

Zur Frage der multiplen Sklerose.

Von

Dr. Julius Schuster

emer. I. Assistent der Psych.-neurolog. Universitätsklinik in Budapest.

Mit 22 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Oktober 1930.)

Im Jahre 1921 ist es mir gegückt, in Fällen von syphilitischer multipler Sklerose in Markflecken, die an der Grenze von Mark und Rinde gelegen waren, Spirochäten nachzuweisen. Später, im Jahre 1922 und 1924, gelang es mir, in Fällen von echter multipler Sklerose im Marklager spirochätoide Gebilde und Spirochäten zu imprägnieren. Im weitern kamen mir Fälle zur Beobachtung, in denen nach sorgfältigsten Untersuchungen in den Markflecken sowohl, wie im gesamten Nervensystem, keine Spirochäten aufzufinden waren, aber in allen Fällen, die ich untersuchen konnte, war es möglich, durch eine Vergoldungsmethode in Silberpräparaten nicht darstellbare, subvisible Granulae nachzuweisen. Die Vergoldungsmethode ist eine Modifikation der *Bechhold-Villaschen* Methode. Von großer Bedeutung waren die Fälle, die ich in der Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie beschrieben habe, denn zum ersten Male wurden Fälle beschrieben, bei denen das Entstehen von Markflecken erst durch den Nachweis der *Spirochaeta pallida* im Markflecken selbst gelungen war. Diese Entdeckung hatte die *Spielmeyerschen* Untersuchungen ins neue Licht geführt, der bei der Paralyse in der Rinde herdförmige, mikroskopische Markfleckenausfälle nachweisen konnte. Für unsere Fälle waren aber charakteristisch, die Markscheidenausfälle im Marklager, in riesenhafter Ausdehnung um die Seitenventrikel herum, die sich weit nach vorne in den Stirnpol fortsetzten. Außerdem waren im Mittelhirn, im Kleinhirn, im verlängerten Mark und im Rückenmark riesenhafte, ausgebreitete Markscheidenausfälle nachgewiesen.

Noch eine größere Bedeutung haben Fälle von echter multipler Sklerose, bei denen es mir gelang, spirochätoide Gebilde darzustellen.

In diesen Fällen sowohl wie in den Fällen von syphilitischer, multipler Sklerose waren durch die Entdeckung von sichtbaren Krankheitserregern noch immer Fragen der Ätiologie und der Pathogenese der Erkrankungen nicht entschieden.

Wir wissen von den Spirochäten, daß sie in filtrabler Form in invizibler Form leben und daß sie außerdem einen Zyklus durchmachen, die kleiner sind, als die ausgewachsenen Formen, die ausgewachsenen Formen zerfallen wiederum schnell. Dies kann die Ursache sein, warum bei den Spirochäten des Menschen z. B. bei der Paralyse, nur stellenweise die Spirochäten in Massen nachzuweisen sind und riesige Felder

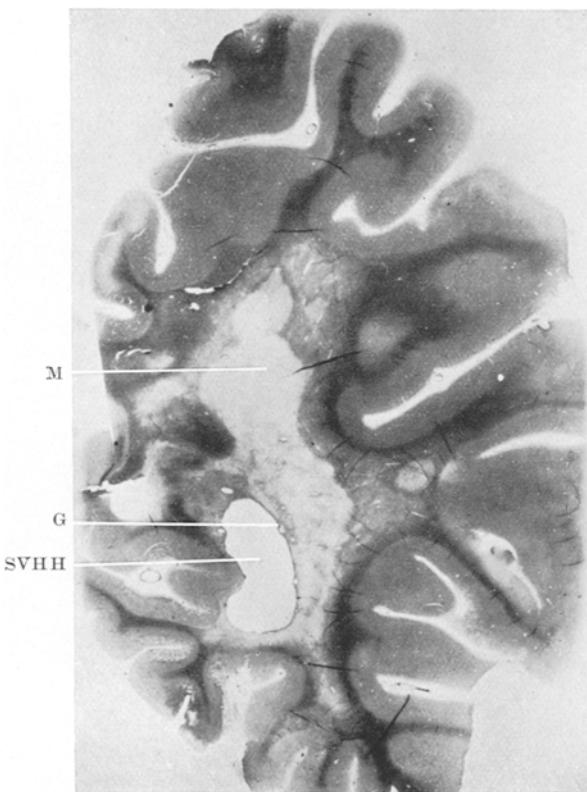


Abb. 1. 10 μ dickes Weigert-Kultschitz-Præparat aus dem Occipitallappen des Falles K. A.
M Markscheidenausfall. G Gefäß. SV Seitenventrikel.

des Nervensystems anscheinlich von Krankheitserregern bar gefunden werden. Dies ist die Ursache, warum in vielen Fällen von Paralyse überhaupt keine Krankheitserreger im Zentralnervensystem gefunden werden können und dies scheint die Ursache zu sein, warum in Fällen von multipler Sklerose so selten der Spirochätennachweis glückt, da es ange nommen werden muß, daß Spirochäten eine invisible, filtrierbare Form haben.

Daß im Liquor von Paralytikern nur selten Spirochäten gefunden wurden, ist auch bezeichnend. Aus meinem Material kann der Schluß

gezogen werden, daß man annehmen muß, daß es Mischinfektionen geben kann von Spirochäten und von subvisiblen Erregern. Allerdings sind für diese Entscheidungen nur biologische Methoden maßgebend. Die Kultivation von Krankheitserregern aus dem Blut Liquor oder Gehirnmaterial von derartigen Untersuchungen, wenn sie negativ ausgefallen sind, ist nur wenig bekannt, da man negative Ergebnisse selten publiziert.

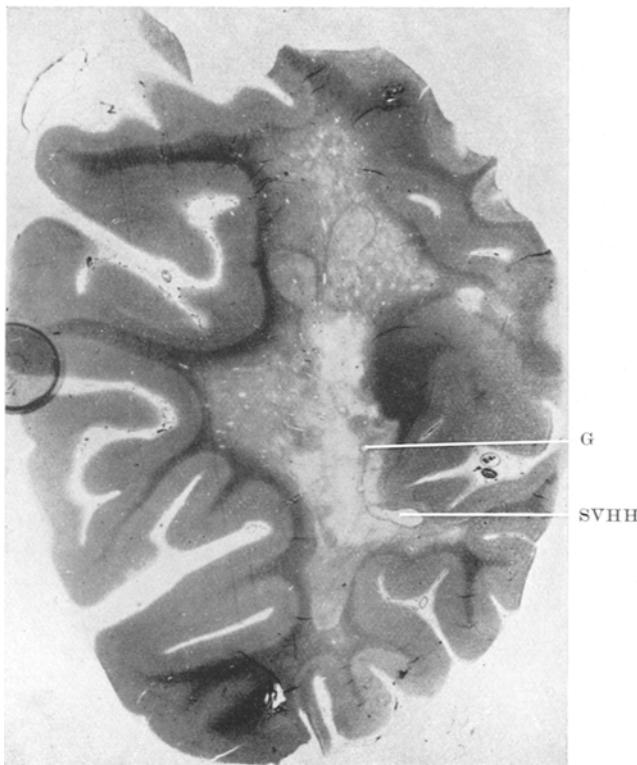


Abb. 2. $10\text{ }\mu$ dickes Weigert-Präparat aus dem Occipitallappen des Falles K. A. Markscheidenausfall. G Gefäß. SV Seitenventrikel.

ziert. Ich habe vor Kriegszeiten durchgeföhrte negative Untersuchungen auch nicht publiziert.

In der vorliegenden Untersuchung sind zwei Fälle von multipler Sklerose beschrieben, aus denen hervorgeht, daß die Annahme von Mischinfektionen im Zentralnervensystem nicht eine Seltenheit sein kann.

Unsere Kenntnisse über die Ursache und Entstehung der multiplen Sklerose sind heute noch nicht genügend, um zur Entscheidung gelangen zu können. In der letzten Zeit stehen einander zwei Anschauungen entgegen. Die eine Gruppe von Untersuchern und Forschern glauben die

multiple Sklerose sei eine Infektionskrankheit, welche durch Spirochäten verursacht wird, sie stützt sich hauptsächlich auf Erfahrungen, welche die Pathologie und pathologische Anatomie bei der Erforschung von besser bekannten und zugänglicheren Spirochäten der Menschen bei der Lues des Zentralnervensystems, der Paralyse, Taboparalyse, sammeln konnte. Die zweite Gruppe der Forscher glauben bei der Entstehung der multiplen Sklerose das Einwirken eines invisiblen, ultrafiltrablen Virus annehmen zu müssen.

Pette schreibt in seiner Arbeit: „Experimentelle Studien zur Frage der Wanderung ultravisibler Vira auf dem Nervenweg“ 1926, Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Nervenärzte:

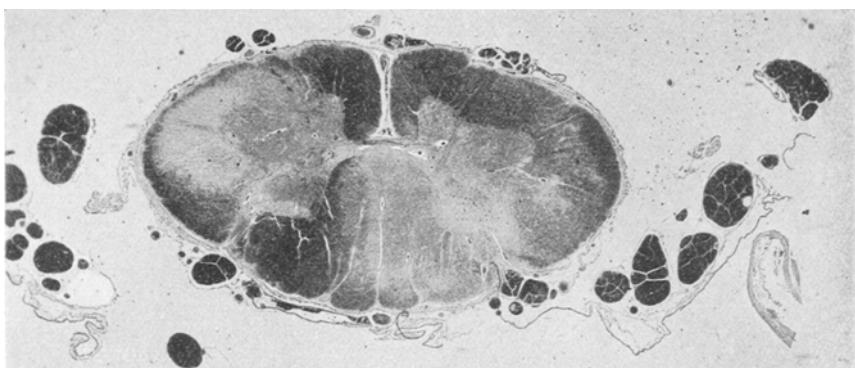


Abb. 3.

„Seitdem *Schaffer* in den Jahren 1887 und 1890 auf Grund seiner histologischen Studien an Fällen von Lyssa der Theorie von der Verbreitung des Lyssavirus auf dem Wege der Nervenbahnen eine anatomische Basis gab, ist in der Literatur wiederholt die Frage der Möglichkeit einer Wanderung von bakteriellen und toxischen Substanzen auf dem Nervenwege besprochen worden.“

Schaffer hatte gefunden, daß bei der Lyssa immer in jenen Abschnitten des Rückenmarks die stärksten Veränderungen anzutreffen sind, die mit der Bißstelle in unmittelbarer Nervenverbindung stehen. Die Befunde ließen ihn annehmen, daß an diesen Stellen des Zentralnervensystems die primäre Ablagerung des Lyssavirus erfolge, um sich alsdann von hier aus weiter zentralwärts auszubreiten.

Eine Ergänzung der *Schafferschen* Studien sind die Arbeiten von *Cajal* und *Golgi* während der folgenden Jahre. Besonders interessant sind die Befunde, die *Golgi* an Spinalganglien erheben konnte. Teils in, teils um die Ganglienzellen fand er Veränderungen, die er als geradezu pathognomonisch für Lyssa bezeichnet. Er spricht von einer „parenchymatösen Encephalomyelitis“.

Für eine Wanderung des Virus auf dem Nervenwege sprechen ebenfalls Versuchsanordnungen, wie sie von *Leiner* und *Wiesner* bei experimenteller Poliomyelitis angestellt wurden. Diese Autoren fanden gesetzmäßige Beziehung zwischen Injektionsstelle und Ausbreitung der Lähmungen. Im gleichen Sinne sprechen Versuche von *Flexner* und *Lewis*, von *Levaditi* und *Landsteiner*.

Die Erfahrungen der Encephalitis und Herpesencephalitisforschung haben erwiesen, daß das Herpesvirus ein filtrierbarer Virus ist, welches nur durch die Nervenbahnen in das Zentralnervensystem gelangen kann.



Abb. 4.

Pettes intravenöse Impfversuche mit Herpesvirus an Kaninchen schlugen fehl, in 80% der Impfungen in die Cornea mit der *Griitterschen* Technik hatten eine cerebrale Infektion zur Folge. Die Tiere gingen am 8.—12. Tage, nachdem sie am 5. Tage freßunlustig sind und abmagern, Krämpfe aufweisen, ein.

Histopathologische Befunde: rein halbseitig und begrenzen sich auf das Ponsgebiet ziemlich scharf. Die Veränderungen beginnen in der Glia, dann folgt das Mesoderm, diffuse Encephalitis des Pons und des Gehirns.

Die Serienschnitte von frühesten Fällen zeigen, daß der Prozeß sich scharf an der sensiblen ins Cervicalmark absteigenden Trigeminuswurzel entspricht; weit seltener ist die motorische Trigeminuswurzel beteiligt, die am Boden des IV. Ventrikels aus einer hier gelegenen Kerngruppe

ihren Ursprung nimmt. Nur unmittelbar nach dem Erscheinen der cerebralen Symptome getötete Tiere zeigen diese Symptome.

Sehr früh ist eine meningeale Reaktion vorhanden. Der encephalitische Prozeß hält sich an die Verlaufsbahn der Nerven, der sensibel das Gewebe versorgt, in das der Infektionsstoff gebracht wurde. In der unmittelbaren Nachbarschaft des Ganglion Gasseri, das regelmäßig erkrankt war, waren die Veränderungen vorhanden, aber nur an der Seite der cornealen Impfung, nie im ganzen Ganglion.

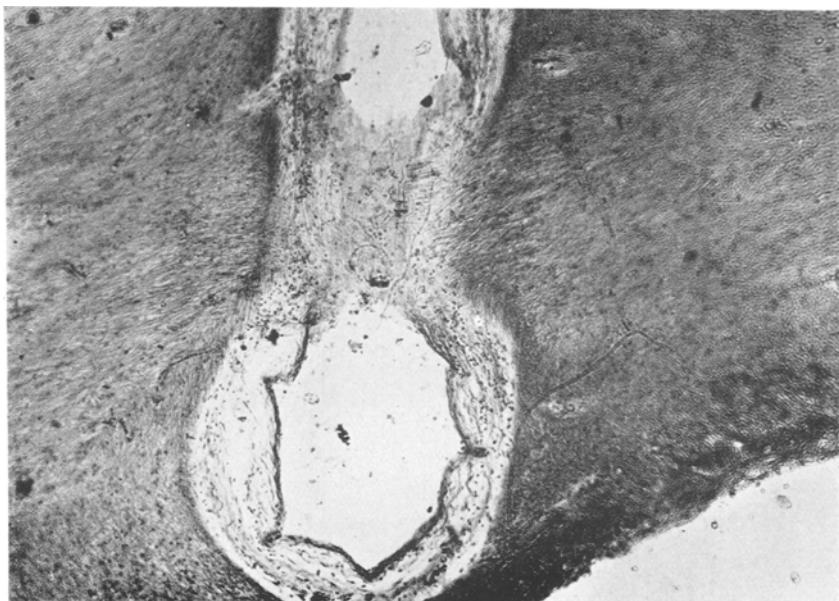


Abb. 5.

Die Liquorveränderung verrätet die Infektion des Zentralnervensystems. Ischiadicusimpfungen verliefen mit Erfolg, die Tiere gehen am 10. u. 14. an Tetraparese ein mit Atemlähmung. Das histologische Bild der diffusen Myeloenzephalitis zeigt eine parenchymatöse Veränderung. Herdförmige protoplasmatische Gliawucherung finden wir mit sekundärer Gefäßbeteiligung.

Das Virus des Herpes febrilis in die Cornea und in den N. ischiadicus geimpft, erzeugt einen encephalomyelitischen Prozeß. Das Virus wandert nicht perineural, darum beteiligen sich an der Impfstelle und weiter aufwärts nicht die gliogenen Schwannschen Zellen ausgiebiger am Prozeß. *Goodpasture* fand die Veränderungen zentral der Stelle der Impfung, wo die Achsenzylinder ihre Markscheiden verlieren. Das Hineingelangen des Virus ins Liquorsystem gibt Anlaß zu einer sehr früh

einsetzenden meningealen Reaktion, sie beschränkt sich im frühesten Stadium ganz und gar auf den der Trigeminuswurzel benachbarten Teil der Meningen. *Fremont Smith* bewies, daß das Virus mit dem von innen nach außen gerichteten Liquorstrom sehr schnell in die subarachnoidealen Räume gelangt, wo es sich mesodermal entzündungserregend auswirkt. Der Einbruch in die Lymphbahn auf der anderen Seite erklärt die Tatsache der außerordentlich rapiden Verbreitung des Virus über das ganze Zentralnervensystem.

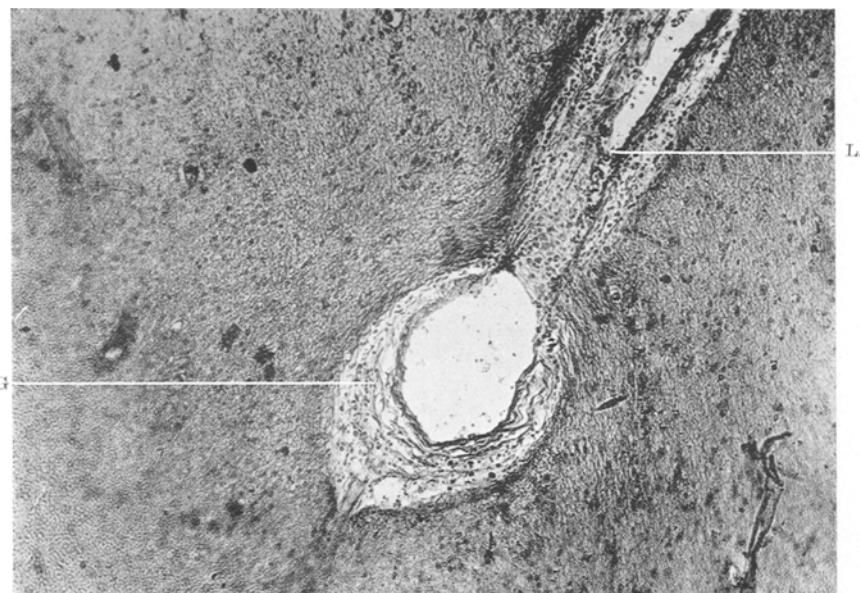


Abb. 6. Fall K. A. Weigert-Kultschitz. Van Gieson. L Lymphocyten. G Gefäß im Markfleken.

Rose berichtete über plantar geimpfte Herpesstämme, welche bei Meerschweinchen Myelitiden erzeugte (*Waltard*). Die Veränderungen sind sehr charakteristisch. Nach *Cajal* ist das neurofibrilläre Gerüst kein starres System, sondern eine Verrichtung, das zur „Leitung der Nervenströme“ bestimmt contractil und mit amöboiden Eigenschaften ausgestattet ist, also ein funktionell aktives Gebilde darstellt, das an biologischen Vorgängen nach den verschiedensten Richtungen hin teilnimmt.

Der Achsenzylinder als Dendrit ist nur ein Teil des Zelleibes, eben seiner zugehörigen Ganglienzelle. Bei der Poliomyelitis, bei der Lyssa und bei der epidemischen Encephalitis sind immer die schweren, progressiv degenerativen Veränderungen an der Glia aufgefallen, in einer Zeit, in der die Gefäße keine oder nur eine geringe Reaktion zeigen. Analoge Verhältnisse findet man nach *Pette* bei der *multiplen Sklerose*.

Nach *Marburg* gehören die Veränderungen bei akuter multipler Sklerose in die Gruppe der degenerativen Entzündung. *Pette* fand am Achsenzyylinder bei multipler Sklerose an *Bielschowsky*-Präparaten Quellung und Auffaserung; dies hatte ich auch an meinen Fällen feststellen können. „Deswegen ist die These diskutabel, daß wir bei der multiplen Sklerose ebenfalls mit einer Infektionskrankheit zu tun haben, deren Erreger ein ultravvisibles Virus ist.“

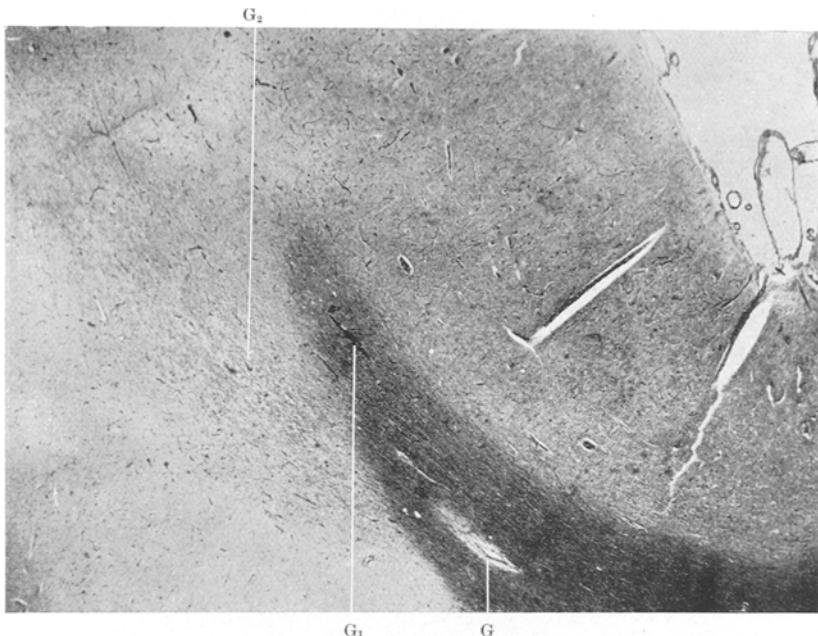


Abb. 7. Fall K. A. Weigert-Kultschitz-van Gieson-Präparat. Occipitallappen.
G Gefäße im Marklager. G₁, ₂ Gefäße, um welche herum die Markscheiden aufgelöst sind.

Fräulein *Kathleen Chewassut* hat im *Lancet* 15. März 1930 S. 552 „Über die Ätiologie der multiplen Sklerose“ ihre Ergebnisse mitgeteilt. Es gelang der englischen Forscherin aus dem Liquor von Sclerosis multiplex-Kranken ein Virus zu züchten. In 8–10 cm³ von *Hartleys Bouillon* und 3 cm³ gesundem menschlichen Serum und 8 cm³ Liquor wurde unter 37° C durch spezielle optische Darstellung mit Hilfe von *H. J. E. Barnard F. R. S.* und *Sir James Purves Stewart* mit Zuhilfenahme eines Dunkelfeldilluminator von der N. A. von 1,27 und einem Apochromat-objektiv von N. A. 1,2 der Erreger dargestellt und sichtbar gemacht. Dieser Dunkelfeldkondensor und das Objektiv mit dem Mikroskop wurden von der Firma R. und J. Beck Ltd. ausgeführt. Als Lichtquelle wurde eine von der Firma *Kelvin, Bottomley* und *Baird* verfertigte Quecksilberdampflampe verwendet. Monochromatisches grünes Licht wurde durch ein Didymium-Glasfilter erreicht, dieser Filter läßt nur

die Quecksilber-Lichtstrahlen A = 5461 durch. Die Methode der Züchtung des Erregers der multiplen Sklerose sind folgende: in 20 cm³ 2% Agar, mit Hartleys Bouillon verfertigt, werden in ein Röhrchen gebracht und im Wasserbade bei 40—45° C erwärmt. Die Mischung von Serum und Liquor wird bis 40° C erwärmt und in das Agar

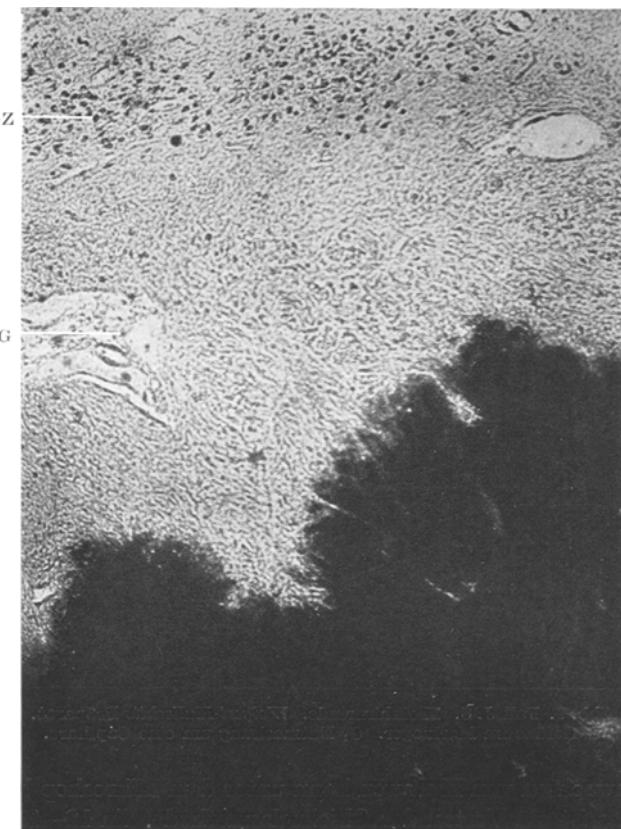


Abb. 8.

geschüttet. In diese Röhre reichen 3 dreieckige Objektgläschchen, welche aneinander haften und am Stoppel des Röhrchens befestigt: diese 3 Objektgläschchen werden durch das Serum Agar bedeckt und mit der Röhre, in der sie an einem Glasring hängen, bei 37° bebrütet. Eine wird herausgenommen und mit einem Deckgläschchen bedeckt untersucht.

Nach 24—36 Stunden Bebrütung bei 37° C zeigt der Nährboden im Dunkelfelde kleine Kolonien von sphärischen Gebilden, kleine refraktile Granula sind an der Oberfläche haftend. An einem sphärischen Körper

sind 1—2 Granulae, es sind einzelne sphärische Gebilde mit und ohne Granula zu sehen.

Die sphärischen Gebilde vereinigen sich zu Kolonien, welche im Dunkelfelde sehr charakteristisch sind, die Granulae bewegen sich von den sphärischen Objekten abseits.

Manchmal kann ein *feines Filament zwischen einer Granula und „Sphäre“* gesehen werden.

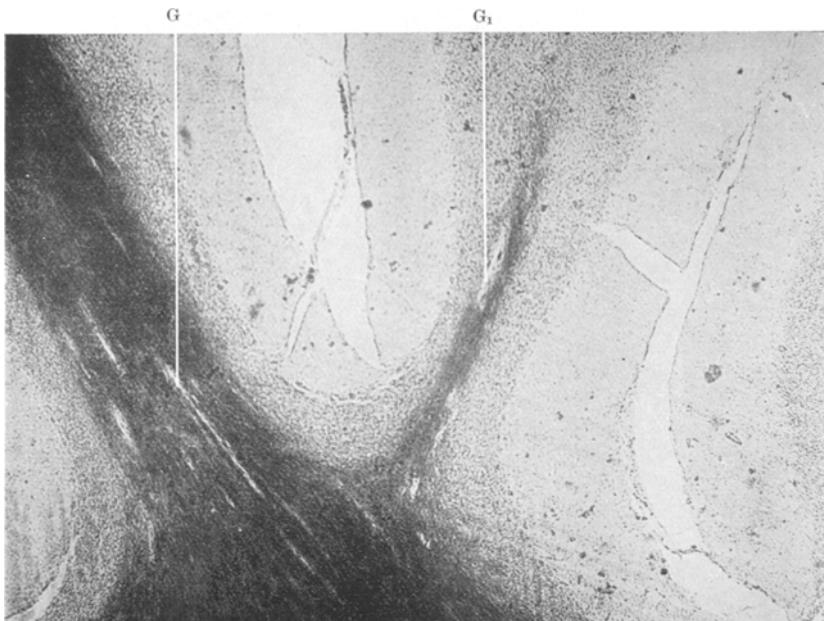


Abb. 9. Fall J. S. Kleinhirnrinde. Weigert-Kultschitz-Präparat.
G Gefäße im Marklager. G₁ Entmarkung um eine Capillare.

Das Anwachsen von Kulturen kann unter dem Mikroskop beobachtet werden, dies ist ein Vorteil der Objektglasmethode. In 12—24 Stunden sind Kolonien aus den Gruppen von sphärischen Gebilden angewachsen. Nach 48—72 Stunden sind die Kolonien breit geworden und viele Granulae und sphärische Körperchen sind zu sehen. In 7—10 Tagen degenerieren die Kolonien. Die Unsichtbarkeit der „Sphären“ wächst mit dem Alter der Kultur.

Subkultivation wurde auch erreicht.

Ultrafiltrationsergebnisse unvollkommen, daher müssen nach Miß Kathleen Chewassut weitere Forschungen angestellt werden; Ultrafiltrate ergaben nur Granulae, aus denen in Serum Bouillonagar unter dem Mikroskop Sphaerulæ wuchsen, 24—36 Stunden nach Anlegen der Kultur. Aus 188 Sclerosis-multiplex-Kranken zeigten 176 Liquores

Sphaerulaekulturen. 269 Liquores von anderen Kranken geben keine Sphaerulaekulturen.

Nur Pferdeserum konnte verwendet werden, dieses verhinderte etwas das Wachstum der Kulturen, andere Tiersera haben sich als ungenügend erwiesen. Auch das Serum von Sclerosis-multiplex-Kranken war ungeeignet zur Züchtung, aber nicht als ob im Serum spezifische Schutz- oder Hemmstoffe vorhanden gewesen wären.

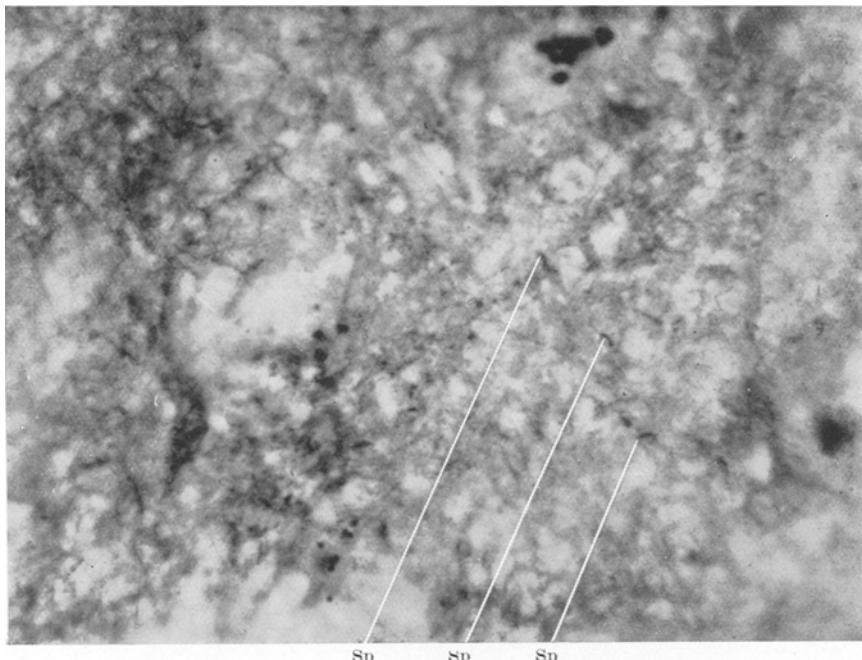


Abb. 10. Fall K. A. Jähnel-Präparat. Sp Spirochäten im Marklager.

Das Virus hat eine besondere Affinität zum Myelin, wie dies Dr. Hocking dargetan hat.

Ob ein Toxin vorhanden sei in Fällen von Sclerosis multiplex. Dieses Toxin muß von einem hochspezifischen Faktor ausgehen, daher muß zwischen Toxin und Virus eine enge Beziehung bestehen und der Liquor muß spezifische Goldsol R geben. Es fand sich, daß bei Viruskulturen im Liquor der Liquorgoldsol positiv war und umgekehrt. Goldsol R und Virus können durch die Toxinentstehung in Zusammenhang sein, denn im Liquor war die Goldsolreaktion positiv, auch in dem Zeitpunkt, als das Virus schon unzüchtbar war und vermehrungsunfähig wurde. Auch waren negative Goldsolreaktionen gefunden worden in Liquores, welche positive Kulturen geben.

Es ist aber noch immer nicht entschieden, ob das Toxin oder selbst das Virus für die Goldreaktion verantwortlich ist. Nach Frl. K. Chewassut ist die Ursache der multiplen Sklerose als ein lebendes Virus wahrscheinlich gemacht durch

1. *in vitro* Vermehrung,
2. Subkultivation,
3. Sensibilität gegenüber pH-Hitze und chemischen Agenzien,
4. Zuckerreaktion im Beginn der Erkrankung und Beginn der Kultur,

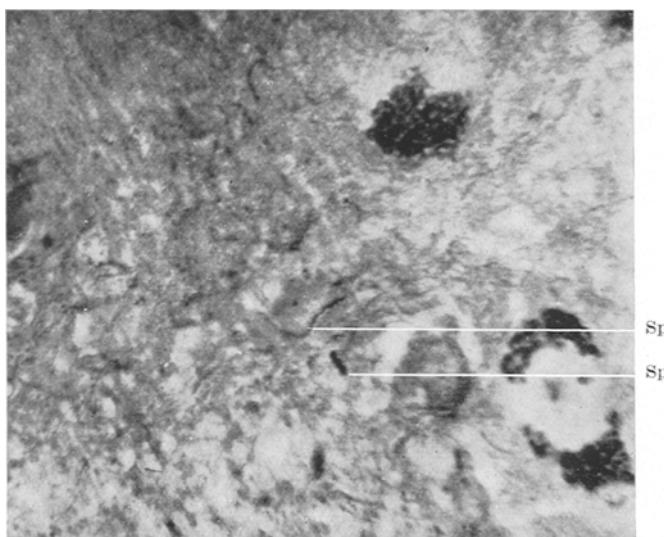


Abb. 11. Sp Spirochäten.

5. Veränderung der pH Hydrogenionenkonzentration im Medium, in dem die Kultur wächst.

Die gefundenen Kulturen und Gebilde sind sehr ähnlich dem des bovinen Pleuropneumonie-Bacteriums, welches die Verbindungskette zwischen ultrafiltrablen Vira und sichtbaren gewöhnlichen Bacillen ist.

Das Bact. pleuropneumoniae ist das kleinste auf gewöhnlichen Nährböden wachsende Bacterium, ihre Größe ist die $0,2 \mu$ Diameter. In Kulturen von dem Bact. pleuropneumoniae bovinum und in den Liquorkulturen der multiplen Sklerosekranken kommen verschiedene Phasen vor. Kleine granuläre Formen von Lebewesen und andere Formen kommen neben und nacheinander vor. Das Virus des Bact. pleuropneumoniae kann nur in Gemeinschaft mit lebenden Zellen leben. In diesem Falle genügte das Menschenserum zur Kultivierung und ultrafiltrable Vira sind nach vielen Autoritäten nicht unbedingt Lebewesen und Enzyme und Fermente können dieselben Eigenschaften haben;

die Fähigkeit zur Vermehrung ist nicht die Bedingung und Charakteristisches des Lebens auch nicht die Hydrogenionkonzentrationsempfindlichkeit, auch die Thermoempfindlichkeit nicht. Ultraviruss ist in diesem Zustande nicht gesehen worden, dieser Körper, der von Miß *K. Chewassut* beschrieben wurde, muß nach ihr kleiner sein, als $0,2\mu$. Er konnte kultiviert werden und zeigte definitive Lebenszyklen und charakteristische kulturelle Eigenschaften.

In der im Lancet am 15. März 1930 erschienenen Arbeit S. 560

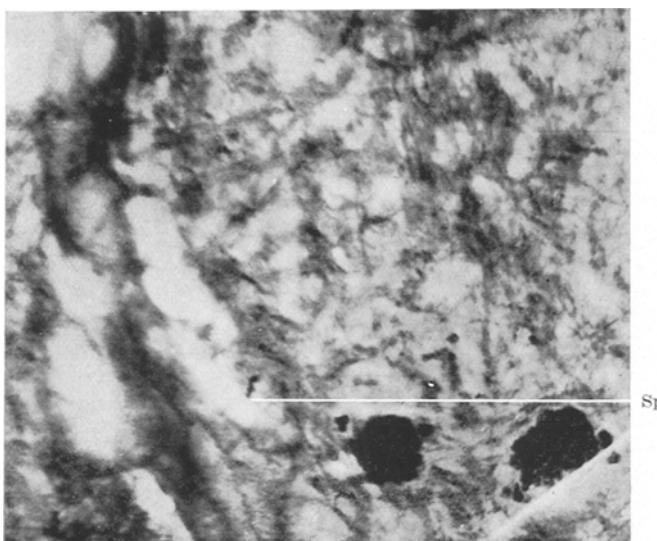


Abb. 12. Fall J. S. Sp Spirochäten im Marklager.

„specific Vaccine Treatment in Disseminated Sclerosis“ teilt Sir *James Purves Stewart* aus dem Westminster Hospital mit, daß seine Schülerin, Miß *Kathleen Chewassut* in 176 Fällen von multipler Sklerosekranken aus 189 einen Mikroorganismus aus dem Liquor züchten konnte, 269 Kontrollfälle gaben negatives Ergebnis, so Tabes, Taboparalyse, Poliomyelitis, Encephalitis epidemica, cerebrale und spinale Tumoren, Epilepsie, Hysterie, subakute, kombinierte Degeneration. Myelomalacie, amyotrophische Lateralsklerose und cerebrale Syphilis. Das gezüchtete Virus kann in frühen und fortgeschrittenen Fällen aus dem Liquor gezüchtet werden. Nach Arsenobenzolbehandlung schwindet das Virus aus dem Liquor, um wieder zu erscheinen nach einigen Wochen Behandlungspause. Aus 7 geimpften Affen (intrazisternale und intravenöse Impfung) erkrankte 1 Affe an Lähmung (intravenös geimpft). Im Rückenmark waren Marchidegeneration in einem hinteren Bündel und in einem spino-cerebellaren Traktus. Bei einem zweiten Affen, der keine

Lähmungserscheinungen hatte, konnte die Degeneration in einer anteromedianen Säule und geringe Veränderungen in beiden Seitenstrangbahnen festgestellt werden. Miß *Chevassut* hatte nun eine autogene Vaccine hergestellt.

Die klinische und serologische Wirkung dieser Vaccine wurde an 128 Kranken beobachtet. 70 Fälle hatte der Autor genügend Zeit gut zu beobachten. Um einen Proteinshock zu vermeiden, hatte Miß *Chevassut* mit phys. Salzlösung bereitet, frei von allen Proteinen. Die

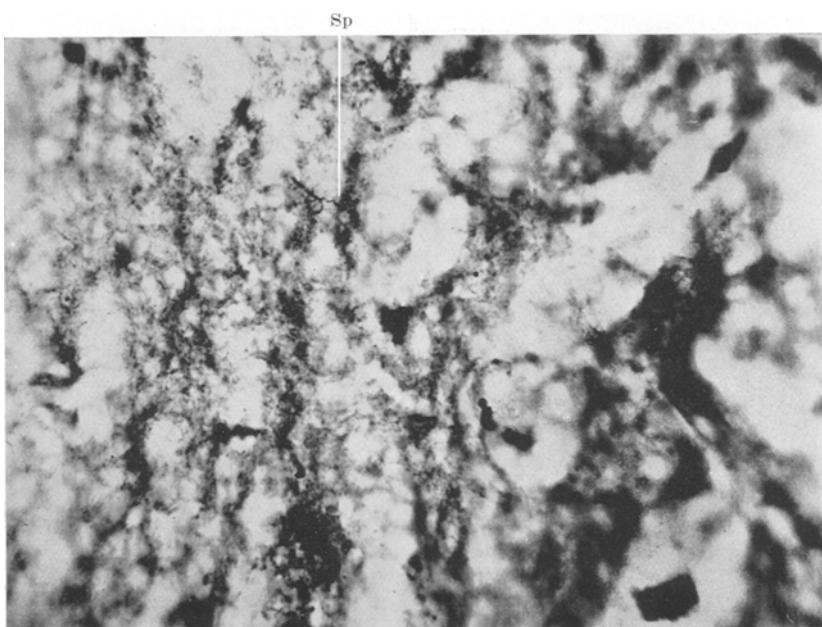


Abb. 13. Fall K. A. Hemisphärenmark. *Jahnel*-Präparat. Sp Spirochäte im Marklager.

Kultur wurde durch 0,5% Lösung von Acid. carbol. getötet. Die Kultur wurde von einer neuen und aktiv wachsenden Kultur bereitet und wurde nicht filtriert. Die Abzählung unter dem Mikroskop bezog sich auf die Zahl der *Granula*, nicht der sphärischen Gebilde. Der Autor erklärt, daß er der Meinung von *Schultz*, *Levaditi* und *Nicolau*, *Andrewes* und anderer sei, daß bei der Vaccination mit Vira ohne Komplementbindung erfolge, es geschehe eine reine Neutralisation des Virus durch Gegenstoffe. Autor konnte feststellen, daß das Serum gewisser Kranker nach Vaccination die aus seinem Liquor gezüchteten Kulturen hemmt, entweder vollkommen oder unvollkommen. Nach Vaccinetherapie kann eine wirkliche Remission erreicht werden, mit Hemmungserscheinungen, welche die Sera der Kranken gegenüber eigene Liquorkulturen erzeugen. Die virustötende Eigenschaft des Serums ist streng spezifisch. In 27 Fällen

aus 32 konnte festgestellt werden, daß die virustötende Eigenschaft des Serums nur für das eigene Liquorvirus sich bezieht.

Es kann sein, daß polyvalente Sera existieren.

Es kann sein, daß aus weiteren Forschungen die Existenz von verschiedenen Virusstämmen wahrscheinlich ist. Es wurde gefunden, daß virustötende Eigenschaft einiger Sera eine seltene Erscheinung ist, daher ist die polyvalente virustötende Eigenschaft eines Serums auffallend.

Klinische Symptome haben sich gebessert, d. h. die Symptome

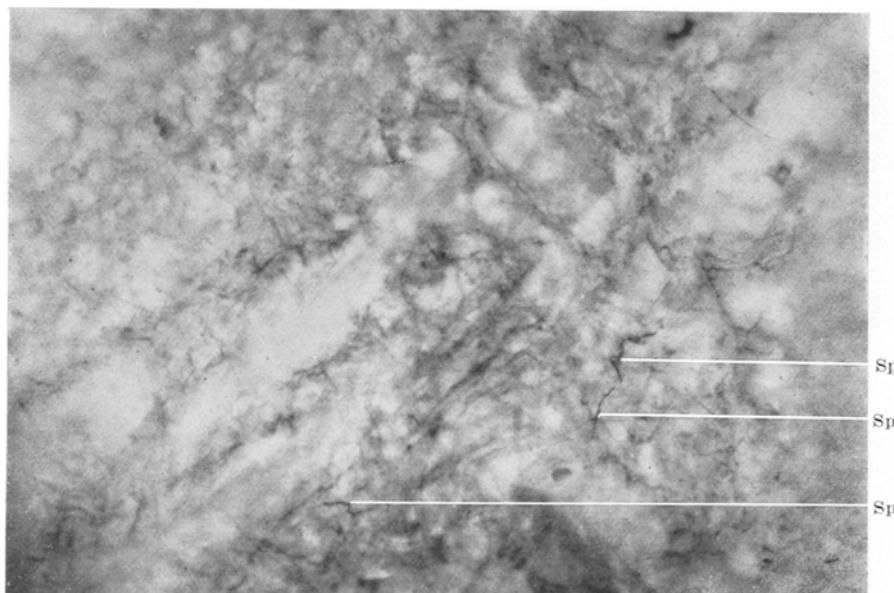


Abb. 14. Fall J. S. *Jahnel*-Präparat. Sp Spirochäten im Marklager.

kamen zum Stillstand nach dem Verschwinden des Virus aus dem Liquor. In 3 Fällen wurde außer Vaccine auch das virustötende Serum verwendet, von diesen Erfahrungen soll anderwärts berichtet werden.

Bei spontaner Remission ist das Virus aus dem Liquor zu züchten, aber umgekehrt, wenn die Vaccinetherapie einen Erfolg hat, so wird der Liquor frei vom Virus, Kulturen aus dem Liquor können nicht mehr gemacht werden. Die klinischen Erfolge der Vaccinebehandlung wird von Sir James Purves Stewart im folgenden gegeben.

Insgesamt 73 Fälle, aus denen

- 11 klinisch hintangehalten und nun frei von Virus sind,
- 32 welche Virusträger sind, jedoch klinische Remission zeigen,
Goldkurve und Globulin R zeigen
- 30 welche klinisch unbeeinflußbar waren.

Klassifiziert nach Schwere der Fälle kann gesagt werden.

11 frühe Fälle	10 beeinflußt	1 nicht beeinflußt (in Status quo)
29 mittelschwere Fälle	24 ,	5 ,
33 fortgeschrittene Fälle	9 ,	24 ,

In der Rubrik nicht beeinflußt sind die weiter fortschreitenden Verschlimmerungen des Prozesses aufweisenden Fälle, wie die stationären Fälle, aufgenommen.

Kulturen waren nicht erreichbar:	Besserung in betreff der Goldsol R. Globulin R.		
frühe Fälle	11	5	9
mittlere Fälle	29	6	23
fortgeschrittene Fälle	33	0	20

Selten können Fälle nach 12 Vaccineinjektionen serologisch negativ erscheinen. Sehr oft müßten 3—4, oft mehr Kuren gemacht werden, um das Virus zu töten. Vorerst verschwinden die Goldsol und Globulin R. und dann die Erreger.

Es sind nun Fragen, die entstehen, soll man mit Vaccine allein oder auch mit vaccintötendem Serum arbeiten, mit Vaccine beginnen, welche Serumdosen und Vaccinedosen sollen angewendet werden?

Am 22. März 1930 wurde im „Lancet“ über die „Disseminated Sclerosis“ Pathological and biochemical Changes produced by a „Virus“ cultivated from the cerebrospinal Fluid“ von J. A. Braxton Hicks M. D. F. D. M. Hocking und Sir James Purves Stewart berichtet.

Braxton Hicks beschäftigt sich mit der Bestimmung der Stärke, Virulenz des Virus.

Die Methode des *Braxton Hicks* war die, daß eine Platinöse Kultur benutzt wurde, um zu wissen, wieviel Ösen zu 1 cm³ Kultur nötig sind.

Dann wurden Objektträger mit Paraffin an den Kanten zusammengeschmolzen und es wurde die Menge der Kultur berechnet. 2 in. x $\frac{3}{4}$ in. das Deckglas $1\frac{1}{2}$ in. x $\frac{1}{2}$ in. Die Menge der Kultur, welche zwischen den Objektträgern ist zum 1 cm³ ist ein Faktor. Die mit dem Mikrometerokular gemachte Berechnung des Sehfeldes des Mikroskops und das Verhältnis zu den gesamten Areae ist auch ein Faktor. Die Zahl der Sphaerulae nach Sehfeld kann durch Abzählen mehrerer Sehfelder geschehen.

Angenommen: A : Alle Sehfelder des oberen deckenden Glases,
AF: alle beobachteten Sehfelder,
S : berechnete Zahl der „Sphaerulae“ nach Feldern,
L : Zahl der Standardösen per 1 cm³,
LC: Zahl der Ösen, zur mikroskopischen Zählung gewöhnlich 1.

Dann ist die Berechnung folgende:

$\frac{A}{AF} \times S \times \frac{L}{LC} =$ die Zahl der „Sphaerulae“ des Virus in 1 cm³ 5 cm³ einer frischen Kultur machen keine bösen Wirkungen bei Tieren. 0,5 % Carbol-

säurelösung tötet die Kultur. Antikörper wurden nicht beobachtet. Komplementfixation wurde nie beobachtet.

Es wurde von den Autoren festgestellt, 1. daß der Virus durch Carbolsäure und Hitze abzutöten ist, man kann eine Vaccine bereiten.

2. Die Feststellung der Stärke des Virus wurde durch die Zählung festgestellt.

3. Die Sera der behandelten Tiere und Patienten produzierten virustötende Substanzen.

4. Es war keine Komplementfixation feststellbar, weder bei multiplen Sklerosiskranken, noch mit Vaccine behandelten Patienten. Auch die

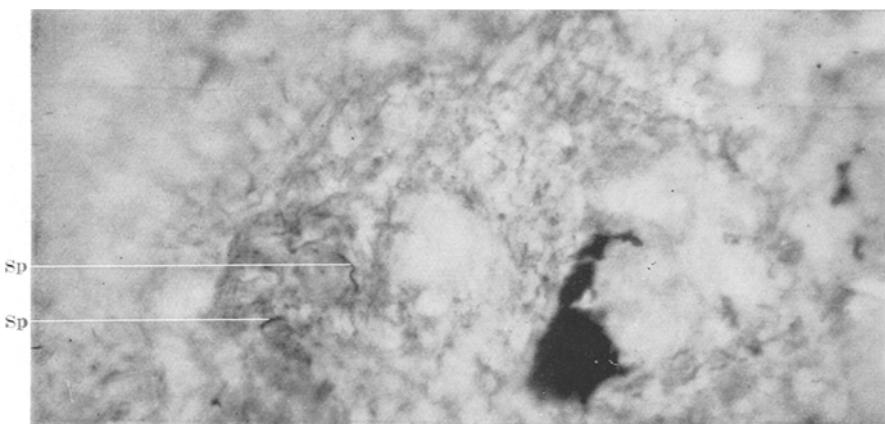


Abb. 15. Fall K. A. Jahnel-Präparat. Sp Spirochäten im Marklager.

Ratten, die mit dem Virus behandelt wurden, zeigten keine Komplementablenkung und Bindung.

5. Große Dosen von dem getöteten Virus sind unschädlich, intravenös verabreicht. System Degenerationen wurden bei 2 Affen festgestellt, bei denen intravenöse und zisternale Impfung durchgeführt wurde. Es ist nicht sicher, daß die Veränderungen *Sclerosis multiplex sei, aber die Veränderungen sind sehr bemerkenswert.*

6. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die intravenöse Impfung die erfolgreichste ist. Biochemische Beobachtungen über Myelindegeneration (*F. D. M. Hocking*).

Es wurde angenommen, daß in den Kulturen entweder Fettsäure oder Phosphorsäure entsteht, durch die Einwirkung des Virus durch das Wachstum der Kultur.

Es wurden hydrogen Elektroden (*Rideal*) mit der Verbindung mit Kalomel-Elektrode verwendet. Ein Potentiometer und Galvanometer waren notwendig.

Es wurde ein gesundes Gehirn verwendet. Das Gehirn wurde sofort post mortem verarbeitet. Es wurde mit „Plaster of Paris“ 4fache Menge des Gewichtes vermengt. Es entstand eine harte, steinartige Substanz, dann mit 4facher Menge Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform vermengt (4 l von jeder Flüssigkeit). In trockener CO_2 , unter niederm Druck destilliert, Wasserbad immer 40°C . Alle Extrakte wurden vereinigt und es ergab sich die Gesamtmenge von 64 g Fett. In Aceton und Äther gelöst ging alles Lipoid in Lösung, dieses Fett

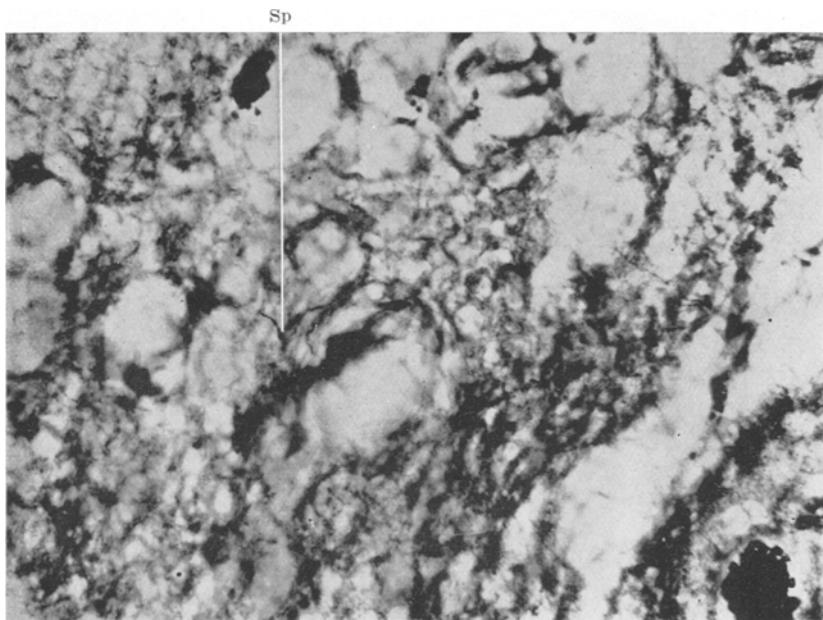


Abb. 16. Fall J. S. Jahnel-Präparat. Sp Spirochäte im Marklager.

konnte dann in die Hartleysuppe vermengt werden, wo es nie zur Ausscheidung kam und es war eine feine Suspension, welche 3 Wochen beständig blieb. 10 cm^3 Fettlösung + 90 cm^3 Hartleybouillon ist die ideale Mischung für den Nährboden. Ein Drittel des menschlichen Blutserums dazugegeben, nachdem die fettlösenden Media (Äther + Aceton) durch Erhitzen auch 50°C auf 30 Minuten unter fortwährendem Schütteln der Flüssigkeit durchgeführt wurde.

Das Wachstum des Virus wurde im gewöhnlichen Nährboden untersucht, es ergab sich daß im Hartleybouillon + Serum das Virus in den 4—7 Tagen Säurebildung verursacht und diese Säure wieder alkalisirt, neutralisiert wird. Es mußte nun festgestellt werden, was die Ursache dieser Erscheinung ist.

1. Ist Natriumhydrocarbonat in dem Bouillonserum oder in dem Liquor vorhanden?

2. In den Neutralfetten?

3. Zerfallen Proteine, Polypeptide in einfache Verbindungen und Substanzen, bzw. Aminosäuren?

Zuckermenge war nie mehr in der Bouillon als 0,01%, es konnten keine Osazone entstehen. Der Zucker des Fleisches wird durch die Manipulation, durch Fermentation zerstört. Aus dem Blute verschwindet

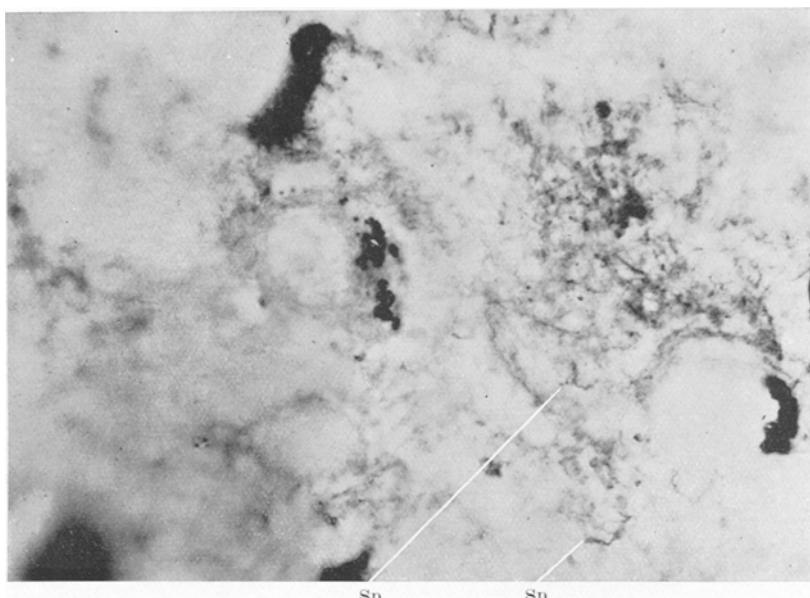


Abb. 17. Fall K. A. Jahnel-Färbung. Sp Spirochäten und Spirochätentrümmer im Marklager um entmarkte Flecke.

der Zucker spontan durch ein glykolytisches Ferment, dieses glykolytische Ferment ist auch nach Untersuchungen von Miß *Chevassut* im Liquor vorhanden. CO_2 -Bildung aus dem Serum ist auch ausgeschlossen nach *A. I. Kendall*. Daß Glucoproteine Zucker spalten können, ist ausgeschlossen, da die Menge im Serum und im Fleisch allzuklein ist. Freie CO_2 -Bildung und Ansammlung wurde durch reine H_2 -Durchströmung verhindert.

Hydrolytische Säuerung wurde durch sorgfältige Reinigung von Äther und Feststellungen die 10 P vor der Impfung des Nährbodens durchgeführt, wurden ausgeschlossen, freie Fettsäure kann die Ursache der Säuerung nicht sein.

In 14 Tagen konnte der *Bacillus colli* im Serum + Hartley-Bouillon keine Gasentwicklung zeigen.

Durch die direkte Bestimmung vom gesamten Ätherextrakt und seines Säuregrades vor und nach der Bebrütung und mit Bouillonkultur der Spherulae, konnte die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß die Hydrolyse der Neutralfette die Säuremenge verursachen. 0,082% Säuregrad wurde als vernachlässigbare Säuremenge gefunden. Dieselbe Menge fand sich nach der Bebrütung, freie Fettsäurebildung konnte nun als die Ursache der Säurebildung ausgeschlossen werden. Hydrolyse der Proteine und Polypeptide zu Aminosäuren könnte die Ursache des

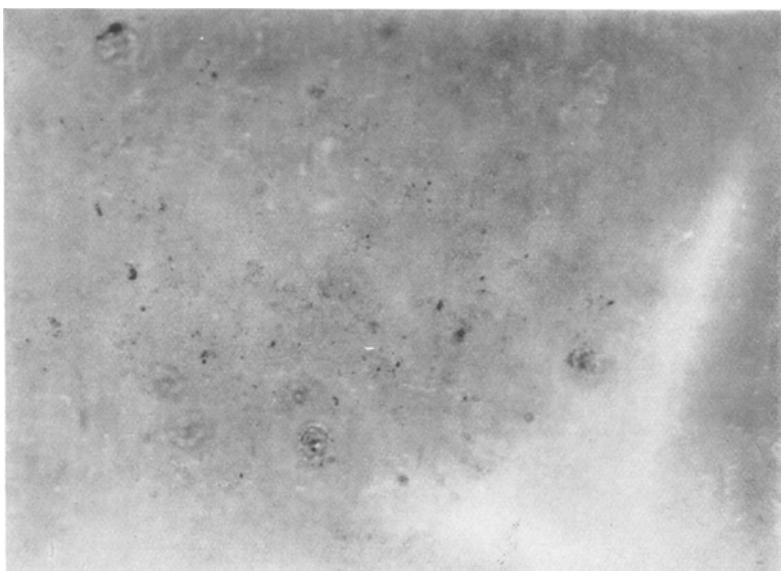


Abb. 18.

Anwachsens des Säuregrades und die folgende Neutralisation kann durch das Freiwerden von Ammonia entstehen. Daß dies der Fall ist, zeigen die Berechnungen von *Hocking*.

Die Aciditätserhöhung entsteht durch die Proteinzersetzung, durch das Virus.

Wir sehen, daß die ausgedehnten Forschungen der englischen Gelehrten, gestützt auf ein riesenhaftes Material, die Frage der Ätiologie der multiplen Sklerose mit Riesenschritt vorwärts gebracht hatte.

Hier muß erwähnt bleiben, daß *Simon Flexner*¹ auf die *Perdrauschen* Befunde aufmerksam macht, der in Fällen von letaler postvaccinaler Encephalitis, Demyelinisation der Nervenfasern und ausgedehnte

¹ *Flexner, S.: Obvious and Obscure Infektions of Central Nervens System.*
J. amer. med. Assoc. **91**, 21—28 (7. Juli 1928).

Entmarkungsherde im Gehirn und im Rückenmark entdeckt hatte, Befunde, welche Ähnlichkeit mit den Veränderungen bei der multiplen Sklerose haben.

Die Spirochätenbefunde von *Bullock, Steiner* und *Kuhn, Petit, Kalberlah, Marinesco, Siemerling* usw. wurden durch die negativen Befunde von *Freund, Hornowsky* und *Rothfeld, Noguchi H.* geschwächt.

Ganz besonders verdienen die Untersuchungen *Noguchis* Beachtung, der die von *Steiner* und *Kuhn* gesehenen Spirochäten und Leberspirochäten



Abb. 19.

für Filamente ansah. In dieser Richtung haben die Untersuchungen von *Arpád Fejér* Gewicht, der aus der Klinik von Prof. *Alexander Korányi* berichtet, daß die von *Steiner* und *Kuhn* in den Lebergefäßen und im Blut von Kaninchen und Meerschweinchen dargestellten Spirochäten *Leptospiren* sind; diese kommen im Darmtrakt dieser Tierspezies vor, diese Leptospiren traf *Fejér* im Blut von Kaninchen, Meerschweinchen an, welche mit Blut von nicht Sclerosis-multiplex-Kranken herrührt, im Blut von Kaninchen und Meerschweinchen, welche nicht geimpft wurden und im Blut von Tieren, die ohne Impfung eingegangen sind.

Die Leptospiren sind die Bewohner der Gedärme von Kaninchen und Meerschweinchen. Ich hatte Gelegenheit, durch die Freundlichkeit des Herrn Assistenten Dr. *Arpád Fejér* seine Präparate zu sehen und konnte mich überzeugen, daß die kleinen, feinen Spirochäten denen sehr ähnlich

sind, die *Steiner* und *Kuhn*, *Kalberlah* und *Marineso*, *Petit* beschrieben haben. Wie bekannt, konnte ich in einem Falle von juveniler Paralyse riesige Markflecken im Marklager, speziell um beide Seitenventrikelwände und im Temporal- und im Frontallappen feststellen. In der Gehirnrinde und im Marklager konnte ich Spirochäten in großer Zahl nachweisen. Noch zwei ähnliche Fälle wurden von mir beobachtet und später konnte ich in drei Fällen von reiner multipler Sklerose Spirochäten und spirochätoide Gebilde feststellen, immer im Marklager und in der Rinde.

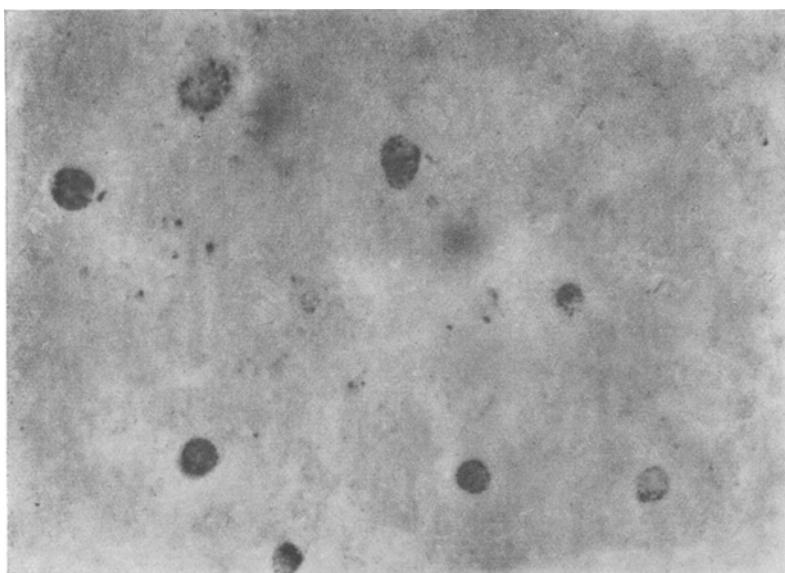


Abb. 20.

G. Steiner konnte mit seiner Methode eine Abänderung der *Jahnel*schen Färbung im Gefrierschnitt in drei Fällen von multipler Sklerose an der Grenze der Ventrikelwand entmarkten Fleckenspirochäten und Degenerationsformen von Spirochäten darstellen. Im ganzen wurden diese Befunde als Lösung der Frage der Ätiologie der multiplen Sklerose nicht angenommen, trotzdem auch *E. Redlich* die Befunde *Steiners* selbst bestätigen konnte, indem er in akuten, letalen Fällen von multipler Sklerose Spirochäten darstellen konnte, indem er die *Steinersche* Methodik benützte, äußerte sich aber sehr vorsichtig über seine und *Steiners* sowohl *Schusters* Befunde.

Die Gelegenheit, daß mir seltene Fälle von multipler Sklerose in die Hände kamen, gab mir die Möglichkeit, die entgegengesetzten Befunde zu beleuchten.

Ich werde an der Hand der Untersuchung von zwei Fällen von

multiplen Sklerose-Kranken pathologische und histopathologische Tatsachen mitteilen, die die Frage in etwas schärferes Licht bringt.

Gleichzeitig möchte ich über seit Jahren geführte Untersuchungen berichten, welche das Ziel hatten, supponierte ultramikroskopische Gebilde im Liquor von multiplen Sklerose-Kranken und im Gewebe von multiplen Sklerose-Kranken mit der *Bechhold-Villaschen* Methodik und deren Varianten darzustellen. Es sind Spirillen und Spirochäten, die eine invisible, filtrierbare Form auch haben. Selbst *Schaudin* hatte sich in diesem Sinne geäußert.

In die Gruppe der Mikroben, die eine visible und unvisible, filtrierbare Form haben, gehören folgende *Krankheitserreger*: *Asterococcus mycoides*, *Bacillus peripneumoniae* der Kühle, *Bacillus pneumosintes*, der Erreger der ansteckenden Agalaxie der Ziegen und Schafe, die Krankheiten, die durch Rickettsien erzeugt werden.

Nocard, Roux, Borrel, Salunbeni, Dujardin-Beaumetz haben mit der Technik von *Metschnikoff* festgestellt, daß in ganz kleinen Kollodium-Säckchen sterile Bouillon, welche mit der Flüssigkeit der Peripneumonie der Kühle geimpft wurde, in die Bauchhöhle von Kaninchen eingepflanzt. Nach 15—20 Tagen werden die Säckchen herausgenommen, die reine Bouillon ist getrübt, von dem getrübten Bouillon konnten die Forscher keine Bakterien kultivieren, auf keinem der gebräuchlichen Nährböden wuchs etwas heraus.

Der Inhalt des Kollodiumsäckchens war in der dreizehnten Passage für Kühle und Kälber pathogen und infektiös, die Impfstelle schwoll immens an, der Tod trat aber nicht ein, das Tier wurde resistent gegen die tödliche Infektion. Unter dem Mikroskop konnten jetzt im Bouillon immens kleine, sehr bewegliche Erreger gesehen werden. Es wurde versucht, durch die Benutzung von Schweinemagenbouillon und Ochsenserum in der Proportion von 6 : 8 : 100 die Erreger zu kultivieren, dieses Medium ist sehr klar und nach 2—3 Tagen Bebrütung bei 37° C wächst derselbe Erreger, welcher im Kollodiumsäckchen gezüchtet wurde. An Gelatine + *Martinsche* Bouillon mit Ochsenserum wächst der Erreger nach vier Tagen bei 37° C, es wachsen so feine Kolonien, daß diese nur mit der Lupe gesehen werden können, nach weiteren Tagen verändern sich dann die Kolonien; die Kolonien haben eine 0,2 mm Diameter, sind granulös, bräunlich, opake Vorwölbung ist die Kolonie.

Die Erreger passieren die Filter, Chamberland F. aber die B. Kerzen nicht. Das Filtrat mit Serum gibt eine Kultur.

Bordet konnte mit der *Giemsaschen* Methode Pseudovibronen färben, welche den Spirochäten und Spirillen ähnlich gewesen sind.

Borrel, Dujardin, Beaumetz und *Jouan* wiederholten die Experimente und beschreiben die Erreger als *Diplococcus tetragenes* in Form von *Morulae*, *Filamentketten*. Sie benennen den Erreger *Asterococcus*

mycoides. Sichtbar, züchtbar, filtrierbar. Eine Phase des Wachstums ist invisibel.

Bacterium pneumosintes, Grippeerreger.

Daß der *Pfeiffersche Pneumokokkus* der Erreger der Grippe ist, wurde von vielen Seiten verneint. *Ch. Nicolle* und *Lebailly* konnten im Jahre 1918 mit dem Filtrat der Schleimhaut von Grippekranken (Chamberland L 12) Grippe erzeugen. Nach 6 Tagen entwickelte sich die Grippe bei Menschen und Affen.

Dujarric de la Rivière, Kruse, Selter, Leschke, Jamanuchi, Sakakami

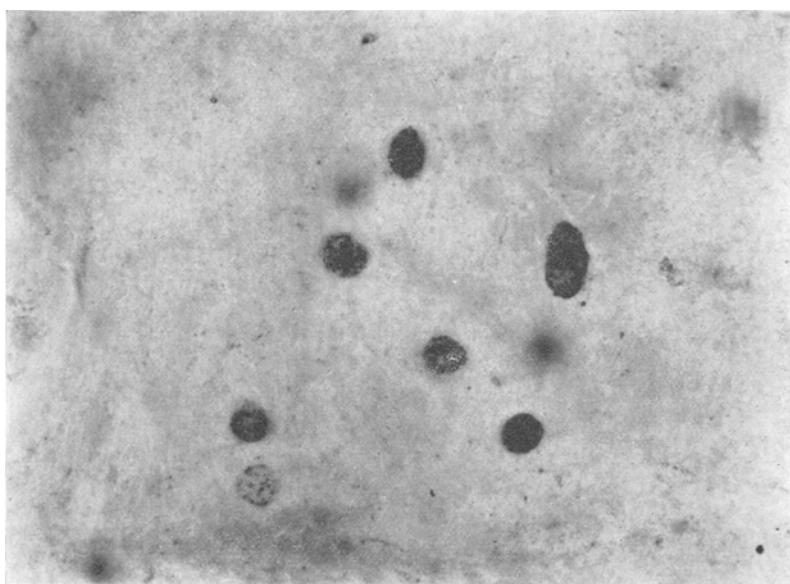


Abb. 21.

und *Iwatsuma* haben dasselbe gefunden. Blut, Nasensekret, Sputum gab ein pathogenes Filtrat.

Olitzky und *Gates* beschrieben ihre Erfahrungen von der Pandemie im Jahre 1922—1923. Ihre Affenversuche waren weniger beweisend als die Kaninchenversuche. Tierpassagen konnten durchgeführt werden. *Olitzky* und *Gates* fanden, daß kein spezifisches Agens gefunden werden konnte. Die Züchtung gelang nur mit der Methode von *Noguchi*, welche er für die Züchtung der Spirochäten ausgearbeitet hatte. Die 36 Stunden alten Nasenrachensekrete wurden mit Ringerlösung + 10 cm³ Dextrose (1 : 100) gewaschen. Die Waschungen werden in sterilen Kolben 10 Minuten geschüttelt, die homogene Emulsion wird durch Berkefeld V. mit 30 cm Druck filtriert.

Kaninchenniere vom Blut befreit ist der Nährboden. 10—12 cm³ Ascites auf die Niere. Die Röhre wird mit 1—2 cm dicker Schicht Öl oder Vaseline bedeckt. Nach 5 Tagen beginnt die Trübung der durchsichtigen Ascitesflüssigkeit. Auf Blutgelatine wächst das Bacterium pneumosintes streng anaerob, nach 8 Tagen sind die Kolonien mit starker Vergrößerung sichtbar.

Olitzky und *Gates* konnten Agglutination, Präcipitation, gekreuzte Immunität mit dem Bacterium pneumosintes feststellen. Größe 0,15 bis 0,3 μ lang, grampositiv, schwer mit basischen Anilinfarben färbbar.

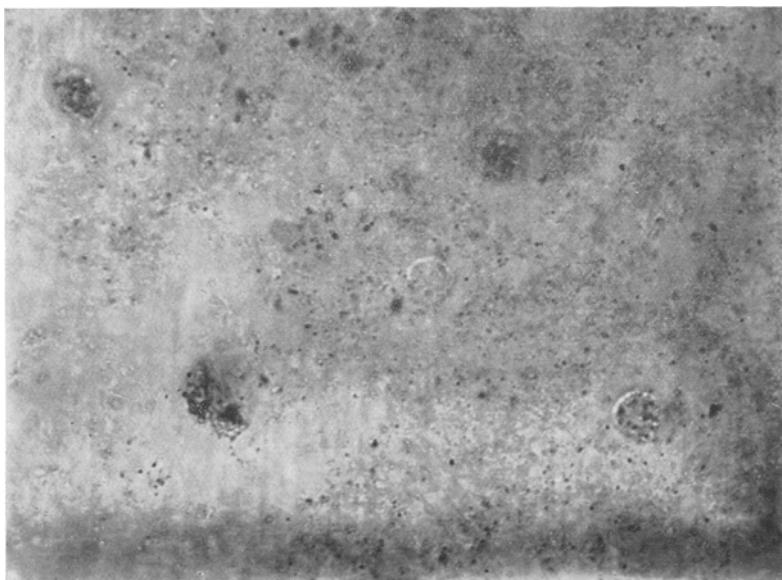


Abb. 22.

Vom Nasenrachensekret haben *Olitzky* und *Gates* 4 Gruppen von visiblen, filtrierbaren Krankheitserregern festgestellt.

Gruppe I. Sehr bewegliche, kleine Vibrionen, 0,5—0,2 μ lang, 0,15 bis 0,2 μ breit, sehr eingebogen, polare Färbung aufweisend. Im flüssigen Nährboden züchtbar.

Auf der Blutgelatine unter anaeroben Bedingungen wachsen konvexe Kolonien. Mitte nicht sehr verfärbt. Autoagglutinable Emulsion entsteht in der physiologischen Kochsalzlösung. Mit der Kultur hergestelltes Serum agglutiniert das Bacterium pneumosintes nicht. Gezüchtet aus zahlreichen Influenzakranken und gesunden Individuen.

Gruppe 1a. Ähnlich dem Bacterium pneumosintes, etwas länger, immobil. Wächst auf flüssigen und harten Nährböden, Kulturen höher

als die des *Bacterium pneumosintes*. Hämoglobinbildung durch Reduktion des Blutes in der Gelatine.

Gruppe 2. Kleine, dem *Bacterium pneumosintes* ähnliche Bakterien, aber pleomorph während der Kultivierung.

Im flüssigen Medium nicht züchtbar. Außerordentlich kleine Kolonien auf Blutgelatine. *Pneumosintesserum* nicht agglutiniert, nicht spontan agglutinabel.

Gruppe 3. Kleine Vibrioen von wechselnder Größe, in flüssigem Medium nicht kultivierbar, bräunliche Kolonien auf Gelatine. Blutmedium sehr charakteristisch, mit unregelmäßigem Rande, konusförmig, in der Mitte eines immens kleinen Plateaus. Emulsiert mit Flockenbildung im normalen Kaninchenserum.

Der Erreger der epidemischen Mastitis der Ziegen und Schafe.

Celli, Blasi einerseits, *Carré* andererseits hatten ein Virus gefunden, welches durch Berkefeld- und Silbersmith-Kerzen passiert.

Im Jahre 1925 haben *Bridé* und *Donatien* diesen Erreger gezüchtet, ein noch sichtbarer, filtrierbarer Erreger ist das gewesen, welchen sie aus der Gelenkflüssigkeit erkrankter Tiere filtriert und gezüchtet haben.

Bouillon 10 : 1 Serum ist ein Medium, in dem es noch züchtbar ist.

Auf Serum-Gelatine sieht man nach mehreren Tagen feinste Kolonien, diese sind durchsichtig, die haften sehr auf der Gelatine. Langsam erreichen die Kolonien die Größe von 1 mm Durchmesser, die Durchsichtigkeit wird immer kleiner.

Die Kolonien haben eine getrübte Manschette, diese wird von einem opaken Ring umgeben. Der Erreger ist mit Giemsa färbar. *Unbewegliche, kleine Erreger*, 5 μ lang, sehen Spirochäten ähnlich oder Vibrioen, Ringform kommt vor. Kettenbildungen wurden beobachtet.

Kerzen von L_1 lassen das Virus durch L_2 nicht.

Kerzen werden auf die *Martinsche Apparatur* montiert, in 80 cm³ Bouillon werden 1 cm³ Kultur oder virulente Flüssigkeit gemischt (37° C), die gesamte Flüssigkeit wird in die Kerze gegossen, bei 20—25 cm Quecksilberdruck, die ganze Menge Flüssigkeit durchfiltriert, 10—20 cm³ Pferdeserum werden dazugegeben und filtriert, Luft wird zugelassen, die Kerze wird abgenommen, bei 37° C bebrütet zeigt die entstandene Trübung die Flüssigkeit.

Die Rickettsien-Krankheiten gehören in diese Gruppe der Krankheiten. Typhus exanthematicus, Schützengrabenfieber; Strom- und Flußwasser-Fieber in Japan. Hochgebirgsfieber, diese Erreger sind alle sichtbar und filtrierbar.

Die filtrierbaren Spirochäten und die filtrierbare Form der Spirochäten.

Man nimmt an, daß die Spirochäten in ihrer Entwicklung eine invisible filtrierbare Form auch haben.

Die *Recurrens-Spirochäten* z. B. sind diejenigen, von denen *Marchoux* und *Salunbeni* im Jahre 1903 gezeigt haben, daß der *Argas miniatus* auf Hühner die Spirochäten überträgt. *Dutton* und *Todd* haben gefunden, daß der *Ornithodoros moubata* die *afrikanischen Recurrensspirochäten überträgt*. *Koch* und obengenannter Forscher haben gefunden, daß die Larven und Nymphen des *Ornithodoros* selbst infektiös sind.

Prowaczek hatte die These aufgestellt, daß die Überträger selbst krank sind und der Parasit einen evolutiven Zyklus in dem Wirtstier durchmacht.

*Leischmann*¹ hatte 1909 versucht, durch Experimente diese Idee von *Prowaczek* zu stützen. Er ließ einen Affen durch den *Ornithodoros moubata* stechen, er beobachtete Tag auf Tag die Entwicklung der Spirochäten, tags darauf, nach der Infektion, wurden die Spirochäten agglutiniert, sie verloren ihre Beweglichkeit, speziell im Magendarmtrakt, die Bewegungen der Spirochäten ist äußerst langsam, sie unterscheiden sich von dem, der im Blute lebenden Spirochäten. In der Spirochäte erscheinen Granulae, die den Körper der Spirochäte teilen und durch ihre klaren Zonen teilen diese Granulae den Körper der Spirochäten, die an den Enden der Spirochäten befindlichen Granulae lösen sich halbwegs ab und hängen mit einem feinen Element an der Spirochäte, die Granulae lösen sich völlig ab und bewegen sich frei, sie sind rund, oder bacillenförmig, färben sich gut und man kann sie nicht züchten. Im Ovarium der infizierten Tiere fand *Leischmann* Granulae und junge Formen der Spirochäten.

Im Jahre 1909 hatte die *Leischmannschen* Feststellungen *Balfour* an der Spirochaete *Gallinarum*, durch den *Argas persicus* übertragen, bestätigt.

Prowaczek, *Blanc*, *Rumpt*, *Wolbach*, *Marchond* konnten diese Beziehung zwischen Spirochäten und Granulae nicht feststellen, sie geben aber alle zu, daß die Spirochäten einen evolutiven Zyklus durchmachen, in einer Phase sind die Spirochäten „unsichtbar“.

Ch. Nicolle, *Blairot*, *Conseil* hatten während einer Epidemie in Tunis festgestellt, daß die Spirochäten im Körper der Flöhe rapid verschwinden, auffallend später wieder erscheinen.

Die Forscher haben mit sehr schwer infizierten Affen und Flöhen gearbeitet, die sich mit Blut angesogen haben, zeigten unter dem Ultramikroskop schon nach zwei Stunden, daß die beherbergten Spirochäten eine auffallend geringe, fast 0-Beweglichkeit haben, die Erreger fingen an zu degenerieren, bald verschwanden die Erreger, nach 5—6 Stunden kaum einige fast unkenntliche Erreger, in 24 Stunden keine einzige Spirochäte, Tage hindurch sind verdächtige Erreger gefunden worden.

Viele Bakterien im Kot der Flöhe, *Herpetomonas* in Menge, in den Spermatozoiden der Flöhe sind die Erreger wieder erschienen.

Nach zwölf Tagen erscheinen die Spirochäten wieder. 10—20 000 Spirochäten in einem Floh ist ihre Zahl, die Bewegung ist sehr schnell und ihr Erscheinen ist wie normal.

¹ *Leischmann*: Preliminary note on the experiments in connection with the transmission of Thickfever. J. roy. amer. med. Corp. 12, 123 (1909).

Die Filtration der Spirochäten gelang erst *Novy* und *Knapp* (1906), *Breinl* und *Knighorn* sind nach *Berkefeld Nr. 9.* Passage die Filtrate zur Hälfte verdünnt, infektiös.

Nach *Ch. Nicolle* sind folgende Stadien der Evolution möglich:

1. Unsichtbares Stadium, Granulation unbekannt. Konservatives Stadium resistent.

2. Ein Stadium, das unserem Auge nicht sichtbar ist. Feine Stämme, virulente Stämme.

3. Typische Spirochäten in Entwicklung, welche in gut entwickelte, typische Spirochäten auswachsen. Die älteren und älteren Stämme teilen sich in die Länge und verlieren an Virulenz.

Das Gelbfieber. *Noguchi* hatte im Jahre 1919 geglaubt, den Erreger des Gelbfiebers gefunden zu haben. Er nannte den Erreger „*Leptospira icteroides*“.

Es kann durch den Berkefeld-Filter V. und N. Chamberland F filtriert werden. Es hat eine invisible Form.

Dieselben Erscheinungen sind für die Kermongant-Spirochäten nachgewiesen, diese passieren die Filter Chamberland L. 3.

Für die Spirochaeta elusa, Spirochaeta biflexa hatte *Wolbach* gezeigt, daß dieselben durch Filter passieren. *Vaudremmer* hatte diese Tatsache für die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae bewiesen.

Die Spirochaeta pallida wurde durch *Levaditi*, *Mlle. Schoen* und *M. Sanchis Bayarri* auf diese Filtrierbarkeit und evolutive Zyklen geprüft, sie berufen sich auf *Schaudinn*. Das Experimentum crucis für die Filtration gelang noch nicht.

Für Trypanosomen wurde von *Novy*, *Mc. Neal* und *Knapp* festgestellt, daß das Filtrat von Trypanosoma lewisi virulent ist.

W. W. Reich konnte dieselbe Tatsache bei Trypanosoma brucei feststellen.

Micromonas Mesnili (Borrel).

Dieses kleinste Protozoon ist filtrierbar, $\frac{1}{4}\mu$ breit, 3—4 μ lang, mit zwei Cilien versehen. Im Inneren des Protozoons ist ein Kern; Längsteilung wurde beobachtet.

Was die Größe des Ultravirüs anbelangt, so wurden Methoden ausgearbeitet, die eine approximative Messung erlauben. *D'Herelles* Bakteriophage hat die Größe wie ein Teilchen des kolloidalen Kollargols.

1 $\mu\mu$ = ist ein Millionstel Millimeter = 1 Tausendstel Mikron = $\mu\mu$.

Virus des Tabakmosaiks . . .	30—36 $\mu\mu$	Encephalitisvirus . .	20—30 $\mu\mu$
Virus des aphthösen Fiebers .	20—30 „	Bakteriophage . . .	20—30 „
Herpesvirus	20—30 „	Vaccinevirus . . .	20—30 „
Lissavirus	20—30 „	Pestvirus	5 „

Diese Daten stammen von *Andriewsky*. Das Virus der Pest ist auffallend viel kleiner zum Vergleich der übrigen Vira, welche fast

gleich an Kleinheit sind. Filter, welche eine Lösung von 1 : 100 Hämoglobin durchlassen, lassen das Virus der Pest noch passieren¹.

Zum Vergleich sind einige Angaben, welche die Größenverhältnisse von sichtbaren und filtrierbaren, sichtbaren und nicht filtrierbaren Mikroben angeben.

B. pyocyanus	4,000—6,000 $\mu\mu$
B. tetanus	2,000—4,000 „
B. tuberculosis	1,000—3,000 „
Staphylokokkus	1,000 „
Strongyloplasma hominis Lipschütz . .	500 „
Micrococcus melitensis	300—400 „
Asterococcus mycoides	200 „
Rickettsia	300 „
Chlamydozerae	100—250 „
Bact. pneumosintes	150—300 „

Messungsmethoden sind die Sedimentation, Zentrifugieren. Was die Morphologie der Ultravira anbelangt, ist ihre Unsichtbarkeit erklärlich, da unsere Augen nur für die 300 $\mu\mu$ großen Lichtwellen empfindlich sind, kleinere Wellen können unsere Augen nicht reizen und aufarbeiten. Kleinere Objekte, dessen Durchmesser kleiner sind als 300 $\mu\mu$, können unsere Augen nicht fassen, sie entgehen unserem Sehvermögen.

Das Ultramikroskop erlaubt kleinere Objekte zu sehen, aber die Bilder sind nicht verwertbar.

Man hatte die Ultravira zu photographieren versucht mit Lichtwellen, dessen Wellenlänge 30 $\mu\mu$ beläuft. Man hatte dazu ein Mikroskop konstruiert, dessen Linsensysteme für diese Wellenlänge durchlässig sind. Man glaubte damit das Virus des Aphantiebers gesehen, photographisch gefaßt zu haben. Kontrollversuche haben die Befunde nicht bestätigt.

*Bechhold*² hatte eine Methode ausgearbeitet, welche gestattet, invisible Gebilde sichtbar zu machen. Sein Prinzip besteht darin, daß die Flüssigkeit, in dem die Gebilde sind, mit Goldchlorid behandelt wird. Ultrafiltration wird durchgeführt.

Ein kleiner Teil der Flüssigkeit, die so gewonnen wurde, wird auf dem Objektglas getrocknet und das *Goldchlorid wird in metallisches Gold umgewandelt*. In diesem Stadium ist noch nichts zu sehen, nun wird die Platte mit Formaldehyd alkalisch gemacht, nach der Behandlung mit Kalium ferrocyanur werden nur die Teile mit Gold behaftet gelassen, wo die invisible Vira gewesen sind und sich mit Gold beladen haben. Beobachtung durch Ultramikroskop.

Der Bakteriophage konnte auf diese Weise mit 35—100 $\mu\mu$ berechnet und dargestellt werden.

Borrel hatte durch Lebendfärbungen versucht, die Vira darzustellen. *Borrels* System besteht aus der Idee, daß durch das Haften der

¹ C. r. Soc. Biol. Paris **77** (1914).

² *Bechhold*: Zbl. Bakter. **97**, I, 162 (1926).

Farbstoffmoleküle die Durchmesser der Vira vergrößert werden können. Nach *Borrel* kann man derart den Durchmesser eines unsichtbaren Agens verzehnfachen, 30—300 $\mu\mu$ vergrößern.

Man muß mit ultrafiltriertem Wasser arbeiten (*Bechhold*).

10 cm³ Tanninäther: Sol. Aqu. 25 : 100,
5 cm³ Ferrisulfat (kalkgesättigte),
1 cm³ gesättigte alkoholische Fuchsinlösung.

Diese Beize wird verwendet und nachher wird die *Ziehlsche* Fuchsinfärbung durchgeführt (10—15 Minuten Waschen, Trocknen).

Mit dieser Methode gelang es *Borrel*, den Erreger des Moluscum contagiosum, die Erreger der Vaccine, den Bakteriophagen, darzustellen¹.

Bekanntlich habe ich einen Fall von multipler Sklerose in der Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 65, H. 1/2, 1921 beschrieben, indem ich Spirochäten in der Rinde und im Marklager mit der *Jahnschen* Methode darstellen konnte. Dieser Fall war sehr bemerkenswert durch die riesigen Markflecken in der Wand beider Seitenventrikel, symmetrisch gelagert, im Frontallappen in der Mitte des Marklagers, sowohl als kleinere und größere Markflecken an der Grenze von Rinde und Mark in großer Menge waren. Einige Abbildungen zeigen die Verhältnisse in diesem Falle.

In der deutschen Zeitschrift für Nervenheilkunde, Verh. H. 77, H. 1—6 und im H. 1 des Bd. 79, wurden wieder zwei Fälle von Sclerosis multiplex mit Autopsiebefunden mitgeteilt, die parasitäre Durchforschung dieser Fälle ergab Spirochäten und Spirochätentrümmer im Marklager und in der Nähe der Gefäße im Mark und an der Grenze der Rinde und des Marklagers.

Die Deutung, die Entstehung der außerordentlich großen *Entmarkungsherde* war nun eben darum nicht völlig verständlich, denn ähnliche große, herdförmige Markfleckenbildungen wurden nie früher beschrieben. Ich hatte nun verschiedene Färbungsmethoden angewendet, um die Genese dieser Markflecken zu studieren. Jahrelange Studien hatte ich gewidmet, um die Erscheinung der Markfleckenbildung zu lösen.

Man mußte doch annehmen, daß die Spirochäten bei juveniler Paralyse nie eine ähnliche Veränderung verursachen oder aber so selten, daß Markfleckenbildungen, Entmarkungsherde, wenn sie in Fällen, bei denen die Spirochaeta pallida als Ursache der Erkrankung auch im Gehirn dargestellt werden konnte, direkt oder indirekt, als Markflecken verursachender Erreger nicht angesehen wurde, trotzdem *Spielmeyer* Markfleckenausfälle in der Rinde bei Paralyse beschrieben hatte.

¹ C. r. Soc. Biol. Paris 92, 1248 (1925).

Darum hatte ich seit Jahren versucht, sowohl im Liquor von Syphilitikern, Paralytikern und Sclerosis-multiplex-Kranken, mit Ultramikroskop subvisible Formen von Krankheitserregern sichtbar zu machen, auch in Schnitten, die Zyklen der Spirochäten als subvisible Formen von Krankheitserregern darzustellen. Im Jahre 1922—1925 hatte ich versucht, aus dem Liquor von Paralytikern und Sclerosis-multiplex-Kranken Spirochäten zu züchten; es wurde ein Ascites-Gehirn-Serum-Nährboden verwendet, anaerob und aerobe Bedingungen wurden versucht, jedoch mit negativem Ergebnis, darum wurden die Versuche nicht mitgeteilt. Ungünstige Verhältnisse, Mangel an Geldmitteln hatten den so schwierigen Experimenten im Jahre 1925 ein Ende gemacht.

Es wurde versucht, mit der *Bechholdschen* Methode, dann mit *Borrels* Methode Färbungen des Liquors und Schnittpräparaten aus Sclerosis-multiplex-Gehirnmaterial subvisible Erreger darzustellen.

Ganz besonders hatten die hier beschriebenen Fälle mich dazu bewogen, die Experimente der Darstellung von subvisiblen Erregern doch zu versuchen, denn in diesen Fällen habe ich gewisse Anhaltspunkte gefunden, welche unbedingt die Lehre des Ultravirüs und die Lehre von der unvisiblen Form von sichtbaren Erregern der filtrierbaren Erreger stützten.

Es seien hier kurz die Krankengeschichten der Fälle mitgeteilt.

1. Krankengeschichte.

Fr. K. A., 27 Jahre alt, erkrankte vor 6 Jahren, 1910 mit Taubheit des linken Beines, Kopfschmerzen, Schwindel, Taubheit der rechten Hand. Nach $1\frac{1}{2}$ Jahren beide Beine kraftlos, beide Arme ungeschickt.

Im Jahre 1913: Es wurde Nystagmus, Parese des linken N. trochlearis festgestellt. Linker Facialis paretisch. Zunge weicht ab. Tremor der Zunge. Pupillen ungleich, verzogen, reagieren auf Licht und Akkommodation träge; Intentions-tremor. Ataxie der Beine. Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Lebhafte Knie- und Achillessehnenreflexe. Cerebellare Ataxie der Beine. *Hyptiokinese* (*Sarbo*).

1914. Im weiteren Verlaufe trat Parese der Beine auf. Ausfall der Bauchdecken R. Intentionstremor. Bitemporale Abblässung und Atrophie der Papillae nervorum. opticorum.

Sensibilitätsstörungen: Hypalgesie und Analgesie der Beine, des linken Armes und Hand.

Harn kann nicht gehalten werden. Patientin wurde Neosalvarsan, Silbersalvarsankur, Pearsonkur unterworfen, langsame, mit Schüben fortschreitende Verschlimmerungen. Anämie, Kachexie wurden ausgesprochener, 1920 starb Patientin an Pneumonie. *Blut Wa.R. war immer negativ*. Im Jahre 1912, 1913, 1913, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1917, 1918, 1919, 1920 Liquor war immer Wa.R. negativ. Gab Pandy, Nonne-Appelt—, R +++, Goldsol R. Mastix R. +++.

Bei der Obduktion war ein atrophisches Gehirn gefunden worden, mit Verdickung der dicken und weichen Gehirnhaut, geringe Erweiterung der Ventrikel-systeme. Um die Seitenventrikel herum besonders große, marklose, harte Flecke; ebensolche am Stirnpol an der Grenze von Mark und Rinde. Im Kleinhirn sind hirse- bis bohnengroße, oft konfluierende Flecken sichtbar. Die Leber ist vergrößert, reicht unter den Rippenbogen 3 Querfinger, hart; das Bindegewebe ist verdickt. Milz etwas vergrößert, 11×7 cm.

Es wurden verschiedene Methoden verwendet, um Krankheitserreger im Gehirn, Leber, Milz nachzuweisen. Basische Anilinfarben, Giemsa, Löfflersche Färbung, Spirochätenimprägnationsverfahren, Jahnelsche, Nogouchische Modifikation, Gefrierschnitte ($2-5 \mu$) wurden verwendet und mit Goldchlorid vorbehandelt, später mit Ferrocyanalkalium behandelt und so untersucht. Es wurden Paraffinschnitte und Entparaffinierung zur Gewinnung feiner Schnitte gebraucht. Blockimprägnationen mit den verschiedensten Variationen von Silberlösungen und den Imprägnationszeiten versucht.

Die Abb. 1-2 zeigen die Markflecken in der Wand des linken Hinterhorns. SV. Seitenventrikel, HH. Hinterhorn, M. Markflecken, G. Gefäßchen. Man sieht, daß fast das ganze Marklager entmarkt ist. Von dem Hinterhorn des Seitenventrikels aus sind Markflecken, welche völlige Markscheidenausfälle zeigen und nach der Peripherie zu an Intensität an Markscheidenauflösung verlieren. Die Grenze der Markscheidenausfälle ist ziemlich scharf. Um die Capillaren sind die Verluste an Markscheiden anscheinend vollkommener. Rückenmarkschnitte, Paraffin, Weigert-Kultschitzky-Präparate zeigen die Markscheidenverluste im linken Vorderseitenstrang, linken und rechten *Goll-Burdachschen* Stränge. Weniger im rechten Hinterseitenstrang und Vorderseitenstrang (Abb. 3).

Die Abb. 4-6 zeigen an Paraffin-Weigert-Kultschitzky-, Hämatoxylin-van Gieson-Präparaten, daß die im Gebiete der Markflecken, die Gefäße verdickt sind. Lymphocyten sind in den Maschen der Gefäße sichtbar. Die Intima ist verdickt, Mesenchym verdickt. Um die Gefäße sind Gliazellen und Gliafasern in großer Zahl vorhanden. Die Grenze von erhaltenen Markscheiden ist scharf. B. Die lymphocytäre Infiltration der Gefäße ist gut sichtbar.

In der Mitte der noch völlig markscheidenlosen Gebieten, jedoch noch im Markflecken, sind kleinere Markscheidenausfälle sichtbar, hier sind die Capillaren mit Lymphocyten nicht umgeben, im Herd sind die Gliazellen vergrößert. Um die Capillaren herum ist ein runder Fleck, in dem die Markscheiden fast völlig verschwunden sind. Das Stadium der Rinden, Markgrenzen, Entmarkungsfleck zeigt, daß die Gefäße der Rinde und des Marklagers frei von Lymphocyten und Leukocyten sind. Die Capillaren der Rinde und des Marklagers sind an den Stellen der Rindenmarkgrenze blutgefüllt erweitert, wie dies auf Abb. 7 sichtbar ist. MF. Markfleckengrenze, die Markscheiden sind nach der Rinde zu abrasiert, scharf, abgeschnitten, die fächerförmige Strahlung der Markscheiden in die Rinde hinein hat eine scharfe Grenze. G. Gefäß.

An anderer Stelle sind die Markflecken der Rinde beiderseits der Markscheidenlager gelegen, man erkennt an dem Kultschitzky-Weigert-Präparat, daß nur eine gewisse Menge der Markscheiden erhalten geblieben ist, die Markscheiden der Rinde sind zugrunde gegangen; erweiterte, mit Blut überfüllte Capillaren liegen an der Grenze der markscheidenlosen Herde, keine Infiltration der Gefäßhüllen.

Bemerkenswert ist das Verhältnis der Gefäße und Markscheidenausfälle. Hier ist folgendes auffallend: Ein Teil der Gehirnrindengegend (Weigert-Kultschitzky-Präparat 10μ). Die Markscheiden sind alle erhalten, dies ist an der schwarzen Färbung der Markscheiden erkennbar. In der Mitte ist eine in der Länge getroffene Capillare, oben ist die Capillare quer getroffen, geringe Mengen Leukocyten sind um die Wand der Capillare sichtbar. Um das Gefäßchen herum, besonders aber links von dem Gefäß, sind die Markscheiden im hemisphären Mark sehr gelichtet, was aus der hellen Färbung der Markscheiden sichtbar ist. Aus unseren Präparaten geht hervor, daß nur die Gefäße um die Seitenventrikel herum Lymphocyten zeigen, sonst aber nur wenig Lymphocyten, je mehr der Prozeß nach der Rinde zu sich ausbreitet, desto weniger Lymphocyten finden wir um die Gefäß- und Capillarenwände.

Die Krankengeschichte Nr. 2 des 36 Jahre alten I. S. ist folgende: I. S. erkrankte im Jahre 1906 an Kraftlosigkeit, Müdigkeit der Beine, Einschlafen der Beine und

Taubheit des äußeren Randes beider Hände. Kleinfinger bis Mittelfinger beider Hände wurde gefühllos, beide Hände und später beide Arme wurden ungeschickt. Patient konnte im Verlauf von 1 Jahr nicht schreiben, konnte im Verlaufe von $1\frac{1}{2}$ Jahren ohne Stock und Hilfe nicht sicher gehen. Unsicherheit, Wackeln des Körpers, Gleichgewichtsverlust, Schwindelgefühl begleiteten seine Schritte. Nach $2\frac{1}{2}$ Jahren wackelte sein Rumpf nach dem Aufstehen von der sitzenden Lage. Die Sprache wurde langsamer und skandierend.

Patient wurde im völlig schwerkranken Zustande 1923 aufgenommen, wo der folgende Zustand vermerkt werden konnte:

Status praesens. Kräftiger, gut genährter, anämischer Patient.

Breite Nase, auffallend langer Schädel. Schädelmaße: 199 mm Länge, 169 mm Breite, 156 mm Höhe, 57 mm Umfang.

Pupillen ungleich, verzogen, reagieren auf Licht und Akkommodation träge. Nystagmus. Rechtsseitige Trochlearislähmung. Linksseitige Facialisparesis. Ataxie der Arme und Beine mit Intentionstremor der Hände. Cerebellare Ataxie. Der ganze Körper wird geschüttelt, bei jeder Bewegung. Incontinentia urinæ. Tremor der gestreckten Zunge. Ausfall der Bauchdeckenreflexe. Äußerst lebhafte Knie-reflexe, Achillessehnenreflexe. Babinski Zeichen positiv. Oppenheim positiv. Klonus außerordentlich stark. *Wa.R. im Blute negativ. Liquor klar, Pándy und Nonne-Appelt R. +++. Wa.R. negativ. Positive Goldsol R. und Mastixreaktion.* Die klinischen Zeichen und der Zustand des Patienten war jahrelang stationär, konnte durch wiederholte Neosilbersalvarsankuren nicht beeinflußt werden. Ein Fortschreiten des Leidens wurde in Form einer schweren Kachexie im Jahre 1925 beobachtet. Es traten Schluckbeschwerden auf. Patient hatte sich im Jahre 1925 nach einer Influenzaerkrankung verschluckt und starb infolge Schluckpneumonie am 10. 11. 26.

Die 2 Stunden nach dem Tode vorgenommene Autopsie ergab eine ausgebreitete Sclerosis polynsularis mit Atrophie des Gehirns und Rückenmarks. Bronchopneumonie mit trüber Schwellung und parenchymatöser Degeneration des Herzmuskels und der Nieren. Das Gehirn und Rückenmark wurden sofort konserviert und speziell das Gehirn wurde mit 10% Formalin ausgespritzt, so daß das Gehirn 2 Stunden post mortem fixiert war. Es war auffallend, daß die Brücke, Kleinhirn außerordentlich klein und atrophisch ist; in der Brücke sind nur gewisse Gebiete Markscheiden versehen, die Markscheiden der Brücke, die des Kleinhirns, sind bar von Markscheiden.

Auf Abb. 8 sehen wir die Mitte eines Herdes, Markscheiden sind in diesem Herd nicht findbar, die Grenze des Herdes ist unregelmäßig. Eine quergetroffene Capillare, mit wenig Lymphocyten eine Capillare ohne Lymphocyten, liegen im Herd oben die Ganglizellengruppen des Nucleus n. vestibul.

Abb. 9 zeigt den Lobulus des Kleinhirns. Weigert-Kultschitzky-Präparat. Zwei Motive sind auffallend. Erstens, daß neben den in Länge getroffenen Capillaren Markscheidenausfälle vorkommen, zweitens, daß ein Lobulus des Kleinhirns sehr markarm ist. Es kann aber nicht behauptet werden, daß ein direktes Verhältnis zwischen Capillaren und Markscheidenausfälle feststellbar wäre.

Sehr lehrreich sind Bilder, an denen in großen Gebieten des Kleinhirns völlig die Markscheiden fehlen, schräge, linienförmige Abgrenzung der erhaltenen Markscheiden. Um die Capillaren des Marklagers Lichtungen. Im entmarkten Gebiet erweiterte Capillaren.

Die Entmarkung des Kleinhirns, diffuse Lichtungen der Markscheiden sind uns in der Umgebung der Capillaren auffallend.

Im Gegensatz sind deutliche diffuse Markscheidenausfälle zu sehen, der Lobulus des Kleinhirns ist frei von Markscheiden, unten und oben sind die Markscheiden-lager diffus gelichtet. Viele Einzelheiten zeigen Übersichtsbilder. Die großen

Gebiete der völligen Entmarkung im Kleinhirn sind mit kleinen Entmarkungs-herden um Capillaren herum begleitet.

Nirgends finden wir Verdickung der Capillarenwände, noch eine bedeutende Infiltration der Capillaren, der perivasculären Räume. Wenn wir das Übersichtsbild des Seitenventrikels und der Gegend der Olive an Weigert-Kultschitzky-Präparaten studieren, so sehen wir, daß die Wand der Capillaren und Gefäße nicht verdickt ist und die Entmarkungsherde die Wände des Seitenventrikels umgeben; ein großer Herd liegt innenwärts der Olive.

Ganz klar wird es aber an Bildern, welche zeigen, daß die Entmarkung nicht nur an die Gefäßversorgung direkt gebunden ist, sondern auch unabhängig von den Capillaren und Lymphsystemen ist, denn die diffusen, fleckartigen Markscheidenausfälle an der linken Seite des Markscheidenbündels und die fast völlige Markscheidenlosigkeit des Lobulus des Kleinhirns kann durch die Noxenwanderung von den Capillaren aus nicht erklärt werden. Hier müssen wir annehmen, daß die Nervenfasern die Noxe weiterleiten.

Die *Plexus-chorioideus-Hypertrophie* ist sehr bezeichnend. Die Intima der Art. basilaris ist verdickt. Die Media ist verkalkt, aber nicht in besonderem Maße.

Die Verhältnisse im *Plexus chorioideus* unseres Falles I. S. Hyalin in den Gefäßen des *Plexus chorioideus* in großer Zahl.

Ich habe alle Stellen des Großhirns, der Brücke, des Mittel- und Zwischenhirns, Kleinhirns und das gesamte Rückenmark mit den Häuten untersucht, aber es war ein direkter Zusammenhang zwischen Gefäßen und kleinen und großen Flecken nicht feststellbar.

Der große Brückenherd hat keine direkte Verbindung mit den Gefäßen rechts vom Herd. Es sind zwei Gefäßquerschnitte sichtbar, diese sind bar von Infiltrationselementen links in der oberen Ecke am Rand eines großen Herdes. Eine erweiterte Capillare in der Mitte des Brückenherdes. Das Weigert-Präparat läßt die wahrscheinliche Gliahypertrophie vermuten. Die Markscheidenherde sind scharf umgrenzt.

In der Mitte des Hemisphärenmarkes sind fusiforme Markscheidenherde beobachtbar, es ist hier wiederum auffallend, daß ein Gefäß in der Mitte des Fleckes liegt. Ein in der Länge getroffenes Gefäßchen ist sichtbar, das Gefäß wird von einem markscheidenfreien Streifen begleitet, das Gefäß mündet in ein Markfleckchen, die Umgebung des Fleckes liegt auch im etwas markscheidenarmen Gebiet.

Diffuse Entmarkung im Hemisphärenmark mit erweiterten Lymphspalten in der Nachbarschaft.

Auch der Brückenherd zeigt uns, daß zwischen Gefäßen und Herden keine engen Beziehungen sind; links ein großer Herd, zu dem ein Gefäß in Verbindung ist, Mitte unten, rechts oben, quer zieht ein Gefäß im scheinbar intakten Markscheidengebiet durch.

Eine Reihe Präparate zeigen keine perivasculären Infiltrate um die Gefäße im Rückenmark, auffallend ist die Verdickung der Wand der Capillaren an allen unseren Abbildungen aus 6–8 μ dicken Weigert-Kultschitzky-Präparaten. In unserem Falle K. A. fanden wir im Marklager in Versilberungspräparaten Gebilde, welche wir auf Abb. 10 darstellen, feine spirochätenartige Gebilde; ähnliche Gebilde zeigt uns auch eine Aufnahme, unsere Abb. 11. Noch deutlicher sind diese Gebilde auf Abb. 12 zu sehen. Vergleichen wir nun unsere Befunde mit einer Spirochäte aus einem Präparat von eben demselben Fall, so sehen wir auf Abb. 13 eine Schlingenbildung.

Unser Fall I. S. wurde auch auf Spirochäten und Krankheitserreger untersucht und wir fanden Gebilde, welche wir auf Abb. 14, 15, 16, 17 dargestellt haben. Es ist kaum fraglich, daß wir auf unseren Abbildungen spirochätenähnliche, wenn nicht Spirochäten darstellen könnten und unsere Bilder als Kunstprodukte nicht anzusprechen sind.

Es fragt sich nun, wie es möglich ist, daß eine Gruppe von Forscher Spirochäten in Fällen von multipler Sklerose fand, andere wiederum das Vorhandensein von einem hochspezifischen Virus vermuteten und daß der englischen Forscherin Miß *Chevassut* die Züchtung und Sichtbarmachung eines hochspezifischen Virus gelang, dessen biologische Eigenschaften u. a. *Hocking* und seine Mitarbeiter studierten, und daß es Sir *James Purves Stewart* gelang, aus den Kulturen des Virus eine virus-tötende Vaccine hergestellt zu haben.

Schon oben wurde erwähnt, daß schon *Schaudinn* angenommen habe, daß die *Spirochaeta pallida* in Form einer invisiblen filtrablen Form leben kann; in dieser Form ist die Wirksamkeit und Virulenz der Pallida eine noch größere. Aus diesem geht hervor, daß es erklärlich ist, daß wir Fälle in Fülle sehen, in denen, bei unbehandelten und behandelten Paralysen und Lues-cerebri-Fällen, wir erwarten könnten, daß die Gehirnrinde und das Marklager, die Stammganglien voll mit Spirochäten sind, wir keine Spirochäten sehen können, denn im Liquor und im Gehirn sind die Krankheitserreger in ultrafiltrable Formen umgewandelt.

Die invisible, virusartige, filtrable Form aller Spirochäten ist angenommen und ist für die meisten Spirochäten erwiesen.

Siehe Literatur bei *P. Hauduroy*: „Les ultravirüs et les Formes Filtrantes des Microbes“. Masson.

Die Erreger der multiplen Sklerose sind nach Miß *Chevassut* ein hochspezifischer, kultivierbarer Ultravirüs, ein Erreger, der kleiner ist, als die Bakterien der „Peripneumoniae der Kühe“.

Aus meinen Beobachtungen geht hervor, daß es Fälle gibt, wo man feststellen kann, daß die massenhaften Markscheidenausfälle in Form von Markflecken eine histopathologische Reaktion ergeben, wie wir nur bei der multiplen Sklerose sehen können. Siehe Abb. 1—10 in den Marklagern, im Hemisphärenmark finden wir Spirochäten, die Pallida und in anderen Fällen denen der *Spirochaeta pallida* sehr ähnliche feine Spirillen, nun wissen wir, daß nach *Schaudinn* die *Spirochaeta pallida* in einem Stadium der ultrafiltrablen Form leben kann, ist es nicht möglich, daß die Markflecken der Markscheidenausfälle den Wirkungen des ultrafiltrablen Zyklus der Spirochäten ihr Entstehen verdanken? Ist es nicht möglich, daß die Markscheidenausfälle im Gewebe einem Erreger ihre Entstehung verdanken, welche Spirochäten sind und einem Zyklus, dem Zyklus der ultrafiltrablen Form der Spirochäten durch ihr Wirken im Gewebe verdanken?

Die *Schafferschen* Feststellungen über Lyssa, die *Perdrauschen* Beobachtungen in Fällen von postvaccinaler Encephalitis, nach denen die perivasculäre Infiltration der Gefäße und des Nervengewebes durch ausgesprochene Demyelinisation der Markfasern begleitet wird, sprechen für das Wirken eines spezifischen Virus im Nervengewebe, der Umstand,

daß bei der syphilitischen multiplen Sklerose im Markflecken und um die Gefäße in den Gefäßwänden und in der Gehirnrinde Spirochäten sind, sprechen dafür, daß eher die virusartige Form der Spirochäten an den Läsionen speziell die Demyelinisation und ein großer Teil der Gewebeläsion durch die virulenten Formen der Spirochäten verursacht werden müssen, auch der Umstand, daß die Spirochäten in dem Marklager selten zu sehen sind, spricht dafür, daß die Erreger in ihrer ausgewachsenen Form in der Rinde besser gedeihen, als im Marklager und daß die filtrable Form im Marklager in größerer Menge sein müssen. Darum haben meine bisher unveröffentlicht gebliebenen Arbeiten ein gewisses Interesse, in denen ich mit der *Becholdschen* Methode ähnlicher Vergoldungsverfahren bestrebt war, in meinen Fällen von syphilitischer multipler Sklerose und echten Sclerosis-multiplex-Fällen im Gewebe invisible Gebilde zu vergrößern und so der mikroskopischen Vergrößerung zuzuführen. Gewiß ist es schwer, der dargestellten Pünktchen pathologische Dignität beizumessen, jedoch ist die Zeit gekommen, von diesen vor Jahren (1924—26) durchgeführten Versuchen Erwähnung zu machen. Abb. 18—22 zeigen die im Marklagerflecken sichtbaren Granulae. Durch die Entdeckungen von Miß *K. Chewassut* und Sir *James Purves Stewart, Hockings* usw. ist aber die Annahme gerechtfertigt, daß ein Lebewesen eigenen Charakters die echte Sclerosis multiplex verursacht.

Wir sind daran, diese Versuche nachuntersuchen, um u. a. festzustellen, ob zwischen den Spherulae insularis und Virusformen von Spirochäten keine Beziehungen bestehen, ob verschiedene Virusstämme existieren und ob desinfizierend wirkende Farbstoffe keine viricide Wirkung haben.

Literaturverzeichnis.

- Andrewes, C. H.:* Proc. roy. Soc. Biol. **104**, 537 (1929). — *Anton u. Wohlwill:* Multiple nichteitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose. Z. Neur. Orig. **12**, 31 (1912). — *Barnard, J. E.:* Lancet **1**, 109 (1925). — *Birley, J. L. and L. R. Duggeon:* Brain **44**, 150 (1921). — *Borst:* Die multiple Sklerose des Zentralnervensystems. Erg. Path. **91**, 67 (1903/04). — *Borst, M.:* Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. Beitr. path. Anat. **21**, 308 (1897). — *Braxton, J. A. u. M. D. Hicks:* Disseminated Sclerosis. Reprinted Lancet, March **22, 1930**, 612. — *Bullock, W. E.:* The experimental transmission of disseminated sclerosis to rabbits. Lancet **185**, 1085 (1913); Z. Neur. Ref. u. Erg. **9**, 676 (1914). — *Bullock, W. E. (now Gye):* Lancet **11**, 1185 (1913). — *Büscher, J.:* Spirochätenbefund bei multipler Sklerose. Ein Beitrag zur Pathogenese. Arch. f. Psychiatr. **62**, H. 2, 426 (1920). — *Ceni u. Beste:* Sclerosi in placche sperimentale da tossici aspergillari. Riv. sper. Freniatr. **31**, 125 (1905). Ref. Jber. ges. Neur. **9**, 396 (1905). — *Chambers, Helen:* Spirochätenfund im Menschenblut. Lancet **1913**, 21; Juni-Ref. Dtsch. med. Wschr. **1913**, 1377. — *Charcot, J. M.:* Diseases of Nervous System, New Sydenham Society London, **1877**, 157. — *Claude, H. et P. Lejonne:* Sur une affection méningoencéphalique de nature mal déterminée. Revue neur. **1907**, 428.

Claude, H. et J. Lhermitte: Leucoencéphalite subaigué à foyers successifs. *Encéphale* **15**, No 2, 90 (1920). — *Dawson, J. W.:* Trans. Roy. Soc. Ed. **1**, 517 (1916). — *Dejerine, J.:* Etude sur la Sclerose en Plaques cérébrospinale. *Rev. Méd.* **4**, 193 (1884). — *Gye, W. E.:* Brain **44**, 213 (1921). — *Hauptmann, A.:* Spirochätenfunde bei multipler Sklerose. *Fortschr. Med.* **36**, Nr 35/36 (1918/19) u. Vortr. in der Freiburger med. Ges. 11. Febr. 1919; *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, 536. — Die Vorteile der Verwendung, Reaktion für die neurologische Diagnostik. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **42**, 20 (1911). — *Hocking, F. D. M.:* Disseminated Sclerosis. *Lancet* March 22. **1930**, 612. — *Jahnel, E.:* Studien über die progressive Paralyse, III. *Arch. f. Psychiatr.* **57**, H. 3, 847 (1917). — Über einige Beziehungen der Spirochäten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang. *Z. Neur. Orig.* **42**, 21 (1918). — *Jakob:* Zur Pathologie der diffusen infiltrativen Encephalomyelitis in ihren Beziehungen zur diffusen und multiplen Sklerose. *Z. Neur. Orig.* **27**, 290 (1914). — *Kathleen Chevassut:* The aethiology of disseminated sclerosis. Reprinted from *The Lancet*. March 15. **1930**, 552. — *Kuhn u. Steiner:* Über die Ursache der multiplen Sklerose. *Med. Klin.* **13**, Nr. 38, 668 (1917). — Über die Ursache der multiplen Sklerose. II. Mitt. *Z. Hyg.* **90**, 417. — *Levaditi, C. and Nicolau, S.:* C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 228 (1922); **88**, 66 (1923). — *Marburg, O.:* Die sogenannte akute multiple Sklerose (Encephalomyelitis periaxillaris scleroticans). *Jb. Psychiatr.* **27**, 211 (1906). — Multiple Sklerose in *Lewandowskys Handbuch der Neurologie*. 2. Spezielle Neurologie Bd. 1, S. 911, 1911. — Herdgleichseitige Erscheinungen bei Schädelsschüssen (multiple Sklerose nach solchen?) *Neur. Zbl.* **36**, Nr 2, 66 (1917). — Hirntumoren und multiple Sklerose. Ein Beitrag zur Kenntnis der lokalisierten Form der multiplen Sklerose im Gehirn. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **68/69**, 27—39 (1921). — Zur Frage der Behandlung nichteitriger Entzündungen des Zentralnervensystems. *Neur. Zbl. Erg.* **90**, 40 (1921). — *Marie, P.:* La Sclérose en Plaques et les Maladies infectieuses. *Progrès méd.* **12**, 287 (1884). — *Marie, P. et Ch. Foix:* Sclérose intracrâiale centrolobaire et symétrique. *Revue neur.* **1914**, Nr 1. — *Marinesco:* Etude sur l'origine et la nature de la sclérose en plaques. *Revue neur.* Juin **1914**, Nr 6, 481. — *Müller, E.:* Die multiple Sklerose des Gehirns und Rückenmarks, Jena 1904. — *Noguchi, H.:* J. amer. med. Assoc. **81**, 2110 (1923). — *Oppenheim, G.:* Zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung der Hirnrindenherde. *Neur. Zbl.* **1908**, Nr 19. — *Oppenheim, H.:* Der Formenreichtum der multiplen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **52**, H. 3/4, 169 (1914). — Gibt es eine cystische Form der multiplen Sklerose? *Neur. Zbl.* **33**, 211 (1914). — Neue Beiträge zur Klinik der multiplen Sklerose. *Flatau-Jacobsohnscher Jber. Neur. u. Psychiatr.* **20**, 14f. (1917). — Differentialdiagnose zwischen der multiplen Sklerose und der Pseudosklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **56**, 332. — *Purvers-Stewart, Sir James:* A specific vaccine treatment in disseminated sclerosis. Reprinted from the *Lancet* March 15. **1930**, 560. — Disseminated Sclerosis. *Lancet* March 22. **1930**, 612. — *Raecke:* Psychische Störungen bei der multiplen Sklerose. *Arch. f. Psychiatr.* **41**, 482 (1906). — *Redlich, E.:* Demonstration des Wiener Vereins für Psychiatr. Wien. klin. *Wschr.* **3** (1913). — Zur Pathologie der multiplen Sklerose. *Arb. Neur. Inst. Univ. Wien*, **4**, 1 (1896). — *Rothfeld, J., Freund u. J. Horowski:* Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der multiplen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **67**, H. 5/6, 257 (1921). — *Schilder, P.:* Zur Kenntnis der sog. diffusen Sklerose. (Über Encephalitis periaxialis diffusa). *Z. Neur. Orig.* **10**, 1 (1912). — *Schnitzler, J. G.:* Klinische Beiträge zur Kenntnis der mit Muskelatrophien verlaufenden Formen von multipler Sklerose und chronischer Myelitis. *Z. Neur. Orig.* **12**, H. 1/3, 310 (1912). — *Schultz, E. W.:* J. of Immun. **40**, 229 (1928). — *Schuster, J.:* Beitrag zur Kenntnis der multiplen Sklerose. *Z. Neur. Orig.* **65**, H. 1/2 (1921). — *Siemerling u. Raecke:* Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der multiplen Sklerose. *Arch. f. Psychiatr.* **48**, 824 (1911). — Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Sklerose mit besonderer Berücksichtigung ihrer Pathogenese. *Arch.*

f. Psychiatr. **53**, 385 (1914). — *Siemerling, E.*: Spirochäten im Gehirn eines Falles von multipler Sklerose. Berl. klin. Wschr. **55**, Nr 12, 273 (1918). — *Sittig, O.*: Über eine besondere Form akuter herdförmiger Destruktion des nervösen Gewebes im Gehirn bei Tuberkulose (akute, nichteitrige Encephalitis). Z. Neur. Orig. **10**, 289 (1912). — Kombination von multipler Sklerose und Syringomyelie. Z. Neur. Orig. **27**, 109 (1915). — Die Bedeutung der Sensibilitätsstörungen für die Diagnose der multiplen Sklerose. Prag. med. Wschr. **1915**, Nr 12, 126. — *Spielmeyer*: Über experimentelle Schlafkrankheit. Dtsch. med. Wschr. **1909**, Nr 51. — Über einige anatomische Ähnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und multipler Sklerose. Z. Neur. Orig. **1**, 660 (1910). — Die Diagnose „Entzündung“ bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Z. Neur. **25**, H. 4/5, 543 (1914). — *Spiller u. Camp*: Multiple sclerosis with the report of two additional cases with necropsy. J. nerv. Dis. **1904**, 433. — *Steiner*: Über die ätiologische Erforschung der multiplen Sklerose. Arch. f. Psychiatr. **60** (1918); Badener Versammlungsber. — Über experimentelle multiple Sklerose. Z. Neur. Ref. u. Erg. **17**, 491 (1919). — Die Bedeutung der gegenwärtigen, ätiologischen Forschung für die Behandlung der multiplen Sklerose. Ther. Mh. **34**, H. 3 (1920). — *Strümpell*: Zur Pathologie der multiplen Sklerose. Neur. Zbl. **15**, 961 (1896). — Einige Bemerkungen zur Ätiologie der multiplen Sklerose. Neur. Zbl. **37**, Nr 12, 401 (1918). — *Wohlwill, Fr.*: Multiple Sklerose. (Pathologische Anatomie, Pathogenese, Ätiologie.) Z. Neur. Ref. u. Erg. **7**, 849 u. 977 (1913). — Organische Nervenkrankheiten und Krieg. Z. Neur. Ref. u. Erg. **19**, 1.
