

(Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie [Kaiser-Wilhelm-Institut]
in München.)

Die Bedeutung des lokalen Faktors für die Beschaffenheit der Entmarkungsherde bei multipler Sklerose und Paralyse.

Von

W. Spielmeyer,

Assistent in Freiburg i. B. von 1902 bis 1912.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. März 1925.)

In meinem Beitrag für diese Festschrift knüpfte ich an eine Untersuchung an, die ich in den letzten Jahren meiner Assistentenzeit bei *Hoche* gemacht habe. Sie gemahnt mich — zusammen mit mancher anderen meiner anatomischen Arbeiten — recht eindringlich daran, wie gut ich es in den zehn Jahren meiner Assistentenzeit an der Freiburger Klinik hatte, daß mir neben der ärztlichen Tätigkeit Freiheit und Selbständigkeit für histopathologische Studien blieb.

Die Arbeit, die ich hier meine, behandelt die anatomischen Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose (Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1, 1910). Ein Teil dieser Studie betrifft die morphologischen Besonderheiten der Entmarkungsherde in der Großhirnrinde. Die in verschiedenen Beziehungen einander ähnlichen Herde bei multipler Sklerose und bei Paralyse stimmen auch darin überein, daß sie in der *Rinde* keine glöse Sklerose aufweisen. Die „sclerose en plaques“ hat ja ihren Namen von der faserigen Gliawucherung, die sich an die Stelle des herdförmigen Markscheidenausfallen setzt. Untersucht man aber, wie ich damals darlegte, einen reinen Rindenherd, so ist von einer solchen Sklerose nichts zu sehen. Besonders sinnfällig erschien mir das differente Verhalten zwischen Rinde und Mark an solchen Plaques, die sich über Rinde und Mark zugleich ausdehnen: der Markanteil des Herdes ist im Gliafaserpräparat dicht sklerosiert, sein Rindenanteil ist frei davon und hebt sich deshalb auch von der umgebenden Rindensubstanz im allgemeinen nicht ab. Abbildungen dafür habe ich in meiner „Histopathologie des Nervensystems“ S. 339 und 340 gegeben.

Bei der Paralyse sind die Entmarkungsherde ganz überwiegend in der Rinde selbst gelegen. Greifen sie aber einmal ins Mark hinüber, so ist auch hier der Markbezirk des Herdes sklerosiert, der Rindenanteil

nicht (siehe Tafel XII und XIII der zit. Arbeit). Ich habe das an dem Freiburger Material in einigen Fällen nachweisen können. Im Einklang damit stand auch unsere Feststellung in dem äußerst seltenen Falle einer solchen Herdbildung im Rückenmark bei Paralyse; der umschriebenen Entmarkung entsprach hier eine dichte Gliose.

Daß diese Dinge bis dahin keine rechte Beachtung gefunden hatten, lag nicht zuletzt wohl an Mängeln der Technik. Bei Anwendung der Weigertschen Markscheidenfärbung mit vorausgegangener Chromierung der Stücke waren diese ja für eine Gliafärbung verloren, und die Vorbereitung für die Gliafaserdarstellung machte eine spätere Markscheidenfärbung unmöglich. Ich habe deshalb seinerzeit ausprobiert, an den nach dem *Gefrierverfahren* gewonnenen Schnitten die verschiedenen Gewebsbestandteile zu elektiver Darstellung zu bringen. Es gelang mir, für diesen Zweck eine zuverlässige Färbung der *Markscheiden an Gefrierschnitten* vom zentralen Nervensystem durch kleine Wandlungen der von Heidenhain für die Kernfärbung vorgeschriebenen Technik zu erzielen und auch die Glifasern an Gefrierschnitten im wesentlichen nach der Methode von Weigert darzustellen. (Heute verwenden wir, falls Weigerts Gliafärbung an den Gefrierschnitten versagen sollte, auch die von meinem Mitarbeiter Dr. Holzer gefundene Methode.) So können wir uns an unmittelbar aufeinanderfolgenden Schnitten — gleichsam an ein und demselben Präparate — die verschiedensten Gewebelemente sichtbar machen: Markscheiden, Glifasern, Achsenzylinder, Fett, Zellkerne, Bindegewebe usw.

Das *verschiedene örtliche Verhalten* im *Aufbau der Entmarkungsherde*, wie ich es übereinstimmend bei der Paralyse und bei der multiplen Sklerose fand, glaubte ich *aus der Verschiedenartigkeit der normalen Anlage der Gliafaserung* erklären zu dürfen. Karl Weigert hatte in seinem Werke über die normale menschlische Neuroglia die Verteilung der Glifasern in der Hirnrinde des Menschen mit aller Klarheit dargestellt: der *Hauptteil der Rinde* ist *frei* davon und — von der Randzone abgesehen — treten Glifasern erst wieder am Übergang der Rinde zum Marke auf. Damit erklärte und begründete ich das *abweichende Verhalten* der *Rindenherde* gegenüber den *gewöhnlichen sklerotischen Plaques*.

War diese Erklärung richtig, spielt also der *lokale Faktor der Gliaanlage* für die Gestaltung des Herdes eine ausschlaggebende Rolle, so muß es gleichzeitig auch an anderen Stellen des Zentralnervensystems sein, wo die Gliafaseranlage sich ebenso verhält. Ich bin seit meiner Freiburger Zeit diesem Problem von der Bedeutung des lokalen Faktors immer wieder nachgegangen. Ich darf vielleicht erwähnen, daß ich u. a. auch die Entstehung jenes Zustandes der Hirnrinde, den ich „*Status spongiosus*“ nenne, und das (lange) Verharren des Gewebes in diesem Zustande ebenfalls aus dem besonderen Verhalten der normalen Faser-

glia erklärt habe, und daß meines Erachtens auch die Veränderung im Putamen bei der *Wilsonschen Krankheit* als ein solcher „*Status spongiosus*“ aufzufassen ist.

In meiner „allgemeinen Histopathologie des Nervensystems“ habe ich die Bedeutung des lokalen Faktors für die pathologische Morphologie an verschiedenen Beispielen demonstriert. Hier möchte ich in enger Anlehnung an den betreffenden Teil meiner eingangs erwähnten Freiburger Studie nur die Frage behandeln, ob tatsächlich das *lokale Verhalten der Faserglia* die verschiedene *Gestaltung* der *Entmarkungsherde* maßgebend beeinflußt. Denn dann müßte eben — um es zu wiederholen — das Aussehen der Herde im Gliapräparat auch an anderen Stellen des zentralen Nervensystems entsprechend sein, wenn ihre Gliaanlage der Rinde gleich oder ähnlich ist.

Ein solches Gebiet des Zentralnervensystems ist das *Striatum*, insbesondere das *Putamen*. Weigert betont nachdrücklich die Übereinstimmung dieser grauen Masse mit der Rinde hinsichtlich der Gliafaseranlage. Weigert unterscheidet freilich — begreiflicherweise — noch nicht zwischen Striatum und Pallidum, sondern er spricht vom Nucleus caudatus und Linsenkern. Wir müssen auch nach dem Verhalten der Glia das Striatum vom Pallidum trennen. Ich habe früher schon betont, daß das Pallidum mit faseriger Glia ausgestattet ist, das Putamen und Caudatum so gut wie nicht. Im Caudatum nimmt allerdings die starke subependymäre Gliafaserschicht mit dem bekannten die großen Gefäße umschließenden Felde einen nicht unbeträchtlichen Teil der Gesamtmasse ein, und von diesem mächtigen Glialager aus reicht unter Umständen eine pathologische Gliawucherung eine ganze Strecke weit in den sonst fast faserfreien Kern. Im Putamen liegen, wie ich meine, die Verhältnisse noch einfacher; es ist in seiner ganzen Ausdehnung so gut wie gliafaserfrei und nur die kräftigen Faserbündel darin führen wie weiße Faserzüge sonst spärliche zarte Gliafibrillen. Von den an das Putamen anschließenden Massen führt die äußere Kapsel eine Gliafaserung von der Art des weißen Marklagers. Siedelt sich hier bei multipler Sklerose ein Herd an, dessen einer Teil die äußere Kapsel, dessen anderer das Putamen durchsetzt, so sieht das im Markscheidenpräparat etwa so aus, wie in Abb. 1: der Herd hat das Mark der Kapsel und des außen angrenzenden Gebietes ausgelöscht und er greift breit in das Putamen hinein, das auch makroskopisch am frischen Präparat verfärbt erschien, und in welchem bei der Markscheidenfärbung die Tönung ebenfalls verändert ist; vor allem ist von den scharfen Strichen der durchziehenden Bündel nichts zu sehen; wo sie wieder auftreten (rechts im Bilde), markieren sie besonders deutlich die mediale Grenze des Herdes. Im Gliapräparat dagegen tritt der Herd nur *außerhalb* des Putamens durch eine dichte Gliafaserwucherung hervor (Abb. 2); sein

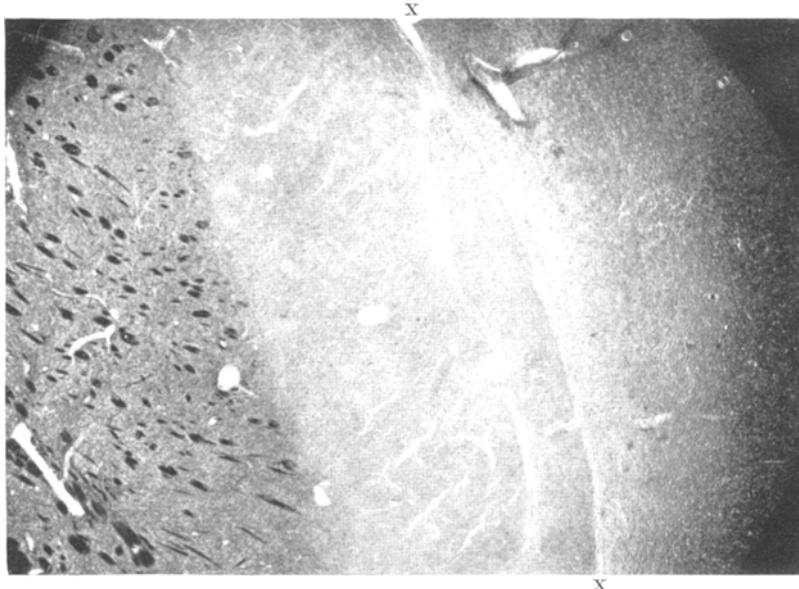


Abb. 1. Entmarkungsherd, der von der äußeren Kapsel aus weit in das Putamen hineingreift. Die Grenze zum Putamen bei x-x deutlich sichtbar. Die den Putamenanteil des Herdes durchziehenden Faserbündel ausgelöscht; ihr Wiederauftreten bezeichnet gut das mediale Ende des Herdes. — Multiple Sklerose. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt.

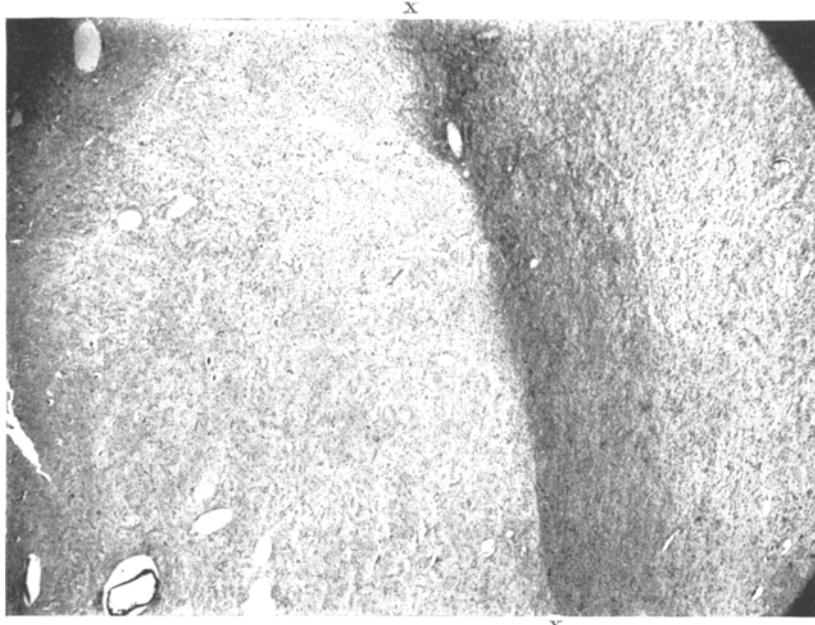


Abb. 2. Aus der gleichen Gegend ein Gliafaserpräparat: an der Grenze zum Putamen hört die dichte Gliafaserung auf. Der Putamenanteil des Herdes ist frei davon. *Holzers* Gliafaserfärbung.

Putamenanteil ist im Gliafaserbilde nicht zu erkennen, also genau wie bei den Rindenmarkherden der Großhirnhemisphäre, von denen wir ausgingen. — Daß wir an Stelle der strichförmigen Markfaserbündel, welche dem Putamen das charakteristische Aussehen geben, (bei stärkerer Vergrößerung) feine, zartwellige Gliazüge im Bereiche dieses Herdes sehen, stimmt zu der erwähnten normalen Anlage und damit auch zu unserer Erklärung.

vorn



hinten

Abb. 3. Die Hälfte eines Rückenmarksquerschnittes von einem Falle von multipler Sklerose; in den großen Entmarkungsherd ist auch die Substantia gelatinosa Rolando einbezogen. — Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. (Infolge Abblendung beim Kopieren erscheint das Areal des Herdes entfärbt und strukturlos.)

Genau die gleiche Verschiedenheit finden wir bei Herden, die zugleich im Putamen und Pallidum sitzen, da eben das Pallidum von vornherein ziemlich reichlich mit Gliafasern ausgestattet ist.

Ähnlich wie der Hauptteil der Rinde und der äußere Linsenkernabschnitt, das Putamen, ist auch die *Substantia gelatinosa Rolando* des Hinterhorns außerordentlich gliafaserarm. Auch das hat Weigert gezeigt. Durch ihre Gliafaserarmut unterscheidet sich diese gelatinöse Substanz von der anderen, nämlich von der *Substantia gelatinosa centralis*. Im Bereiche der *Rolandoschen* Substanz treffen wir bekanntlich öfters Herde, die gleichzeitig die anschließenden Faserstränge und die

nach vorne gelegene graue Substanz einnehmen. Ich bringe dafür in Abb. 3 ein Bild von einer Rückenmarkshälfte. Auch hier wenden wir zur vergleichenden histopathologischen Analyse die verschiedenen Färbungen an unmittelbar aufeinanderfolgenden Gefrierschnitten an, so daß wir die Bilder miteinander vergleichen können. Die Abb. 4 stellt einen Ausschnitt aus dem zugehörigen Gliapräparat dar bei etwas stärkerer Vergrößerung. (Bei schwacher Vergrößerung würde die Gliafaserwucherung im Photogramm nicht so deutlich hervortreten.) Auch

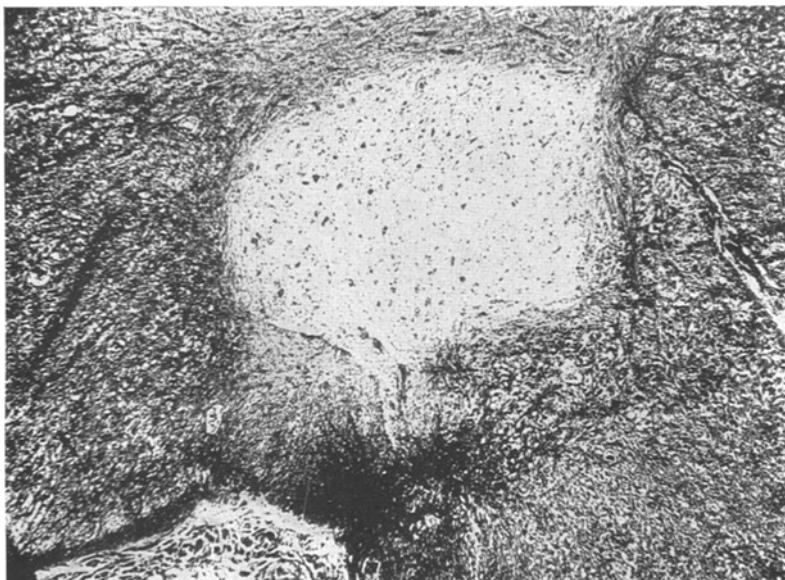


Abb. 4. Gliafaserpräparat aus der gleichen Gegend bei stärkerer Vergrößerung, so daß im wesentlichen nur die Substantia gelatinosa Rolando und ihre Umgebung wiedergegeben ist; sehr dichte Gliafaserwucherung an Stelle des Herdes in der weißen Substanz und in den basalen Teilen des Hinterhorns; die Substantia gelatinosa Rolandi tritt hell und ungefärbt daraus hervor. Weigerts Gliafärbung.

hier bleibt das „von Haus aus“ ungemein gliafaserarme Gebiet inmitten des kompakten dichten Herdes hell und fast ungefärbt. Es hebt sich die Substantia gelatinosa Rolando nicht nur von dem beiderseits im Markweiß gelegenen Herdgebiet ab, sondern auch von der viel weniger verfilzten, aber doch deutlich sklerosierten grauen Masse des Hinterhorns, das in die Plaque mit einbezogen ist.

Ich meine, daß diese Befunde die ursprünglich von mir bei den Rindenherden gemachte Annahme bestätigen: der *lokale Faktor*, der hier die von den gewöhnlichen Entmarkungsherden abweichende, besondere Gestaltung des Herdes bestimmt, ist die *spezielle Gliafaseranlage an Ort und Stelle*.

Wenn ich sagte, daß sich das Herdareal in der Rinde und im Putamen bei Anwendung der Gliafärbung im allgemeinen von der Umgebung nicht abhebt, so sollte damit selbstverständlich nicht gemeint sein, daß nicht auch hier eine Gliafaservermehrung statthaben kann. Sie ist nur meist nicht recht nachweisbar oder sehr gering; und selbst wo sie einmal lebhafter ist, bleibt doch ein *außerordentlich* starker Kontrast zwischen den hier gelegenen Herden und den sonst über das Nervensystem zerstreuten Plaques bestehen. Tatsächlich sind ja die in den genannten grauen Massen gelegenen Gliazellen fähig, Fasern zu bilden. Ich brauche nur an die Bilder von der Paralyse zu erinnern, die ja jeder kennt. Aber auch bei hochgradigen entzündlichen und rein degenerativen Schrumpfungen (von den grob zirkulatorisch bedingten Einschmelzungen, bei denen ganz andere Bedingungen geschaffen werden, sehen wir ab) bleibt immer dieser Kontrast bestehen; er zeigt sich z. B. an der Rinde daran, daß nur die obere, normalerweise gliafasernführende Zone und dann wieder die Rindengrenze zum Mark eine starke Faservermehrung zeigt, so etwa, wie ich das in Abb. 226 meiner „Histopathologie“ illustriert habe.

So nimmt es uns nicht wunder und steht meiner Erklärung nicht entgegen, wenn wir ab und zu auch an den genannten drei Stellen, die gewöhnlich so gut wie nichts von einer Gliawucherung im Bereiche der Entmarkungsherde zeigen, mehr oder weniger reichlich Gliafaserbildner sehen; zumal wo die Herde im übrigen — in ihrem Markanteil — stark verfilzt und geschrumpft sind, ist das der Fall. Aber auch dann zeichnen sich jene drei grauen Massen immer dadurch aus, daß sie im Verhältnis zu der ungeheueren Gliawucherung sonst wenig Fasern führen. Ich bringe dafür als Beispiel noch Abb. 5. Hier ist der die weiße und graue Substanz betreffende Herd von einer ungeheuer dichten kaum noch entwirrbaren Gliamasse durchsetzt; es hebt sich daraus aber die Substantia gelatinosa Rolando deutlich hell in ihrer charakteristischen Konfiguration heraus. Obschon sie gewucherte Faserbildner führt, steht die Menge der Gliafibrillenbildung doch in gar keinem Vergleich zu dem übrigen Teil des Herdes.

Gegen meine Erklärung für dieses lokal eigenartige, vom gewöhnlichen Bau abweichende Verhalten der Entmarkungsherde kann man füglich nicht einwenden, der geringe *Markfasergehalt* bedinge den Unterschied, die Glia habe in diesen Zonen eben sehr viel weniger Ersatz für untergegangenes Mark zu leisten, als etwa in den weißen Strängen. Gewiß ist zum Beispiel auch im Vorderhorn und in den meisten anderen grauen Kernen die Dichtigkeit der Gliawucherung geringer als in dem Teil des gleichen Herdes, der die Marksubstanz durchsetzt; mit dem *Markfasergehalt* resp. *Markausfall* dürfte das sehr wohl etwas zu tun haben (obschon man natürlich bei der multiplen Sklerose nicht einfach an eine glöse „Ersatzwucherung“ denken darf, denn es handelt sich

dabei, wie ich glaube, vor allem um den proliferativen Faktor einer produktiven Entzündung). Aber es läßt sich leicht zeigen, daß dem *Markgehalt* diese maßgebende Bedeutung für die uns hier interessierenden Gegenden *nicht* zukommt. Schon die Befunde in der Rinde sprechen in diesem Sinne: auch wo reichliche Markfasergeflechte — besonders in dem von *Nissl* so benannten „*Markweiß* der Rinde“ — vorhanden sind, und wo also beim Entmarkungsprozeß reichliche Mengen von Myelin zugrunde gehen, gibt das an sich keinen Anreiz zu einer sinnfäl-

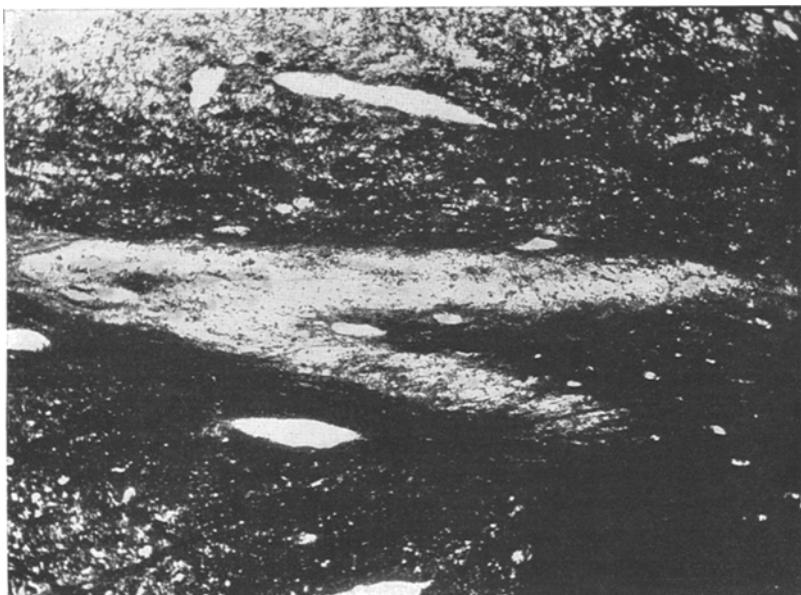


Abb. 5. Aus einem alten verfilzten und geschrumpften Entmarkungsherde, der das ganze Hinterhorn und die umgebende weiße Substanz einnimmt. In diesem Gliapräparat erscheint die gewucherte Gliafaserung oft geradezu kompakt; aber auch hier hebt sich die (für das Halsmark charakteristische) Figur der Substantia gelatinosa hell ab, wenn sie auch bei stärkerer Vergrößerung reichlich gliöse Fasern zeigt. Gliafaserfarbung am Gefrierschnitt nach *Holzer*.

lichen Gliafaserwucherung. Recht überzeugend lehren dies Herde aus der vorderen Zentralwindung und aus der Area striata, die ja besonders starke und dichte Markfasergeflechte führen. — Man kann den Beweis auch von der anderen Seite aus führen, nämlich am Kleinhirn. Dies ist ja der einzige Ort des Zentralorgans, an dem sich markhaltige Fasern nicht in größeren Mengen in der Nähe der Oberfläche befinden (*Weigert*); seine Rinde ist aber bekanntlich in der Molekularzone ausgezeichnet durch radiär gestellte Gliafasern, die ihre Mutterzellen etwa in der Höhe der Purkinjeschicht haben; es sind das die sog. *Bergmannschen Stütz-*

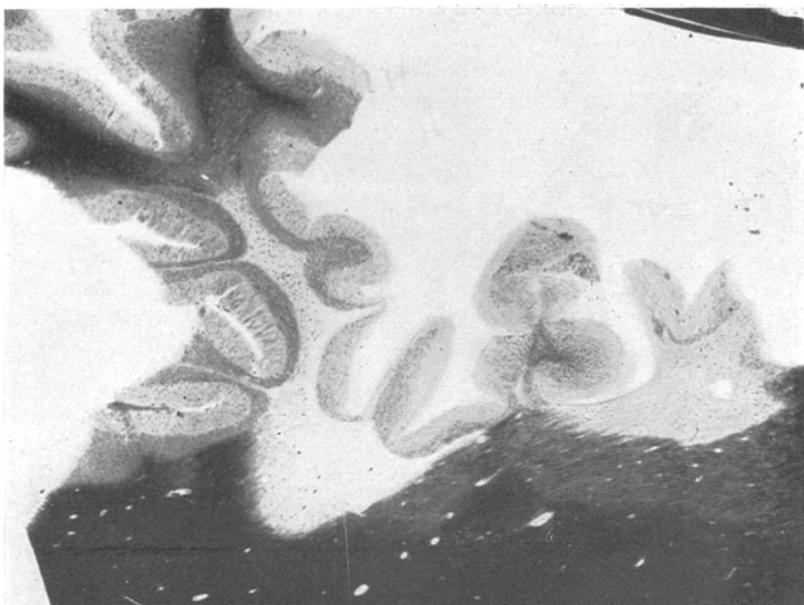


Abb. 6. Übersichtsbild über 2 Kleinhirnherde bei multipler Sklerose; sie breiten sich vom Markweiß in die Rinde hinein aus. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt.



Abb. 7. Der linke Herd der Abb. 6 bei stärkerer Vergrößerung.

fasern, die man eigentlich nach *Deiters* benennen müßte, da er sie zuerst gekannt und beschrieben hat. Im Kleinhirn sind nun solche Herde gar nicht so selten, die vom Mark aus in die Rinde der Läppchen greifen. Abb. 6 gibt ein Übersichtsbild davon und Abb. 7 bringt daraus einen Ausschnitt bei stärkerer Vergrößerung: der Herd reicht, wie man wieder

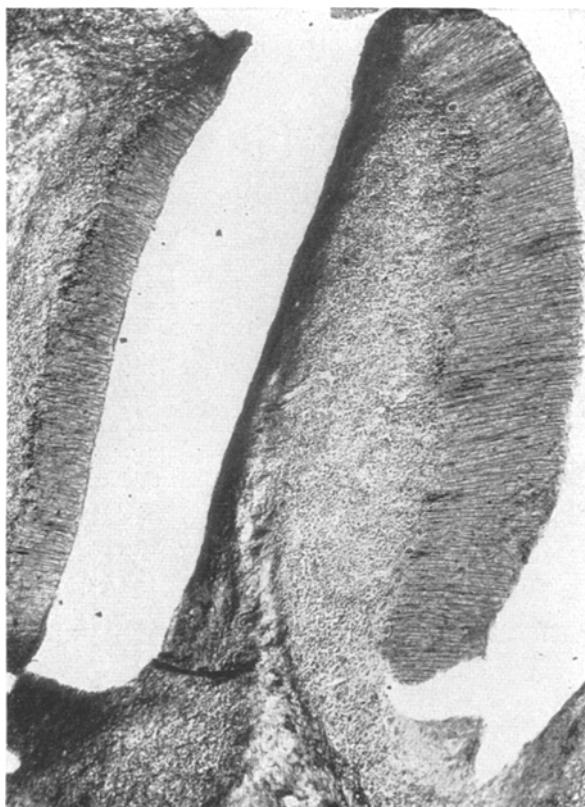


Abb. 8. Die in Abb. 7 wiedergegebene entmarkte, kammartige Windung und die Rinde des ihr gegenüberliegenden Läppchens bei etwas stärkerer Vergrößerung im Gliapräparat. Die sog. *Bergmannschen* Stützfasern sind dicht gewuchert und bilden eine zarte, ziemlich enge Strichelung der Molekularzone. — Gliafaserfärbung am Gefrierschnitt nach Holzer.

sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch schon an der Tönung sieht, in die Läppchen hinein. Hier wie auch in anderen Fällen, die wir zu diesem Zwecke untersuchten, war immer der Befund am Gliapräparat der gleiche, nämlich so, wie er (Abb. 8) bei etwas stärkerer Vergrößerung an der kleinen kammartigen Windung und dem ihr gegenüberliegenden Läppchen zum Ausdruck kommt: die Molekularzone

enthält dicht gewucherte sog. *Bergmannsche Stützfasern*, so daß die Oberfläche fein gestrichelt erscheint.

Ich bin damit am Ende dieser Beweisführung.

Für die Wahl des Themas war mir außer dem eingangs erwähnten Grunde auch *der Umstand* maßgebend, daß es sich auf *kurzem Raum* abhandeln läßt. Wenn dieser Band *dem* eine Ehrung sein soll, der uns, seine Schüler, lehrte, mit einem Stoff in möglichster Kürze fertig zu werden, und der in der Festschrift für *Johannes von Kries* das Wesen und das Leiden der „*Langeweile*“ geschildert hat, so möchte ich gewiß nicht gerne, daß ihm vielleicht „schon ein Blick auf die Dicke des Manuskriptes zweifelnde Sorge erweckt“. Und ich würde mich freuen, wenn in meinem Beitrag auch „das Verhältnis zwischen Zeitspanne und Inhalt“, in welchem *Hoche* das wichtigste Moment für den Zustand der Langeweile sieht, kein ihn „mit Unlust berührendes Maß von Verschiebung“ erlitten hat.
