

Untersuchungen über die multiple Sklerose. (Über Spirochätenbefunde bei multipler Sklerose)

II. Mitteilung.

Von

Dr. Julius Schuster.

Emer. I. Assistent der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik in Budapest.

(Mit 12 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 1. Dezember 1928.)

Nach Erscheinen der experimentellen Arbeiten *W. E. Bullocks*¹ habe ich einen Teil meiner Arbeiten über multiple Sklerose, welche hauptsächlich die parasitologische Durchforschung der Organe von Sclerosis multiplex Kranken als Ziel setzte, in mehreren Mitteilungen niedergelegt². In der letzten Arbeit sind 2 Krankengeschichten mitgeteilt³; die Kranken boten *im Leben die klassischen Symptome der multiplen Sklerose*, bei der Obduktion fanden sich im Marklager runde und miteinander konfluierende Markflecken, besonders um die Wand der Seitenventrikel herum, im Marklager fanden sich in ziemlich großer Zahl Spirochäten, diese sind völlig denen der *Spirochaete pallida* gleich.

Im weiteren wurden bei Fall Z. N. ⁴, dann bei der Therese F. ⁵ und bei dem Fall H. Ö. ⁶ *Spirochäten und spirochätoide Gebilde im Marklager und am Rande von Mark und Rinde in kleinen, eben nur mit dem Auge sichtbaren Flecken, beobachtet.*

Seit dieser Zeit 1917 wurden immer neue Gewebestücke dieser 3 Fälle für Spirochätennachweis und verschiedenen Methoden zur Imprägnation der spirochätoiden Gebilde und der in obengenannten Fällen gefundenen Spirochäten, unterworfen. Insgesamt wurden einige Hundert fast 1000 Gewebestückchen imprägniert und viele hundert Gewebeblöcke an Gefrierschnitten schon in den Jahren 1912—1923, auch mit der von *Liesegang* empfohlenen Schutzkolloide, bei der Versilberung der Schnitte

¹ *W. E. Bullock, Kuhn und Steiner*: Über die Ätiologie der multiplen Sklerose.

² Spirochätenbefund bei multipler Sklerose. *Orv. Hetil. (ung.)*, **65**, Nr 37 (1921). — Beitrag zur Kenntnis der multiplen Sklerose. *Z. Neur. Orig.* **65**, H. 1/2. (1921) — Ein Fall von multipler Sklerose mit positivem Spirochätenbefund. *Z. Neur. Orig.* **73**, H. 4/5 (1921). — Sclerosis multiplex und diffuse Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk. Verh.-H.* **77**, H. 1/6. Verlag F. C. W. Vogel. — Untersuchungen zur Frage der multiplen Sklerose. *I. Mitt. Dtsch. Z. f. Nervenheilk.* **79**, H. 1. — Zur Frage der Markfleckenbildung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **82**, H. 3/4 (1924).

³ Untersuchungen zur Frage der multiplen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **79**, H. 1.

⁴ *Z. Neur.* **73**, H. 4/5.

⁵ *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **77**, H. 1/6.

⁶ *Orv. Hetil. (ung.)* **65**, Nr 37 (1921).

ohne Knochen benutzt. Die Umstände, welche einmal eine gelungene Imprägnation von Spirochäten liefert, andersmal nur eine unvollkommene Imprägnation geben, möchte ich hier nicht behandeln, auch die Umstände, welche zu Ansilberung von den Neurofibrillen und Gliafasern führen und die Maßnahmen, welche zur Ausschaltung der Ansilberung der Fibrillen des Bindegewebes und der Neurogliafasern führen, möchte ich hier nicht erörtern. Es soll hier also nur hervorgehoben werden, daß verschiedene Methoden zu guten, gelungenen Resultaten, zu der elektiven Imprägnation von Spirochäten gefunden worden sind. Schon im Jahre 1910 habe ich an Gefrierschnitten der Rinde und des Markes von verschiedenen Fällen von Paralyse die *Giemsasche* Methode für Spirochätenfärbungen systematisch angewandt, jedoch nur Ergebnisse einer einstündigen Färbung von Krankheitserregern (Palliden) erreicht.

Im Jahre 1912—1913 und 1914 wurden von mir verschiedene Imprägnationsverfahren an Gefrierschnitten bei Paralyse verwendet und unter denen die *Liesegangsche* Angabe der Schutzkolloide. Nach *Nogouchis* Mitteilungen und nach dem Erscheinen der Arbeiten *Jahnel*s habe ich mich anlehnend an die Methoden von *Nogouchi* und *Jahnel*, eigene Färbungsmethoden ausgearbeitet, es muß anerkannt werden, daß die Anwendung der Urannitratlösung, als eine fundamentale Entdeckung auf dem Gebiete der Spirochätenimprägnationsverfahren bedeutet dieser Verdienst gebührt *Jahnel*.

Aus meinen Mitteilungen geht hervor, daß verschiedene Krankheits-typen von der echten multiplen Sklerose abzutrennen sind, trotzdem die klinische Erscheinung dieser Fälle uns zur Aufstellung der Diagnose multiple Sklerose führen, nur die Histopathologie und die parasitologische Durchforschung der Organe: Gehirn, Leber, Milz, Herzmuskel, Aorta usw. kann oft die einzig richtige Klassifizierung derartiger Fälle ermöglichen. Derartige Fälle sind ähnliche Erkrankungen, welche ich¹ mitgeteilt hatte. In diesen beiden Fällen fanden sich Stellen im Marklager, wo eine große Anzahl von eigenartig braun und gelb imprägnierten Spirochäten sich fanden. Die klinischen Beziehungen zwischen multipler Sklerose und hereditärem, kongenitalem Lues wurden in der letzten Zeit von *Wexberg*, *Catola*, *Spiller* und *Woods*, *E. Redlich* behandelt.

Ganz besonders verdient die Mitteilung *Hugo Kufs*² Beachtung.

In dieser Arbeit werden 3 Fälle von Paralyse mitgeteilt, bei denen, ganz besonders aber im Falle 3, sklerotische Herde in flächenhafter Ausdehnung um die Ventrikel lokalisiert waren, große marklose Herde fanden sich im Balken, im Marklager, kleinere im Kleinhirn und im verlängerten Mark. An einzelnen Stellen schoben sich die großen sklerotischen Herde des Marks bis in die Rinde hinein. Selbständige Rindenherde wurden

¹ Dtsch. Z. Nervenheilk. 82, H. 3/4 (1924). 1. Fall P. S, 2. Fall N. S.

² *Kuf, Hugo*: Über den herdförmigen Markfaserschwund und über die polysklerotischen Formen der Paralyse. Z. Neur. 75, H. 3/5.

nur an 2 Stellen gefunden. Im Rückenmark waren die Plaques ganz regellos zerstreut, aber doch so lokalisiert, daß sie im wesentlichen die weißen Stränge einnahmen. Die Lokalisation der großen sklerotischen Herde im dritten Falle *Kufs* ist ganz analog der Ausbreitung des Erkrankungsprozesses bei der multiplen Sklerose. Die Lokalisation der großen sklerotischen Herde um den Seitenventrikel herum, die *Spielmeyer* noch nicht bekannt gewesen war und die Ähnlichkeit des 3. *Kufs*-schen Falles mit den des Krankheitsfalles *H. O. Schusters* schreibt *Kufs*:



Abb. 1. Fall J. S. Hemisphäre Weigert-Pal-Präparat. Große Markscheidenflecke um die Seitenventrikel herum. Im Marklager kleinere u. größere Markscheidenausfälle.

„müßte die *Spielmeyersche* Annahme dahin ergänzt werden, daß es sehr seltene Fälle von Paralyse gibt, bei denen der polysklerotische Erkrankungsprozeß nach In- und Extensität und Lokalisation so vollständig mit der multiplen Sklerose übereinstimmt, daß die makroskopische Betrachtung keine Differentialdiagnose zwischen der polysklerotischen Form der Paralyse und der multiplen Sklerose ermöglicht, daß hier nur die histologische Untersuchung des Gehirns in Verbindung mit den serologischen Untersuchungsmethoden Aufschluß geben muß.“

Wie schwierig sich in seltenen Fällen die Differentialdiagnose gestalten kann, geht aus den Darlegungen *Spielmeyers* hervor, der Fälle von multipler Sklerose anführt, bei denen die großen Herde in der weißen Substanz fehlen und nur zahlreiche kleine Flecken und Lichtungen in

der Hirnrinde zerstreut gefunden werden, die mit den Herden der Paralyse völlig übereinstimmen, so daß allein auf Grund des Markscheidenbildes auch hier keine Unterscheidung zwischen Paralyse mit fleckigen Markschwund und multipler Sklerose möglich ist. In allen drei Fällen von *Kufs* fand dieser in der Rinde um die Gefäße herum Spirochäten, im zweiten Falle in sehr großer Anzahl „Unser zweiter Fall, bei dem der *corticale fleckige Markschwund* in einer selten hochgradigen Stärke und Ausbreitung entwickelt war, erfüllt das Postulat von Autoren, die einen großen Wert auf den Nachweis der Spirochäten in den Herden des fleckförmigen Markschwundes legen“ (*Vorkastner, Schulze, Hauptmann*). Nach *Hauptmann*: „Wir können diese Ähnlichkeiten, zu welchen auch die *Westphalschen Stäbchenzellen* zu rechnen wären, um so eher für eine infektiöse Genese der multiplen Sklerose verwerten, *als wir den herdweisen Markschwund bei der Paralyse, doch wohl sicher mit einer lokalen Spirochätenwirkung in Verbindung bringen müssen.*“

Der zweite Fall *Kufs* gehört zu den Spirochätenreichsten, diese fanden sich diffus in der Rinde, teils herdförmig um die Blutgefäße angeordnet, im Fall 1 und 3 nur diffus über die Rinde verbreitet und in viel geringerer Anzahl als im 2. Falle. Da die Spirochäten bei der Paralyse ziemlich häufig in herdförmiger Verteilung angetroffen werden, müßte der ausgedehnte fleckige Markschwund und die Bildung kleiner sklerotischer Herde in der Rinde viel häufiger zur Beobachtung gelangen, während derartige Fälle doch ziemlich selten sind. *Es müssen also noch andere Faktoren bei der Entstehung des fleckigen Markschwundes eine Rolle spielen, die noch nicht bekannt sind. Wir wissen nicht, ob es Spirochätenstämme gibt, die eine besonders starke Affinität für die Markscheide besitzen, oder ob eine individuell schwankende Widerstandsfähigkeit der Markscheiden gegenüber den Spirochäten und ihren Giften die Grundlage für den fleckigen Markschwund bildet. Da das Virus der multiplen Sklerose im höchsten Maße die Fähigkeit besitzt, diskontinuierlichen Markscheidenzerfall hervorzurufen und große Entmarkungsherde zu erzeugen, ist vom genaueren Studium dieses Keimes in erster Linie Aufklärung zu erwarten.*

Die besonders großen Verdienste, die sich *G. Steiner* und *Kuhn* in der tierexperimentellen Erforschung der Ätiologie der multiplen Sklerose erworben haben, wurde durch die weiteren parasitologischen Forschungen *Steiners* gehäuft, durch die Ausarbeitung einer Imprägnationsmethode am Gefrierschnitt gelang es ihm im Gehirn von 2 Kranken, die an Sclerosis multiplex verschieden sind, im Marklager feine Spirochäten nachzuweisen.

Ich möchte hier die eigene Kritik seiner Befunde wieder mitteilen¹

„Eine Kritik des erhobenen Befundes wird auf folgende Punkte eingehen müssen:

¹ *Steiner, G.*: Spirochäten im menschlichen Gehirn bei multipler Sklerose. Nervenarzt 1, H. 8, 467.

1. Handelt es sich bei dem Krankheitsfall, in dessen Gehirn die Erreger gefunden wurden, um eine multiple Sklerose?
2. Sind die aufgefundenen Gebilde tatsächliche Spirochäten, oder handelt es sich um andere Keime?

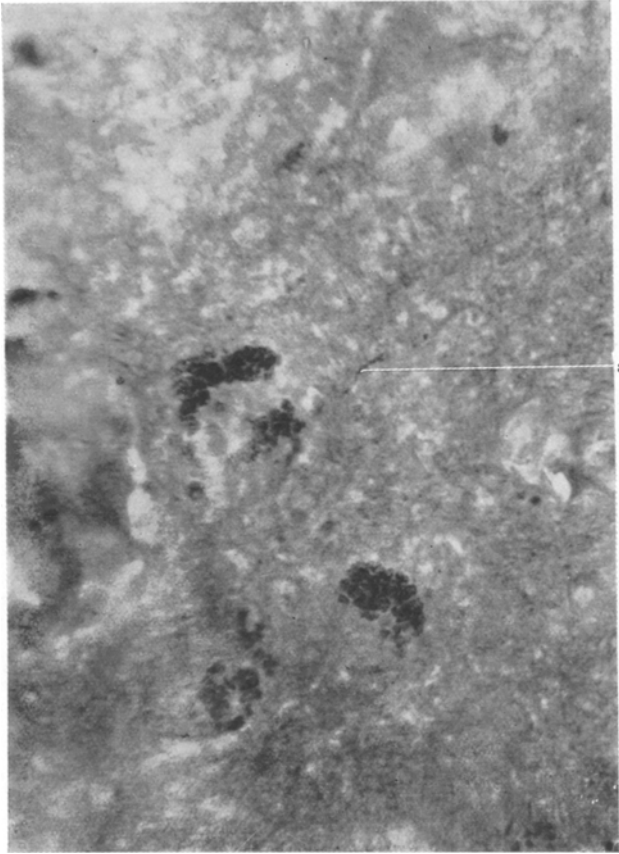


Abb. 2. Spirochäten im Marklager. Gliazellen mit argentophilen Körnchen. Apoehr. 1.3. Komp. ok. 7. Kamera 45.
a Marklager-Spirochäte.

3. Könnte es möglich sein, daß die gefundenen Erreger nicht pathogen sind, sondern vielleicht postmortal eingewanderte Keime?
4. Besteht die Möglichkeit, daß wohl der eine oder andere Fall von multipler Sklerose durch die aufgefundenen Erreger hervorgerufen wird, daß aber andererseits auch die Entstehung aus anderer Ursache möglich ist, daß mit anderen Worten die multiple Sklerose keine einheitliche Erkrankung darstellt?
5. Ist die gefundene Spirochäte vielleicht nur ein Symbiont, mit dem

eigentlichen Krankheitserreger, der als ultravisibles Virus bis heute nicht darstellbar ist?

Daß der Krankheitsprozeß des Gehirns, in dem die Spirochäten aufgefunden wurden, sich nicht anders denn als multiple Sklerose ansehen läßt, beweist der *typische histologische Befund mit ausgedehnten Entmarkungsherden* in allen Teilen des Gehirns und Rückenmarks, mit Persistenz der Achsenzylinder in den Plaques, Gliawucherung und lymphocytär-plasmacellulären Infiltrationen usw.“

„An dem Vorliegen einer multiplen Sklerose ist sonach nicht zu zweifeln. Nicht ganz so leicht ist der Beweis, daß der aufgefunden Keim als Spirochäte zu gelten hat. Jedoch lassen sich all die Degenerationsformen ebenso, wie die guterhaltenen Krankheitskeime keiner anderen Klasse von Erregern einordnen. Jedenfalls ist auch von einer Reihe von Spirochätenkennern bei Gelegenheit einer mikroskopischen Demonstration der Keime der Spirochätencharakter anerkannt worden. Die mikrophotographische Darstellung der Gebilde ist deshalb oft äußerst schwierig, weil die Windungen nicht in einer Ebene liegen, sondern erst bei aufeinanderfolgender Drehung der Mikrometerschraube die Windungen *nacheinander* erscheinen, so ist dies eine Eigenschaft, die uns ja auch von allen anderen Spirochätenarten bekannt und geläufig ist. Ich habe mich infolgedessen bemüht, hauptsächlich solche Spirochätenformen hier abzubilden, bei denen möglichst der ganze Organismus in *einer* optischen Ebene der starken Vergrößerung lag. Bei der in Abbildung 10 a und b dargestellten Spirochäte ist eine schief zu den optischen Ebenen des Schnittes gestellte Form photographiert worden, und zwar in zwei verschiedenen optischen Ebenen. Man sieht hier, je nach der Einstellung, nur einzelne, und zwar jeweils verschiedene Windungen scharf.

Gegen die Annahme, es handle sich um postmortal eingewanderte Saprophyten, spricht einmal die zufälligerweise in unserem Fall äußerst günstige kurze Dauer zwischen Tod und Sektion. 3 Stunden nach dem Tode, am 9. Februar 1920, wurde das Gehirn in die Konservierungsflüssigkeit (Formol) eingelegt. Aber auch abgesehen hiervon, wäre es doch eigentümlich, wenn die Gliazellen postmortal noch die Fähigkeit hätten, Trümmer von Mikroorganismen in sich aufzunehmen und zu verarbeiten. Es entspricht auch nicht der Eigenart saprophytischer Keime, daß sie so rasch nach ihrer Einwanderung zerfallen und nur in Einzelexemplaren in der Richtung nach der Tiefe des Gewebes zu sich noch erhalten. Da, wo Saprophyten in totes und faules Gewebe einwandern, sehen wir eine ungeheure Wucherung derselben und neben einer überwiegenden Mehrzahl gut erhaltener Keime nur wenige, oder gar keine zerfallen. Hier ist es aber gerade umgekehrt. Ich glaube also, daß wir den Einwand der postmortalen Einwanderung füglich als abgetan beiseite legen dürfen.

Ob sich die Spirochätenätiologie der multiplen Sklerose auch in anderen Fällen bewahrheitet, muß die Zukunft lehren. Vielleicht werden wir

dazu kommen, mit Hilfe der parasitologischen Untersuchung unter den Encephalomyelitiden auch klinisch differentialdiagnostische Merkmale aufzufinden, die uns eine schärfere Begriffsbestimmung der Krankheit multipler Sklerosen ermöglichen. Möglicherweise gehören manche akute Formen der multiplen Sklerose und manche Krankheitsbilder der

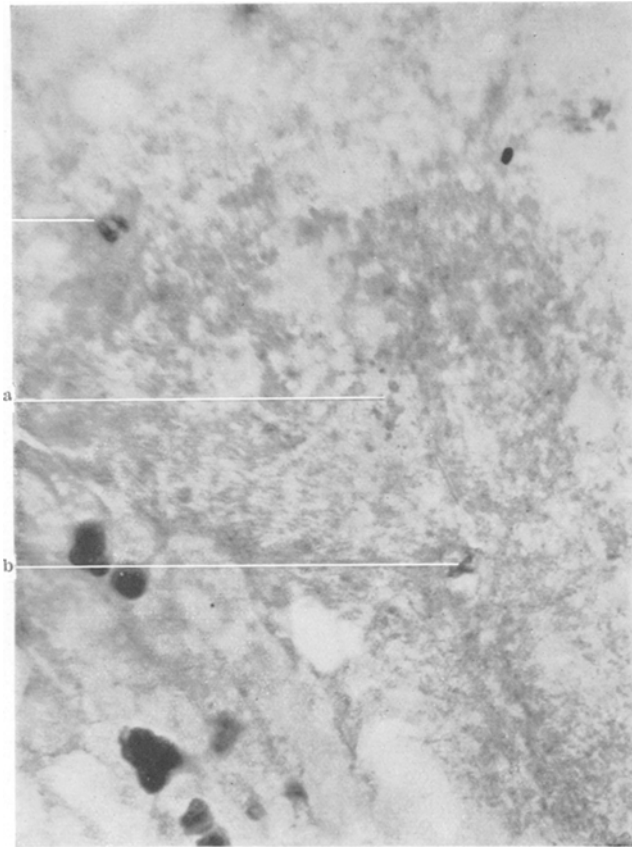


Abb. 3. Ringbildung und Zerfall von Spirochäten im Marklager;
eine Kapillare im Marklager.
a Zerfallene Spirochäten. b Ringbildung.

diffusen Sklerose nicht hierher, wie wohl auch manche disseminierten Encephalomyelitiden, die nach einem vorübergehenden akuten Stadium völlig stationär bleiben, oder gar ausheilen.

Die Möglichkeit der Symbiose des aufgefundenen Erregers mit einem anderen bisher ultravisiblen Keime ist gewiß zuzugeben, eine Möglichkeit, die überdies auch für die *Spirochaeta pallida* gilt. Wir halten diese Annahme bei der Syphilis zwar für sehr unwahrscheinlich, mit

absoluter Sicherheit können wir sie aber doch nicht ausschließen. Unsere nächste Aufgabe muß jedenfalls darin bestehen, den Spirochätenfunden nachzugehen und möglichst viele Fälle auf das Spirochätenvorkommen durchzusuchen, so mühselig diese Arbeit auch ist. Die Ätiologie der multiplen Sklerose ist gewiß noch lange nicht geklärt. Seit den ersten tierexperimentellen Forschungen von *Bullock*, *Simons*, *Kuhn* und *Steiner* u. a. sind Dunkelfeldbeobachtungen am menschlichen Gehirnmateriale berichtet worden, die auf Spirochäten hinwiesen. Eine Dauerdarstellung im Gewebsschnitt war aber bis jetzt noch nicht geglückt. Wir haben nunmehr eine Darstellungsmethode, die zum Ziel führt. Trotzdem bin ich mir wohl bewußt, daß wir hier noch ganz am Anfang der Forschung stehen, daß die pathogenetischen Beziehungen zwischen Erreger und Gewebsveränderungen noch durchaus unklar sind, daß ferner die Eintrittspforten des Erregers unbekannt sind, daß sein Parasitismus im Menschen und sein biologisches Verhalten außerhalb des menschlichen Körpers bis jetzt überhaupt noch nicht studiert werden konnte, daß endlich ein Vergleich dessen, was das Tierexperiment zutage gefördert hat, mit den Ergebnissen der parasitologischen Untersuchung des Gehirns noch aussteht. Hier harren noch gewaltige Probleme der Erforschungen. Zu ihrer Lösung bedarf es noch vieler Arbeit.“

Die tierexperimentelle Erforschung der Frage der multiplen Sklerose ist das Verdienst von *Bullock*, besonders von *G. Steiner* und *Kuhn*, über diese Experimente und Zeitperiode der Forschung schreibt *G. Steiner*¹ wie folgt:

„1898 schon hatte *Jürgens* im Virchowschen pathologischen Institut bei einem sechsmonatigen Kinde auf Grund des anatomischen Befundes eine multiple Sklerose vermutet. Die Leiche wies neben angeblich typischen sklerotischen Herden im Zentralnervensystem gleichzeitig eigentümlich Einsprengungen von wabiger zystöser Beschaffenheit im Herzmuskel auf. *Jürgens* glaubte, im erkrankten Gewebe Protozoen nachweisen zu können, er wollte den Parasiten mit Erfolg auf Tiere weiter verimpft haben. Wir werden wohl *Oppenheim* recht geben, der in der Diskussion zu dem *Jürgenschen* Vortrag erklärte, daß im vorliegenden Falle sicherlich nicht eine multiple Sklerose vorgelegen haben kann, es könnte sich eher, wie *Wohlwill* annimmt, um eine tuberoöse Sklerose gehandelt haben.

1914 berichten *Siemerling* und *Raecke*, daß ihre Impfungen an Kaninchen kein brauchbares Resultat erzielt haben. In einer späteren Arbeit gibt *Siemerling* an, daß im Juni 1914 an zwei Rhesusaffen mit Liquor von multipler Sklerose ausgeführte Impfungen (in den Lumbalsack und Ischiadicus) kein Ergebnis hatten. Zwar zeigte der eine Affe drei Wochen nach der Impfung ein Zurückbleiben der Beweglichkeit im linken Hinterbein, die sich nach 14 Tagen wieder ausglich, aber bei der

¹ *Steiner*. G.: Erg. inn. Med. 21. 262 (1922).

Tötung des Affen, die ein Jahr später erfolgte, fanden sich im Zentralnervensystem keinerlei krankhafte Veränderungen.

Dagegen ist es dem englischen Forscher *Bullock* im Jahre 1913 gelungen, durch subcutane Einspritzung von Liquor cerebrospinalis eines 19 jährigen Polysklerotikers bei Kaninchen nach einer Inkubationszeit

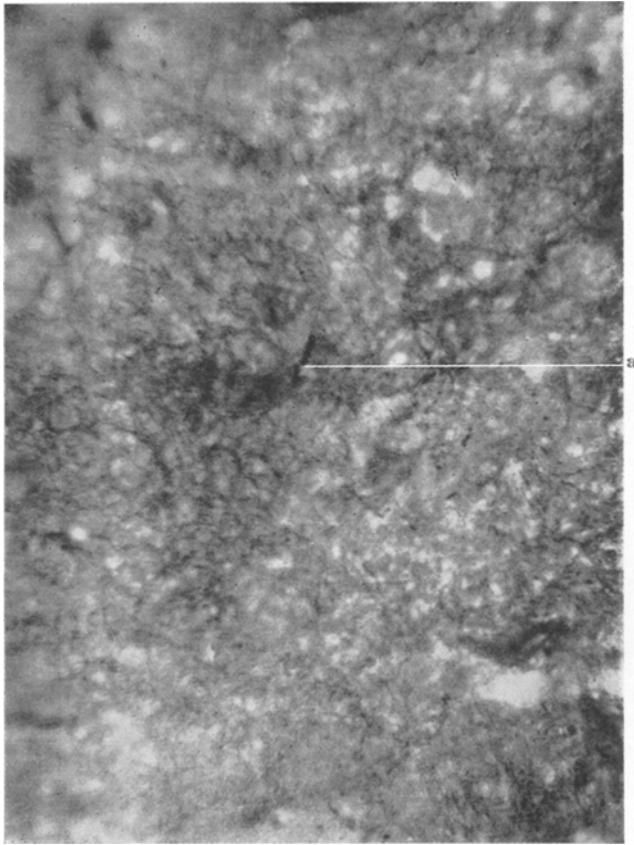


Abb. 4. Sehr dicke Spirochäte im Marklager. Trümmer von Spirochäten.
Dieselbe Vergrößerung wie bei Abb. 2.
a Sehr dicke Spirochäte im Marklager.

von 13—22 Tagen Extremitätenlähmungen zu erzeugen. Die Tiere erholten sich teils von selbst, teils wurden sie in der Agone getötet. Die Wirksamkeit des Liquors wurde durch Filtration durch bakteriendichte Filter sowie durch 14tägige Aufbewahrung bei 0° nicht geschädigt. Passagenimpfung gelang nicht, eine in tradural geimpfte Katze blieb gesund. Die Versuche mit dem Liquor eines zweiten Kranken verliefen ergebnislos. Histologisch will *Bullock* bei seinen erkrankten Tieren nur im Rückenmark, nicht im Gehirn dieselben Veränderungen wie bei

der menschlichen multiplen Sklerose aufgefunden haben, nämlich in frischeren Stadien Gefäßerweiterung und Fragmentation der Markcheiden, bei etwas älteren mit *Marchischer* und *Weigertscher* Methode dargestellte Degenerationsherde. *Bullock* gelang der Nachweis eines Erregers nicht, er vermutet ein ultravisibles Virus als wahrscheinlichste

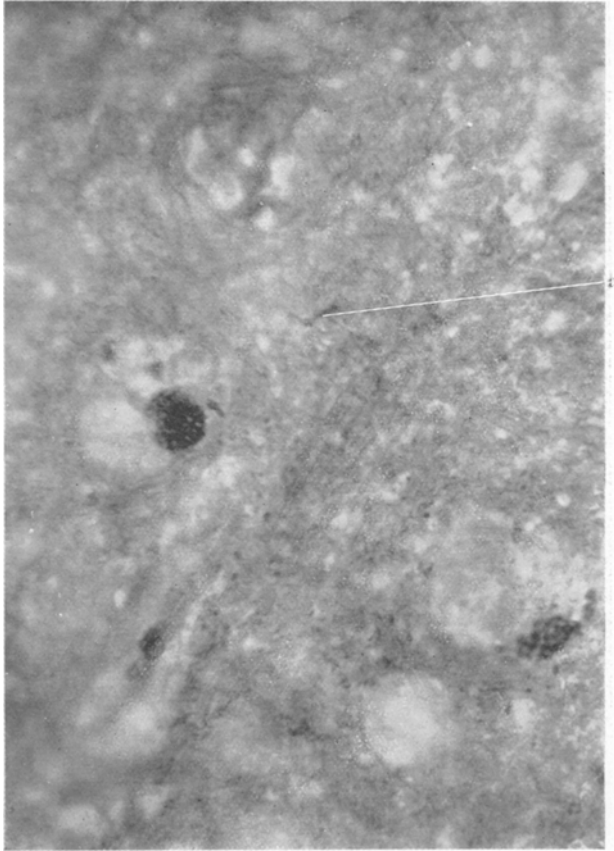


Abb. 5. Marklagerspirochäte und Spirochätentrümmer zwischen Gliazellen.
Trümmerspirochäte in einer Gliazelle.
a Marklagerspirochäte.

Ursache der multiplen Sklerose. Ein in Wasser lösliches unorganisiertes Gift könne vielleicht auch noch als Ursache der multiplen Sklerose in Betracht kommen.

Nach einem kurz vor Ausbruch des Krieges 1914 unternommenen Versuch schreibt *Steiner*, bei dem es gelang, durch intradurale Überimpfung von Liquor eines Krankheitsfalles auf ein Kaninchen bei diesem eine Erkrankung hervorzurufen, die nach etwa 6 Wochen unter nervösen

Erscheinungen zum Tode führte, schritt ich seit *Anfang März 1917 gemeinschaftlich mit Kuhn daran*, Ausgangsmaterial von multipler Sklerose auf Tiere zu verimpfen. Nach Verimpfung von Blut und Liquor aus frischen Fällen von multipler Sklerose konnten wir bei den geimpften Kaninchen und Meerschweinchen eine unter Lähmungen zum Tode führende, weiter übertragbare Erkrankung beobachten, bei der der Nachweis einer besonderen Spirochätenart gelang. Zum Nachweis der Spirochäten benutzten wir das Dunkelfeld, Färbemethoden des Blutausstriches (*Löfflersche Geißelfärbung*) und die *Levaditische Versilberungsmethode*, letztere für die Untersuchung der in Fixierflüssigkeit eingelegten Organe der verendeten oder getöteten Tiere. Bei im ganzen bis jetzt vorgenommenen Verimpfungen von Blut und Liquor von *13 Fällen* von multipler Sklerose konnten wir eine große Anzahl von Tiererkrankungen feststellen. Wir waren uns aber wohl bewußt, daß gerade bei Kaninchen und Meerschweinchen allerhand Seuchen vorkommen und daß deshalb die größte Vorsicht bei der Beurteilung notwendig ist. Abgesehen von der Kontrolle durch die Autopsie der erkrankten getöteten oder verendeten Tiere und durch die Ausführung bakterieller Kulturen haben wir immer nur solche Versuche als positiv angesehen, bei denen alle drei Nachweismethoden (*Dunkelfeld, Löfflerfärbung, Levaditiversilberung*) ein positives Ergebnis hatten. Die Versilberungsmethode scheint mir unter den drei Nachweismethoden die wertvollste, weil sie die völlig einwandfrei und dauernde Bestätigung für die Anwesenheit der Spirochäten im erkrankten Tierkörper ergibt. *Unter diesen Vorsichtsmaßregeln haben wir unter den bis jetzt verimpften 13 Fällen fünfmal einen Erfolg zu verzeichnen gehabt. Dies waren vier frische Fälle und ein älterer mit akuter Verschlimmerung.* Bei sechs alten und auch zwei frischen Fällen hatten wir keinen Erfolg. Wir wiesen die Spirochäten als ganz gleichartige Gebilde, nicht nur bei drei Kaninchen, sondern auch bei vier Meerschweinchen der geimpften Fälle nach und nannten die Spirochäte nach dem Orte ihrer Auffindung die *Straßburger Spirochaeta argentinensis*.“

„Eine kritische Stellungnahme gegenüber diesen Befunden hat folgende Möglichkeiten zu bedenken:

1. Es könnte sich um eine *nach dem Verenden der Tiere* aus dem Magendarmkanal oder sonst irgendwoher in die Blutbahn eingewanderte Spirochäte handeln. Diese Annahme ist hinfällig, denn wir haben die Spirochäten im Blut *lebender* Tiere durch Färbung der Ausstriche und im Dunkelfeld nachgewiesen, ferner mittels Versilberung auch in den Blutgefäßen solcher Organstückchen, die unmittelbar nach der Tötung der Tiere eingelegt waren.

2. Die von *Steiner* und *Kuhn* gefundene Spirochäte könnte der Erreger einer mit der multiplen Sklerose, außer Zusammenhang stehenden Tierseuche sein. Ist bis jetzt eine seuchenartige Spirochätenerkrankung bei Kaninchen und Meerschweinchen bekannt? Kaninchen sind als

Laboratoriumstiere vielfach benutzt worden und besonders die Impfsyphilis der Kaninchen mußte die Veranlassung zur Spirochätenseuche bei nicht geimpften Tieren sein. Von vielen Forschern sind Spirochäten trotz emsigen Suchens nicht gefunden worden. So schreiben *Uhlenhuth* und *Mulzer* in ihrem Atlas der experimentellen Kaninchensyphilis

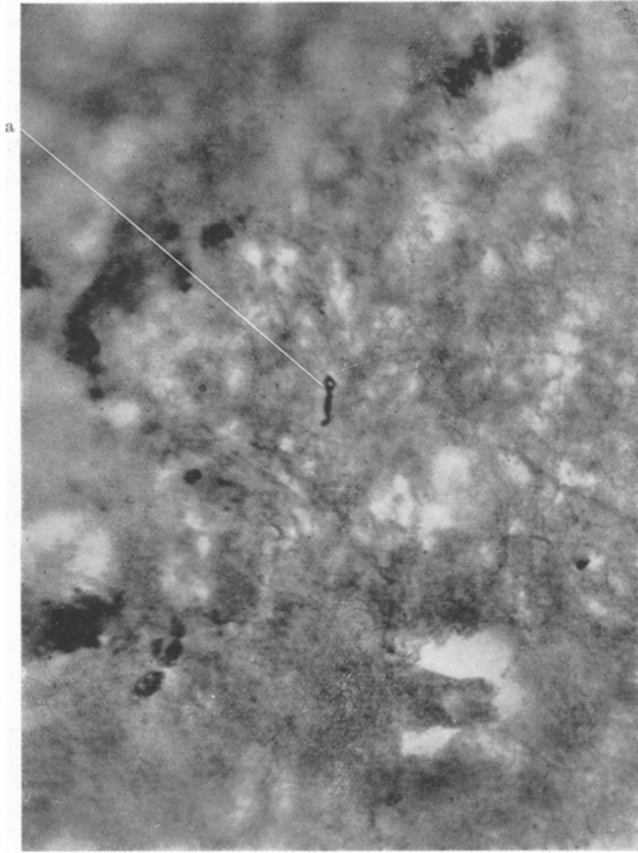


Abb. 6. Marklagerspirochäte mit Ringbildung, Trümmerspirochäten, Gliazellen.
a Spirochäte mit Ringbildung.

(S. 49) bei Gelegenheit der Auffindung der Pallida im strömenden Blut zweier junger allgemeinsyphilitischer Kaninchen, daß sie im Blute eines, mit den erkrankten Kaninchen gleichzeitig geimpften, aber nicht syphilitisch erkrankten Tieres Spirochäten nicht gefunden haben; auch sonst seien im Blut gesunder Kaninchen Spirochäten niemals nachgewiesen worden. Im Gegensatz hierzu ist doch über Spirochäten beim Kaninchen von einigen Untersuchern berichtet worden: so sollen hier die bemerkenswerten Feststellungen von *Arzt* und *Kerl* angeführt werden, die *unter*

883 (darunter 267 erwachsenen) Kaninchen aus fünf verschiedenen Züchtereien 72 mal spontan auftretende spirochätenhaltige Ulcerationen an den Genitalien und am Anus nachweisen konnten. In einzelnen Züchtereien fanden sich überhaupt keine solchen Erkrankungen, in anderen dagegen bis zu 36⁰/₀. Im ganzen fanden sie, bei 72 Tieren positiven Spirochätenbefund, bei 4 Tieren neben den Genitalveränderungen regionäre Drüsenschwellungen, einmal mit positivem Spirochätenbefund. Die gefundenen Spirochäten sind von einem der *Spirochaeta pallida* sehr ähnlichen Typus. Bei einem Tiere fanden sie auch eine Papel am Maule mit reichlichem Spirochätengehalt. Die Weiterübertragung auf normale Kaninchen glückte. Dagegen verliefen zwei Impfversuche auf Affen negativ. *Arzt* und *Kerl* halten es für möglich, daß die genannten Veränderungen syphilitischer Natur sind und erwähnen als Beweise hierfür die Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen, die Lokalisation an den Genitalien, die regionären Drüsenschwellungen und die Generalisation. Gegen die Identität spreche nur der negative Ausfall der Übertragung auf Affen, wobei aber Veränderungen der Virulenz eine Rolle spielen könnten. Ähnliche Beobachtungen über eine spontane Kaninchenspirochätose machten *Halfort Roß* und *H. Bayon*¹.

Man muß bei diesen Feststellungen daran denken, daß es durch irgendwelche Einschleppung von syphilitisch infizierten Kaninchen in einen Kaninchenstall auf natürliche Wege, sei es durch Vererbung auf die Nachkommenschaft, sei es durch Übertragung bei der Kohabitation, zu Massenspirochätenerkrankungen kommt, oder aber es gibt beim Kaninchen eine am Genitale lokalisierte Erkrankung, deren Erreger *pallida*-ähnliche Spirochäten sind und die die größte Ähnlichkeit mit der experimentell erzeugten Syphilis hat. Wenn es nicht die *Pallida* ist, so handelt es sich doch um eine der *Pallida* außerordentlich nahestehende Spirochäte, von der man mit Sicherheit annehmen kann, daß sie sich in den Züchtereien auf natürliche Weise von Tier zu Tier weiter überträgt. *Riehl* hält für die wahrscheinlichste Erklärung dieses bemerkenswerten Vorkommens von Spirochätenerkrankung unter den frisch vom Tierhändler bezogenen Kaninchen, daß schon mit Syphilis geimpfte Versuchstiere durch unredliche Diener an den Tierhändler verkauft und neuerdings in den Handel gebracht werden, evtl. Stallinfektionen verursachen.

Hier handelt es sich also um eine örtliche Gewebsspirochätose und um eine Spirochäte, die mit der *Pallida* die größte Ähnlichkeit hat; also sowohl was den Krankheitsprozeß angeht, wie bezüglich der Spirochätenart um ein durchaus anderes Verhalten, also bei der *Spirochaeta argentinensis*. Bei der von *Mathis* und *Léger* beschriebenen Spirochäte (*Spirochaeta Railletti*), die sie in Tonkin unter 200 untersuchten Kaninchen

¹ *Halfort Roß* und *H. Bayon*: Zit. nach *Arzt* und *Kerl*.

ein einzigesmal und dann nie wieder, trotz weiterer zahlreicher Blutuntersuchungen fanden, handelt es sich um eine, an beiden Enden fadenförmige, mit ziemlich gleichmäßigen Windungen versehene Spirochäte. Das spirochätentragende Kaninchen blieb am Leben und schien sich einer ausgezeichneten Gesundheit zu freuen.

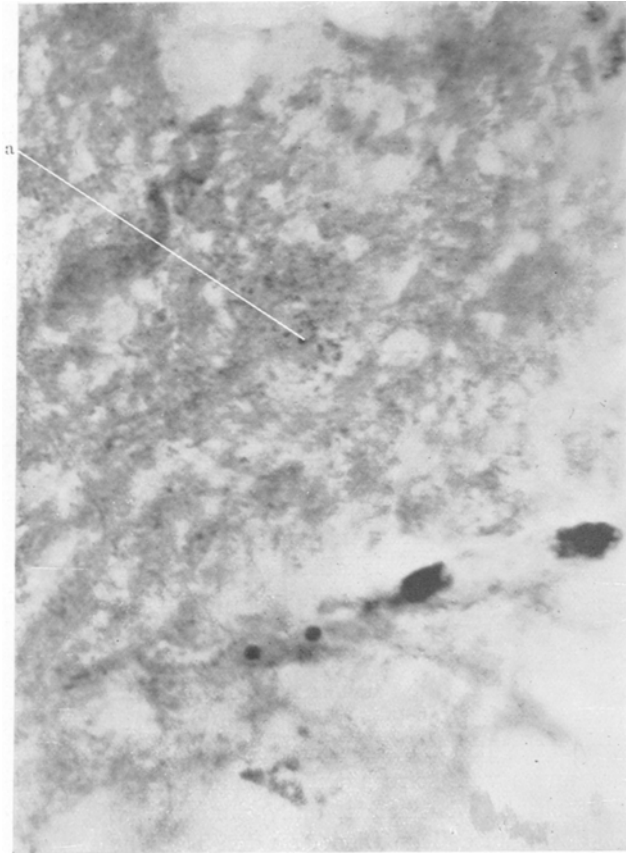


Abb. 7. Kapillare mit argentophilen Körnchen, Spirochätentrümmer im Marklager, oberhalb der Kapillare im Haufen liegende Trümmer.
a Spirochätentrümmer.

Bei Meerschweinchen exotischer Länder sind Spirochäten von *de Gasperi* beschrieben worden. Es wäre nun sehr auffällig, wenn ein und dieselbe Spirochätenart gleichzeitig bei den getrennt gehaltenen Versuchstieren zweier verschiedener Tierarten (Kaninchen und Meerschweinchen) als Erreger einer schweren Krankheit vorkommen sollte, ohne daß sie mit der Einimpfung irgendwie einen Zusammenhang hätte. Das ist recht wenig wahrscheinlich, um so weniger, als eben Spirochäten-

befunde im Blut gesunder, oder irgendwie spontan erkrankter Kaninchen und Meerschweinchen eine große Seltenheit darstellen. Immerhin könnte man einwenden, daß bisher noch nicht genügend darauf untersucht worden ist, ein Einwand, den ich gelten lassen will, obwohl ich selbst zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei gesunden, oder sonst erkrankten Kaninchen und Meerschweinchen angestellt habe (*G. Steiner*).

3. Die bei den Tieren nachgewiesene Spirochäte könnte zwar vom Menschen stammen und durch die Überimpfung übertragen worden sein. Es könnte sich aber hierbei um eine zwar für das Tier, für den Menschen aber nicht pathogene Spirochäte handeln, die als harmloser Schmarotzer beim Menschen vorkommt und auch in seine Körpersäfte übergeht. Und zwar müßte diese Spirochäte nicht nur im Blut, sondern auch im Liquor cerebrospinalis des Menschen vorkommen. So will *Helen Chambers* im menschlichen Blut (nicht im Liquor) eine neue Spirochätenart gefunden haben. Ihr Vorkommen soll auch bei vollkommen gesunden Menschen beobachtet sein. Über die pathogenen Eigenschaften dieser Spirochäte lasse sich noch nichts sagen. Wer die Schwierigkeiten der Beurteilung von gefärbten Blutaussstrichpräparaten oder von „dicken Tropfen“präparaten kennt, in denen fädige, gewellte Gebilde nicht zu selten vorkommen, wer ähnliche Gebilde von anscheinender Eigenbewegung im Dunkelfelde (sog. Fibrinfäden) vielfach beobachtet hat, wer die Unzahl irrtümlicher Deutungen aus solchen Befunden (ich erinnere hier nur an die Identifikation des Fleckfiebers mit der Rekurrenserkrankung) überblickt, der wird dem Befunde von *Chambers* die größte Skepsis entgegensetzen müssen. Bisher ist jedenfalls einwandfrei der Nachweis einer beim Menschen als harmloser Schmarotzer im Blut und Liquor vorkommenden Spirochäte nicht erbracht.

4. Durch den Gebrauch bakteriendichter Filter konnte bei gewissen Erkrankungen der Nachweis geführt werden, daß der in den erkrankten Tieren sich findende bakterielle Keim nicht der Erreger sein kann, insofern durch den Filtrierungsprozeß auch mit bakterienfreien Filtraten die Krankheit künstlich übertragen werden konnte. So ist dies bezüglich des *Bacillus suipestifer* gelungen. Damit scheint der Beweis gesichert zu sein, daß neben dem *Bacillus* noch eine andere Erregerart bei der Erregung der in Frage kommenden Erkrankung wirksam ist, ja daß vielleicht die durch das Filter zurückgehaltene Bakterienart ätiologisch bedeutungslos ist und nur als begleitendes Lebewesen aufzufassen ist, daß es sich also um eine Art fakultativer Symbiose zwischen dem eigentlichen Erreger und der begleitenden, ätiologisch unwirksamen Bakterie handelt. Etwas Ähnliches könnte auch für die bei unseren Verimpfungsversuchen gefundene Spirochäte in Frage kommen. Schon *Bullock* hat ja nachgewiesen, daß die Wirksamkeit des Liquors trotz Filtration durch bakteriendichte Filter nicht geschädigt würde. Allerdings ist erst jüngst wieder von *Noguchi* darauf hingewiesen worden, daß Spirochäten

bakteriendichte Filter durchwachsen können, so daß also prinzipiell wenigstens eine Durchlässigkeit bakteriendichter Filter für Spirochäten möglich ist und die Undurchlässigkeit noch nicht einwandfrei bewiesen erscheint. Daß ein Zusammenvorkommen zweier Mikroorganismen bei einer ätiologisch sicher gleichartigen Krankheit sich findet,

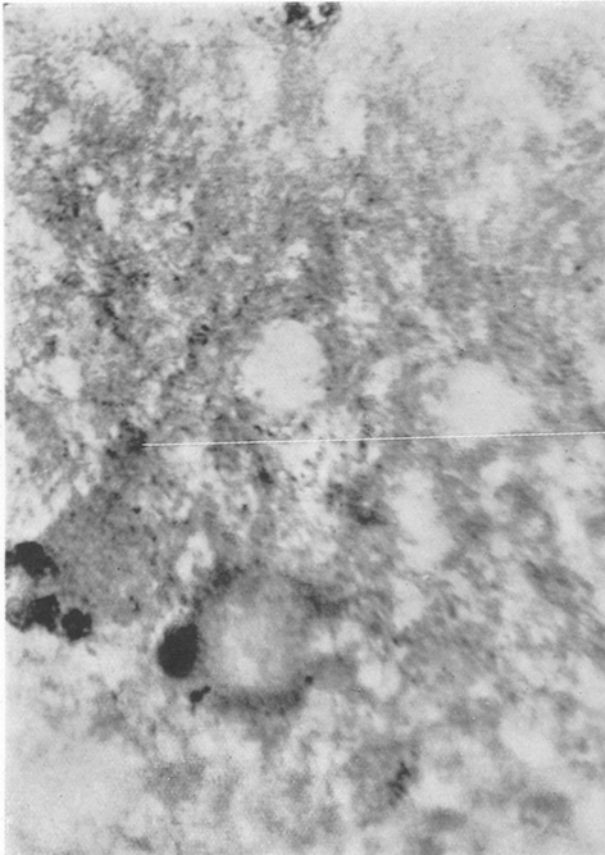


Abb. 8. Spirochätentrümmer im Marklager; punktförmige Spirochätentrümmer.
a Große Menge von Spirochätentrümmer.

wissen wir auch von der *Plaut-Vincent*schen Angina her, wo gewöhnlich neben Spirochäten fusiforme Bacillen angetroffen werden, die Bedeutung dieser Erscheinung ist uns noch vollkommen unklar, sie ist aber hier doch wohl der Erwähnung wert, weil die Möglichkeit eines ähnlichen Verhaltens bei multipler Sklerose damit eine besondere Beleuchtung erfährt. Wenn die Annahme zweier miteinander zusammenlebender verschiedener Mikrobenarten bei multipler Sklerose auch sehr wenig

wahrscheinlich ist, so kann sie doch fürs erste nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die endgültige Lösung wird ja hier wohl erst die Erleichterung des Erregernachweises im erkrankten Menschen selbst, ohne Zuhilfenahme des Tierversuches, bringen.

Die *Kuhn-Steinersche* Versuche, die kritisch zu besprechen ich hier versucht habe, sind nun von einer Anzahl von Forschern nachgeprüft worden. Nach Veröffentlichung der Spirochätenbefunde von *Kuhn* und mir hat *Simons* Versuche bekannt gegeben, die er schon vor dem Kriege unternommen hatte zwecks Nachprüfung der *Bullockschen* Experimente. Von einem 35 jährigen Zimmermann, der an einem frischen schweren, in der Hauptsache spinalen Schub von multipler Sklerose mit Fieber und Schüttelfrost erkrankt war, wurde Liquor steril gewonnen und nach 10 tägigem Aufbewahren im Eisschrank drei Kaninchen (0,4 ccm intracerebral, 0,5 ccm intradural, 3,0 ccm subcutan über dem rechten Nervus ischiadicus) eingespritzt. Das subcutan geimpfte Tier zeigte 9 Tage später starke Parese der Hinterbeine, die zunahm und schließlich auch die Vorderbeine ergriff. 19 Tage nach der Einspritzung starb das Tier ohne Krampf. Makroskopisch und kulturell fanden sich an den Organen nicht die geringsten Veränderungen, ein erneuerter Impfversuch auf drei Kaninchen (0,5 ccm Intracerebral + 2 ccm intraperitoneal; 0,5 ccm intracerebral, 0,24 ccm intraperitoneal; 1 ccm intradural) ergab bei dem intradural geimpften Tier nach 5 Tagen eine Parese der Hinterbeine; das Tier wurde nach 14 Tagen getötet und zeigte makroskopisch und bakteriologisch völlig normalen Befund. Verimpfung von Liquor eines zweiten Kranken hatte kein Ergebnis, ebenso Kontrollimpfungen mit normalem oder syphilitischem Liquor. Wenn man auch die Kritik *Kalberlahs* bezüglich der intraduralen Impfung anerkennen will, so muß doch das Resultat der subcutanen Impfung als unantastbar bezeichnet werden. Liquor eines an einem frischen Schub von multipler Sklerose Erkrankten ergab also in dem *Simonsschen Versuch* bei subcutaner Impfung aufs Kaninchen nach einer Inkubationszeit ein zum Tode führendes Krankheitsbild mit Lähmungen. Der Liquor wirkte noch zehn Tage nach seiner Entnahme vom Menschen.

Im November 1918 hat *Marinesco* am Pasteurinstitut in Paris Nachprüfungen der Versuche von *Steiner* und *Kuhn* vorgenommen. Er benützte Liquor zweier typischer Fälle von multipler Sklerose von sechs- bzw. fünfjähriger Krankheitsdauer. Sechs Meerschweinchen wurden geimpft, davon zwei intracerebral mit je 1 ccm Liquor, die übrigen intraperitoneal (3 ccm) und intraspinal (1 ccm). Die beiden intracerebral geimpften Meerschweinchen erkrankten drei und vier Tage nach der Impfung an Lähmungserscheinungen der hinteren Extremitäten. Die Untersuchung des Liquors dieser Tiere, der durch Punktion des vierten Ventrikels gewonnen wurde, ergab die Anwesenheit von Spirochäten von der

Art der von *Kuhn* und mir beschriebenen in ziemlich beträchtlicher Menge. Nachgewiesen wurden die Spirochäten mit Hilfe des Dunkelfeldes. Der Befund wurde von *Petit* und *Roux* kontrolliert und bestätigt; die von *Marinesco* festgestellten Spirochäten sind von ungleichen Dimensionen,

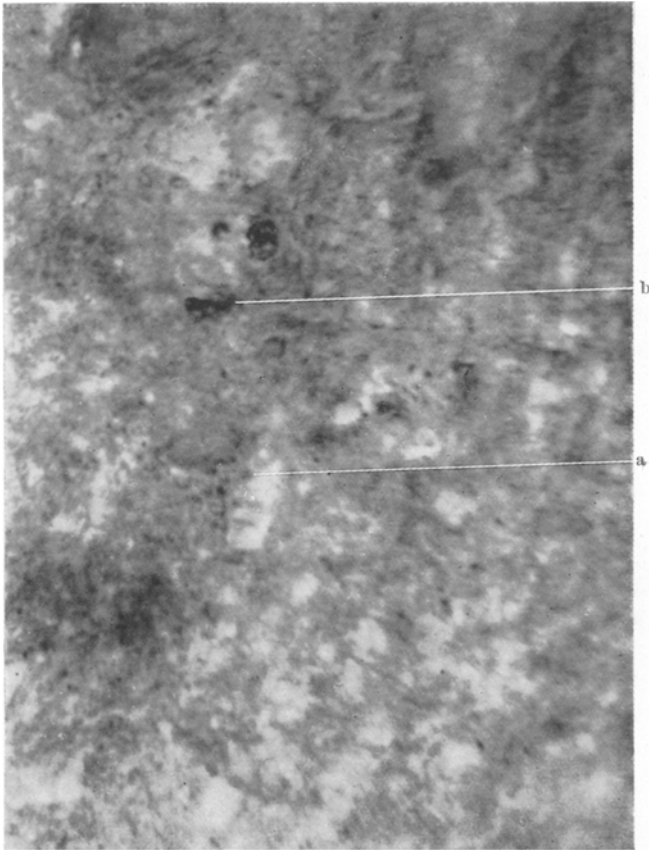


Abb. 9. Marklager Spirochäten. Im Haufen liegende Spirochätentrümmer.
Argentophile Körner in Gliazellen.
a Marklagertrümmerspirochäten. b Trümmerspirochäten.

spiraliger Form und auffallend starr, sie stellen eine besondere Spirochätenart dar, die von der Pallida völlig verschieden ist, eine Überimpfung auf andere Tiere gelang nicht. Eine erneute Lumbalpunktion der beiden Kranken zum Zwecke der nochmaligen Überimpfung auf Tiere führte zu keinem Ergebnis. *Marinesco* betont, daß dieses zweite erfolglose Resultat nichts Verwunderliches an sich hat, sehen wir doch auch bei anderen Spirochätosen ein ähnliches Verhalten, das auf ein spärliches Vorkommen der Liquor oder auch auf ein nur zeitweises Auftreten der Spirochäten

im Liquor hinweise. Übrigens habe es sich bei den beiden Kranken um sehr vorgeschrittene Krankheitsfälle gehandelt, bei denen die Ausbreitung des Erregers mehr oder weniger aufgehört habe. Aus den Versuchen sei der Schluß zu ziehen, daß es sich bei der multiplen Sklerose

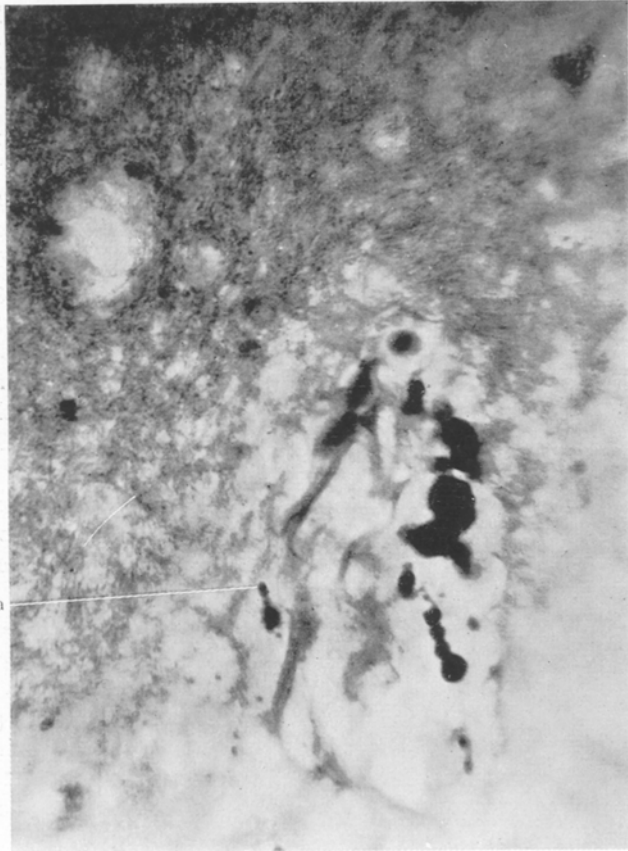


Abb. 10. Marklagerecapillare mit verschieden großen Körnchen in der Wand,
 ... in der Umgebung Spirochätentrümmer.
 a Argentophile Körnchen.

um eine Infektionskrankheit handle, die durch eine besondere, von der Syphilisspirochäte völlig verschiedene Spirochäte hervorgerufen werde.

Eine weitere Nachprüfung der *Kuhn-Steinerschen* Tierversuche unternahm *Kalberlah*, der schon im Jahre 1917/1918 gemeinsam mit *Kolle* Überimpfungen versucht, aber bei intraperitonealen Meerschweinimpfungen von liquoralter Krankheitsfälle keine Resultate erzielt hatte. Im Frühjahr 1920 nahm er die Versuche wieder auf. Im ersten Fall handelt es sich um eine Krankheitsdauer von 7 Jahren. Erster Beginn

mit 16 Jahren, baldige, langdauernde Remission, mit Beginn einer Schwangerschaft vor einem Jahr zunehmende Krankheitserscheinungen spastisch-paretischer Art an den Beinen, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, subfebrile Temperaturen mit einmaliger Steigerung über 38° unter gleichzeitigem, vorübergehendem Doppeltsehen. Der Rückstand des zentrifugierten Lumbalpunktes (1,0 cem) wurde intradural und peritoneal einem Kaninchen injiziert. Etwa nach vier Wochen war leichte Ungeschicklichkeit der Vorderbeine zu bemerken, das Tier bekam ausgesprochene Lähmungserscheinungen und 67 Tage nach der Impfung wird im Ausstrich des vom lebenden Tier entnommenen Blutes im Giemsa-Präparat eine Spirochäte gefunden, die ziemlich plump ist, wie Windungen zeigt das eine Ende zugespitzt, das andere leicht knopfig aufgetrieben. Von diesem Tier wurde Blut und Gehirnbrei auf Meerschweinchen und Kaninchen übertragen. Von dieser Passageimpfung erkrankte ein Kaninchen nach einigen Wochen unter schweren Lähmungserscheinungen und starb; Spirochäten wurden hier bisher nicht nachgewiesen. Der zweite Fall betraf einen seit etwa Dreivierteljahr bestehenden Krankheitszustand, der sich in zunehmender Schwerfälligkeit im Gehen, besonders im rechten Bein, geäußert hatte. Blasenschwäche hatte schon lange bestanden, häufig Schwindelgefühl. Die Gehstörung verschlimmerte sich rapid. Der objektive Befund ergab: Nystagmus beim Blick nach links. Sprache etwas schmierend, deutlicher Romberg, stark spastisch-paretischer, etwas taumeliger Gang. Fehlen der Bauchdeckenreflexe rechts, links ist der obere angedeutet. Pyramidenbahnstörungsreflexe an den unteren Gliedmaßen. Zwei Kaninchen wird je 1 cem frischer Liquor intradural injiziert. Das eine Tier erhält gleichzeitig auch noch 5 cem Blut intraperitoneal. Dieses letztgenannte Tier stirbt 10 Tage nach der Impfung nachts. Dem anderen Tier wird 11 Tage nach der Impfung, nachträglich also, ebenfalls 5 cem Blut intraperitoneal eingespritzt, dieses Tier bleibt gesund. Bei dem gestorbenen Tier finden sich in dünnen Lebersaftausstrichen in einzelnen nach Giemsa gefärbten Präparaten zahlreiche Spirochäten, vor allem aber auch in Schnitten der nach *Levaditi* versilberten Leber. Von einem mit Kochsalzlösung aufgeschwemmten Organbrei des toten Kaninchens (Gehirn-Rückenmark, Leber, Blut) wurden 5 cem — allerdings erst am folgenden Tage — einem Kaninchen intraperitoneal eingespritzt. Das Tier zeigte in der Folge keine krankhaften Erscheinungen. Die Befunde wurden von Professor *Neisser* und Dr. *Klein* aus dem Frankfurter hygienischen Universitätsinstitut nachkontrolliert und bestätigt. Zahlreiche Kontrolluntersuchungen normaler Kaninchen ergaben nie solche Befunde. *Kalberlah* beschreibt die von ihm gefundenen Spirochäten als bei Giemsa-Färbung blau bis leicht violett gefärbte Parasiten mit zwei bis sechs Windungen von sehr verschiedener Länge, bis etwa zur Größe des Durchmessers eines roten Blutkörperchens vom Kaninchen. Die Windungen sind gleich hoch,

die Enden laufen beiderseits spitz aus. Einzelne Spirochäten zeigen Fragezeichengestalt oder häufig Gebilde, wie Kinder einen fliegenden Vogel zeichnen. Der Leib ist etwas plumper, als bei der *Pallida*. Im Silberpräparat sind die Spirochäten naturgemäß plumper, tiefschwarz gefärbt, eine Zuspitzung der Enden ist nicht zu erkennen. Sie liegen besonders in den Blutgefäßen, hier oft dichte Nester bildend, aber auch im Lebergewebe, zwischen und in den Zellen. Nach der Beschreibung, die *Kalberlah* gibt, habe ich durchaus den Eindruck, daß er dieselben Spirochäten vor sich gehabt hat, wie sie *Kuhn* und ich gesehen haben. Besonders wichtig scheint die Feststellung der kleinen, offenbar flache Windungen tragenden Spirochäten, die *Kalberlah* als fragliche Jugendformen bezeichnet und denen er Fragezeichengestalt oder eine zweifach geschwungene, in der Mitte offenbar geknickte Form beilegt. Es sind dies Spirochätengebilde, wie sie *Kuhn* und *Steiner* vielfach gesehen haben. Die Differenz in der Größe zwischen den von *Kalberlah* bzw. von *Kuhn* und *Steiner* gesehenen Spirochäten und auch die Unterschiede in der Dicke sind keine geeigneten Merkmale um eine besondere, von der unserigen abweichende Spirochätenart anzunehmen. Auch bei der *Pallida* und bei fast allen anderen Spirochätenarten finden wir innerhalb derselben Art die erheblichsten Unterschiede in der Länge und auch ziemliche Differenzen in der Dicke. Daß *Kalberlah* auch außerhalb der Blutgefäße Spirochäten festgestellt hat, ist ein neuer Befund. Allerdings stammt dieser von einem nachts gestorbenen und frühestens erst einige Stunden nach dem Tode seziierten Tiere, so daß innerhin postmortale Auswanderungen aus den Gefäßen nicht auszuschließen sind.

Kalberlah hat also bei zwei relativ frischen Fällen von multipler Sklerose durch Überimpfung von Liquor und Blut auf Kaninchen in dem einen Fall ein mit Lähmung einhergehendes Krankheitsbild, wobei noch zu Lebzeiten des Tieres eine Spirochäte im Blut desselben gefunden wurde, erzielt. Im anderen Falle konnte er zahlreiche einwandfreie Spirochäten in den Blutgefäßen und in dem Gewebe der Leber in Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen von *Kuhn* und *Steiner* nachweisen.“

Krankengeschichte. I. J. S., 34 Jahre alt.

Skandierende Sprache.

Zwangslachen und Weinen.

Versteht die an sie gerichteten Fragen, gibt richtige Antworten; zeitlich, örtlich orientiert.

Ihre Krankheit begann, wie sie erzählt, mit Einschlafen und Prickeln im linken Arm und Fußzehen und stieg langsam hinauf. Nach einigen Monaten ging dieses Einschlafen auf die rechte Seite über, dann wieder in einigen Monaten fühlte sie so schmerzhaftes Prickeln, daß sie es nur mit glühender Kohle vergleichen konnte, so daß sie eine jede Berührung als einen Schmerz nicht nur am ganzen Körper, speziell rechts, sondern auch auf ihrer Kopfhaut.

Vor einem Jahre begann das Zittern, erst im linken Arm und Bein, dann im rechten Arm und Bein. Seit 4 Monaten könne sie nicht gehen, seit kurzer Zeit könne sie schwer sprechen.

Sehr ungebildet, hat geringe Kenntnisse.

Wa.R. im Blut negativ.

Wa.R. im Liquor negativ.

Pandy negativ.

Nonne-Appelt negativ.

Geringe Vermehrung der Lymphocytenzahl.

Bei der Obduktion ist das Gehirn in toto sehr atrophisch, die Gehirnhäute sind verdickt und weißlich getrübt, mit Liquor stark durchtränkt, das Rückenmark liegt in den verdickten Häuten im ganzen, speziell aber die Halsanschwellung und Brustteile sehr atrophisch.

Das Gehirn wurde in 10% Formol 1 Stunde post mortem fixiert, dann in fixiertem Zustand in Frontalschnitte zerlegt.

Die Gehirnwindungen sind sehr atrophisch, die Sulci klaffend; großer Hydrocephalus.

Um beide Seitenventrikel herum riesige konfluierende graue Flecken im Mark, in den großen Ganglien hirse- bis bohngroße, graue, scharf umschriebene Flecke in der Rinde und an der Grenze von Rinde und Mark, in den frontalen Teilen sowie im Lobus occipitalis, parietalis, temporalis sind hirsegroße, stecknadelstichgroße und mikroskopische Herde zu sehen. Die Untersuchung der verschiedensten Stellen des Gehirns und des Rückenmarks zeigte, daß in den Fleckchen und Flecken eine ungemeine Vermehrung von Gliareticulum, der Gliafasern, der Gliazellen zu sehen ist. Das protoplasmatische Gliagewebe ist äußerst hypertrophisch, das gilt für die Stellen und die großen Flecke um die Seitenventrikel herum.

Die Neurofibrillen um den Flecken sind nicht unterbrochen, sind aber in großer Zahl untergegangen und zeigen Anschwellungen und krankhafte Erscheinungen. In den Flecken und um diese herum sind die Capillaren mit Gliazellen besetzt, auch Plasmazellen sieht man hier und dort, Körnchenzellen in mäßiger Zahl. Die Media der mittleren Capillaren und der größeren Gefäße ist verkalkt. Neuronophagie nur im Bereich der Herde. Exsudative proliferative entzündliche Vorgänge immer und überall nur in geringem Grade vorhanden.

Es wurden verschiedene Stellen des Gehirns mit verschiedenen Methoden auf Spirochäten imprägniert. Im Marklager im Frontalhirn fand ich in den Gefäßen der Herde und der Umgebung der kleinen Herde dickere plumpere Spirochäten in spärlicher Zahl; im Gewebe um Capillaren herum fand ich auch in größerer Zahl Spirochäten, kurze, mit 2—6 Schlingelungen versehene Exemplare, die der Pallida etwas ähnlich sind, speziell den Degenerationsformen der Pallida.

II. Z. N. wurde am 12. 3. 17 in die Beobachtung aufgenommen: blasser, zart gebauter Bursche, Muskulatur, Knochenbau ohne Besonderheiten. Außer Nystagmus von seiten der Augenmuskeln keine Störung. Pupillen gleich, mittelweit, auf Licht und Akkommodation gut reagierend. Rechtsseitige leichte Facialisparesie. Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Erhöhte, lebhaft Knireflexe. Babinski + + +, Oppenheim + + +, Bechterew + + +. Deutlicher Intensionstremor, Ataxie der Hände und Beine. Wa.R. im Blut und Liquor negativ, Sachs-Georgi-Meinicke R. negativ.

Am 7. 3. rechtsseitige Abducensparese; völlige Paraplegie beider Beine und Incontinentia urinae. Am 17. 10: Nach Rückbildung der rechtsseitigen Abducensparese entsteht links eine Abducens- und Oculomotoriusparese, welche auch der Neosalvarsantherapie trotzt. Skandierende Sprache, Schluckbeschwerden; es entwickeln sich die Erscheinungen einer Bulbärparalyse, an der Patient am 22. 8. 18 an Schluckpneumonie starb.

Bei der Obduktion, die 2 Stunden nach dem Tode vollführt wurde, fanden sich in der Brücke, in dem verlängerten Mark und auch im Rückenmark erbsen- bis bohngroße sklerotische, sehr oft mit schwarzem Pigment gefärbte Flecken, aber das ganze Gehirnmark, auch die Rinde, ist mit vielen kaum mit freiem Auge und mit Lupe sichtbaren, nadelstich- bis hirsekorngroßen Fleckchen, aus durch-

scheinendem Gewebe bestehend, besät. Das Gehirn und das Rückenmark wurden sofort in 10% neutralem Formalin fixiert, kleine Stückchen der Stirnhirnrinde und des Markes in Aqua dest. tüchtig gewaschen, mit Pyridin vorbehandelt (24 Stunden), wieder gewaschen (48—96 Stunden) und nach Urannitrat der Silberimprägnation unterworfen.

Unser Fall I. S. ist in seinem klinischen Verlauf ein Fall von typischer multipler Sklerose, aber auch die serologische Untersuchung ergab negativen Wa.R. *Sachs, Georgi* und *Meinikesche* Reaktion. Liquor Wa.R. negativ. Unsere Abb. 1 zeigt einen Hämischphärenschnitt (*Pal-Weigert*) durch das ganze Gehirn, wir sehen, daß um die Seitenventrikel herum große fleckartige Markscheidenausfälle sind. Um die Gefäße des Marklagers sind streifenförmige, feine Ausfälle zu sehen, an der Grenze der Rinde und Marklagers sind kleinere und größere, runde, ovale Markscheidenausfälle zu sehen.

Die Brücke ist mit nebeneinander liegenden, runden Flecken, Markscheidenausfällen versehen. Die Lichtung der Markscheiden ist besonders im Hämischphärenmark der rechten Hemisphäre auffallend (Abb. 1).

Es wurden viele kleinere Blöque von 4 × 4 mm Dicke und Breite aus dem Marklager speziell aus dem Gebiete der Seitenventrikel, Mitte des Marklagers und aus Stellen, die an der Grenze vom Marklager und Rinde mit Markscheidenausfällen behaftet gewesen sind, der *Levaditi-Jahnel* ähnlichen Imprägnation unterworfen; in dieser Mitteilung wurden die Befunde aufgenommen, welche durch die Durchsicht der um den Seitenventrikeln gelegenen Blöque gewonnenen Präparate gewonnen worden sind und Stellen der Mitte des Marklagers.

Unsere Abb. 2—11 zeigen Stellen der Umgebung von den Seitenventrikeln oberhalb des gliösen Gebietes.

Abb. 2 zeigt eine feine, kurze Spirochäte im Marklager, neben einem Gefäß, um der einige Gliazellen liegen; in den Gliazellen sind silbergefärbte Körnchen in sehr großer Zahl. In dem Gefäß rechts Mitte silbergefärbte Körnchen. Die Vergrößerung der Abbildungen der Spirochäten ist immer dieselbe. Zeiß Apochr. (1,30) Komp. Ok. 7, Kammerauszug 45 cm.

Unsere Abb. 3 zeigt uns die Stelle des Marklagers um den Seitenventrikel herum, links unten ein Gefäß in der Länge getroffen.

Es liegen Körnchen und mit Silber schwarz gefärbte Lymphocyten neben der Gefäßwand. Eigenartig zusammengebogene Gebilde finden wir um das Gefäß herum, links oben und rechts unten, Abb. 2.

Diese Gebilde sind den Ring und Scheibenformen der Abb. 8 a, b, *G. Steiners* sehr ähnlich, S. 466. Der Nervenarzt 1. Jg. H. O. „Spirochäten im menschlichen Gehirn bei multipler Sklerose.“

Die Spirochäte der Abb. 2 ähnelt sehr der Abb. 4 der obengenannten *Steinerschen* Mitteilung, auch der Abb. 7 b *Steiners*.

Die Abb. 3 zeigt uns noch in der Mitte den Zerfall und Reste von Parasiten in Form von kleinen argentophilen Punkten und Stäbchen. Mitte der Abb. 3.

Die Abb. 4 zeigt eine Type der im Marklager liegenden Spirochäte, welche mit Silber sehr stark imprägniert ist. Mitte der Abbildung. Um dieser Spirochäte herum *liegen verschieden große Trümmer der Parasiten.*

Abb. 5. zeigt uns Spirochäten und Spirochätentrümmer im Marklager. Kleinere, größere und zu Schollen angehäuften argentophile Körner im Marklager; im Marklager liegen punktförmige, argentophile Körner, die aus Spirochätentrümmern bestehen.

Die Vergrößerung ist immer dieselbe, sie blieb Apochromat 1,30. Komp. Ok. 7, Auszug 45.

Abb. 6 zeigt eine Spirochäte mit Ringbildung und Spirochätentrümmer in der rechten Ecke der Abbildung. Links oben Spirochätentrümmer.

Abb. 7. Nächste Umgebung des Seitenventrikels. Unten eine Capillare mit argentophilen Körnchen und mit zwei Klumpen, welche aus den argentophilen Körnchen sich zusammensetzen. Oberhalb des Gefäßchens völlig zerfallene Spirochäten, aus denen nur mehr punktförmige argentophile Körnchen zurückgeblieben sind, welche in einem Haufen nebeneinander liegen.

Abb. 8. Spirochätentrümmer in immenser Zahl in Form von punktförmigen argentophilen Körnchen und Stäbchen. Unten links Abb. 8. Die in großer Zahl zerfallenen Spirochäten, dessen Trümmer in Form von Pünktchen noch vorhanden sind, liegen im Marklager, einige vergrößerte Gliazellen in der Nachbarschaft. Oben Mitte der Abb. 8 *Ringbildung der Spirochäten im Marklager.*

Abb. 9 zeigt ebenfalls Trümmerspirochäten im Marklager, eine Spirochäte zusammengeballt oben. Punktförmige, stäbchenförmige Spirochäten der zerfallenden Krankheitserreger.

Abb. 10 zeigt eine Capillare im Marklager, mit argentophilen Körnchen und Körnern, die Größe dieser Körner ist sehr verschieden. Viele Spirochätentrümmer in der Umgebung der Capillare.

Abb. 11. Marklager um den Seitenventrikel herum, mit Spirochätentrümmern. Mitte der Abb. 11 Körner entstehen aus den Spirochätentrümmern.

Wollen wir unsere Befunde im Falle I. S. besprechen, so müssen wir sagen, daß wir im Marklager spirochätenartige Gebilde gefunden haben, die eine große Ähnlichkeit mit der *Spirochaeta pallida* haben; in der Umgebung des Seitenventrikels finden sich viele Degenerationsformen des Krankheitserregers, Trümmer der Spirochäten finden wir in ziemlich großer Zahl. Im Marklager weiter oberhalb der Seitenventrikel finden sich auch spärlich Spirochäten und Trümmer des Krankheitserregers. Diese Trümmer sind nur mit Immensionsvergrößerungen bemerkbar, da sie punktförmige Häufchen im Marklager darstellen.

Ob diese Krankheitserreger ein Stamm der *Pallida* ist, oder andere Spirochäten sind, kann nicht sicher festgestellt werden, nur das, daß diese Spirochäten feine, kürzere Krankheitserreger sind, im Vergleich zur

Spirochaeta pallida, das eine Ende ist zugespitzt; oft führt das andere Ende der Spirochäte einen Knopf.

Wir können nur feststellen und behaupten, daß es sehr schwer ist, zu entscheiden, ob hier eine ganz eigene Art von Spirochäten vor uns liegt, oder ob eine Abart der *Spirochaeta pallida* vor uns liegt. Im

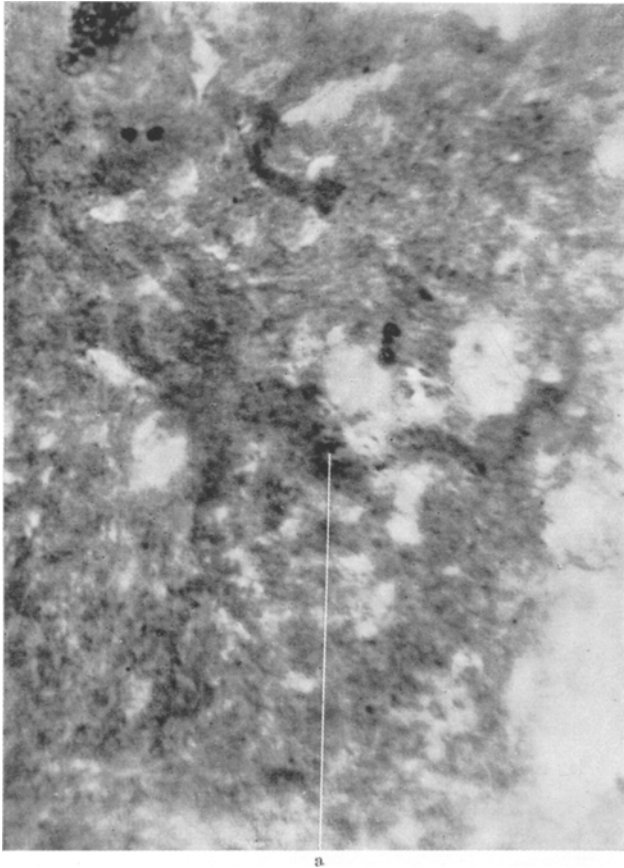


Abb. 11. Marklagerspirochäten im Zerfall. Argentophile Körnchen.
a Trümmerspirochäten.

übrigen könnte ich nur Wort für Wort der Kritik der eigenen Befunde *G. Steiners* „Der Nervenarzt“. 1. Jg. H. 8 wiederholen.

Vergleichen wir nun die Marklagerspirochäte Abb. 12 mit den Befunden, die Abb. 2—11, so sehen wir, daß die Spirochäten Abb. 2—11 kürzer, schmaler und feiner, einige viel dicker und kürzer sind, als die Spirochäte auf Abb. 12.

Zusammenfassend kann gesichert gelten, daß es Fälle von klinisch der multiplen Sklerose sehr ähnliche, diese jahrelang vortäuschenden

Erkrankungen des Zentralnervensystems gibt, ohne Wa.R. und ohne paralytischen Liquorbefund, bei denen im Gehirn riesige Markscheidenflecken vorkommen. Mit Spirochätenbefunden im Marklager, welche erst von mir, dann von *Kufs* beschrieben wurden. Wir kennen klinisch, als multiple Sklerose verlaufende Fälle, ohne Wa.R. und ohne paralytische Liquorreaktion verlaufende Erkrankungen des Zentralnervensystems, in denen um den Seitenventrikel und im Marklager spirochätoide Gebilde und Spirochäten nachgewiesen wurden, derartige Fälle habe

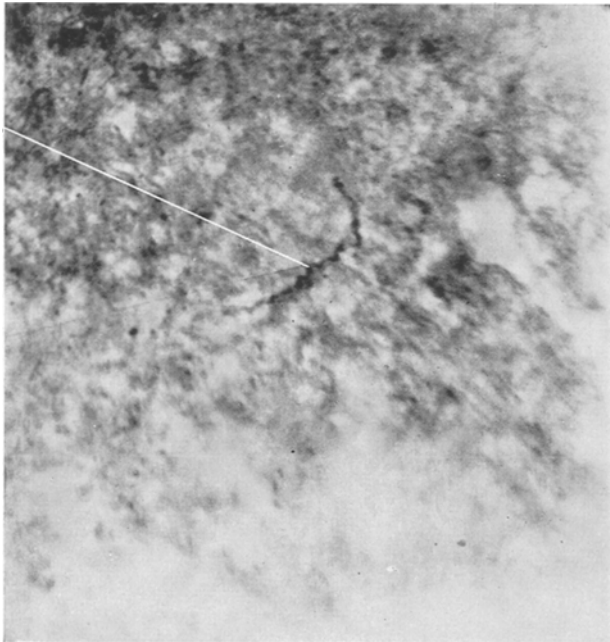


Abb. 12. Marklagerspirochäten aus Fall Z. N. Spirochätentrümmer um die Spirochäte.
a Ausgesprochen lange Marklagerspirochäte.

ich in der Deutschen Zeitschrift f. Nervenheilkunde beschrieben. Es ist noch nicht entschieden, ob diese Spirochäten und diese Gebilde zu den Spirochäten zur Gruppe Pallida, oder in die Ordnung der Leptospire angehören. Allerdings gebührt *G. Steiner* das Verdienst, mit gewaltiger Energie und Scharfsinn experimentell und parasitologisch die Erkrankungen der unter dem Namen der multiplen Sklerose gekannten schweren Erkrankung des Nervensystems durchforscht zu haben.

Es sind von *Pette* Fälle publiziert worden, wo es nicht ausgeschlossen ist, daß subvisible Vira der Encephalitis letharg. den der multiplen Sklerose sehr ähnliche Veränderungen hervorgebracht werden können,

aus meinen Fällen geht hervor, daß es sehr wahrscheinlich ist, daß eine Spirochätenart, welche sehr der Pallida ähnlich ist, kürzer und schlanker ist, die Marklager angreifen kann. (Es scheint, daß auch bei chronischen Fällen von Epilepsie, wie ich es beobachten konnte, Markscheidenausfälle im Marklager speziell aber an der Grenze von Mark und Rinde vorkommen kann, dies ist darum bemerkenswert, da die Epilepsie durch Encephalitiden des frühen Kindesalters entstehen kann. Scharlach? Encephalitis epidemica?) Es ist sehr notwendig, einen jeden Fall von multipler Sklerose parasitologisch zu durchforschen.