitte zeigen keine Fetttröpfchen, aber manchmal kann man

doppelbrechende Substanzen in den Fasern finden (PRICKETT und STEVENS¹).

Unsere Versuche mit Phenylalanin sind in einem gewissen Sinn sehr kennzeichnend. Oligophrenia phenylpyruvica kann man in etwa 1% aller Kranken in Spitälern für geistig Zurückgebliebene finden. Patienten, mit dieser Krankheit behaftet, gehören in der Regel in die Klasse der Idioten. Sie sind blond, blauäugig mit stark entwickelter Muskulatur, ihr Benehmen ist sympathisch, und sie sind leicht zu behandeln. Bisher wurde nicht ein einziger Fall unter den farbigen Rassen gefunden. Phenylbrenztraubensäure ($\text{CH}_3\text{COCOOC}_6\text{H}_5$) kann leicht im Harn dieser Patienten nachgewiesen werden², fehlt aber in allen andern Fällen oder im Harn normaler Menschen. Die Menge der Phenylverbindung steigt, wenn man diesen Patienten Phenylbrenztraubensäure, Phenylalanin oder Phenylmilchsäure verabreicht, aber nicht, wenn man die genannten Säuren gesunden oder anders kranken Menschen gibt. Andere Aminosäuren sind unwirksam. Die Phenylalaninkonzentration im Blut und in der Lumbalflüssigkeit ist gewöhnlich außerordentlich hoch und steigt deutlich nach Verabreichung der oben erwähnten Aminosäuren (JERVIS^{3, 4}).

Phenylbrenztraubensäure ist ein Produkt der unvollständigen Oxydation von Phenylalanin. Normale Personen können Phenylalanin vollständig abbauen, aber diese Kranken können den Prozeß nicht über Phenylbrenztraubensäure führen. Die Substanz ist pharmakologisch harmlos, und ihre Beziehung zu Geisteskrankheiten war ungeklärt (PENROSE⁵). ALVORT und seine Mitarbeiter⁶ hatten Gelegenheit, derartige Kranke zu obduzieren. Sie beschreiben ausgedehnten Myelinverlust im Zentralnervensystem, die corticospinalen und die corticoponto-cerebellaren Trakte sind besonders in Mitleidenschaft gezogen. Da Myelin nicht nur verschiedene Lipide, sondern auch Neurokeratin, ein Protein, enthält, so weisen die Autoren darauf hin, daß der Myelinverlust ein Zeichen eines gestörten fermentativen Eiweißprozesses im Gehirn sein könnte.

Wie immer es auch sein mag, unsere Versuche zeigen, daß Phenylalanin imstande ist, Myelin anzugreifen und seine Anwesenheit im Blut und in der Lumbalflüssigkeit muß jetzt mit dem Myelinverlust in einen Zusammenhang gebracht werden, der wiederum die neurologischen und psychiatrischen Symptome verschulden mag.

¹ PRICKETT u. STEVENS: Amer. J. Path. 15, 241 (1939).

² FÖLLING: Z. physiol. Chem. 227, 169 (1934).

³ JERVIS: Arch. of Neur. 38, 944 (1937).

⁴ JERVIS: J. Ment. Dis. 85, 719 (1949).

⁵ PENROSE: Lancet 1935, 192.

⁶ ALVORT u. Mitarb.: J. of Neuropath. 9, 298 (1950).

Cerebrospinalflüssigkeit. Gefrierschnitte von normalem, Formalin fixiertem Gehirn wurden für 24 Std in einer Lumbalflüssigkeit gehalten, dann gewaschen, gechromt und entsprechend gefärbt. Nur 14 von 370 verschiedenen Lumbalflüssigkeiten konnten Myelin schädigen. Zwei von ihnen riefen totalen Myelinverlust der Schnitte aus den Stammganglien hervor, während die übrigen 12 eine nur mäßige oder nur teilweise Myelinschädigung zeigten, indem die Myelinfasern blaß, geschwollen oder geschrumpft erschienen. In diesen Fällen waren die Ganglienzellen ungeschädigt, die Nisslfärbung normal. Keine der 14 Lumbalflüssigkeiten enthielt nachweisbare Spuren von Lipase, Phosphatase oder Lecithinase.

Das Material für diese Studien war ziemlich reichlich (370 verschiedene Fälle, viele mehrfach untersucht), aber in einem gewissen Sinn war es doch recht düftig. Es waren hauptsächlich Lumbalflüssigkeiten von Patienten mit positivem Wassermann, erhöhter Zellzahl, positivem Pandi und Goldsoltest, mit andern Worten, Patienten mit progressiver Paralyse oder Hirnlues. Leider war keine Gelegenheit gegeben, das Gehirn eines Patienten mit aktiver Spinalflüssigkeit zu untersuchen. Nur die Schnitte des Mesencephalon wurden in dem angedeuteten Sinn angegriffen und keine Spinalflüssigkeit konnte subcorticales Myelin schädigen. Es scheint schwer verständlich, daß einige Lumbalflüssigkeiten Stoffe zu enthalten scheinen, die imstande sind, Myelin im Gehirn anzugreifen. Es wird allgemein angenommen, daß in manchen Lumbalflüssigkeiten bestenfalls einige pathologische Bestandteile vorhanden sind, verbunden mit einer Hirnerkrankung. Die gegenwärtigen Versuche scheinen aber auf die Möglichkeit hinzudeuten, daß die Cerebrospinalflüssigkeit nicht immer ein passives Medium ist, sondern in manchen seltenen Fällen einen ursächlichen Faktor für manche Hirnerkrankungen darstellt (vgl. die Phenylalaninversuche). Allerdings ist es sehr fraglich, ob die aktive Wirkung einiger Lumbalflüssigkeiten auf Formalin fixierte Gehirnschnitte in Beziehung gebracht werden kann zu ihrer möglichen Wirkung auf lebendes Gehirn. Wie immer dies auch sein mag, die Tatsache, daß einige Lumbalflüssigkeiten das Myelin des Mittelhirns angreifen können, ist befremdend genug, um zu weiteren Untersuchungen aufzufordern, welche im Gange sind. Bisher konnte festgestellt werden, daß systematische Untersuchungen von Lumbalflüssigkeiten der verschiedenen Hirnerkrankungen, funktionell und organisch, sehr interessante Resultate ergeben.

Die mikroskopischen Bilder von Schnitten, die mit aktiver Flüssigkeit behandelt waren, sind jedenfalls different von denen, die mit andern Myelingiften wie Kuhmilch, Galle oder Bromsalzen erzeugt wurden. Neben normalen Bündeln von Myelinfasern kann man Bündel sehen, deren Ränder wie angenagt aussehen. Das Zentrum dieser Bündel ist

anscheinend normal. Daneben aber sieht man wieder Bündel an demselben Schnitt, deren Ränder anscheinend normal sind, aber deren Zentrum kleine oder ausgedehntere gelbgraue Flecke aufweisen, welche in derselben Weise ihre Färbung in der Differenzierungsflüssigkeit verloren haben, wie nicht myelinisiertes Gewebe. Wenn die Fasern der Länge nach geschnitten werden, so daß die einzelnen Fasern für eine Strecke weit sichtbar sind, erhält man manchmal den Eindruck, als ob die Myelinscheide geschädigt wäre vorwiegend zwischen zwei RANVIER-schen Knoten, während das nächste Segment anscheinend normal ist.

Es scheint auf den ersten Blick befreimend, daß so differente Stoffe wie Saponin, α -Toxin von Clostr. Welchii, Schlangengift, Kuhmilch, Galle, Bromsalze, Amine, ja sogar einige Cerebrospinalflüssigkeiten Myelin schädigen können, eine Substanz, die wir im allgemeinen für ziemlich resistent halten, da es allgemein bekannt ist, daß Gehirne, die in Fäulnis übergegangen sind, noch immer genügende Myelinfärbungen zeigen können, wenn Glia und die Nervenzellen bereits vollkommen zugrunde gegangen sind. MORRISON und ZAMECNIK¹ haben zum erstenmal darauf aufmerksam gemacht, daß der Begriff Myelinverlust, Demyelination, nicht in allen Fällen dasselbe bedeutet. Tatsächlich zeigte es sich, daß Myelin in mehr als einer Art zerstört werden kann, und daß die Anzahl der verschiedenen Arten, unter denen Myelin bei verschiedenen Gehirnerkrankungen zusammenbrechen kann, ziemlich groß zu sein scheint.

Mit dem Ausdruck Demyelination pflegt der Pathologe einen endgültigen irreversiblen Prozeß zu bezeichnen, welcher aber, wie hier gezeigt wurde, ganz verschiedene Ursachen haben kann. α -Toxin, Schlangengift, Kuhmilch sind Myelingifte wegen ihres Phosphatasengehaltes, Galle wegen ihrer Lipase, Schlangengift und Saponin wegen ihrer Affinität zu Lipoiden und Cholesterin, die Bromsalze wegen ihrer Eigenschaft, die Lipoide in einer bisher unbekannten Weise zu verändern, während die Aktion einiger Amine, von Phenylalanin oder einiger Luminalflüssigkeiten, gegenwärtig kaum verständlich ist.

Es erscheint wünschenswert, in diesen unsrern Versuchen nur eine Art von simplen Modellen, Vorstellungsbildern zu sehen, die uns helfen können zu verstehen, wie Myelin durch einen krankhaften Stoffwechsel im Gehirn zerstört werden mag. Manche der untersuchten Stoffe wurden erwähnt, nicht weil irgendeiner glauben könnte, daß sie im menschlichen Gehirn vorkommen, sondern vielmehr, weil sie auf den Mechanismus hinweisen, unter welchem Myelin zusammenbrechen kann. Offenbar wird ein Myelinverlust nicht nur verursacht durch eine weitgehende Schädigung der Nervenzellen oder des Achsenzylinders, sondern auch durch

¹ MORRISON u. ZAMECNIK: Arch. of Neur. 63, 367 (1950).

bisher unbekannte Faktoren, die mit einem pathologischen Stoffwechsel des Gehirns verbunden sind und die eine Reihe von Hirnkrankheiten hervorrufen, von denen einige eingangs aufgezählt wurden. Wenn aber so verschiedene Stoffe, wie die angeführten, Myelin schädigen oder zerstören können, so darf man denken, daß eine ziemlich große Anzahl von andern Stoffen gefunden werden könnten, die im Gehirn in ähnlicher Weise wirken. Wir sind ziemlich vertraut mit normalem Myelin und mit degeneriertem Myelin, wie unsere Färbemethoden in Schnitten uns zeigen. Wir kennen die *Marchi*-Methode mit Osmium, das degeneriertes Myelin schwärzt, oder *LILLIES* Methode, die Sudan II und Eisenhämatoxylin vorschreibt und normales Myelin schwarz, degeneriertes Myelin gelborange färbt. Ferner haben wir die Möglichkeit, die Schnitte im polarisierten Licht zu untersuchen (PRICKETT und STEVENS¹).

Alle diese Methoden zeigen uns aber schon degeneriertes, zusammengebrochenes Myelin an. Daneben gibt es aber eine ganze Anzahl von Zwischenstadien der Myelindegeneration, welche nicht mit einer der üblichen Methoden gefunden werden kann, die wir aber durch die verschiedene Empfindlichkeit von verschiedenen erkranktem Myelin zu verschiedenen Myelingiften ausfindig machen können. Wir haben, mit anderen Worten, in Zukunft zu untersuchen, wie Myelin in Schnitten von einzelnen Teilen des Gehirns oder Rückenmarks und von verschiedenen Gehirnerkrankungen auf einige Myelingifte, die früher erwähnt wurden, reagiert.

Es erwies sich als zweckmäßig, zahlreiche Schnitte zu gleicher Zeit einer $1/2$ %igen Saponin- oder 1%igen Gallenlösung auszusetzen und dann einzelne Schnitte in Abständen von etwa 5 min in Wasser zu waschen, zu chromen und auf Myelin zu färben. Auf diese Weise kann man erkranktes oder geschädigtes Myelin durch seine größere Empfindlichkeit zu den genannten Myelingiften leicht feststellen.

In anderen Serien wurden Gehirnschnitte den verschiedenen Myelingiften (Kuhmilch, Galle, Bromsalzen) ausgesetzt und untersucht, welches der Gifte Myelin eines bestimmten Falles mehr oder weniger angreift. Auf diese Art war es möglich, bei einzelnen Gehirnerkrankungen zu ganz neuen Erfahrungen zu kommen, und sonst normal scheinende Partien zeigten Myelinschädigungen, die in Ausdehnung und Intensität von Fall zu Fall verschieden waren. Derartige Untersuchungen sind zur Zeit bei weitem nicht abgeschlossen, und es wird die Erfahrung zahlreicher Institute und vieler Jahre brauchen, um die auf diese Art gewonnenen Tatsachen zu sichten und zu verwerten.

Wir haben Grund zu hoffen, daß auf diesem Wege sich einige funktionelle Erkrankungen als organische herausstellen, als eine Myelin-

¹ PRICKETT u. STEVENS: Amer. J. Path. 15, 241 (1939).

erkrankung, die bei Verwendung einer einfachen Myelinfärbemethode nicht erkannt werden konnte.

Zusammenfassung.

Myelin in normalen Gehirnschnitten kann durch eine Anzahl verschiedener Stoffe geschädigt werden, darunter Kuhmilch, Galle, Bromsalze, Phenylalanin und sogar einige Lumbalflüssigkeiten.

Eine Methode wird beschrieben, die geeignet ist, zu einem tieferen Verständnis einiger Gehirnerkrankungen zu kommen, weil Myelin von verschiedenen Teilen des Gehirns und von verschiedenen Hirnerkrankungen verschieden auf Myelingifte reagiert.

Die Eigenschaft von Phenylalanin, Myelin zu zerstören, kann uns ein besseres Verständnis der essentiellen Pathologie der Oligophrenia phenylpyruvica verschaffen.

Prof. HUGO V. RAUBITSCHEK, M. D., Crownsville Md., USA. P.O.B. 56.