

XIII.

Aus der psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Kiel
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Siemerling).

Spirochätenbefund bei multipler Sklerose.

(Ein Beitrag zur Pathogenese.)

Von

Dr. med. Jul. Büscher,

Assistentem der Klinik.

Die Sclerosis multiplex folgt an Häufigkeit unmittelbar den luetischen bzw. metaluetischen Affektionen des Zentralnervensystems. Die Variabilität der Zustandsbilder hat ausserdem noch eine weitgehende Forschung angeregt. Die starre Forderung der Charcot'schen Symptomentrias hat man neuerdings mehr und mehr resigniert aufgeben müssen, da sie in klassischer Form nur in 15 pCt. aller Fälle sich findet. Für das Syndrom der multiplen Sklerose hat man (u. A. O. Marburg) folgende Bedingungen, die aus dem Wesen des Prozesses sich ergeben, aufgestellt:

1. den Nachweis einer multilokulären Affektion mit entsprechenden Lokalsymptomen,
2. schleichenden Beginn mit Inter- und Remissionen,
3. das Fehlen von merklichem Fieber.

Pathogenetisch sind damit nur vage Symptome gegeben, was bei der larvierten Form des Auftretens und der Häufigkeit sehr zu bedauern ist. Die klinische Erforschung wurde unter stetiger Verbesserung der Methoden, allerdings erst später, durch die anatomische ergänzt. Es entwickelte sich dann im weiteren Verlaufe ein heisser Wettstreit um die Frage nach der Aetiologie der Sclerosis multiplex, ob exogene oder endogene Prozesse an der Pathogenese beteiligt seien. In neuester Zeit hat sich nun mehr und mehr die Anschauung einer exogenen Entstehung herauskristallisiert. Dem Trauma mag dabei eine konditionelle, bzw. provozierende Rolle (nach Hoffmann in zehn Prozent der Fälle) nicht aberkannt werden.

Die Klärung der Aetiologie gehört mit zu den wichtigsten Fragen. Erhält doch durch sie die Therapie damit ihre feste Basis.

Für die exogene Pathogenese, speziell eine infektiöse, sind vor allem Siemerling und Raecke auf Grund ihrer Forschungsergebnisse eingetreten, welche sie in dem Satze zusammenfassen: „Histologisches Bild und klinischer Verlauf machen bei der multiplen Sklerose eine infektiöse Grundlage wahrscheinlich“.

Folgerichtig sind aus diesem Gesichtspunkte schon vorher zuerst von Bullock Ueberimpfungen von Liquor eines an multipler Sklerose Leidenden auf Kaninchen vorgenommen, jedoch mit zweifelhaftem Ergebnis. Desgleichen blieben Versuche im Jahre 1914 von Siemerling am hiesigen Institute an zwei Rhesusaffen ohne positives Ergebnis.

Kuhn und Steiner überimpften unter allen Kautelen intradural Liquor eines Kranken auf Kaninchen und Meerschweinchen. Es gelang eine Erkrankung hervorzurufen, die nach etwa 6 Wochen unter nervösen Erscheinungen zum Tode führte. Weiterhin gelang Steiner der Nachweis einer Spirochäte in den intrahepatischen Pfortadern. Die Tierexperimente von Simons ergaben gleiche Resultate. Siemerling konnte 1918 im Dunkelfelde Spirochäten aus rötlich erscheinenden Herden des Gehirns beim Menschen nachweisen. Er betont damit im Zusammenhang die Ergebnisse der Tierexperimente, hält es jedoch nicht für ausgeschlossen, dass „noch andere Erreger in Wirksamkeit treten können“. Dafür spricht auch noch weiterhin der jüngst von Steiner bisher nur kurz mitgeteilte Versuch der Ueberimpfung von Liquor eines an multipler Sklerose Leidenden auf einen Affen (*Macac. rhesus.*) sowie der später erhobene histologische Befund.

Damit ist die exogene Hypothese auf eine greifbare Grundtatsache gestellt, die in den Mittelpunkt der Diskussion gerückt ist.

Es fehlt jedoch nicht an Stimmen, welche einer infektiösen Ätiologie völlig skeptisch gegenüberstehen.

Ihr Hauptgegner, Strümpell, weist zwar neuerdings die Möglichkeit einer infektiösen Ätiologie nicht ganz von der Hand, fordert jedoch mit Recht weitere Gründe zur Beweisführung. Bei der Annahme eines infektiösen Ursprungs muss es vor allen Dingen das Bestreben sein, den spezifischen Krankheitserreger jedesmal zu finden.

Im Folgenden sei ein Fall mitgeteilt, bei dem es unter Leitung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Geh.-Rats Prof. Dr. Siemerling, gelungen ist, abermals Spirochäten im Dunkelfelde nachzuweisen.

Es möge die Krankengeschichte zunächst im Auszug folgen.

Anamnese: A. H., geboren 1874; in der Familie sind keinerlei nervöse Erscheinungen aufgetreten. Sie hatte als Kind Masern, Diphtherie, Scharlach durchgemacht. 1903 geheiratet, 1904 spontan niedergekommen. Kein Abort.

Venerische Infektion negiert. Ihr Leiden führte sie auf einen Sturz von der Kellertreppe 1896 zurück. Nach dem Unfall sei sie einige Stunden bewusstlos gewesen, so dass sie den ärztlichen Besuch nicht bemerkt habe. Erbrechen habe sie nicht gehabt. An dem Unfälle erkrankte sie mehrere Wochen. Sie konnte nicht gehen, die Beine waren wie taub. Eine Blasenlähmung fehlte, die Störungen gingen vollkommen zurück, so dass sie ihrem Berufe wieder nachgehen konnte. 1904 trat schon vor der Entbindung eine Schwäche in den Beinen auf. Sehstörungen und Störungen der Blase fehlten völlig. Nach einer Badekur in Oeynhausen ging die Schwäche in den Beinen wesentlich zurück, so dass sie den Hausstand versehen und nebenher im Zigarrengeschäft wieder tätig sein konnte, doch schleppte sie seitdem den rechten Fuss nach. Langsam habe sich nach der Entbindung ein Gelenkrheumatismus mit sehr heftigen Schmerzen in den Gelenken besonders bei Witterungsänderung, jedoch ohne Gelenkschwellungen, eingestellt. 1909 wurde sie mit elektrischen Bädern in hiesiger Klinik behandelt, doch ohne wesentliche Besserung wieder entlassen. Damals wurde bereits die Diagnose: multiple Sklerose gestellt. Im Winter 1918/19 nahmen die Schmerzen zu. Sie konnte nunmehr nur langsam infolge zunehmender Schwäche gehen. Vorwiegend der rechte Fuss schurte den Boden. Schon seit 1917 hatte sie Blasenstörungen, immer den Drang, Urin unwillkürlich lassen zu müssen und das Wasser nicht retinieren zu können. Eine Verhaltung des Urins bestand niemals. Bis auf eine Weit-sichtigkeit waren Sehstörungen (Doppelbilder) nie aufgetreten, auch nie Sprachstörungen. Ihr Gedächtnis hatte niemals abgenommen. „Die taktischen Störungen und die Störungen der Blasenfunktion machten es unmöglich, die Frau allein wirtschaften zu lassen. Mitunter verrichtete sie ihre Bedürfnisse auf der Strasse.“ (Bericht des überweisenden Arztes.) Bei der Aufnahme am 9. 5. 1919 zeigte sich, dass die Patientin ausserordentlich vernachlässigt in ihrem Aeusserem war. Ihre Kleider waren durchnässt und beschmutzt. Im krassen Gegensatz dazu stand ihr Verlangen, sie privat zu legen, ihr Mann — übrigens „Traumatiker“, von dem sie getrennt lebte und der sich um sie fast gar nicht kümmerte — habe Geld und könne es bezahlen.

Somatischer Befund: Die 45jährige mittelgrosse Patientin ist von kräftigem Körperbau, in gutem Ernährungszustande. Grösse: 1,50m. Gewicht: 53,2 kg. Der Schädel ist diffus klopfempfindlich, ohne Narben. Die Pupillen sind untermittelweit, gleichweit. Die rechte ist stark entrundet. Die Reaktion auf Licht ist beiderseits etwas träge. Die Reaktion bei Konvergenz ist erheblich ausgiebiger. Die Beweglichkeit der Augen ist nach allen Seiten frei. Es findet sich kein Nystagmus. — Ophthalmoskopisch (Prof. Dr. Oloff): Die Papillen erscheinen beiderseits im ganzen blass, beiderseits findet sich eine physiologische Exkavation. Konjunktivalreflex ++. Sehr lebhaftes Blinzelflex beiderseits. Die Zunge wird gerade herausgestreckt, ohne zu zittern, zeigt keine Atrophie. Die Gaumenbögen werden gleichmässig gehoben. Würgerreflex: +. Die Sprache ist artikulatorisch nicht gestört, insbesondere nicht skandierend. Die Motilität der Arme ist frei. Die grobe Kraft der Hände ist gut. Der Finger-Nasenversuch ist links unsicher. Es besteht kein ausgesprochener Intentions-

tremor. Der Radius-Periostreflex rechts auffallend lebhaft, links normal. Bizepsreflex + bds. Trizepsreflex rechts pathologisch (kurze Flexion), links scheint er zu fehlen. An den Armen bestehen keine sicheren Spasmen. Abdominalreflexe fehlen bei ziemlich straffen Bauchdecken. Das rechte Bein wird aus der Rückenlage um 20° gehoben, das linke nicht viel höher. Häufig treten bei Erheben des einen Beins Synkinesien des anderen auf. Die Hüft-Knieflexion ist rechts nicht ausgiebig, links etwas besser. Fuss-Zehenbewegungen fallen beiderseits fast ganz aus. Bei passiven Bewegungen bestehen in allen Gelenken beiderseits ausgesprochene Spasmen. Der Kniehackenversuch wird beiderseits unsicher ausgeführt. An den Gelenken finden sich keine krankhaften Veränderungen, keine Atrophien der Muskulatur. Kniesehnenreflex beiderseits leicht auslösbar, reflexogene Zone verbreitert. Achillessehnenreflexe beiderseits lebhaft, Fuss- und Patellarklonus fehlen. Die Grosszehe rechts steht in habitueller Babinskistellung. Babinski links stark positiv. Oppenheim beiderseits +. Mendel-Bechterew beiderseits +. Gordon'sches Zehenphänomen beiderseits +. Gekreuzter Adduktorenreflex fehlt beiderseits. Romberg +. Sensibilität. Pinselberührung wird überall prompt lokalisiert, spitz und stumpf werden sicher unterschieden. Oft sagt sie „stumpf“, wenn sie nicht berührt wird, anscheinend bestehen dauernd Parästhesien. Die Tiefenempfindung an den Zehen ist links ungestört, während rechts dauernd Verwechslung vorkommt. Pat. vermag mit Unterstützung an zwei Stöcken zu gehen. Es fällt ihr schwer, sich in Gang zu setzen. Sie erhebt sich nach schubweisem Stützen auf die Stöcke, erhebt sich schwerfällig. Geht breitbeinig, ausgesprochen spastisch-paretisch in kurzen Schritten bedächtig, macht häufig Pausen dabei; sie kann, wenn auch mit grosser Mühe, Treppen steigen. Die inneren Organe ergeben keine krankhaften Veränderungen, insbesondere finden sich keine Anhaltspunkte für das Bestehen einer Cystitis.

Psychisch: Sie prahlte gern in widerspruchsvoller, schwachsinniger Weise mit dem Verdienste ihres Mannes und dem früheren guten Leben in behaglicher Breite und Weitschweifigkeit. Zeitweise litt sie an Eigenbeziehungen. Glaubte, die Leute machten sich über sie lustig. Auch auf der Station schimpfte und räsionierte sie viel, verlangte heisse Milch, Bier, mit dem steten Hinweise, sie könne es ja bezahlen. In anderen Zeiten weinte sie aus Scham darüber, dass die Krankenkasse für sie zahlte und sie sich bescheiden müsste in ihren Ansprüchen. Scheute sich dann nicht, Patienten anzubetteln, ihr Schuhabänder, Briefpapier und dergleichen zu überlassen. Im Verlaufe ihres Aufenthalts in der Klinik trat bei erhaltener Besonnenheit eine hochgradige Verstumpfung ein. Trotzdem empfand sie die völlige Inkontinenz drückend und äusserst unangenehm. Sie war reizbar, streitsüchtig, unlenksam und uneinsichtig. Das körperliche Befinden war während der weiteren Beobachtungszeit verschieden. Je nach Stärke der Spasmen wechselte auch die Fähigkeit zu gehen. So erklärte es sich, dass sie bald tagelang zu Bett lag, bald wieder, wenn auch mühsam, mit Hilfe von Stöcken gehen konnte. Es stellten sich auch Intentionszittern und passagere Störungen der Sensibilität an den Armen in Form von Parästhesien ein.

Die Lumbalpunktion hat ergeben: 12. 5. 1919. Druck: 120, Nonne: 0, Pandy: 0, Zellen 71:3. 14. 6. 1919. Druck: 100, Nonne: 0, Pandy schwach +, Zellen 4: 3. Wassermann'sche Reaktion beide Male bis 1,0 austitriert negative Resultate, auch Blut-Wassermann negativ. Die Goldsolreaktion (14. 6. 1919) ergibt eine Kurve, die bei Verdünnung 1:20 ins Blauweisse, bei 1:40 bis 1:160 ins Blaue, bei 1:320 ins Violette geht, weiter in der Skala von 1:640 bis 1:1280 im Rotviolett und bei 1:2500 und weiteren Verdünnungen im Rot verläuft. Zeichen einer Cystitis traten nicht auf. Sechs Wochen vor dem Tode verfärbten sich die Skleren ikterisch, auch stellte sich starkes Aufstossen ein, das sich bisweilen bis zum Erbrechen steigerte. Sonstige Zeichen von Gelbsucht fehlten.

Am 14. 9. 1919 trat plötzlich und unerwartet mittags ein kollapsartiger Zustand mit hohem Fieber (rektal 39°). Ueber den Lungen etwas Brummen, starke in- und expiratorische Dyspnoe. Der Puls war flackernd, klein, beschleunigt. Beklemmungsgefühl mit leichter Benommenheit, die sich zum Koma vertiefte. Exitus letalis trat um 8 Uhr abends ein.

Epikrise: Klinisch bietet der vorliegende Fall zwar nicht die Charcot'sche Trias der Symptome einer Sclerosis multiplex. Es fehlen vor allem die Augensymptome (der Nystagmus sowie die temporale Abblassung der Papillen) und die skandierende Sprache, dagegen sind, wenn auch zu allen Zeiten nicht ausgesprochen, die zitterigen Intentionsbewegungen vorhanden.

Die Hautreflexe (Bauchdecken) fehlen, die unteren Extremitäten zeigen eindeutig alle spastischen Symptome mit lebhaften Kniephänomenen und Verbreiterung der reflexogenen Zone, sowie lebhafte Achillessehnenreflexe, dazu die für eine spinale Erkrankung sprechenden pathologischen Reflexe (Babinski, Oppenheim, Mendel-Bechterew, Gordon). Sie finden motorisch ihren Ausdruck in dem spastisch-paretischen Gange.

Demgegenüber traten sensible Symptome in den Hintergrund, wohl aber waren die Blasen- und Mastdarmstörungen stets ausgesprochen. Ausser einmaliger Lymphozytose fand sich kein pathologischer Befund im Liquor cerebrospinalis. Die psychischen Erscheinungen bestehen in der zunehmenden Demenz mit depressiver und expansiver Verstimmung. Typisch ist auch der tückisch langsame progrediente Verlauf mit apoplektiformen Insulten und mit den langjährigen, weitgehenden Remissionen. Differentialdiagnostisch schliesst der Befund des Liquor cerebrospinalis eineluetische bzw. metaluetische Affektion, insbesondere die Paralysis progressiva aus, welche bei der trägen Reaktion der Pupillen und der Reflexsteigerung sowie den psychischen Symptomen als nächstliegend in Frage käme.

Zwar findet sich auch in vorliegendem Falle nur einmal eine Lymphozytose im Liquor (12. 5. 1919, 71:3) und eine der Paralysekurve ähnliche Goldsolkurve, aber die Lymphozytose ist nur einmal vorhanden gewesen. Es fehlten beide Male sowohl die Eiweissvermehrung wie auch der positive Wassermann im Liquor und im Blut. Dadurch ist eine Paralysis progressiva mit Sicherheit auszuschliessen.

Die Annahme einer Myelitis chronica disseminata oder Myeloencephalitis ist nach der Art und bei der Zeitdauer des Verlaufs wohl abzulehnen. Die Blasen- und Mastdarmstörung hätte daran denken lassen können. Bei Klassifikationsbedürfnis mag man den Fall der lumbosakralen Form der multiplen Sklerose mit zerebralen Erscheinungen einreihen.

Sektionsbefund: Hirngewicht 1150 g. Schädeldach dick; die Diploe ist in nahezu normaler Weise erhalten. Die Dura löst sich leicht. Sie ist derb, an der Innenfläche glatt und glänzend. Das Gehirn ist ziemlich gross, seine Windungen sind von gewöhnlicher Breite. Die Leptomeninx ist gut durchblutet, im allgemeinen durchsichtig, über dem Stirnhirn stark verdickt und getrübt und der Rindenoberfläche adhärent. Die Ventrikel sind gering erweitert. Das Ependym ist zart und durchsichtig. An der Hirnrinde lassen sich von aussen keine makroskopischen Herde erkennen. Die Dura des Rückenmarkes liegt schlaff der Medulla spinalis auf. Nach Eröffnung des Durasackes fällt eine Verschmälerung der Lendenanschwellung auf. Ein Querschnitt durch die Medulla spinalis des kaudalen Teiles zeigt in der Nähe des Zentralkanals eine umschriebene Stelle von Stecknadelkopfgrösse und grauweisslicher Verfärbung; ein gleiches Bild weist auch die Lendenanschwellung zu beiden Seiten des Zentralkanals auf. Besonders in der Medulla oblongata und Pons sieht man auf einem Querschnitte meist nur von der Grösse eines Stecknadelkopfes einzelne Bezirke von gräulich schimmerndem Farbenton. Auf einem Durchschnitte durch beide Hemisphären dicht hinter dem Chiasma erkennt man viele Herde von wechselnder Stecknadelknopf- bis Hirsekorngrösse, so insbesondere in der inneren und äusseren Kapsel. In der grauen Substanz finden sich Herde in geringer Anzahl, zumeist an der Grenze und diese bisweilen überschreitend; mehrere Herde sieht man im Gebiete der grossen Ganglien.

Mikroskopischer Befund: Auf mehreren Abstrichpräparaten von verschiedenen grauroten Herden — unter anderem von einem frischerötlichen Herde der weissen Substanz aus dem Gebiete des Gyrus postcentralis — werden vereinzelte Spirochäten bei Beobachtung im Dunkelfelde 15 und

39 Stunden nach dem Tode in wellenschlagartiger Eigenbewegung gefunden. Im Laufe der Untersuchung entfernen sie sich deutlich von Vergleichspunkten. Sie erscheinen ziemlich kurz und gedrungen.

Abstriche vom Rückenmark konnten leider aus äusseren Gründen nicht vorgenommen werden.

Zur histologischen Untersuchung sind Blöcke aus dem ganzen Rückenmark (Lumbal- und Zervikalmark) und dem Zwischenhirn genommen worden. Vom übrigen Hirn haben vorzüglich Herde von graurötlicher Tönung gedient. Zur histoanalytischen Färbung sind bei der Medulla spinalis und oblongata und bei dem Pons in erster Linie die Weigert-Markscheidenfärbung, zur Darstellung der Achsenzyylinder die Bielschowski-Methode herangezogen worden. Zur Darstellung der Glia ist das Verfahren nach Ranke, zur Nervenzellfärbung die Toluidinmethode benutzt. Bei den Hirnschnitten ist ferner noch die Alzheimer-Methode herangezogen worden.

Der kaudale Teil des Rückenmarkes weist, abgesehen von vereinzelten Infiltrationen lymphozytären Charakters in der Umgebung von Gefässen, keine Veränderungen auf.

Die Medulla spinalis zeigt besonders in ihrem sakralen Teil weitgehende destruierende Prozesse. Auf den Querschnitten durchs Lumbalmark stösst man auf eine starke Aufhellung im Bezirke der vorderen Pyramidenbahnen, die systemlos sich nahezu aufs ganze Vorderstranggrundbündel erstreckt. Ebenso erscheinen auch die Seiten- wie Hinterstranggrundbündel bis auf einige spärliche, besonders medial gelegene Bezirke markscheidenlos. An einem anderen Präparate findet sich auch ein teilweiser Schwund der Markscheiden im medialen Teile der beiden Hinterstranggrundbündel.

An einem Querschnitt durchs untere Dorsalmark findet sich im Gebiete des Hinterstranges ein systemloser, sklerotischer Herd, in dem nur noch einzelne Markfasern erhalten sind.

An der Uebergangsstelle vom Zervikal- zum Dorsalmark sieht man das Feld der Pyramidenseitenstrangbahnen sowie das des Goll'schen Stranges in nahezu symmetrischer Weise stark gelichtet; in dem einen Seitenstranggrundbündel sind nur einzelne Markstränge inselförmig erhalten.

Achsenzyylinder sind zumeist an Bielschowsky-Präparaten in diesen sklerotischen Herden nicht immer nachweisbar gewesen. Die Ganglienzellen (Toluidinfärbung) sieht man an einzelnen Präparaten mit schwerer degenerativer Veränderung in quellendem Zustande sowie in dem des stäubigen Zerfalles; in Ranke-Präparaten findet sich im Gebiete der

beiden Vorderhörner sowie im dorsalen Hinterstrangsfeld des oberen Dorsalmarkes beim Uebergang zum Zervikalmark eine infiltrative Gliawucherung, weiterhin regressive Zell- und Kernveränderung an den Gliaelementen.

Schwere Veränderungen weist auch der Zervikalteil auf. Nach Weigert zeigt sich im medialen Hinterstrangsfeld, an beiden Pyramidenseitensträngen und in den Kleinhirnseitenstrangbahnen in fast symmetrischer Anordnung ein ausgesprochener Lichtungsbezirk, an einer anderen etwas höher gelegenen Stelle ein solcher in der Gegend des Schultzeschen Kommbündels, dieses mit umgreifend, vom Fasersystem unabhängig. Auf der einen Seite zeigt sich hier ein sklerotischer Herd, welcher das ganze Seitenstranggrundbündel umfasst und bis ins Hinterstranggrundbündel reicht, während die kontralaterale Gegend verschont ist.

In dem dorsalen Hinterstrangsfeld des Zervikalmarkes findet sich weiter oben auf der einen Seite neben dem auch auf der anderen Seite bestehenden Lichtungsbezirk ein mehr umschriebener sklerotischer Herd, in dessen Zentrum sich ein mit Blutkörperchen stark gefülltes Gefäß befindet. Auf dieser letzteren Seite fällt die Columna Clarki wegen der Erhaltung ihrer Markscheiden auf, insbesondere da auch auf dieser Seite die hinteren Wurzeln sowie das ganze Seitenstranggrundbündel mit angrenzenden Bezirken systemlos, allerdings nicht in der Masse wie auf der gegenüberliegenden Seite, durch völligen Schwund der Markfasern gekennzeichnet sind. Eine Zellinfiltration lymphoiden Charakters sieht man auf einem Schnitte im Bezirk der motorischen Ganglien.

Die Medulla oblongata zeigt verhältnismässig geringe pathologische Erscheinungen. In der Umgebung und in der Olive finden sich verstreute Infiltrationen von ein- und mehrkernigen runden Zellen. In dem Pons sind die Ganglienzellen stellenweise gequollen und in Zerfall begriffen.

Anhäufungen von Plasmazellen finden sich in den Gefässen, perivaskulär sind keine zu entdecken. Ganz vereinzelt treten auch Abraumzellen im Gesichtsfeld auf. Zahlreicher erscheinen gliöse Zellelemente, an einigen Stellen in synzytialer Anordnung, ganz vereinzelt finden sich Zellen vom Monstre-Typ. Stäbchenzellen lassen sich nicht nachweisen.

Am N. opticus (Traktus wie Chiasma) finden sich keine krankhaften Veränderungen.

An der Zentralwindung besteht kein alveolärer Markscheidenzerfall. Die Ganglien sind gut erhalten, ihre Verästelungen lassen sich weithin verfolgen. In der Umgebung grosser Ganglienzellen zeigt sich stellenweise eine umschriebene Gliawucherung.

In den Herden der Frontalwindung zeigt sich bei Anwendung der Alzheimer'schen Methode eine übermässig starkfaserige Gliawucherung, doch ohne wesentliche Alteration oder Reduktion der Achsenzylinder, in geringerem Masse sieht man auch Abraumzellen, die lipoide Stoffe enthalten.

Nach der Hauptmann'schen Versilberungsmethode wurden viele Blöcke aus verschiedenen Teilen der Hirnrinde und des Rückenmarks auf Spirochäten in mehreren Hundert Schnitten durchgesehen. Trotz eifrigen Suchens haben sich Spirochäten nicht finden lassen. Die übrige Sektion ergab: Fettige Degeneration der Leber und septische Milzschwellung. Sonst keinen krankhaften Befund.

Resümierende Betrachtungen zur Aetiologie der multiplen Sklerose.

Im vorliegenden Falle ist der Zeitpunkt des Beginnes der multiplen Sklerose schwer zu bestimmen. In der Anamnese findet sich zwar in der Kindheit die Erkrankung an Masern, Diphtherie, Scharlach, Infektionskrankheiten, welche manche Autoren entweder als ätiologische Momente der multiplen Sklerose betrachten oder in deren Folgezeit sie den Ausbruch beobachtet und in ursächlichen Zusammenhang gebracht haben. Es dürften jedoch diese Erkrankungen als ätiologische Momente hier kaum eine Rolle gespielt haben mit Rücksicht auf die Länge der Zeit zwischen diesen Erkrankungen und dem Manifestwerden der Symptome der multiplen Sklerose. Weiterhin käme ein Trauma 1896, als Patientin im 23. Lebensjahre stand, in Frage. Wenn auch erfahrungsgemäss das Trauma von Patienten mit multipler Sklerose eine grosse Rolle spielt und demselben von einzelnen Autoren eine ätiologische Bedeutung beigelegt wird, so dürfte doch hier dieser Zusammenhang abzulehnen sein, weil die sich an das Trauma anschliessenden Lähmungserscheinungen und Parästhesien nicht als Folge des Unfalles angesehen werden können, sondern vielmehr als erste, durch das Trauma ausgelöste oder verschlimmerte Manifestation von Symptomen einer multiplen Sklerose gedeutet werden müssen, die schon vor dem Trauma, wenn auch schleichend, begonnen hat. Die dann folgenden 8 Jahre völligen Wohlbefindens stellen eine weitgehende Remission im Verlaufe einer multiplen Sklerose dar, wie man sie auch bei anderen Fällen nicht ganz selten sieht.

Erst die Geburt und das Wochenbett brachten eine Verschlimmerung des Leidens, das abermals stark remittierte. Nach dem Gesagten bleibt offen, wann man den Beginn des Leidens annehmen will. Da Patientin sich zu der Zeit des Unfalles und der Zeit der Geburt in dem Lebensalter befand, in dem erfahrungsgemäss am häufigsten die Symptome der multiplen Sklerose zum ersten Male sich zeigen (20. bis

35. Lebensjahr), so kann ihr Alter für die Beantwortung der Frage, wann die Erkrankung entstanden ist, nicht verwertet werden. 1909 wurde die sichere Diagnose gestellt. Das Leiden hat weiterhin einen chronisch fortschreitenden Verlauf mit apoplektiformen Insulten und passageren Rückbildungen genommen. Ein derartiger apoplektiformer Insult mit plötzlichem Temperaturanstieg, dem beschleunigten Puls und der Dyspnoe mag vielleicht als Ausdruck einer Vaguslähmung den Exitus letalis herbeigeführt haben. Eine analoge Verlaufsweise finden wir klinisch ja auch bei der Tabes und Paralysis progressiva.

Bei der Frage nach der Aetiologie lässt die Anamnese völlig im Stich, gestattet nur Vermutungen. Eine hereditäre Belastung liegt nicht vor. Allen Kombinationen ist freier Spielraum gelassen. Vielleicht liegt das in der falschen Fragestellung. Mit der gesicherten infektiösen Genese, der Kenntnis des spezifischen Virus und des Infektionsmodus würde eine Einstellung der Richtlinien in der Erhebung der Vorgeschichte erfolgen können. Vorläufig sind diese Forderungen noch ungelöste Probleme. Als wahrscheinlich kann man nach der Verlaufsart des Leidens, den Remissionen und den ziemlich akuten Nachschüben die Annahme einer infektiösen Natur des Prozesses rechtfertigen. Allerdings vermisst man bei der multiplen Sklerose, da ja zumeist die Diagnose im vorgeschrittenen Stadium gestellt wird, die Symptome einer Infektionserkrankung, vor allem die Erhöhung der Temperatur, Exantheme, Veränderungen der übrigen Organe. In dem protrahierten Verlaufe des Leidens fallen eben die Zusammenhänge der einzelnen Stadien und Symptome zu wenig auf, bei der selteneren akuten Form werden sie nicht als charakteristisch für multiple Sklerose angesprochen. Einwandfreie Beobachtungen von Siemerling und Raecke, Buss, Oppenheim konstatieren, dass auch unabhängig von apoplektiformen Anfällen die Temperatursteigerung ohne erkennbare Ursache zu den Symptomen eines Schubes der Erkrankung gehört. Die erneute Aussaat eines infektiösen Erregers wäre als möglich anzusehen. Man könnte nun einwenden, von der Anschauung ausgehend, dass während dieser Schübe auch eine Invasion ins Blut sich finden müsse, es deshalb doch zu verwundern sei, dass bisher der Erreger im Blute noch nicht gefunden ist. Dem sei das verschiedene biologische Verhalten der *Spirochaeta pallida* und das der *Spirochaeta recurrentis* Obermeieri entgegengehalten. Diese findet sich im Blute besonders während der Anfälle, um während des Abfalls der Temperatur wieder ganz aus dem Blute zu verschwinden; jene findet sich dagegen selten im Blut und dann zumeist nur im Primärstadium. Letztere ist eine Blutspirochäte, während erstere vornehmlich eine Organspirochäte darstellt. Mit-

teilungen über Spirochätenbefunde im Blute bei spätsyphilitischen Erkrankungen insbesondere während paralytischer Anfälle liegen nicht vor.

Im vorliegenden Falle mag ein Auffinden der Spirochäten im Gehirn bei Dunkelfelduntersuchung durch den apoplektiformen Insult erleichtert gewesen sein — unter allem Vorbehalte der Spezifität —.

Zudem kann der Krankheitserreger bei seiner Invasion unspezifische Allgemeinsymptome verursachen, so dass uns ihr Zusammenhang mit den späteren Alterationen des Nervensystems entginge. Von manchen Autoren ist die Ansicht früher schon vertreten, dass eine postinfektiöse Myeloenzephalitis in eine multiple Sklerose übergehen kann. Von einer syphilitischen Form der multiplen Sklerose sprechen Willer, Woods, Oppenheim. Ersterer geht so weit zu behaupten, dass dem klinischen Bilde der multiplen Sklerose ein syphilitischer Krankheitsprozess zu Grunde liegen kann. Auch Catola hat es wahrscheinlich gemacht, dass es eine der multiplen Sklerose verwandte Krankheit syphilitischer Genese gibt. Warum allerdings die multiple Sklerose — unter der Annahme, dass sie gleichfalls eine Spirochätose ist — nur Veränderungen des Zentralnervensystems zeigt, ist eine zur Zeit schwer zu beantwortende Frage. Man muss sich denken, dass der Erreger der multiplen Sklerose eine besondere Affinität zum Nervensystem besitzt, er vielleicht ähnlich wie die *Spirochaete pallida* zeitweilig ein saprophytisch inaktives Dasein führt, dass nur die nervöse Substanz die Bedingungen für seine Entwicklungen und seine Entfaltungen hat, dass in anderen Organen dagegen die Ansiedlung infolge Organimmunität oder Fermentwirkung unmöglich ist und so die Schädigung restlos überwunden und abgewehrt wird. Der Erreger der Poliomyelitis acuta bevorzugt ganz analog, ja mit ausschliesslicher Vorliebe, auch nur das Nervensystem, ein gleichfalls ungelöstes Problem. Will man das sporadische Auftreten der multiplen Sklerose gegen die infektiöse Aetiologie ins Feld führen, so ist demgegenüber zu sagen, dass auch andere Infektionskrankheiten, auch solche, die nur das Nervensystem befallen, Poliomyelitis acuta und Meningitis epidemica sporadisch in seuchenfreien Zeiten auftreten können. Das Fehlen einer epidemischen bzw. endemischen Verbreitung der Erkrankung spricht nicht gegen ihren infektiösen Charakter. Zur Pathogenese gehören neben den Krankheitserregern bekanntlich noch sonstige Bedingungen und Faktoren mit „effektiver Aequivalenz“. Vor allem sind es Faktoren, die unberechenbar und variabel sind. Als einer der wesentlichsten Faktoren für die endogene Entstehung der multiplen Sklerose ist die Disposition oder die latente Veranlagung, wie sie vor allem von Strümpell und Ed. Müller vertreten wird, zu nennen. Diese Forscher machen in erster Linie primäre Anomalien der Neuroglia

für den Ausbruch der multiplen Sklerose verantwortlich und suchen die Hypothese auch durch das Vorkommen von familiären und hereditären Krankheitsfällen zu stützen. Die Frage, welche Faktoren diese Anomalien bedingen, lassen sie völlig offen, und sie geben zu, dass diese Fälle keineswegs mit hinreichender Sicherheit die endogene Entstehung beweisen können. In dem seltenen Vorkommen des Leidens innerhalb einer Familie dürften diese Fälle wohl ebenso wenig für die endogene wie für die exogene Entstehung eindeutig zu verwenden sein, denn auch in der Familie sehen wir ja Infektionskrankheiten bisweilen gehäuft auftreten.

Neuerdings weist Pulay auf eine Eigentümlichkeit hin, welche er als eine Stütze der kongenitalen Theorie der Entstehung der multiplen Sklerose ansehen möchte: Das stete Auftreten von hetero-sexuellen Merkmalen und multipler Sklerose. Eine Bestätigung von anderer Seite ist bisher nicht erfolgt; daher ist diese Beobachtung wohl vorläufig mit einer gewissen Reserve zu beurteilen, wenn nicht überhaupt abzulehnen. Im vorliegenden Falle ist ein heterosexueller Typ nicht aufgefallen. Auch das Fehlen der Menstruation ist nicht zu verwenden, da Patientin sich bereits im Klimakterium befand.

Der histoanalytische Befund bei multipler Sklerose weist immer wieder darauf hin, dass es sich um einen entzündlichen Prozess, meist in Etappen verlaufend, handelt. Vor allem sei an dieser Stelle auf die früheren Forschungsergebnisse hingewiesen, die, ohne etwas zu präjudizieren, bei retrospektiver Betrachtung mit besonderer Objektivität zu beachten und zu verwerten sind. Bei frischen Herden springen deutlich die Beziehungen zum Gefäßsystem in ihrer Lagerung und Form in die Augen. Es zeigen sich die Entzündungserscheinungen: Alteration, Exsudation und Proliferation. Im vorliegenden Falle kamen akute Herde nicht zur Beobachtung. Doch fanden sich an einzelnen Stellen der Hirnrinde Plasmazellen, — wie zumeist, auch hier nur in spärlicher Anzahl — am Hirnstamm zellige Infiltrationen, desgleichen auch an einzelnen Stellen der Medulla spinalis in der Umgebung von Gefäßen. Stäbchenzellen, auf die jüngst A. Westphal besonders aufmerksam gemacht hat, haben sich nicht finden lassen. Sie weisen nächst den Plasmazellen vor allem auf den entzündlichen Charakter des Leidens hin, wenn auch über ihre Genese, ob endothelialer oder gliogener Herkunft, noch gestritten wird. Trotz des Fehlens von Stäbchenzellen wird man Westphal beistimmen: „Der von mir geführte Nachweis des Vorkommens von Stäbchen- und Plasmazellen sowohl bei den akuten wie bei den chronischen Verlaufsweisen der multiplen Sklerose scheint mir für die Auffassung der viel diskutierten Beziehungen der Paralyse und

der multiplen Sklerose zueinander nicht ohne Interesse zu sein“. Dieser Autor bestätigt damit die Aehnlichkeiten zwischen zwei Krankheitstypen, auf die insbesondere Spielmeyer hingewiesen hat, und fügt ein neues wesentliches Moment hinzu. Nur an vereinzelt Stellen hat sich eine mässige Gliawucherung gezeigt. Sie ist ja vorwiegend, auch hier, eine reparatorische, die auf den Zerfall von nervösem Gewebe folgt (Siemerling).

Nach der Alzheimer-Methode haben sich in der Stirnwandung faserige Gliazellen und vereinzelte Körnchenzellen feststellen lassen. Sie lassen uns einen Rückschluss für die Herde und Lichtungen des Markscheidensbildes gewinnen.

„Die gliöse Faserwucherung zeigt uns doch den Ersatz für die zu Grunde gegangene Marksubstanz an, und mitunter finden wir in Körnchenzellen noch die Reste des zerfallenden Marks. Gerade an diesen histopathologisch einfach zu beurteilenden Herden glaube ich die anatomische Aehnlichkeit zwischen dem fleckigen Markschwund bei der Paralyse und den Herden der multiplen Sklerose bewiesen zu haben“ (W. Spielmeyer). Auch finden wir anatomische Analogien an Veränderungen, deren infektiöse Aetiologie unbestritten ist. In erster Linie sei auf die Pathologie der Encephalomyelitis disseminata bzw. Myelitis disseminata hingewiesen. Die Bilder, welche wir bei dieser finden, lassen sich ebenso gut als multiple Sklerose deuten (Henneberg). Derselbe Autor betont, dass eine postinfektiöse Enzephalitis anatomisch in eine multiple Sklerose übergehen kann. Simons weist darauf hin: Das Malariagranulom kann der Jugendzustand der multiplen sklerotischen Herde sein. Weiterhin erwähnt er die Analogien mit menschlichen Protozoenkrankheiten (u. a. Chagaskrankheit). Die angeführten Parallelvorgänge machen daher eine infektiöse Aetiologie höchst wahrscheinlich.

Wenn es sich bei der multiplen Sklerose um ein exogen entstandenes Leiden handelt, so tritt die Schwierigkeit der Aetiologie von neuem auf.

Ueber die Art einer Infektion oder die Auslösung der Erkrankung im Anschluss an eine vorausgegangene primäre Erkrankung herrscht noch völliges Dunkel. Es liegt nahe zum Vergleiche die primärluetische Infektion und die später daraus sich entwickelnden spätsyphilitischen Erkrankungen: Tabes, Paralyse, heranzuziehen. Der Zusammenhang zwischen primärer Infektion und Tabes und Paralyse muss als unbedingt sicher bezeichnet werden, wenn auch die Bedingungen für das Zustandekommen der spätluetischen Leiden im Einzelnen noch ungeklärt sind. Ebenso wie zu hoffen ist, dass diese Beziehungen einst

völlig aufgedeckt werden, steht zu erwarten, dass es auch gelingen wird, die einzelnen Stadien der multiplen Sklerose in ihren Relationen zu erblicken. Wie eingangs erwähnt, haben die Tierversuche bei multipler Sklerose (Bullock, Kuhn und Steiner, Simons) die Infektion durch ein Virus wahrscheinlich gemacht. Steiner gelang es, Spirochäten in den intrahepatischen Pfortaderästen der zur Ueberimpfung verwandten Tiere zu finden. Die Wiederholung der Versuche hat das Ergebnis bestätigt. Der Befund Siemerling's gewinnt in diesem Zusammenhang erhöhte Bedeutung. Sollte der Siemerling'sche und der vorliegende Befund sich weiterhin bestätigen, so wären der Erforschung neue Bahnen gewiesen. Eine neue Arbeitsrichtung ist damit aufgestellt worden: Die Fragestellung ist präzisiert: „Ist multiple Sklerose eine Erkrankung, welche durch eine Spirochäte verursacht ist oder hat der Spirochätenbefund keine spezifisch pathologische Bedeutung? Handelt es sich etwa um Gewebsspirochäten, wie sie sich beim Menschen im Verdauungstraktus in Gesellschaft mit anderen Mikroorganismen häufiger finden“.

Leider gelang es im vorliegenden Falle nicht, die Spirochäte nach der Hauptmann'schen Methode zu versilbern. Nicht ausgeschlossen ist, dass unter allem Vorbehalte einer neuen, für die multiple Sklerose spezifischen Spirochäte es schwerer gelingt, diese Spirochäte zu versilbern, wie es von der *Spirochaeta pertenuis* (Frambösie) bekannt ist. Auf den Tierversuch musste bei diesem Falle aus äusseren Gründen leider verzichtet werden. Er wäre vielleicht ein wichtiges Glied in der Beweiskette gewesen.

Neuerdings haben biochemische Reaktionen in interessanter Weise analoge Beziehungen zwischen der Lues und der multiplen Sklerose ergeben. Eskuchen fasst seine Ergebnisse mit der Goldsol- und Mastixreaktion in dem Satze zusammen: „Die multiple Sklerose reagiert wie eine Lues“. Die Goldsolreaktion des vorliegenden Falles hat den Typ der paralytischen Kurve ergeben (vgl. auch die Arbeit aus hiesigem Institut: Stern und Poensgen). Wenn auch noch manche Unklarheiten über das Wesen der kolloidchemischen Reaktion bestehen, und man daher aus dem gleichen Ausfall der Reaktion noch nicht die kausale Identität bei der Erkrankung beweisen kann, so lässt sich doch bei aller Vorsicht in der Beurteilung in dem gleichen Ausfall der Reaktion vielleicht ein Hinweis finden, dass die multiple Sklerose ätiologisch der Paralyse auch darin nicht ganz fernsteht. Möglicherweise liegt eine Gruppenreaktion vor, wie man sie bei der Agglutination der Typhus- und Paratyphusbazillen findet. Vielleicht sprechen auch die Erfolge bei der Behandlung der multiplen Sklerose mit Salvarsan, die man gelegent-

lich sieht, für die Annahme einer Spirochätose. Häufen und bewahren sich die Spirochätenbefunde bei multipler Sklerose in der Folgezeit, so ist ein wichtiger Grundstein zum Weiterbau in der Erforschung gelegt, und weiterhin ein Angelpunkt zum Einsetzen einer kausalen Therapie.

Literaturverzeichnis.

(Es sind nur die Arbeiten angeführt, welche in dem ausführlichen Literaturverzeichnis der zusammenfassenden Arbeit von Siemerling und Raecke nicht vorhanden sind.)

- 1) Eskuchen, Die klinische Brauchbarkeit der Kolloidreaktion des Liquor cerebrospinalis. Neurol. Zentralbl. 1918. Nr. 14. — 2) Kuhn und Steiner, Ueber die Ursache der multiplen Sklerose. Med. Klin. 1917. Nr. 38. — 3) Maschmeier, Multiple Sklerose und Unfall. Arch. f. Psych. und Nervenkrankh. Bd. 57. — 4) Neumann und Meyer, Atlas und Lehrbuch wichtiger tierischer Parasiten (bei Lehmann 1914). — 5) Oloff, Ueber seltenere Augenbefunde bei der multiplen Sklerose. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 58. — 6) Pulay, Zur Pathologie der multiplen Sklerose. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. Bd. 54. H. 1. — 7) Siemerling und Raecke, Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 53. H. 2. (Ebenda ein Literaturverzeichnis mit 441 Nummern.) — 8) Siemerling, Spirochäten im Gehirn eines Falles von multipler Sklerose. Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 12. — 9) Simons, Zur Uebertragbarkeit der multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. 1918. Nr. 4. — 10) Steiner, Neurol. Zentralbl. 1919. Nr. 22. — 11) Stern und Poensgen, Kolloidchemische Reaktionen am Liquor cerebrospinalis. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 12. — 11) Westphal, Ueber das Vorkommen von Stäbchenzellen bei der multiplen Sklerose. Neurol. Zentralbl. 1918. Nr. 1 und 12.