

## Die Bedeutung der neueren Forschung über die multiple Sklerose.

(Nach einem Vortrag in der Sitzung des Nordostdeutschen Vereins für Psych. u. Neurol. am 29. XII. 1923 unter Vorführung gütigst von den Herren Prof. *Dürck* u. *Lewy* zur Verfügung gestellter Diapositive.)

Von

**Dr. F. Cappeller,**

Kreis-Ass.-Arzt, Königsberg (Pr.).

(Eingegangen am 4. Februar 1924.)

Wenn ein Außenseiter vor ein fachwissenschaftliches Forum tritt, so pflegt er einige Worte gewissermaßen entschuldigenden Charakters seinen Ausführungen voranzuschicken. Ich glaube jedoch, daß es dessen heute nicht bedarf, handelt es sich doch nicht darum, daß ich in Ihr Gebiet der Klinik eindringen will. Es handelt sich vielmehr heute über das Interesse der Klinik hinaus um einen großen Fragenkomplex von allgemeinem Interesse, an dessen Erforschung die verschiedensten Wissensgebiete: Neurologie, pathologische Anatomie, Entomologie, Tropenmedizin, Veterinärmedizin, allgemeine Biologie, Statistik und auch die Unfallheilkunde beteiligt sind. Von diesem Standpunkt aus ist es auch dem Nichtkliniker erlaubt, eine bestimmte Krankheit in den Mittelpunkt seiner Betrachtungen zu stellen, ja wir werden sehen, daß wir dabei zu großen allgemeinen Gesichtspunkten gelangen werden und hoffen dürfen für unser Problem den Autismus, der die einzelnen wissenschaftlichen Disziplinen so oft voneinander trennt, zu überwinden. Es wird sich in erster Linie darum handeln, eine bislang isoliert stehende Krankheit, die bisher als eine Domäne der Neurologie galt, einzureihen in eine Reihe anderer Krankheiten und so eine höhere Warte zu gewinnen, von der aus gesehen die „multiple Sklerose“ in einem neuen Lichte erscheinen wird. Bei der heutigen Spaltung der Wissenschaft in unzählige Einzelgebiete ist es dem Spezialisten unmöglich, den allgemeinen Überblick über abseits liegendere Dinge zu behalten, so daß es wohl berechtigt erscheint eine mehr kompulatorische Arbeit in dem Sinne zu leisten, Dinge gemeinsam zu betrachten, die an sich zusammengehören, aber notwendigerweise getrennt bearbeitet werden müssen. Denen, die eine solche Arbeit mehr zusammenstellenden Charakters geringer bewerten zu müssen glauben, als das Erforschen von Einzeltatsachen, hat schon *Fritz Mauthner*<sup>1)</sup> die Antwort gegeben:

„Die Armen wissen nicht, wie unbewußt der dominierende Gedanke sich der Seele bemächtigt haben muß, bevor sich Daten aus allen Wissenschaften ankrystallisieren“. Immerhin darf ich noch zur Legitimierung dieser meiner Ansicht anführen, daß ich mich seit langen Jahren mit den in Rede stehenden Krankheiten beschäftigt habe, so daß die Aufgabe des Wohlfahrtsministeriums, die multiple Sklerose angesichts des aufgetauchten Neulandes vom Standpunkt der Versicherungsmedizin zu bearbeiten, meinen Wünschen direkt entgegenkam. Dabei handelte es sich natürlicherweise lediglich um die Ätiologie dieser Krankheit.

Über die Ätiologie des Leidens, das Hauptthema unseres heutigen Tages, haben unzählige verschiedene Auffassungen geherrscht. Von allen diesen soll nur die *Strümpellsche* Auffassung der primären Gliawucherung erwähnt werden, die lange Zeit das Feld beherrschte. Sie entsprach früher durchaus den Tatsachen, als man an der Leiche lediglich die sklerotischen Herde fand, von denen wir heute wissen, daß sie das Endstadium eines langen Prozesses darstellen. In der Tat lassen sich in einem solchen Stadium vor allem bei der meist geübten Gliafärbung die primären Prozesse, die unser ganzes Interesse in Anspruch nehmen müssen, niemals erkennen. So bedeutete die Lehre von den endogenen Gliawucherungen nichts als eine Beschreibung des an der Leiche vorgefundenen Bildes und die Ursache blieb vollständig unbekannt. Erschwert wurde eine Klärung dadurch, daß die Krankheitserscheinungen häufig im Anschluß an Infektionskrankheiten aller Art auftraten und oft auch Unfälle aller Art die Krankheit auszulösen schienen. Hier hat nun die Unfallmedizin, die nicht nach dem Woher im allgemeinen Sinne fragt, sondern die viel präzisere Frage stellt „Kann das Leiden durch diese oder jene bestimmte äußere Einwirkung zustande gekommen sein?“ an größtem Material festgestellt<sup>2)</sup>, daß eine Ursache für die m. S. in Unfällen auf keinen Fall gesucht werden kann; ebenso hat das große Massenexperiment Krieg jede äußere mechanische Einwirkung unwahrscheinlich gemacht<sup>3)</sup>. Seit einigen Jahren tauchte nun die Vermutung auf, daß es sich auch in unserer Krankheit um Entzündungsvorgänge<sup>4)</sup> im Nervensystem handeln könne. Bevor wir uns jedoch diesen pathologisch-anatomischen Beobachtungen zuwenden, die allein eine Klärung der Ursachenfrage bringen, bedarf es einer Klärung der hier in Frage stehenden medizinischen Begriffe. Das Zentralnervensystem bietet im Vergleich mit anderen Organen einer Deutung aus dem pathologischen Befund besondere Schwierigkeiten, die durch die anatomischen Verhältnisse bedingt sind. Die Funktionen des mesodermalen Bindegewebes und Gefäßsystems übernimmt hier größtenteils die ektodermale Glia. Im Gegensatz zu anderen Organen können wir also hier nicht erwarten, daß der bindegewebige Gefäßapparat sich in der uns bekannten Weise an der Reaktion auf irgendwelche

Reize beteiligt. Darüber sagt *Jacob*<sup>5)</sup>: „In Nichtbeachtung dieser morphologischen Verhältnisse ist es eine durch langjährigen Gebrauch geheiligte Gewohnheit der klinischen Medizin, mit der entzündlichen Begriffsbezeichnung krankhafter Erscheinungen im Nervensystem sehr freigebig zu sein, was nicht gerade fördernd auf das Verständnis der Prozesse selbst einwirkt. Dagegen tragen manche Erkrankungen des Nervensystems, deren entzündlichen Charakter die mikroskopische Forschung über allen Zweifel erhoben hat, auch heute noch Namen, die in nichts dem entzündlichen Vorgang Rechnung tragen, wobei der Kliniker nicht immer den histologischen Charakter der dem Krankheitsbild zugrunde liegenden Gewebsveränderungen entsprechend bewerten dürfte.“ Diese komplizierten anatomischen Verhältnisse im Nervensystem müssen besonders betont werden bei Betrachtung einer Krankheit, bei der jahrzehntelang die Wucherung der Glia im Vordergrund stand. Heute wissen wir, daß diese Gliawucherung gewissermaßen eine Narbe darstellt resp. einen Schutzvorgang im Nervengewebe, wie wir ihn bei zahlreichen anderen Infektionskrankheiten nachweisen können. Um das Verständnis für diesen Vorgang bei unserer Sklerose zu bekommen, wollen wir daher zunächst kurz die Verhältnisse im Nervensystem betrachten, wie sie bei andern Infektionskrankheiten, und zwar durch Protozoen, nachweisbar sind.

Besonders nahe wird uns die Auffassung der multiplen Sklerose als Infektionskrankheit gebracht durch das Studium der Malaria, die uns wegen ihrer jetzigen Verbreitung in Rußland und ihrer Rolle in der Paralyse-Therapie besonders interessieren muß. Nachdem bereits früher italienische Autoren und andererseits amerikanische Ärzte beim Bau des Panamakanals auf die Beteiligung des Nervensystems bei dieser Krankheit aufmerksam gemacht hatten, hat sich ihrer in Deutschland besonders *Dürk*<sup>6)</sup> vom Standpunkt der pathologischen Anatomie angenommen. Er hatte auf dem mazedonischen Kriegsschauplatz reichlich Gelegenheit, den Einfluß der Tropicainfektion auf das Nervensystem zu studieren und hat darüber an Hand zahlreicher Präparate auf der 86. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte überzeugend und unter allgemeiner Zustimmung berichtet. Er schildert, wie die Soldaten zum Teil unter Diagnosen wie Meningitis, Urämie, Hirnhämorrhagie eingeliefert wurden, zum Teil unter diesen Erscheinungen sehr bald zugrunde gingen, und sagt: „Der akute Malariatod ist immer ein Gehirntod“. Geht schon daraus der enge Zusammenhang zwischen Infektion und Nervensystem hervor, so hat *Büchert*<sup>7)</sup> einen hierher gehörenden Fall beschrieben, aus demselben Malariaherd stammend, der das typische Bild der m. S. bot, jedoch unter einer Malariabehandlung innerhalb zweier Monate völlig genas. Es geht daraus hervor, daß diese nervösen Erscheinungen bei Malaria in hohem Maße reparabel

sind, aber zweifellos auch nach erfolgter Genesung evtl. noch von Wichtigkeit für das weitere Leben des Betroffenen sein müssen. Das, was *Dürck* für das Wichtige an seinen anatomischen Untersuchungen hält, ist nicht die hämorrhagische sogenannte Flohstich-Encephalitis, auch nicht die Verstopfungen der Hirngefäße mit Erythrocyten und Parasiten, vielmehr legt er den größten Wert auf die Mischung von entzündlichen und regressiven Prozessen, wodurch auch ohne Erregernachweis die Diagnose Malaria aus dem pathologisch-anatomischen Bilde möglich wird. Zunächst beschreibt er Störungen im Endothel der kleinen Venen, die wohl infolge des langsamen Blutstromes zuerst leiden. Hier kommt es evtl. zu einer Diapedese, so daß die Malaria-parasiten, die sonst im Körper niemals die Blutbahn verlassen, ins Gewebe austreten können. Diesen mesodermalen Veränderungen stellt er nun ein neues Bild von ektodermaler Reaktion im Gehirn bei Malaria zur Seite, das ganz besonders geeignet ist, die m. S. ähnlichen, evtl. passageren nervösen Störungen zu erklären. Zunächst beobachtete er, wie sich die übliche glöse Zellreihe an der Grenzlamelle als Schutz gegen die Gefäße bildet. Diese perlschnurartig angeordneten Zellen werden amöboid, nehmen die Abbauprodukte auf, werden zu Gitterzellen, so daß schließlich große Herde von Körnchenzellen gliogener Art zustande kommen. Er betont besonders, daß diese Herde nicht etwa eine Art Infarkte infolge Gefäßembolie darstellen, sondern daß es sich um einen Gewebsabbau durch Gliaelemente infolge Toxinwirkung handelt. Außerdem beobachtete er in den tiefen Rindenschichten und basalen Großhirnganglien fleckweise auftretende Wucherungen von Gliazellen (sog. Trabantzellen) um Ganglienzellen herum, die angenagt und evtl. ganz aufgefressen werden können (Neuronophagie). Dieser Vorgang ist ganz besonders deutlich an den Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns. Auf diese Weise werden die geschädigten Ganglienzellen abgeräumt. Im Kleinhirn fand er außerdem die schon vom Fleckfieber und Typhus her bekannten streifenförmigen Gliaherde, die sich an Stelle von Ganglienfortsätzen der Purkinjeschen Zellen ausbilden, so daß evtl. die ganze Molekularschicht der Rinde sklerotisch verändert erscheint. Am typischsten jedoch für die Malariaveränderungen und für das Verständnis der neurologisch-klinischen Erscheinungen sind die umschriebenen Zellknötchen, die sich überall im Nervensystem außer in der Großhirnrinde finden können. Es sind dies zunächst einfache pericapilläre Gliawucherungen, in denen jedoch bald eine radiäre Stellung der stäbchenartigen Gliazellen auftritt, so daß eine auf dem Durchschnitt gänseblümchenartige Figur entsteht. Diese Figur wird von Zellen rein glöser Natur gebildet, die sich in der umgebenden Glia verlieren. Im Zentrum eines solchen Herdes findet sich evtl. eine ganz geringe Nekrose, an der Peripherie manchmal eine geringe Blu-

tungszone. Die Markscheiden sind im Bereich des Knötchens nicht mehr nach *Weigert* färbbar, dagegen zeigt sich im *Bielschowski*-Präparat, daß die Achsenzylinder größtenteils erhalten sind. Diese Nester bezeichnet *Dürck* als typische Granulome, freilich nicht meso-, sondern ektodermaler Herkunft, d. h. es handelt sich um eine Reaktion des Gewebes auf den Reiz des intravasculären Parasiten ohne vorherige Gewebsnekrose, die eben durch die nestartige Anhäufung des nervösen Stützgewebes verhindert wird; das Malariagranulom ist also wie der Tuberkel und das Syphylom ein Demarkationsschutzvorgang, stellt eine bleibende Bildung dar und wirkt als fremdartige Einlagerung besonders durch die partielle Unterbrechung von Nervenfaserbahnen fort. *Dürck* sagt: „Vielleicht haben wir in ihrer Anwesenheit die Ursache für die so oft und von vielen Autoren betonten Erscheinungen von m. S. zu suchen.“ Wir haben also auch hier einen herdförmigen Markzerfall mit einem Reizzustand der Glia vergesellschaftet, wie wir es mit Vorliebe bei Protozoenerkrankungen antreffen.

Ganz ähnliche Herde glöser Natur finden wir bei einer anderen Erkrankung, der sog. Chagaskrankheit. Diese durch eine Reduviide (Schreitwanze) *Triatoma megistus* übertragene brasilianische Trypanosomenkrankheit zeigt ebenfalls eine derartig wahllose Beteiligung des Nervensystems<sup>8)</sup>, wie sie wohl bei keiner anderen bisher bekannten Krankheit gefunden wird. In akuten Fällen ist nach *Crowell*<sup>9)</sup> die Hauptveränderung, die sofort auffällt, die Anwesenheit von Zellhaufen, die bereits mit schwacher Vergrößerung zu sehen sind. Soweit sich durch Serienschritte feststellen läßt, bestehen keine direkten Beziehungen zu Blutgefäßen. Sie bestehen aus Zellen vom Typ der Neurogliazellen, vermischt mit einigen Mononucleären, von denen sie sich unterscheiden lassen. Es fanden sich auch infizierte Zellen, die Neurogliazellen zu sein schienen, mit zahlreichen Parasiten; aber von diesen Zellen waren nur sehr wenige zu finden und sie lagen nahe bei, aber nicht in den oben erwähnten Zellhaufen, in denen Parasiten nie nachzuweisen waren. Die genaue Bestimmung der Natur der infizierten Zellen ist erschwert durch die Zerstörung der Zelle infolge Parasiteneinwanderung. Nervenzellen selbst wurden nur einmal befallen gefunden: eine Ganglionzelle des Semilunarganglion bei einem jungen Hund.

Auch hier kommt es letzten Endes zu glösen Reparationsvorgängen, so daß *Dürck* die größte Ähnlichkeit zwischen seinen Malariabefunden und denen bei der Chagaskrankheit findet. Eine weitere Protozoenkrankheit, die hierher gehört und kurz erwähnt werden soll, ist die tropische Schlafkrankheit. Hier findet sich hauptsächlich um die Hirnrindengefäße herum eine mantelartige Zellinfiltration, die aus Plasmazellen und Lymphocyten besteht, und deren Folge eine sekun-

däre Degeneration der Ganglienzellen ist. Auch Tangentialfasern und Nervenfasern des Rückenmarks kommen so sekundär zur Degeneration, während sich die Neurogliasubstanz entsprechend vermehrt.

Vergleichen wir nun mit diesen bei anderen Erregerkrankheiten gewonnenen pathologisch-anatomischen Befunden die Ergebnisse der neueren m. S.-Forschung, so finden wir in vielen Punkten eine zweifelhafte Übereinstimmung, die schon vom anatomischen Gesichtspunkt aus die Vermutung nahelegt, daß es sich hier ebenfalls um die Reaktion auf einen von außen eingedrungenen Erreger handelt. Nachdem die früher für m. S. als typisch geltende Entmarkung und scharfe Abgrenzung der Herde von *Spielmeyer* auch bei Paralyse gefunden worden ist, andererseits bei m. S. auch entzündliche Prozesse nachweisbar geworden sind, schließt sich die m. S. ohne Schwierigkeiten der Reihe der Protozoenerkrankungen des Nervensystems an. Im einzelnen ist an Hand der Darstellung von *F. H. Lewy*<sup>10)</sup> zu sagen, daß ähnlich wie bei der sekundären Degeneration der *Markzerfall* vor sich geht, jedoch finden sich zu gleicher Zeit allerlei Stadien nebeneinander und, wie bekannt, bleiben die Achsenzyylinder meist erhalten. Es kommt zum Auftreten von Myelinkugeln, wobei gleichzeitig von größeren der Markscheide aufliegenden Gliakernen eine Wucherung feinsten Gliamassen einsetzt, die den Achsenzyylinder umspinnen. Die Myelinschollen werden allmählich marchifärbbar, die großen Gliakerne bekommen einen deutlichen Plasmaleib, umfließen die Marktrümmer, bleiben jedoch noch im syncytialen Verbande. Sie lösen sich erst aus dem Verband und runden sich ab, wenn die Myelophagie bis zum Auftreten der ersten scharlachfärbbaren Kugeln gediehen ist. Dieser Vorgang bringt schließlich die Überschwemmung des Herdes mit Körnchenzellen zustande, der nach dem Rand des Herdes und den Gefäßen hin „ausgeräumt“ wird, während von allen Seiten her riesenhafte Gliazellen ihre Fasern in den Herd hineinstrecken und gleichzeitig eine starke Vermehrung von Gliakernen auftritt. Schon frühzeitig beginnt an der Grenze des Markzerfalles die Faserghia zu wuchern und einen Wall zu bilden, so daß die Glianarbe am Rande des Herdes am stärksten ist. Je älter die Narbe wird, um so zahlreicher und feiner werden die Gliafasern um so spärlicher werden die Zellen. — Die *Achsenzyylinder* sind auch öfter, als man früher annahm, geschädigt. Zunächst zeigt sich nur, daß die *Bielschowski*-Färbung nicht mehr völlig glückt, schließlich zerfallen die Achsenzyylinder und werden mit dem Mark abgeräumt, worauf die Faser distal sekundär degeneriert. Interessanterweise scheint in solchen Fällen auch die Gliawucherung sehr gering zu sein, vielleicht ist gerade infolge dieses geringgradigen Gliafilzes der Achsenzyylinder der Noxe mehr ausgesetzt, so daß er schließlich zerfällt. In solchen Fällen entstehen öfter große Lücken, ohne daß die

Glia sie vollständig ausfüllen könnte. Außerdem findet man die bekannte Schlängelung und kolbige Auftreibung der Achsenzyylinder, die jedoch wieder rückgängig werden können, zumal wenn die Lymphstauung in der Umgebung der Gefäße nachläßt. — Die Ganglienzellen zeigen Pigmentierungen, Sklerosen, Verfettungen, Fensterungen mit Trabantzellen in den Lücken, dazu findet sich starke Vermehrung der Gliakerne in der grauen Substanz. Auch abseits der Herde findet man die Ganglienzellen öfter verändert, so daß die Vermutung ausgesprochen worden ist, daß vielleicht hier zunächst eine Ansiedlung der Erreger stattgefunden hat. — Die *Gefäße* sind in ganz frischen Herden noch unversehrt, bald aber zeigen sich in den adventitiellen Räumen Lymphocyten und Plasmazellen; Endothelwucherungen oder gar ein Gefäßverschluß wird nicht beobachtet. Diese Gefäßinfiltrate sind am stärksten in den oben erwähnten noch nicht ausgeräumten Herden und sprechen in gewissem Sinne für akute Vorgänge in der Umgebung. Doch handelt es sich bei diesen Gefäßinfiltraten weniger um Folge des Abbauprozesses, als um eine allgemeine Reaktion des Gefäßapparates auf den Reiz; später kommt es in ausgeräumten alten Herden zu hyaliner Entartung der Media. Ganz vereinzelt wird wie bei der Schlafkrankheit ein Durchbruch des Infiltrates durch die Gefäßscheiden und somit Auftreten freier Plasmazellen im Gewebe beobachtet. Fast niemals finden sich Leukocyten, gelegentlich Mastzellen; in älteren Herden häufig Stäbchenzellen gliogener Natur.

Betrachtet man mit *F. H. Lewy* diese Vorgänge im Zusammenhang und in Anlehnung an die Befunde bei anderen Krankheiten, so läßt sich sagen, daß anscheinend nebeneinanderher zwei Prozesse verlaufen, einer degenerativer Natur, vielleicht als Folge der Erregerwirkung, und ein anderer allgemein entzündlicher Natur als Folge einer Toxinwirkung. Während bei der gewöhnlichen Myelitis Nerven- und Stützgewebe gemeinsam geschädigt werden, so daß eine mesodermale Narbe entsteht, tritt bei m. S. sehr bald eine Abwehrwucherung der Glia ein, an der sich nur sehr selten mesodermales Gewebe beteiligt, wie es manchmal bei akuten Fällen zur Beobachtung kommt. Im ganzen jedoch werden die Myelophagen- und Körnchenzellen von der Glia gebildet. Dadurch wird uns das pathologisch-anatomische Bild verständlich, und es ist lediglich die Hirnrinde, wo es weniger zu herdförmigen Ausfällen, vielmehr öfter zu diffusen Lichtungen kommt, da sich hier die Glia in keiner Weise an einer Narbenbildung beteiligt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der angenommene Erreger durch die Gefäße einwandert. Es muß jedoch nicht ein solches Gefäß das topographische Zentrum eines Herdes sein, sondern der Erreger wird sich vermutlich irgendwo ansiedeln und nun teils degenerative Vorgänge im Nervengewebe, teils allgemein entzündliche Erscheinungen hervorrufen. Genaueres darüber

läßt sich erst nach Sichtbarmachung des Erregers feststellen. Es ist ja nicht ohne weiteres erforderlich, daß die Schädigungen im Nervensystem unbedingt durch die lokale Ansiedlung des Erregers hervorgerufen sein müssen. Genau so wie wir encephalitische Prozesse bei Bleivergiftungen und durch Mangan durch die experimentellen Versuche von *Lewy* und *Tiefenbach*<sup>11)</sup> kennengelernt haben, wäre durchaus eine Toxinwirkung des entfernt im Körper angesiedelten Erregers auch bei unserer Krankheit denkbar. Darauf haben gerade auch bei der oben erwähnten Chagaskrankheit *Mayer* und *Rocha-Lima*<sup>12)</sup> hingewiesen. Sie sagen: „Neben den Befunden, welche direkt mit dem Nachweis von Parasiten in Beziehung stehen, wurden mehr oder weniger ausgebreitete Entzündungserscheinungen in verschiedenen Organen gefunden, die nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der Ansiedlung von Parasiten stehen, sondern vielmehr den Charakter von Veränderungen tragen, welche durch im Blutstrom enthaltene bzw. durch die Lymphbahn verbreitete Noxe verursacht wurden.“ Diesen Gedanken greift für die multiple Sklerose besonders *Schuster*<sup>14)</sup>, über dessen Erfolge unten weiter berichtet werden wird, auf und er verweist besonders auf die engen Beziehungen zwischen Leber und Gehirn, wie sie ja lange bei der Paralysis agitans bekannt sind und gerade auch bei Spirochätenerkrankungen, die mit Vorliebe in der Leber sich ansiedeln, eine Rolle spielen könnten, in dem Sinne, daß irgendwelche von der erkrankten Leber herstammende Toxine das Nervensystem schädigen könnten.

Damit kommen wir zu der Frage des Erregers. Wie bekannt hat man, nicht zuletzt in Anlehnung an die histologischen oben erwähnten Befunde aus den Frühstadien der m. S., an eine Spirochäte als den Erreger gedacht. Daß entzündliche Erscheinungen im Beginne des Leidens im Vordergrund stehen, dürfte aus dem Gesagten klar geworden sein; auch nach den Liquorveränderungen, die wie *Es-kuchen*<sup>14)</sup> betont, durch die kolloidalen Reaktionen nicht von der Syphilis abzutrennen sind, ist ein entzündlicher Vorgang ohne weiteres anzunehmen. *Kuhn* und *Steiner*<sup>15)</sup> fanden, nachdem bereits kurz vorher in England *Bullock* ähnliche Befunde erhoben hatte, 1917 in tierexperimentellen Versuchen, wenn das Ausgangsmaterial von frischen Krankheitsfällen stammte, in den Blutgefäßen ihrer Versuchstiere, die mit Liquor geimpft waren, herdweise Spirochäten. Ähnliches stellten *Simons*<sup>16)</sup> und *Marinesko* fest. Schließlich gelang *Siemerling*<sup>17)</sup> in einem frisch sezierten Fall der Nachweis einer Spirochäte im Gehirn und *Büscher*<sup>18)</sup> fand eine solche lebend im Dunkelfeld aus einem Herd der weißen Substanz des Gyrus postcentralis, konnte sie aber nur für wenige Minuten beobachten. Seitdem ist von verschiedensten Seiten der Versuch gemacht worden, durch Übertragung von menschlichem



Material im Tierversuch einen Erreger nachzuweisen. Die Schwierigkeiten solcher Versuche sind ungeheuer, da auch andere Spirochäten als Zufallsbefunde bei der Untersuchung von Tieren häufig gefunden werden. Viel wichtiger wäre der direkte Nachweis der Spirochäten im menschlichen Sektionsmaterial. Hier hat nun *Schuster* in Budapest in sofort nach dem Tode entnommenen Gehirnen Spirochäten massenhaft nachweisen können, und er glaubt mit Sicherheit in diesen Spirochäten den Erreger gefunden zu haben. Aber auch wenn zunächst die Frage nach der Zuverlässigkeit derartiger Befunde vorerst noch offen bleiben muß, so gibt es doch andererseits Wege, auf denen man versuchen kann, der Art der Infektion näher zu kommen. *Steiner* hat sich in Anlehnung an die Tatsachen aus der Tropenmedizin die Frage vorgelegt, ob die supponierte Spirochäte, auch wenn sie mit Sicherheit noch nicht identifiziert ist, etwa durch einen Überträger in den Menschen eingimpft werden könnte, und er kam durch derartige Analogieschlüsse auf die Vermutung, daß vielleicht eine Zecke hierfür in Frage kommen könnte. Er hat deshalb durch geschicktes Ausfragen seiner Patienten unter möglicher Ausschaltung jeder Suggestion festgestellt, daß ein großer Teil — im Verhältnis zu anderen Menschen — sich erinnerte, in früheren Jahren häufiger von Holzböcken gebissen worden zu sein. Über die Zecken als Krankheitsüberträger, die vor allem in der Veterinärmedizin eine große Rolle spielen, ist folgendes bekannt: In Afrika hatte schon *Robert Koch* festgestellt, daß das Rückfallfieber dort von einer Zecke *Ornithodoros Moubata* mit Sicherheit übertragen wird, und zwar auf den Menschen. Bekannt ist außerdem die Übertragung des Texasfiebers der Rinder durch amerikanische Zecken, welche Frage eine große Rolle spielte bei der Überführung der sogenannten Liebesgabenkühe nach Deutschland. Es gelang hier *Zeller* und *Helm*<sup>19)</sup> vom Reichsgesundheitsamte in hochinteressanten Versuchen festzustellen, daß das Texasfieber, das im Gegensatz zum Rückfallfieber nicht durch eine Spirochäte, sondern durch ein *Piroplasma* verursacht wird, und an dem trotz aller Bemühungen in Amerika zwei der Liebesgabenkühe erkrankt waren, auch durch in Deutschland lebende Zecken sich übertragen ließ. Zahlreiche andere Krankheiten, deren Aufzählung hier zu weit führen würde, werden in andern Ländern durch Zecken übertragen, so in Amerika das sog. spotted fever der Rockymountains, wobei als Krankheitserreger ein nach dem Entdecker *Ricketts* genanntes Protozoon, die *Rickettsia*, gefunden wurde, wie auch jetzt von *Rocha-Lima* eine *Rickettsia* als Erreger des Fleckfiebers mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit angenommen wird. Die Zecken sind vom biologischen Standpunkt aus hochinteressante Tiere und sind besonders in letzter Zeit von *Margarete Zülzer*<sup>20)</sup>, ebenfalls einer Mitarbeiterin des in letzter Zeit viel umkämpften Reichsgesundheitsamts, erforscht worden.

Von den hochinteressanten Ergebnissen dieser Forschungen sei hier nur erwähnt, daß diese Tiere, die ein Larven-, Nymphen- und Imagostadium durchlaufen, durch ihre ganze Lebensweise ganz besonders geeignet gehalten werden müssen, irgendwelche Erreger zu übertragen. Der in Deutschland am meisten verbreitete Holzbock — *Ixodes ricinus* — saugt in sämtlichen drei Stadien an einem Warmblüter. Er ist ein sog. dreiwirtiger Parasit und hat evtl. auf diese Weise Gelegenheit, in zahlreichstem Maße als Überträger unter den verschiedenen Warmblütern, darunter auch den Menschen, zu fungieren. Da er auf die Nahrungsaufnahme vom Warmblüter angewiesen ist, ist sein ganzes Leben eingestellt auf den Moment, wo er Gelegenheit zum Befallen eines Wirtes findet. Es kommt vor, daß ein Tier die fünffache Gewichtsmenge seines eigenen Körpers an Blut aufnimmt. Die Tiere warten auf die Gelegenheit zum Blutsaugen wie die Wüstenpflanze auf Regenfall, und nach dieser Nahrungsaufnahme spielt sich Begattung, Eireifung, Eiablage vollständig überstürzt ab, so daß der Körper gar nicht Zeit hat, das gesamte in sich aufgenommene artfremde Eiweiß zu verarbeiten. Nur ein Teil dieses Eiweißes wird, wie bei anderen Insekten, abgebaut und im Kot ausgeschieden. Der größte Teil der aufgenommenen Blutflüssigkeit wird von den Tieren durch die sog. Coxaldrüse wieder ausgeschieden, wo gleich nach dem Saugen ein klarer Tropfen austritt, der mehr wiegt als ein geschlechtsreifes ungefüttertes Tier. Die Coxaldrüsen sind also gewissermaßen Ventile, wie sie sonst nirgends in der Tierwelt angetroffen werden und die nur erklärbar sind als eine hervorragende Anpassung des Parasiten an seinen Wirt. Die Zecke steht gewissermaßen dauernd unter einer Imprägnation mit artfremdem Eiweiß, wenn sie einmal Gelegenheit gefunden hat, sich irgendwo vollzusaugen, und nur das Ei, das am längsten Zeit hat, zur Entwicklung, zeigt eine spezifische arteigene Eiweißreaktion. Hochinteressanterweise konnte nun *M. Zülzer* in dem ausgeschiedenen Tropfen von Coxaldrüsensekret bei Zecken, die an Rückfallfiebertieren gesaugt hatten, *Recurrentespirochäten* nachweisen. Es ist klar, daß ein solcher Tropfen auch noch infektiös sein muß, wenn das nächstbefallene Tier evtl. ein gesundes ist. Es genügt eben die Berührung mit dem ausgeschiedenen Tropfen, um die Infektion zu vermitteln. Man nimmt an, daß die Zecken nicht durch ihren Biß, sondern vielmehr dadurch die Krankheit übertragen, daß das Coxaldrüsensekret mechanisch in die Stichwunde gelegentlich eindringt. Wenn wir nun wissen, daß auch andere Krankheiten nicht unbedingt an einen bestimmten Überträger gebunden sind, z. B. übertragen auch Läuse das Rückfallfieber und z. B. wird nach *Kleines*<sup>21)</sup> neuesten Mitteilungen in bestimmten Gegenden Afrikas die Schlafkrankheit von der *Glossina morsitans*, die sonst die Tsetsekrankheit überträgt, weitergetragen, so können wir uns vorstellen, welche

Möglichkeiten auch bei uns für eine Übertragung der evtl. Sklerose-spirochäte gegeben sind. Auch die oben erwähnte Chagaskrankheit wird in verschiedensten Teilen Südamerikas durch verschiedene Arthropoden übertragen und, wie wir wissen, genügt hier nach *Mayers*<sup>22)</sup> Forschungen schon das Zerquetschen der Eier von *Triatoma megistus* zur Übertragung des Trypanosoms. Es gelang diesem Forscher<sup>12)</sup> z. B. nicht, eine Mäuseinfektion durch Stiche von trypanosomhaltigen Zecken hervorzurufen, dagegen genügte es, wenn die Maus aus Versehen Gelegenheit bekam, die infizierte Zecke anzubeißen und so ihren Leib zu öffnen. Ähnliche Verhältnisse können wir uns auch für unser Problem vorstellen und es ist selbstverständlich, daß die von den Zecken mit ihrem Coxaldrüsensekret ausgeschiedenen Spirochäten auch durch Berührung mit der Hand oder durch Verschmieren auf Holz, Baumrinde, Gräser und dergleichen übertragen werden könnten. Inwieweit solche im Freien lebende Protozoen für den Menschen oder das Tier beim Eindringen in den Körper pathogen werden können, diese Frage wird immer komplizierter seit den interessanten Versuchen von *Margarete Zülzer*<sup>23)</sup>, die z. B. aus dem Berliner Leitungswasser gezüchtete Spirochäten mühelos zur Infektion von Tieren verwenden konnte, so daß hier neue Beziehungen zu der Weilschen Krankheit auftauchen, und durch die Beobachtungen von *Neumann*<sup>24)</sup>, der bei gesunden und ganz isoliert gehaltenen Kaninchen *spontan* eine originäre Entstehung einer Infektion mit Spirochäten vom Pallidatypus nachweisen konnte. All diese Fragen, die auch neuerdings die Bakteriologie eingehend beschäftigen [*Neufeld*<sup>25)</sup>], bedürfen noch jahrelanger Forschungen, die nur durch das Zusammenwirken der verschiedensten Forschungsgebiete geklärt werden können.

Um festzustellen, ob ein innigerer Umgang mit der Natur das Auftreten einer m. S. begünstigt, hat *Steiner* durch seinen Schüler *Dreifuß jun.*<sup>26)</sup> eine große Statistik von 1151 Fällen von m. S. aufstellen lassen. *Dreifuß* hat genau nach den Methoden des Statistischen Amtes versucht, Prozentzahlen für die beteiligten Berufe auszuarbeiten. Hierbei ergab sich deutlich ein Hervortreten der landwirtschaftlichen Berufe aus den absoluten Zahlen, ja sogar bei der Differenzierung in Handwerkerklassen ergab sich ein Plus bei den holzbearbeitenden Berufen, was sich auch für das weibliche Geschlecht bestätigte. *Dreifuß* glaubt daher, daß auch diese Häufigkeit der Krankheit bei Leuten, die viel im Freien arbeiten oder Rohmaterial aus der Natur verarbeiten, für den Infektionsmodus durch Zecken spricht. Daß häufig die Betroffenen keinerlei Angaben machen können über einen Zeckenbiß, ist hier ohne Bedeutung, da der Zeckenbiß ebenso wie der Stich des oben erwähnten Überträgers der Chagaskrankheit schmerzlos ist und ja auch andererseits, wie wir oben erwähnt haben, zur Infektion die

Berührung mit dem Zeckensekret genügt. In der Schweiz, wo die m. S. häufig ist, hat das Eidgenössische Gesundheitsamt eine große Umfrage über diese Fragen veranstaltet, das Material darüber ist jedoch noch nicht völlig verarbeitet. Ich selbst habe versucht, aus den Krankengeschichten der hiesigen Nervenlinik und der Medizinischen Klinik das Vorleben der Kranken kennenzulernen. Die Krankengeschichten der Nervenlinik waren hierzu geeigneter, da bekanntlich in ihnen Fragebogen enthalten sind, die von dem Kranken selbst auszufüllen sind und sich mit dem Vorleben, der Jugendzeit usw. beschäftigen. Auch wenn man in Betracht zieht, daß wir hier in einer agrarischen Provinz leben, erscheint es doch auffällig, in wie geringem Prozentsatz Städter im wahren Sinne des Wortes an m. S. erkrankt sind. Dies ist nichts Neues, die Krankheit hat in gewissem Sinne ja immer als Erkrankung der ländlichen Bevölkerung gegolten. Im einzelnen ergab sich aus meiner Statistik, in der möglicherweise auch dieser oder jener Fall mit nicht ganz sicherer Diagnose mitgezählt worden ist, was in der Schwierigkeit der Diagnosenstellung in manchen Anfangsfällen begründet sein würde, folgendes: Von 188 Fällen stammten aus ländlichen Verhältnissen 151. Nicht feststellbar war das Milieu bei 27; nur 10 lehnten a priori jede Berührung mit Zecken ab. Einmal war in der Anamnese Gelbfieber (Spirochätose!) angegeben; einmal akuter Beginn im Anschluß an Malaria.

Ich glaube, alles in allem kann man aus den vorgetragenen histologischen Befunden, den bisherigen experimentellen Versuchen sowie den Versuchen einer Statistik mit Sicherheit davon sprechen, daß die Krankheit durch ein in der Umwelt verbreitetes Virus, dem der Städter weniger ausgesetzt ist als die ländliche Bevölkerung, verursacht wird, sichere Grenzen sind hier heutzutage bei der Fluktuation der Bevölkerung natürlicherweise nicht mehr zu ziehen und wir müssen uns mit einem Indizienbeweis begnügen.

Fragen wir uns nun, welche allgemeinen Lehren wir aus diesen Ergebnissen ziehen können, so ist in erster Linie wiederum für uns lehrreich, wie eine dunkle endogene Veranlagung in der Ätiologie eines Leidens abgelöst worden ist durch eine ganz spezielle äußere Ursache, ein Kleinlebewesen. Diesen Weg zur Infektion als Ursache werden wir wohl noch für viele Krankheiten gehen müssen, ohne damit irgendwie die Reaktion des befallenen Körpers, der auf seiner Konstitution beruhen mag, in den Hintergrund stellen zu wollen [vgl. hierzu die interessante Mitteilung v. *Rennesses*<sup>27)</sup> über Stomoxys als Überträger der Poliomyelitis auf bestimmte Menschentypen, was bereits 1911 in Boston beobachtet wurde].

Zweitens sehen wir daraus, wie notwendig ein Zusammenarbeiten

sämtlicher wissenschaftlicher Disziplinen ist und sei es auch nur durch eine Art Verbindungs-offiziere, denen nicht ein klinischer Arbeitsplatz beschieden ist, andernfalls fallen wir wieder in die Zeiten zurück, von denen *Wilhelm Wundt*<sup>28)</sup> sagt: „Diese Zeiten der sog. Blüte der Wissenschaft, die im wesentlichen darin bestand, daß keine Wissenschaft von der andern etwas wußte, sie sind vorüber, und wie wir vielleicht hoffen dürfen, für immer vorbei.“ Für unser Thema konnte ich feststellen, daß der Verfasser der allerneuesten Monographie über die Ixodina *Paul Schulze*<sup>29)</sup> nichts von dem Problem der Übertragung der Spirochäten bei m. S. wußte. Weiterhin sehen wir wieder, daß die Kliniken in ihren Fällen meist nur Endstadien jahrelangen Krankseins vor sich haben, und mehr historische Betrachtung von Krankheiten sowie die Einführung des Begriffes Relativität in die Inkubationszeit erscheint dringend erforderlich. Daß wir der Umwelt des Menschen auch bezüglich der Tierwelt mehr Bedeutung zumessen müssen, erscheint mir ebenfalls unbedingt erforderlich. Die soziale Pathologie erforscht m. E. nicht genügend diese Verhältnisse rein biologischer Natur, in denen noch immer ein großer Teil unserer Bevölkerung, vor allem auf dem Lande, und in den breiteren Volksschichten der Stadt dahinlebt. Wenn wir hören, daß der Hallenser Schularzt *Japha*<sup>30)</sup> in einer wahllosen Zusammenstellung von Unterwäsche bei Schulkindern folgende Arthropoden vorfand: *Dermanyssus gallinae*, der oft an Hausgeflügel (man denke an die Geflügelspirochätose!) und Stubenvögeln schmarotzt, außerdem *Argas reflexus*, *Ixodes ricinus*, *Leptus autumnalis*, *Pediculoides ventricosus*, so können wir uns ein Bild davon machen, mit welchen zum Teil noch ganz unerforschten Vertretern der niederen Tierwelt zusammen ein großer Teil unserer Mitmenschen, besonders unserer Kinderwelt, auch heute noch zusammenlebt. Diese Verhältnisse bedürfen dringend eingehenderen Studiums.

Zum Schluß liegt es mir am Herzen, ganz besonders auf das Studium der Tropenkrankheiten hinzuweisen. Es liegt an den gröberen und mehr in die Augen springenden Verhältnissen in den Tropen, wenn zahlreiche komplizierte biologische Vorgänge zunächst dort von der Wissenschaft festgestellt worden sind. Aber bereits *Nocht* und *Martin Mayer*<sup>31)</sup> haben in ihrer Arbeit über die Malaria 1918 betont, daß zahlreiche Neuentdeckungen während des Krieges bei uns, sog. Kriegskrankheiten, nur zu erklären sind durch Nichtstudium längst bekannter Krankheiten in anderen Ländern. Wir sehen aus der Behandlung unseres Problems, daß auch bei uns hierzulande zahlreiche ähnliche Fragen zu lösen sind. So bedauerlich es ist, daß der früher in so großem Maße von Deutschen getragene Anteil an der Tropenmedizin zurzeit ganz ausgeschaltet ist, so glaube ich doch, daß auch bei uns in Deutschland zahlreiche ähnliche Probleme der Lösung harren, die für unser

Volk ebenso wichtig sind und unserer Wissenschaft mindestens ebenso viel Interessen bieten, wie die für uns leider jetzt so fernen Tropen. Nützen wir die hoffentlich nur kurze Spanne Zeit, wo wir nicht in die Ferne schweifen können, zu um so intensiverer Arbeit in der Heimat, wo an Hand der Erfahrungen der Tropenmedizin in erreichbarer Nähe für uns auch noch so mancher Schatz zu heben sein wird. Dann werden wir die Bestrebungen, uns zu isolieren und aus der großen Welt auszuschließen, schließlich leichter ertragen, indem wir sie identifizieren mit jener Kraft, die das Böse will und doch das Gute schafft.

### Literatur.

- <sup>1)</sup> *Mauthner, F.*: Erinnerungen. München 1918. — <sup>2)</sup> *Mönkemöller*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **65**. 1921. — <sup>3)</sup> *Kramer*: v. Schjernings Handbuch d. ärztl. Erfahrungen im Weltkrieg. Bd. 4. 1922. — <sup>4)</sup> *Siemerling-Raecke*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1911 und 1914. — <sup>5)</sup> *Jacob*: Jahreskurse für ärztl. Fortbildung 1919, Maiheft. — <sup>6)</sup> *Dürk*: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917, H. 7 und Münch. med. Wochenschr. 1921, H. 2. — <sup>7)</sup> *Büchert*: Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 7, H. 1. — <sup>8)</sup> *Schilling, V.*: Kraus-Brugsch, Spec. Pathol. und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 2, 2. Hälfte. — <sup>9)</sup> *Crowell*: Americ. journ. of trop. med. **3**, Nr. 5. 1923. — <sup>10)</sup> *Lewy, F. H.*: Kraus-Brugsch. Bd. 10, 2. Teil. — <sup>11)</sup> *Lewy, F. H.* und *Tiefenbach*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1921. — <sup>12)</sup> *Mayer* und *Rocha-Lima*: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **18**, Beiheft 5. 1914. — <sup>13)</sup> *Schuster*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1921 und Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1923. — <sup>14)</sup> *Eskuchen*: Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51. — <sup>15)</sup> *Kuhn* und *Steiner*: Neurol. Zentralbl. 1917 und 1918. *Steiner*: Ergebn. d. inn. Med. 1922. — <sup>16)</sup> *Simons*: Neurol. Zentralbl. 1918. — <sup>17)</sup> *Siemerling*: Neurol. Zentralbl. 1918. — <sup>18)</sup> *Büscher*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1920. — <sup>19)</sup> *Zeller* und *Helm*: Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte **54**, H. 1. 1923. — <sup>20)</sup> *Zuelzer*: Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte 1922. — <sup>21)</sup> *Kleine*: Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 16. — <sup>22)</sup> *Mayer*: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1922, H. 10 und Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 40.. — <sup>23)</sup> *Zuelzer*: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, **30**. — <sup>24)</sup> *Naumann*: Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **90**. 1923. — <sup>25)</sup> *Neufeld*: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — <sup>26)</sup> *Dreyfuß*: Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **73**. 1921. — <sup>27)</sup> *v. Renesse*: Dtsch. med. Wochenschr. 1924. — <sup>28)</sup> *Wundt*: Erlebtes und Erkanntes. S. 394. 1920. — <sup>29)</sup> *Schulze*: Biologie der Tiere Deutschlands. Lieferung 2. Berlin: Borntraeger 1923. — <sup>30)</sup> *Japha*: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 49. — <sup>31)</sup> *Nocht* und *Mayer*: Die Malaria. Berlin: Julius Springer 1918. — Neue Spirochätenfunde: *Jensen* und *Schröder* (Kopenhagen): Kongreßzentralbl. f. d. ges. inn. Med. **29**. *Pettit* (Paris): Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1922, Nr. 15.