

(Aus der psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Wien.)

Zum Problemgebiet der Encephalomyelitis und der multiplen Sklerose.

Zugleich ein Beitrag zur Frage des Verhältnisses zwischen klinischem und histologischem Befund.¹

Von

Prof. Dr. **Josef Gerstmann** und Prof. Dr. **Ernst Sträussler**, Wien.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. November 1930.)

Zwei Probleme sind es insbesondere, zu deren Klärung die vorliegende Veröffentlichung beizutragen geeignet erscheint. Einerseits soll sie einen bemerkenswerten Beitrag zu dem noch ungelösten und noch sehr umstrittenen Fragekomplex der Beziehungen zwischen der Encephalomyelitis diffusa oder disseminata und der multiplen Sklerose, andererseits zu der schwerwiegenden Frage des Verhältnisses zwischen klinischem Bild und histopathologischem Befund liefern.

Von den beiden hier berichteten Fällen ist der erste Fall der wichtigere. Es soll daher im folgenden das Ergebnis der klinischen und speziell der pathologisch-anatomischen Untersuchung dieses Falles in ausführlicher Weise zur Darstellung gelangen.

Fall 1. J. A., 60 Jahre alt, aufgenommen in die Nervenlinik am 11. 9. 26. Beginn der jetzigen Erkrankung etwa 5 Monate vor der Aufnahme in die Klinik. Vorher angeblich gesund gewesen; insbesondere waren irgendwelche vorangegangene Nervenerscheinungen nicht zu eruieren. Die ersten Krankheitssymptome bildeten schmerzhaftes Sensationen von brennendem Charakter zuerst im Bereiche der rechten, dann in dem der linken oberen Gliedmaße. Nachher Parästhesien, wie Kribbeln und Ameisenlaufen, in den Füßen und Zehen. Einige Wochen vor dem Eintritt in die Klinik, wo Patientin annähernd 8 Wochen hindurch in Beobachtung war, anfallsweise auftretende Krämpfe von zunehmender Stärke und Häufigkeit, anfangs nur an den unteren Gliedmaßen, wo sie sich gewöhnlich von den Zehen aufwärts über die gesamte Muskulatur der Beine erstreckten, später auch die Bauch- und Rückenmuskulatur betreffend und schließlich auf die Muskulatur der oberen Gliedmaßen, sowie des Nackens sich ausbreitend. Gelegentlich im Zusammenhang mit den Krampfanfällen vorübergehende Unfähigkeit der Harnentleerung, die sonst meist ungestört oder bloß mit geringer Erschwerung von staten ging. Die Gesichts-, Kau- und Schluckmuskulatur waren von den Krämpfen verschont

¹ Nach einem bei der 20. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte am 20. September 1930 gehaltenen Vortrage.

geblieben. Die Krampfanfälle kamen teils von selbst, teils stellten sie sich bei Erregungen, bei unangenehmer Körperlage und bei sonstigen äußeren Reizen ein. Die Krampfanfälle gingen niemals mit Bewußtseinsausfällen einher. Die übrige Anamnese belanglos; insbesondere wurde über sonstige Störungen nicht berichtet.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen während der 8 wöchentlichen Beobachtung Krampfanfälle von ausschließlich tonischem Charakter, die nicht mit Bewußtseinsstörung verbunden waren. Sie waren teils generalisiert, wobei die Gesichts-, Kiefer-, Rachen- und Schlundmuskulatur ausgenommen waren, teils auf die unteren — bisweilen nur auf die oberen — Extremitäten beschränkt. Sie stellten sich oft schon spontan, zumeist aber auf sensible, sensorische oder psychische Reize ein. Die reflektorische Auslösbarkeit der Krämpfe war eine sehr weitgehende. Jede aktive oder passive Bewegung der Gliedmaßen, des Rumpfes, jede Lageveränderung des Körpers (namentlich die Seitenlagerung), ein Aufsetzen, ein Aufrichten aus der Rückenlage, ein bruskeres Angreifen eines Körperteiles, eine körperliche Erschütterung usw. waren geeignet, die tonischen Krampfzustände unmittelbar zu provozieren. Dabei bestand eine ausgesprochene psychische Beeinflussbarkeit, die allerdings mit dem Fortschreiten der Krankheit und der Häufigkeitszunahme der Anfälle weniger hervortrat. Schließlich lösten die Krampfanfälle auf die geringsten äußeren Anlässe hin einander ab. In den letzten Wochen der Beobachtung traten die Anfälle besonders gehäuft auf und waren fast ausschließlich generalisierter Natur, d. h. sie betrafen die gesamte Skelettmuskulatur (mit Ausnahme der des Kopfbereiches). Und zwar gingen sie zumeist in ascendierender Weise vor sich, derart, daß die Krampferscheinungen an den unteren Extremitäten einsetzten, um von hier aus gleichzeitig bzw. rasch hintereinander auf die Bauch-, Rumpfmuskulatur, auf die Muskulatur der oberen Extremitäten und des Nackens sich zu erstrecken. Auf der Höhe eines Anfalles waren mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit der Kopf nach hinten gezogen, die Bauchmuskulatur stark gespannt, die oberen und unteren Extremitäten in tonischer Streckhaltung, der Rumpf opisthotonisch gekrümmt. Die Atemmuskulatur war nicht beteiligt. Bestanden schon in den Intervallen (namentlich in den Armen und Beinen) häufig quälende Parästhesien und ausgedehnte Schmerzen erheblichen Grades, so machten sich dieselben während des Anfalles nicht nur in den krampfenden Gliedmaßen, sondern auch in anderen Körperpartien geltend und steigerten sich nicht selten zu besonderer Vehemenz. Die Anfälle der Patientin waren oft in ihrer äußeren Gestaltung tetanischen Krampfanfällen sehr ähnlich.

Die objektive neurologische Untersuchung ergab außer einer erhöhten Spannung der Extremitätenmuskulatur vorwiegend extrapyramidalen Charakters, einer mäßigen Steigerung der Sehnenreflexe an den unteren Extremitäten, einer relativ geringen Krafttherabsetzung und Beweglichkeitseinschränkung an den Beinen, einem rechtsseitigen positiven *Babinskischen* Zehenphänomen, einer Hyperalgesie an der Außenseite der Oberschenkel, einer quantitativen Erhöhung der elektrischen Muskeleerregbarkeit, einem gelegentlichen Ruhetremor¹ — sonst keine Besonderheiten. Ophthalmoskopisch war eine Atherosklerose der Retinalgefäße festzustellen.

Am 4. 11. 26 erfolgte der Exitus im Anschluß an eine schwere beiderseitige, suppurative Cystopyelitis.

Die *klinische Diagnose* lautete: Arteriosklerotische oder encephalitische Herd-erkrankung in der Mittelhirn-Zwischenhirnregion, namentlich in der Umgebung des 3. Ventrikels (?).

¹ In Ergänzung des neurologischen Befundes sei noch angeführt, daß bei der betreffenden Untersuchung eine Abweichtendenz der vorgestreckten Arme nach links und eine Pronationstendenz beider Hände, ferner ein Fehlen des rechtsseitigen Lagebeharrungsversuches und eine Ausprägung des linksseitigen festzustellen waren. Doch war dieses Verhalten kein konstantes.

Die *Obduktion* (4. 11. 26) ergab: Ödem der Leptomeningen. Abplattung der Hirnwindungen im Bereiche beider Hinterhauptspole, mit Verstrichensein der Sulci in diesem Gebiet. Auf Frontalschnitten waren die Gefäße der Brücke und zwar besonders ventral vom Aqueductus Sylvii, sowie in der Gegend der Substantia nigra sehr reichlich mit Blut gefüllt. Die Gefäße der Hirnbasis zart. Pachymeningitis haemorrhagica externa spinalis (im Bereiche des 1.—9. Thorakalwirbels). Im Gebiete des 1.—9. Brustwirbels mehrere Osteome in den Rückenmarkshäuten. Chronische Tonsillitis. Frische verruköse Endokarditis der Mitralklappe. Myodegeneratio cordis. Akute Erweiterung beider Herzventrikel. Pleuritische Verwachsungen. Beiderseits eitrige Cystopyelitis.

Die *mikroskopische* Untersuchung hat folgendes Ergebnis geliefert:

Eine diffuse *Leptomeningitis* im Bereiche der Konvexität und der Basis des Großhirns, im Bereiche des Hirnstammes, des Kleinhirns und des ganzen Rückenmarks. Die Infiltration ist lymphocytärer Natur mit Hinzutreten einzelner Plasmazellen im Bereiche des Großhirns; diese nehmen caudalwärts an Zahl zu und im Bereiche des Rückenmarks spielen sie im Infiltrationsbilde eine beträchtliche Rolle. Hier erscheinen auch auffällig viele Mastzellen.

Die Intensität der Infiltration ist im Bereiche des Großhirns im allgemeinen eine mäßige, nur stellenweise erfährt sie eine unbedeutende Steigerung; eine deutliche Akzentuierung zeigt sie im Bereiche des Rückenmarks, auch außerhalb der Herde, die später einer eingehenderen Würdigung unterzogen werden sollen.

Entsprechend dem makroskopischen Befunde ist im Bereiche des Dorsalmarks in der bereits erwähnten Ausdehnung auch mikroskopisch eine *Pachymeningitis haemorrhagica* nachweisbar.

Entzündungserscheinungen diffuser Art finden sich auch *innerhalb der nervösen Substanz* des ganzen Zentralnervensystems. An den Gefäßen, insbesondere an den Präcapillaren und den Capillaren des Marks des Großhirns erscheint eine mäßige lymphocytäre Infiltration mit einzelnen Plasmazellen; bevorzugt sind die Markkäste der Windungen, nahe der Rindenmarkgrenze, eine relativ starke Beteiligung an der Entzündung zeigt aber auch der Balken. Die graue Substanz der Rinde bleibt nicht verschont, deren Affektion tritt aber gegenüber dem Prozesse in der weißen Substanz vollständig in den Hintergrund.

Die entzündlichen Erscheinungen setzen sich in das Zwischenhirn, den Gehirnstamm und das Kleinhirn fort, überall unter Bevorzugung der weißen Substanz. Die Intensität der Entzündung nimmt caudalwärts zu, im Großhirn und Hirnstamm aber ohne eine bestimmte regionäre Akzentuierung.

Sowohl im Großhirn als auch im Hirnstamm sind hie und da um die Gefäße *kleine Blutungen* zu beobachten.

In der nervösen Substanz treten bei den üblichen Färbungen nirgends Ausfälle zutage, es ist *keine Zerstörung von Nervenzellen* nachweisbar und auch das *Markfaserbild* erscheint *intakt*.

Die Glia zeigt in der Rinde eine Veränderung insoferne, als die oberflächliche Grenzschicht eine geringe Wucherung zeigt und die Trabanzellen in den tieferen Rindenschichten in manchen Gegenden eine Vermehrung über das übliche Maß erfahren — bekanntlich sind die Ganglienzellen der 5. und 6. Schichte schon normaler Weise hinsichtlich der Zahl der Gliabegleitzellen bevorzugt —, so daß vielfach das Bild der Neuronophagie entsteht. Nur selten trifft man eine Zelle mit einer Einbuchtung des Protoplasmas, in welcher eine Gliazelle sitzt, an; ein Zugrundegehen von Ganglienzellen ist nicht festzustellen.

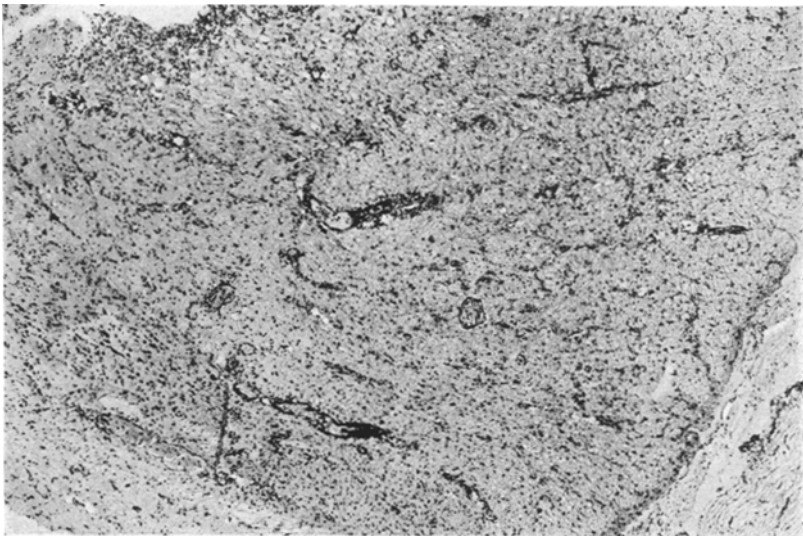


Abb. 1.

In der weißen Substanz findet sich, speziell im Bereiche stärker infiltrierter Gefäße, eine deutliche Vermehrung der zelligen Glia mit Sichtbarwerden des Protoplasmas der Zellen und mit Bildung von rosettenähnlichen Knötchen; selten ist eine Spinnzelle zu finden.

Im Bereiche des ganzen *Rückenmarks* bestehen die gleichen Gefäßinfiltrationen, wie sie in den höheren Teilen des Zentralnervensystems beschrieben wurden. Sie sind hier aber im allgemeinen *viel stärker* ausgeprägt, und wie in den Meningen erfahren auch innerhalb der nervösen Substanz die Plasmazellen in den Infiltrationen eine deutliche Vermehrung.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen im übrigen Zentralnervensystem, wo der Prozeß ausnahmslos den diffusen Charakter bewahrt, gewinnt aber die Entzündung *in einem Teile des Rückenmarks*, u. zw.

vom 4. Cervical- bis in das 1. Dorsalsegment einen entschieden *herdförmigen* Charakter. In den anderen Regionen ist nur das eine oder das andere Gefäß stärker betroffen; in dem erwähnten Gebiete gibt es dagegen kleinere und größere, gegebenenfalls über ein ganzes Stranggebiet verbreitete Herde, in welchen alle Gefäße eine lebhafte, entzündliche Infiltration aufweisen. Abb. 1 zeigt eine solche herdförmige Entzündung im Seitenstrang. Es ist auch wieder die weiße Substanz, welche in unvergleichlich stärkerem Maße von dem Prozeß in Mitleidenchaft gezogen ist.

Das histologische Bild des Rückenmarks in dieser Gegend gewinnt

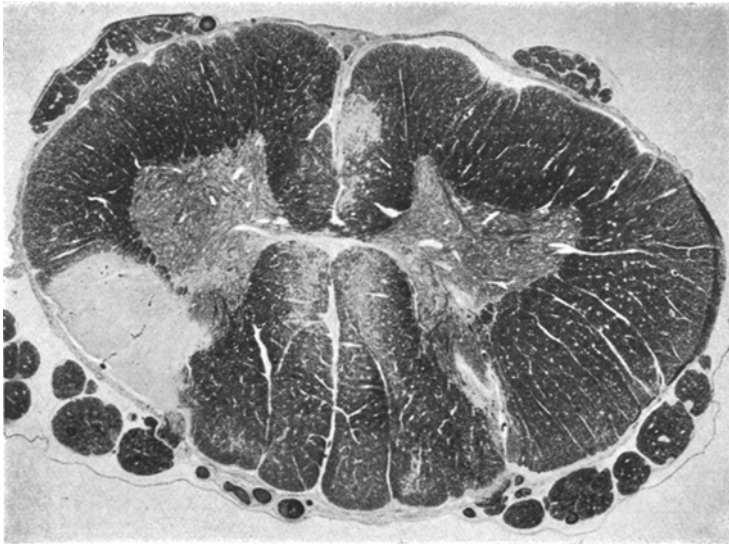


Abb. 2.

aber schon bei der groben mikroskopischen Untersuchung dadurch einen ganz besonderen histologischen Charakter, daß die Markscheidenfärbung *disseminierte Markscheidenausfälle* aufdeckt. Diese sind, analog der Lokalisation der Entzündungsherde, über das mittlere und untere Halsmark und das oberste Dorsalmark verteilt. Bezüglich ihrer feineren histologischen Eigenschaften erscheinen sie aber nicht durchwegs als vollständig gleichartig.

Wenn wir bei der Beschreibung der Herde von den Markscheidenbildern ausgehen und zunächst einen Querschnitt aus dem 6. Cervicalsegment ins Auge fassen (Abb. 2), so sehen wir im Hinterseitenstrang einen *Markfaserdefekt*, welcher den größten Teil der Pyramidenseitenstrangbahn einnimmt, sich aber einerseits bis an die Peripherie des Rückenmarks über die Kleinhirnseitenstrangbahn und andererseits in das Hinter-

horn, also in die graue Substanz, erstreckt. Der Herd, der, wie die Schnitte aus den benachbarten Regionen ergeben, hier seine größte Ausdehnung hat, ist ventral- und dorsalwärts in einer *scharfen* Linie gegen das umgebende intakte Marklager begrenzt, nur in der Richtung zu der grauen Substanz ist ein allmählicher Übergang des lichten Markschwundherdes in das schwarzblau gefärbte Gebiet des unversehrten Markgewebes zu beobachten; es befindet sich hier eine „*Marschatten*“-Zone.

Wir begegnen auf dem Schnitte aber noch 2 weiteren Entmarkungsherden: im Hinterstrang und im zum Herd im Hinterseitenstrang kontralateralen Vorderstrang, welche sich vom erstbeschriebenen dadurch unterscheiden, daß ihre *Begrenzung* gegen die intakte Umgebung eine *unregelmäßige, zackige* ist, daß sie einen Mangel an Geschlossenheit aufweisen. Außerdem sind im Hinterstrang und in beiden Vordersträngen weniger ausgesprochene *Marklichtungen* zu beobachten.

Die Verfolgung der Markscheidenschnitte aus den caudalwärts gelegenen Segmenten ergab, daß der Markfaserausfall in der Pyramidenbahn *keine sekundäre Degeneration* zur Folge gehabt hat; der nach dem ersten Blick auf das beschriebene Präparat sich aufdrängende Gedanke, daß im Hinterseitenstrang ein *Herd der multiplen Sklerose* vorliegt, gewinnt durch das Fehlen der sekundären absteigenden Degeneration eine Stütze.

Es wurde eine entsprechende histologische Analyse des Herdes im Hinterseitenstrang durchgeführt. Aus dem Gebiete, das dem abgebildeten Schnitte aus dem 6. Cervicalsegmente benachbart ist, und in welches sich der Seitenstrangherd in einer nur wenig reduzierten Ausdehnung fortsetzt, wurden Serienschnitte des in Formol fixierten Präparates angefertigt. In 3 aufeinanderfolgenden Schnitten wurden 1. die Markscheiden nach *Weigert*, 2. die Glia nach *Holzer* und 3. die Achsenzyylinder

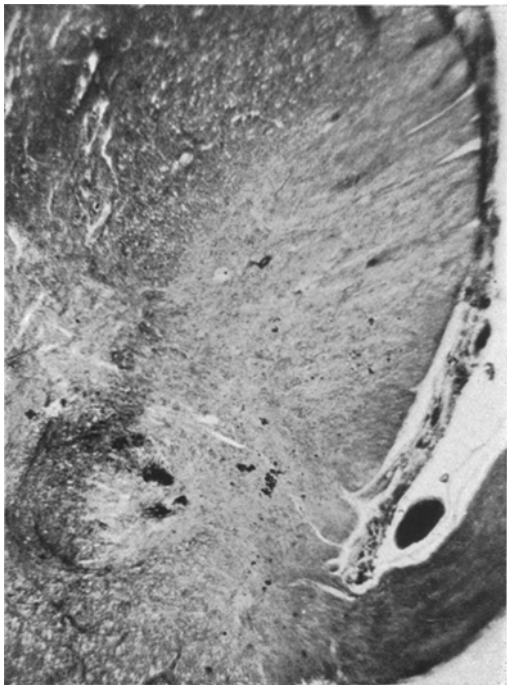


Abb. 3.

mittels der leicht modifizierten, von *Braunmühl* angegebenen Modifikation der *Bielschowskyschen* Silbermethode dargestellt; es ergab sich im *Weigert*-Präparate die Marklichtung (Abb. 3), im Neurogliapräparat der für die multiple Sklerose charakteristische Gliafaserfilz (Abb. 4), im Fibrillenpräparat eine *Verschönerung der Achsenzylinder* (Abb. 5); deren weitgehendes Ausmaß wird in der starken Vergrößerung



Abb. 4.

eines Abschnittes des Herdes offenbar (Abb. 6), sie sind bloß in ihrem Verlaufe etwas aus der Ordnung gebracht, erscheinen im Gebiete des Markscheidenausfalles nicht immer rein im Querschnitt, sondern häufig schräg getroffen, so daß sie als kurze Stäbchen zur Darstellung gelangen.

Der besprochene Herd im Hinterseitenstrang *stimmt also in seinen histologischen Eigenschaften durchaus mit einem sklerotischen Herd überein*, er erfüllt alle Anforderungen, welche man an einen chronischen Herd der *multiplen Sklerose* stellen kann. Er ist aber unter den Entmarkungsherden der einzige, welcher *diesen* Charakter besitzt.

Alle anderen — sie sind, wie neben Abb. 2 ein Schnitt aus dem 4. Cervicalsegment zeigt (Abb. 7), in großer Zahl vorhanden — erscheinen in ihrer Natur dadurch gekennzeichnet, daß sie in enger Beziehung zu dem gegenüber dem Gesamtprozeß verstärkten und herdartig sich gestaltenden Entzündungsprozeß stehen. Den Markfaserausfällen im Vorderstrang in Abb. 2 z. B. entsprechen die in Abb. 8 bei Nisslfärbung zur Darstellung gebrachten Herde.

Die feinere histologische Untersuchung dieser Herde in ihrer Entstehung, ihrem Verlaufe und hinsichtlich ihrer Eigenschaften deckt eine Anzahl bemerkenswerter Einzelheiten auf.

Vor allem ist auf eine auffallende *Wucherung des Blutgefäßbindegewebsapparates* hinzuweisen. Man trifft auf eine abundante Neubildung von Blutgefäßen, die sich zu Netzen formieren; Abb. 9 zeigt solche Netze im Hinterstrang. Besonders bemerkenswert ist es aber, daß es sich

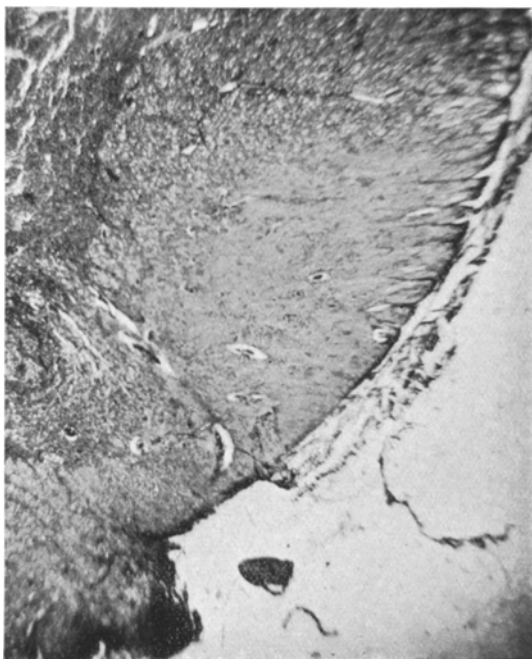


Abb. 5.

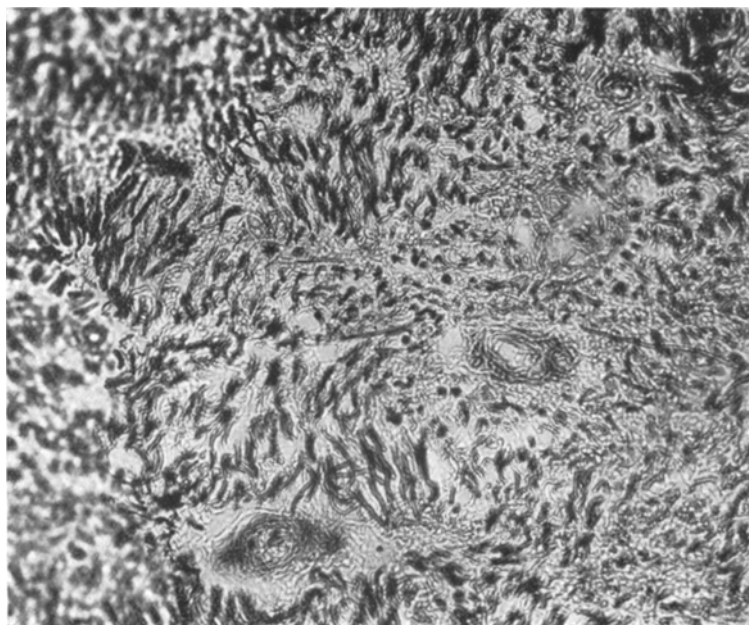


Abb. 6.



Abb. 7.

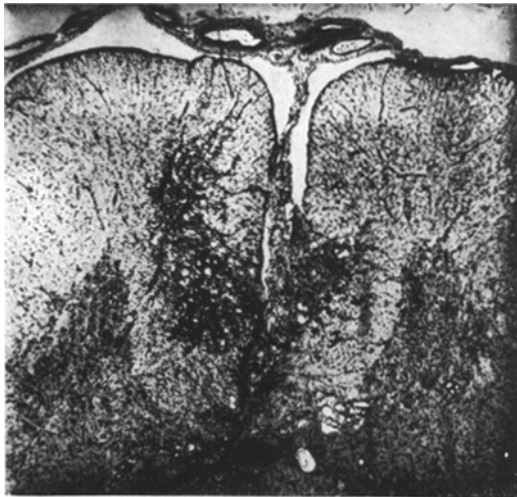


Abb. 8.

dabei nicht etwa um einen mesodermalen Ersatz von Defekten im ektodermalen Gewebe handelt. Die Untersuchung ergibt vielmehr, daß diese Gefäßvermehrung und Bindegewebswucherung zu einer Zeit in Erscheinung treten, wo das nervöse Gewebe noch vollständig erhalten

ist und demgemäß auch noch keine gliöse Ersatzwucherung stattgefunden hat.

Diese Verhältnisse, d. h. die Beziehungen der Bindegewebsneubildung zum Verhalten der nervösen Substanz und der Glia lassen sich sehr gut an Präparaten verfolgen, welche mit *Mallorys* Farbungemisch für die Bindegewebsfärbung behandelt wurden, wobei auch die Nervenfasern mit Achsencylindern und Markscheiden zur Darstellung gelangen, bzw. an Schnitten, die mit Viktoriablauf gefärbt wurden; von der Glia,

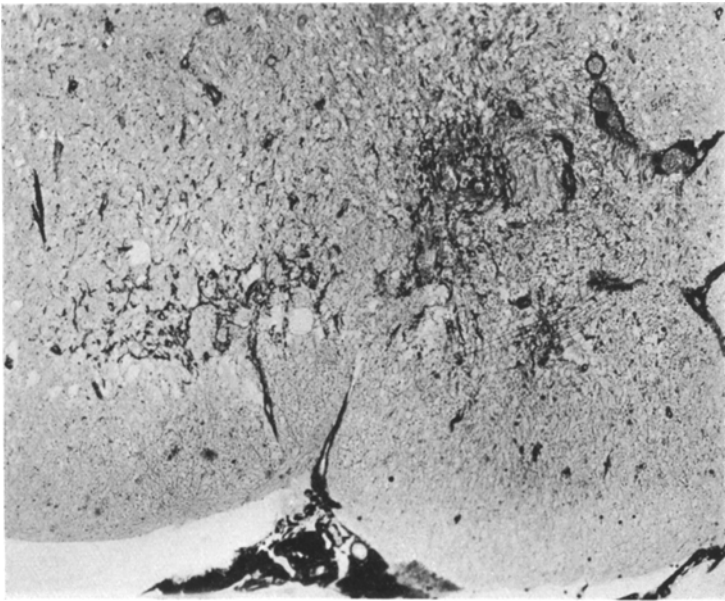


Abb. 9.

welche dabei eine lichtblaue Färbung annimmt, hebt sich das Bindegewebe durch seine tief dunkelblaue Tinktion ab.

Die photographische Reproduktion in der Abb. 9 rührt von einem solchen Präparate aus dem Hinterstrange her und zeigt auf der linken Seite, als frühestes Stadium des Prozesses, eine reine Bindegewebsneubildung, während auf der anderen Seite bereits die Anfänge einer Wucherung der Glia im Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten sind. An *Mallory*-Präparaten ist das dem frühesten Stadium der Bindegewebswucherung entsprechende Bild dadurch gekennzeichnet, daß die Markfasern, in die Maschen des Gefäßnetzes eingebettet, vollständig intakt erscheinen. In *Bielschowsky*-Präparaten sieht man die Achsenzyylinder außerhalb und innerhalb der zu Netzen formierten Bindegewebsbalken.

Diese überraschenden Beobachtungen müssen zu dem Schlusse führen, daß *die Wucherung des Blutgefäßbindegewebsapparates eine der frühesten Erscheinungen in dem Prozesse* darstellt.

Verfolgt man aber den Verlauf der Erkrankung an verschiedenen Stellen desselben Schnittes und an verschiedenen Präparaten, welche mit Viktoriablau behandelt wurden, so ergibt sich, daß im Fortschreiten des Prozesses mit der zunehmenden Lebhaftigkeit der Gliawucherung und der Bildung eines dichten sklerotischen Herdes *der Gefäßreichtum*

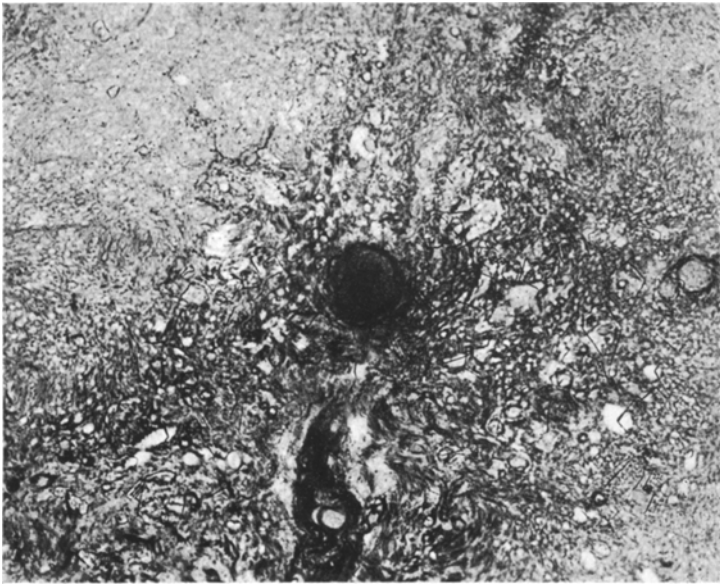


Abb. 10.

sich wieder vermindert. Abb. 10 stellt einen solchen Herd aus dem Hinterstrang dar, welcher dem Markausfall in Abb. 7 entspricht; die Vascularisation ist wohl stellenweise noch eine reichliche, hat aber bereits überall im Vergleiche zu frischeren Herden abgenommen; in den Partien der soliden Sklerose sind überhaupt keine Gefäße mehr zu sehen.

Die Schilderung der Bilder, welche die Vorgänge bei diesem Prozeß widerzuspiegeln scheinen, ist nun auf Grund der *Nissl*-Präparate dahin zu ergänzen, daß in dem weiter fortgeschrittenen, sklerotischen Stadium des Prozesses auch die früher sehr lebhaften exsudativ-infiltrativen Erscheinungen eine deutliche Abnahme zeigen.

Das Studium der *Nissl*-Präparate ergibt, daß es im Beginne des Prozesses insbesondere die Präcapillaren sind, welche reichlich mit hämatogenen Entzündungselementen besetzt sind (Abb. 11). An den

Capillaren, wo auch die Bindegewebsneubildung einsetzt, steht von vorneherein eine Wucherung gliöser Elemente ihrem Verlaufe entlang im Vordergrund. Die Abb. 8 u. 11 deuten diese Verhältnisse an.

Die Zusammenfassung der Befunde, welche aus Gliapräparaten, aus Präparaten, welche nach *Nissl* gefärbt und Schnitten, die mit Scharlachrot behandelt wurden, zu gewinnen sind, ergibt in den voll entwickelten Herden neben der Gefäßvermehrung, welche in der früher geschilderten Weise abnimmt: eine lebhafte Proliferation der Glia

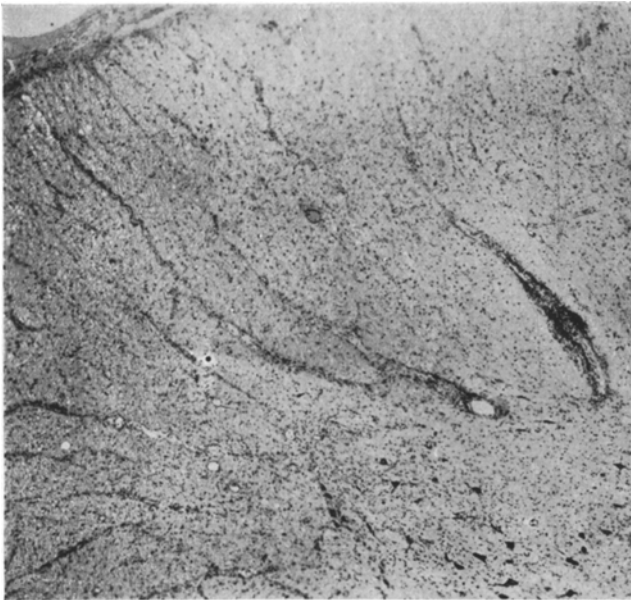


Abb. 11.

sowohl in ihrem zelligen, als auch im faserigen Anteile. Es erscheinen große blasige Kerne, welche den von *Alzheimer* bei der Pseudosklerose beschriebenen gleichen, große protoplasmareiche Zellen mit den Charakteren von „gemästeten“ Gliazellen, faserbildende Astrocyten nebst sehr zahlreichen stäbchen-, wurst-, spindel-, hantelförmigen Kernen, deren Natur nicht immer sicher zu erkennen ist, so daß oft die Entscheidung offen gelassen werden muß, ob es sich um Elemente der *Hortegaglia* oder um Gebilde mesodermalen Ursprungs handelt. Ein Teil der Gliakerne befindet sich in verschiedenen Stadien der Schrumpfung. Von den zahlreichen in den Herden erscheinenden kleinen, dunkel tingierten Kernen gehören wohl viele der Glia an, zum Teile handelt es sich aber zweifellos um Lymphocyten und Plasmazellen, welche ins Gewebe gelangt sind.

Während in dem zuerst beschriebenen Herde die Gliawucherung bereits zum Abschlusse gelangt ist und sich als eine rein faserige Sklerose von isomorphem Charakter präsentiert (Abb. 4), steht hier oft noch die Proliferation der zelligen Elemente der Glia im Vordergrund, bis allmählich die Faserbildung die Oberhand gewinnt. Die zuletzt zustande gekommene Sklerose besitzt, wie die Gliafaserpräparate ergeben, oft einen anisomorphen Charakter (Abb. 10).

Diese Eigentümlichkeit hängt offenbar mit einem stellenweise in den Herden in Erscheinung tretenden viel tiefer greifenden Prozesse zusammen. Es kommt nämlich mitunter zu einer vollständigen Destruktion des Gewebes, zu einer *Erweichung*. Die kleinsten Einschmelzungs-herde werden noch durch die Gliafaserwucherung, welche eben die anisomorphe Struktur gewinnt, gedeckt. Nur im Hinterstrang führt die Einschmelzung des Gewebes zu Unterbrechungen des Gewebszusammenhangs, zu *Erweichungsherden*, die sich histologisch in typischer Weise als Felder von plattenepithelähnlich aneinander gereihten Körnchenzellen präsentieren.

Was die Resultate der *Fettfärbung* sonst — außerhalb der Erweichungsherde — betrifft, so ergibt sich die Anwesenheit von mit lipoider Substanz überladenen Körnchenzellen, deren Zahl und Verteilung von dem Stadium des Prozesses abhängig sind. In den meisten Fällen ist die weiße Substanz, der Sitz der Herde, von einer dichten Masse von Abbauzellen durchsetzt, die Abwanderung zu den Gefäßen hat erst begonnen. Häufig begegnet man lipoiden Körnchen und Schollen in den Markcheiden selbst als erstem Zeichen des beginnenden Markscheidenzerfalles.

Von besonderem Interesse ist nun selbstverständlich das *Verhalten der Achsenzylinder* in den in Rede stehenden Entmarkungs- und Skleroseherden.

Es konnte zunächst festgestellt werden, daß auch diese Herde im allgemeinen keine sekundäre Degeneration verursacht haben. Von einer absteigenden Degeneration ist keine Spur vorhanden, trotzdem die Herde zum Teile auch in absteigenden Bahnen lokalisiert sind. Im mittleren Teile des *Goll'schen Stranges* findet sich dagegen im oberen Halsmark eine leichte Aufhellung in der Markfaserung. Das Mißverhältnis dieser Degeneration zu den ausgedehnten Entmarkungsherden (Abb. 2 u. 7) in den tiefer liegenden Partien des Hinterstranges ist so auffallend, daß man die volle Berechtigung zu der Annahme hat, daß die geringfügige, aufsteigende sekundäre Degeneration auf Rechnung der erwähnten kleinen Erweichungsherde im Hinterstrang zu stellen ist.

Die Darstellung der *Achsensylinder* ergibt, daß diese überall — abgesehen von den Erweichungsherden — gegenüber dem Prozesse *eine erstaunliche Resistenz* zeigen.

Das zeigt sich in einem ganz unerwarteten Maße auf Schnitten, die aus der Region gewonnen wurden, in welcher sich die Erweichungen im

Hinterstrang befinden. Bei der Präparation entstand im Hinterstrang offenbar infolge Ausfalls des erweichten Gewebes ein ringförmiger Defekt. In der im Zentrum stehengebliebenen sklerotischen Gewebsinsel (Abb. 12) läßt sich aber noch, wie die starke Vergrößerung des zur Darstellung der Achsenzylinder behandelten Präparates zeigt (Abb. 13), die weitestgehende Erhaltung der Achsenzylinder feststellen; sie sind nur bezüglich Richtung und Verteilung in Unordnung geraten.

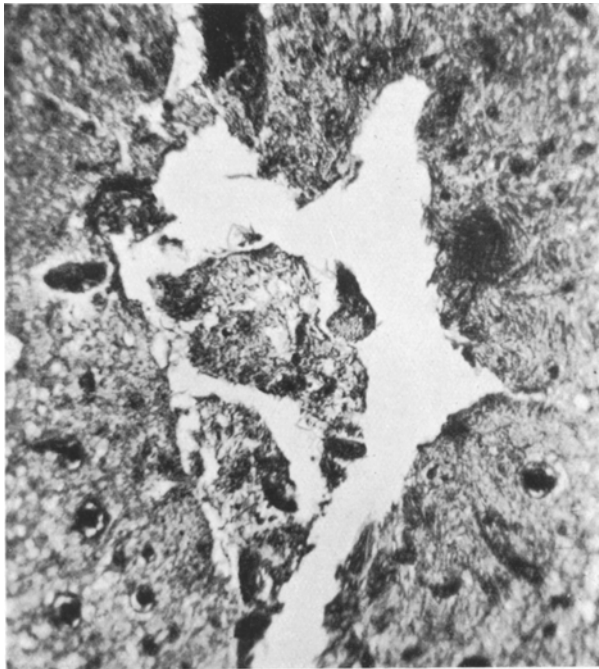


Abb. 12.

Auch in *diesen* Herden also, welche einen ausgesprochen entzündlichen Charakter mit einer reichlichen Gefäßneubildung aufweisen und in denen es nicht selten zu einer Einschmelzung des Gewebes kommt, findet sich gegenüber dem Prozesse die Resistenz der Achsenzylinder, welche von *Spielmeyer* in dessen vorjährigem Referat in der Gesellschaft deutscher Nervenärzte wieder als „ein essentielles Merkmal“ der multiplen Sklerose bezeichnet wurde.

Von besonderem Interesse ist natürlich die Frage, ob sich histologisch Beziehungen zwischen *diesen* Herden und dem *zuerst behandelten* sklerotischen Herd im Hinterseitenstrang nachweisen lassen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der Sklerose im Hinterseitenstrang das größte Alter zuzusprechen ist; das geht schon daraus

hervor, daß die Fettfärbung in der Gegend der größten Ausdehnung des Herdes ein vollkommen negatives Resultat ergibt; nur in der Peripherie außerhalb des Herdes sind an einzelnen Gefäßen wenige, mit fettigen Abbauprodukten beladene Zellen nachweisbar. Diese Sklerose unterscheidet sich am Orte ihrer größten Ausdehnung von den anderen Herden auch dadurch, daß keine nennenswerte Gefäßvermehrung und keine Entzündungserscheinungen nachweisbar sind. Endlich ist, wie



Abb. 13.

bereits hervorgehoben wurde, die Gliaformation durch eine reine Gliafaserwucherung isomorpher Art gekennzeichnet.

Es ist nun gelungen, den caudalen Anteil der sich etwa über 1 Segment erstreckenden Sklerose noch auf Schnitten zu verfolgen, die nach Formolalkoholfixierung den entsprechenden Färbemethoden unterzogen werden konnten. Die Untersuchung ergibt, daß der Entmarkungsherd sich hier *in seinen Ausläufern bezüglich seiner histologischen Charaktere ganz entschieden den Entzündungsherden nähert*. Vor allem tritt wieder eine Gefäßvermehrung in Erscheinung; sie ist schon deutlich im Zentrum der Sklerose, besonders ausgesprochen aber oft an den Grenzen in dem benachbarten, in die Sklerose noch nicht einbezogenen Gewebe. An den Gefäßen sind Infiltrationserscheinungen, welche auf der Höhe der

Sklerose vollständig fehlen, nachweisbar; die Infiltration gewinnt eine an die früher beschriebenen Entzündungsherde gemahnende Lebhaftigkeit in den die Sklerose einsäumenden Grenzgebieten.

Es wurde der Versuch gemacht, an den Formolalkoholschnitten noch die Markscheiden zur Darstellung zu bringen. Der Versuch gelang so weit, daß an den Präparaten verfolgt werden kann, wie die infiltrierten Gefäße zum Ausgangspunkt der Entmarkung werden; im Anschluß an die Gefäße erweitert sich das Gebiet der Sklerose nach der Umgebung.

Übrigens konnte in den früher beschriebenen Entzündungsherden, sobald nahe aufeinanderfolgende Schnitte abwechselnd der Kernfärbung bzw. der Markscheidendarstellung unterzogen wurden, die gleiche Erscheinung beobachtet werden; die infiltrierten Gefäße sind je nach der Schnittrichtung von einem Ringe marklosen Gewebes umgeben oder von marklosen Bändern begleitet; „als sei ein schädliches Agens aus dem Gefäß ausgeströmt und habe im Parenchym seine Wirkung entfaltet“, wie *Redlich* in der vorjährigen Diskussion die analogen Befunde bei der multiplen Sklerose so plastisch charakterisiert hat.

In den Ausläufern des chronischen Skleroseherdes gewinnt aber auch das Bild der Gliaproliferation den in den Entzündungsherden beobachteten Charakter; das Gewebe ist überschwemmt von großen gliösen Zellelementen, unter welchen faserbildende Astrocyten eine beherrschende Rolle spielen und die Isomorphie der Gliafaserwucherung hat einer Anisomorphie Platz gemacht.

Gleichzeitig kommen cystöse Hohlräume im Sinne der *Borst*schen „Hyperlymphose“ zur Beobachtung.

Es war nicht mehr möglich in dieser Gegend die etwa vorhandenen fettigen Abbauprodukte zur Darstellung zu bringen; in dem hier herrschenden Wirrwarr von Zellen konnte bei anderen Färbungen keine volle Klarheit über den Umfang des frischen Zerfalles gewonnen werden. Einzelne Körnchenzellen konnten mit Sicherheit differenziert werden.

Was die Lokalisation der Entzündungsherde und der mit der Entzündung in Zusammenhang stehenden marklosen Flecken in den Querschnitten betrifft, so ist wie bei der multiplen Sklerose bald dieses, bald jenes Gebiet der weißen Substanz der Sitz der Erkrankung; die Verteilung und Ausdehnung des Prozesses wechseln förmlich von Schnitt zu Schnitt, keine Partie bleibt vollkommen verschont. Der *Vorderstrang* in den an den Sulcus anterior angrenzenden Partien, der *Hinterseitenstrang* und der *Hinterstrang* erfahren aber eine ganz entschiedene Bevorzugung in der Häufigkeit der Erkrankung, sowie in der Schwere und Ausdehnung des Prozesses. Hier ist auch noch hinzuzufügen, daß nicht selten eine gewisse *Symmetrie der Herde* im Vorder- bzw. Hinterstrang zur Beobachtung kommt, wie das bei der multiplen Sklerose häufig zur Beobachtung kommt und auch schon wiederholt beschrieben wurde.

Es sind noch einige Bemerkungen hinsichtlich des Verhaltens der Glia außerhalb des Gebietes der beschriebenen Herde anzufügen. Im ganzen Rückenmark befindet sich die Glia im Bereiche der weißen Substanz in einer viel lebhafteren Bewegung, wenn man sich so ausdrücken darf, als in den anderen Teilen des Zentralnervensystems. Man trifft auf rosettenförmige Gliazellnester und Knötchen, welche häufig in der Nähe von infiltrierten Gefäßen liegen, wie das *Spielmeyer* in seinem vorjährigen Referat bei verschiedenen Prozessen beschrieben und abgebildet hat. In der unmittelbaren Nachbarschaft von infiltrierten Gefäßen sind auch an manchen Orten Gliazellen vom Astrocytencharakter zu beobachten, von einem Gefäß im obersten Lendenmark, welches nur mit einzelnen Lymphocyten besetzt ist, strahlen stäbchenförmige Elemente, die offenbar der Hortegaglia angehören, in die Umgebung aus, eine Erscheinung, welche in den Entzündungsherden im Halsmark an vielen Gefäßen zu beobachten ist.

Endlich ist noch zu erwähnen, daß in der Substanz des Rückenmarks nur an 2 Stellen eine Blutung beobachtet wurde und zwar einmal in der grauen Substanz: im Hinterhorn (Abb. 3), welches in den sklerotischen Herd im Hinterseitenstrang des 6. Cervicalsegmentes einbezogen ist, einmal in der weißen Substanz.

Die Ganglienzellen der Vorderhörner zeigen außer einer reichlichen Speicherung lipoiden Pigments keine Veränderung.

Die *Deutung des Falles* in nosologischer Hinsicht auf Grund der histologischen Befunde begegnet außerordentlichen Schwierigkeiten; wir werden später sehen, daß die Analyse der klinischen Erscheinungen auch nicht imstande ist, die Frage, in welche Krankheitsgruppe der Fall einzureihen ist, zu einer sicheren Entscheidung zu bringen.

Wenn wir zunächst versuchen, den histologischen Befund dieser Aufgabe dienstbar zu machen, so haben wir als die wichtigsten Ergebnisse der histologischen Untersuchung hervorzuheben: Im Rückenmark wird ein über ein ganzes Segment sich erstreckender *Herd* nachgewiesen, der in seinem größten Teile durchaus den *Charakter eines chronischen Herdes der multiplen Sklerose* besitzt. Wäre der Untersuchung nur diese Affektion zur Verfügung gestanden, würde man nicht den geringsten Anstand genommen haben, den Fall als *typische multiple Sklerose* zu rubrizieren.

Überblickt man aber den Gesamtbefund, so fängt schon mit der Tatsache, daß nur ein einziger solcher chronischer Herd vorliegt, die Schwierigkeit an; es wäre, wenn dieser Herd allein geblieben wäre, eine „multiple Sklerose“ ohne Multiplizität der Herde. Andererseits wird man aber, wenn man sich den typischen Verlauf der Erkrankung in Schüben vergegenwärtigt, es nicht für unmöglich halten können, daß der erste Schub des Prozesses nur einen einzigen Herd produziert hat und ein frühes Stadium der Erkrankung sich daher in dieser Weise präsentiert.

Nun sind in einem umgrenzten Gebiete des Rückenmarks neben dem

Herde der chronischen Sklerose *Entmarkungsherde* vorhanden, die *in akuter Weise auf dem Boden einer Entzündung* zustande gekommen sind. Diese entsprechen der multiplen Sklerose insofern vollständig, als sie außer der entsprechenden Gliawucherung eine *weitgehende Verschonung der Achsenzyylinder* aufweisen, welche in ihrem Ausmaße der bei der multiplen Sklerose beobachteten nicht nachsteht. Zu diesem Befunde treten aber noch Erscheinungen hinzu, welche sich abseits vom typischen Bilde der multiplen Sklerose befinden.

In bestimmten Gebieten des Rückenmarks ist es zur Einschmelzung des gesamten Gewebes, also auch der Achsenzyylinder, zu *Erweichungen* gekommen. Die Erweichungsherde stehen in inniger räumlicher Beziehung zu der Entzündung.

Die Literatur über die multiple Sklerose lehrt jedoch, daß Erweichungen nicht ganz außerhalb der in der multiplen Sklerose liegenden Möglichkeiten liegen. Sie sind bereits in mehreren Fällen von multipler Sklerose beschrieben. Vereinzelt steht wohl die Beobachtung von *Wohlwill* da, in welcher neben einer disseminierten Sklerose des Gehirns eine Erweichung eines großen Teiles des Rückenmarks festgestellt wurde. *Wohlwill* entschied sich für die Anschauung, daß die Erweichung auf die Noxe der multiplen Sklerose zurückzuführen sei, nachdem er eine Myelitis als Komplikation in Erwägung gezogen und diese Annahme verworfen hatte.

Die Ausdehnung des Erweichungsprozesses war im Falle *Wohlwills* der Feststellung der *Beziehungen der Erweichung zu dem sklerotischen Prozesse* hinderlich. In unserer Beobachtung steht deren Zusammenhang mit der Entzündung, welche die akuten sklerotischen Herde im Gefolge hat, wohl außer Zweifel. Es ist die Intensität und Akuität des Prozesses (*Wohlwill, Jakob*), welche den Untergang des gesamten Gewebes verursacht hat.

Worauf es hier ankommt, ist die Feststellung, daß *der Befund von Erweichungen keineswegs den Fall von dessen Einreihung in die multiple Sklerose ausschließt*.

Auch die *Gefäßvermehrung und Bindegewebswucherung*, welche hier nachgewiesen wurden, stehen an sich der Zuteilung des Falles in das Gebiet der multiplen Sklerose nicht im Wege. *Sträuber* und *A. Jakob* haben in sklerotischen Herden Gefäßsprossungen nachgewiesen.

Eine *so lebhafte und so frühzeitige Bindegewebswucherung*, wie sie hier zutage tritt, würde freilich ein *Novum* in der Pathologie der multiplen Sklerose darstellen; insbesondere die Erscheinung, daß die Bindegewebsneubildung den Zerfallsprozeß der nervösen Substanz bzw. der Markcheiden einleitet, also als der erste histologische Ausdruck des Prozesses imponiert¹. In einem so lebhaften Entzündungsprozesse, wie er

¹ *G. Steiner* hat dem einen der Verfasser nach dessen Vortrag in der Jahresversammlung Deutscher Nervenärzte die Mitteilung gemacht, daß er über ähnliche Beobachtungen verfügt.

sich hier offensichtlich etabliert hat, bildet aber die Gefäßvermehrung kaum etwas Befremdendes.

Bemerkenswert ist jedoch dabei die Tatsache, daß gerade an den Stellen der allerreichlichsten Bindegewebsneubildung, die zur Formation von ausgebreiteten Netzen führt, die Infiltration mit hämatogenen Elementen eine relativ geringe ist; es kommt sofort zu einer lebhaften Wucherung gliöser Elemente an den Bindegewebsbalken, bzw. an den neugebildeten Gefäßen. Die hämatogenen Elemente scheinen hier in den Gliazellen eine Vertretung zu finden (*Spielmeyer*).

In diesem Sinne scheint in dem pathologischen Prozesse die Gliawucherung einen primären Charakter zu besitzen; d. h. daß die *Proliferation der Glia hier nicht von vorneherein eine Ersatzwucherung* für zugrunde gegangenes nervöses Gewebe darstellt, sondern durch die Krankheitsnoxe direkt verursacht wird und mit der an den größeren Gefäßen beobachteten Infiltration der Gefäßscheiden durch hämatogene Elemente und insbesondere auch mit dem Untergang der Markscheiden parallel läuft.

Spielmeyer hat diese Funktion der Glia in Entzündungsprozessen klargestellt; bekanntlich sind es insbesondere die Impf- und Masernencephalitiden, in welchen eine Gliazellwucherung die Infiltration der Gefäße mit hämatogenen Zellen ersetzt. Daß die Zerstörung nervöser Substanz im weiteren Verlaufe einen starken Anreiz für eine Gliaproliferation bildet, bedarf keiner besonderen Erklärung.

Die Frage, ob mit der erwähnten Feststellung der frühzeitigen Gliawucherung für die Kenntnis der Pathogenese der sklerotischen Herde im allgemeinen etwas gewonnen ist, muß vorläufig umsomehr offengelassen werden, als noch gar nicht entschieden ist, ob es sich hier wirklich um eine multiple Sklerose handelt.

Als ein wichtiges Glied in der Beweiskette zugunsten der Annahme, daß *alle die beobachteten Herde gleichwertig sind*, kann die Feststellung gelten, daß pathogenetische Beziehungen zwischen den akuten Herden und der zuerst beschriebenen chronischen Sklerose bestehen. Die geschilderten Befunde an den Ausläufern der chronischen Sklerose lassen den Schluß zu, daß der alte, oder sagen wir besser, viel ältere sklerotische Herd, welcher am Orte seiner vollen Entwicklung histologisch so sehr mit einem Herde der multiplen Sklerose übereinstimmt, den gleichen pathologischen Vorgängen seine Entstehung verdankt wie die Herde, deren Entwicklung wir sozusagen unter unseren Augen verfolgen konnten, wenn auch zugegeben werden muß, daß der Prozeß ursprünglich nicht die zuletzt in Erscheinung getretene überstürzte Akuität aufgewiesen hatte.

Bisher kann also wohl *kein zwingendes Argument gegen die Einreihung des Falles in die multiple Sklerose* geltend gemacht werden. Nach den Erfahrungen, die wiederholt an unzweifelhaften Fällen von multipler

Sklerose gemacht wurden, ändert daran auch nichts die Tatsache, daß im Rückenmark auch außerhalb der Herde lebhaftes Infiltrat beobachtet wurden. Blutungen sind ebenfalls bei der multiplen Sklerose bereits zur Beobachtung gelangt.

Es bleibt also zuletzt nur die diffuse, über das ganze Zentralnervensystem verbreitete Entzündung, *die diffuse Meningoencephalomyelitis*, übrig, welche den nosologischen Charakter des hier vorliegenden Prozesses in Frage stellt.

Eine Verbindung von multipler Sklerose mit akuten, herdförmigen Entzündungserscheinungen außerhalb der Plaques, aber auch mit diffuser Encephalomyelitis ist bereits einigemal beobachtet worden (*v. Weizsäcker, Bill, Neubürger, Wohlwill, Pette*). Wohlwill, welcher über eine besonders reiche Erfahrung in der Frage der multiplen Sklerose verfügt, hat auf Grund seines eigenen Falles, in welchem eine diffuse Encephalomyelitis mit der multiplen Sklerose verknüpft ist, und der fremden einschlägigen Beobachtungen in sorgfältigster Weise die Möglichkeiten in den Beziehungen zwischen der multiplen Sklerose und der mehr oder weniger diffusen Entzündung erörtert, um zuletzt der Annahme den Vorzug zu geben, daß es sich dabei um ein Zusammentreffen zweier verschiedener Prozesse handelt, in welchem wahrscheinlich nur insofern eine Gesetzmäßigkeit besteht, als die multiple Sklerose einen günstigen Boden für das Haften einer Encephalitis epidemica oder einer *Heine-Medinschen* Krankheit abgibt.

Die Lokalisation der diffusen Entzündung im Falle Wohlwills veranlaßte diesen Autor eine Kombination der multiplen Sklerose mit einer *Heine-Medinschen* Erkrankung als das wahrscheinlichste anzusehen; auch in den Fällen von Bill und von Neubürger waren die Befunde hinsichtlich Lokalisation des Prozesses — abgesehen vom klinischen Verlaufe — derartige, daß beide Autoren sich veranlaßt fühlten, die allgemeinen Entzündungserscheinungen auf Kosten einer Encephalitis lethargica bzw. epidemica zu setzen. *v. Weizsäcker*, in dessen Falle ebenfalls die graue Substanz in der von der Entzündung am stärksten betroffenen Oblongata und im Rückenmark in hohem Maße affiziert war, gab seiner Abhandlung den Titel: „Ein ungewöhnlicher perakut verlaufender Fall von multipler Sklerose“, um aber am Schlusse zu erklären, daß es auch nicht auszuschließen sei, daß zu einer latent gebliebenen alten multiplen Sklerose eine akute Encephalitis und Myelitis spinalis hinzugetreten wären.

Was die Arbeit von Bill betrifft, so ist die schon im Titel: „Über einen Fall von akuter multipler Sklerose bedingt durch den Entzündungsprozeß einer Encephalitis lethargica“ zum Ausdruck gebrachte Anschauung des Autors bemerkenswert, daß die Encephalitis die sklerotischen Herde verursacht hätte. Die vorliegende Beschreibung dieser Herde

reicht aber nicht aus, um sie als zur multiplen Sklerose zugehörig agnosieren zu können; fehlt doch jeder Bericht über das Verhalten der Achsenzyylinder in den sklerotischen Herden.

Von allen den besprochenen Fällen hebt sich unsere Beobachtung schon dadurch ab, daß die diffusen, ebenso wie die herdförmigen Erscheinungen vornehmlich, ja fast ausschließlich, in der weißen Substanz lokalisiert sind; von den Fällen *v. Weizsäckers* und *Wohlwill's*, welche unserer Beobachtung am nächsten stehen, aber auch dadurch, daß hier der chronische Herd und die akut entstandenen Herde sowohl örtlich als auch pathogenetisch mit einander in Beziehung stehen und ineinander übergehen, während bei *v. Weizsäcker* und *Wohlwill* der akut-diffuse Prozeß auf den chronisch-herdförmigen aufgepfropft erscheint.

In Anbetracht der erörterten Umstände erschiene es uns gezwungen, in unserem Falle der Annahme einer Kombination *zweier* Prozesse gegenüber der aus den besprochenen Tatsachen sich ergebenden *Zusammengehörigkeit aller Erscheinungen* den Vorzug zu geben. Für die Entscheidung dieser Frage kann unseres Erachtens der Umstand, daß die gliösen Reaktionen im Zentralnervensystem außerhalb des Rückenmarks sich mehr auf plasmatische Proliferationen als auf Faserwucherung bezieht, nicht ausschlaggebend sein. *Wohlwill* hat dem Unterschied in der Gliawucherung in der Frage der Identität des herdförmigen und des diffusen Prozesses eine große Bedeutung beigemessen, da seiner Beobachtung nach bei dem herdförmigen Prozeß wie bei der multiplen Sklerose starke, über den Herd ziemlich gleichmäßig verbreitete Astrocytenwucherung nachzuweisen war, bei den diffusen Entzündungsvorgängen aber faserbildende Astrocyten ganz zurücktraten. In unserem Falle verliert aber diese Argumentation dadurch an Bedeutung, daß im Bereiche des Rückenmarks auch bezüglich des Verhaltens der Glia fließende Übergänge zwischen der diffusen Entzündung und dem herdförmigen Prozeß zu beobachten sind. Man wird annehmen dürfen, daß hier ein „lokaler Faktor“ (*Spielmeyer*) insofern eine Rolle spielt, als die weiße Substanz des Rückenmarks zu Wucherungen der faserigen Glia in einem besonders hohen Maße disponiert ist.

Müßte man sich entschließen, die Einheitlichkeit des Prozesses zu negieren und der diffusen Meningoencephalomyelitis in dem Bilde eine Selbständigkeit zuzuerkennen, so dürfte man auch vor den herdförmigen Erscheinungen in der Trennung der verschiedenen Bilder nicht halt machen. Man wäre gezwungen, die akuten Herde von dem chronischen pathogenetisch zu sondern. Sind sie dann der Encephalomyelitis zuzuteilen oder als eine dritte selbständige Erkrankung anzuerkennen?

Man wird durch die ganze Sachlage wohl zu der Annahme gedrängt, daß *alle Erscheinungen auf einen und denselben Prozeß zurückzuführen* sind: es liegt eine diffuse Meningoencephalomyelitis vor, die im

Rückenmark zu disseminierten entzündlichen Herden und zu Herden von Entmarkung verschiedenen Alters geführt hat, welche sich in ihren histologischen Eigenschaften mit denen der multiplen Sklerose weitgehend decken.

Angesichts dieser Feststellung erhebt sich natürlich die wichtige Frage: *Haben wir es also mit einer multiplen Sklerose zu tun?*

Es ist bekannt, daß die in der vorjährigen Versammlung der Gesellschaft deutscher Nervenärzte von *Pette*¹ vertretene Anschauung bezüglich der engen Beziehungen zwischen multipler Sklerose und der Encephalomyelitis diffusa bzw. disseminata eine Ablehnung erfuhr. Ist dieser Fall geeignet, die schon früher von mehreren Autoren (*Anton und Wohlwill*, *Wohlwill*, *Crentzfeld* u. a.) und zuletzt wieder von *Spielmeyer* vom histopathologischen und von *Redlich* vom klinischen Standpunkte gegen die Ansichten *Pettes* geltend gemachten Bedenken zu zerstreuen?

Wenn *Wohlwill* in der früher zitierten Arbeit in seinen Erwägungen über die Bedeutung seines Falles erklärt, daß es erst bewiesen werden müßte, daß herdförmige Narben, welche den Narben der multiplen Sklerose an die Seite gestellt werden könnten, als Folge eines diffus entzündlichen Prozesses zurückbleiben können, so glauben wir, daß diese Lücke nunmehr durch unsere Beobachtung ausgefüllt ist. Die „so charakteristische Resistenz der Achsenzylinder“ ist „in dem Gros der Herde“ in „überraschend hohem Ausmaße“ nachzuweisen: genau so, wie es *Spielmeyer* in seinem Referate als Charakteristicum der multiplen Sklerose anführt. Es ergibt sich auch, daß der von *Wohlwill* in seinen Betrachtungen, welche zur Ablehnung der Annahme eines einheitlichen Prozesses in seinem Falle geführt haben, aufgestellte Satz: „...werden wir einen Prozeß, der in seiner histologischen Struktur nicht nur alle charakteristischen Züge der multiplen Sklerose bietet, sondern auch durch das verschiedene Alter der einzelnen Herde den für diese Erkrankung so kennzeichnenden Verlauf in Schüben deutlich erkennen läßt, zu der multiplen Sklerose zu rechnen, andererseits aber einen diffusen, ganz anders gearteten Entzündungsprozeß von dieser Erkrankung abzutrennen haben“, den Eigentümlichkeiten unserer Beobachtung nicht in allen Punkten gerecht wird.

Unseren Fall könnte man mit vollem Rechte einen „*Übergangsfall*“, ein Bindeglied zwischen der diffusen Encephalomyelitis und der multiplen Sklerose nennen.

Trotzdem wir der Überzeugung sind, daß die Verwertung von „*Übergängen*“ in der klinischen Forschung und insbesondere auch in der Histopathologie nicht zu umgehen ist und in mancher Beziehung

¹ Unter den Beobachtungen, auf welche sich *Pette* stützt, verdient der 3. Fall in seiner Publikation im 105. Bande der D. Zeitschr. f. Nervenheilk. besondere Beachtung!

unsere Erkenntnisse gefördert hat, so sind wir uns doch der Notwendigkeit bewußt, in den an einen „Übergangsfall“ geknüpften Schlußfolgerungen die größte Vorsicht walten zu lassen.

So müssen wir uns die bekannte Tatsache vor Augen halten, daß die pathologische Ausdrucksfähigkeit des Zentralnervensystems in der Reaktion auf Noxen sich in einem relativ engen Rahmen bewegt und infolge dessen die gleichen histologischen Veränderungen in Prozessen der verschiedensten Wertigkeit wiederkehren. *Spielmeyer* hat das in seinem Referate ausführlich auseinandergesetzt und gezeigt, „wie beschränkt die Zahl der anatomischen Syndrome ist“.

Wir möchten darauf hinweisen, daß selbst relativ seltene histologische Phänomene bei verschiedenen, pathogenetisch weit auseinanderliegenden Prozessen zur Beobachtung kommen. Es sei z. B. nur aus dem histologischen Arbeitsgebiet des einen von uns (*Sträussler*) daran erinnert, daß die zunächst bei der amaurotischen Idiotie beschriebenen Schwellungen der Achsenzylinder im Kleinhirn von ihm dann auch bei der juvenilen Paralyse nachgewiesen wurden, bis sich später erwies, daß diese Erscheinung bei allen möglichen anderen Prozessen vorkommt. Weiter wurde die für die amaurotische Idiotie so charakteristische Dendritenaufblähung von *Sträussler* auch bei der juvenilen Paralyse beobachtet. Die Mehrkernigkeit der *Purkinje*-Zellen, von *Sträussler* zuerst als charakteristisches Merkmal der juvenilen Paralyse beschrieben, wurde später ebenfalls in anderen Erkrankungen beobachtet.

Freilich erreichen die Dendritenanschwellungen der *Purkinje*-Zellen bei der juvenilen Paralyse niemals die in der amaurotischen Idiotie regelmäßig erreichten Grade und insbesondere stellen sie nur einen relativ seltenen Befund dar. Ähnliches gilt bezüglich der Mehrkernigkeit der *Purkinje*-Zellen, indem bei Erkrankungen außerhalb der juvenilen Paralyse die Erscheinung kein regelmäßiges Vorkommnis bildet und im positiven Falle niemals so viele Zellen wie bei der juvenilen Paralyse betrifft. Nicht das *qualitative*, sondern das *quantitative* Moment scheint also hier von Bedeutung zu sein.

Beachten wir ferner, wie verschieden die Erweichung im Zentralnervensystem zu bewerten ist; wir ziehen dieses Beispiel mit Rücksicht auf den Befund in unserem Falle und den bereits erwähnten Umstand heran, daß in seltenen Fällen Erweichungen auch bei unzweifelhafter multipler Sklerose beobachtet wurden. Es wird niemandem ernstlich beifallen, die Erweichung als Bindeglied zwischen der multiplen Sklerose und den verschiedensten anderen Krankheitsprozessen, bei welchen Erweichungen vorkommen, zu erklären und sie zur Lösung der pathogenetischen Frage der multiplen Sklerose heranziehen zu wollen.

Trotzdem die Versuchung groß ist, auf Grund unseres Falles das Problem der Beziehungen zwischen der Encephalomyelitis und der multiplen Sklerose als im positiven Sinne gelöst zu betrachten, müssen

dieser Auffassung also noch manche Bedenken entgegengesetzt werden. Unsere Beobachtung könnte aber in der Frage einmal eine größere Bedeutung gewinnen; und zwar in dem Zeitpunkte, wo die ätiologische Forschung zu einem erfolgreichen Resultat geführt und die Unsicherheit in der hier in Frage kommenden Abgrenzung beseitigt haben wird. *G. Steiner* hat in der letzten Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Nervenärzte über Befunde berichtet, die einen sehr bedeutsamen Erfolg in seinen Bemühungen um die ätiologische Klärung der multiplen Sklerose anzuzeigen scheinen.

Vorläufig müssen wir unseren Fall zu denen zählen, welche *Spielmeyer* zu der Bemerkung veranlaßt hat, daß wir immer wieder erleben, daß wir eine Unterscheidung zwischen disseminierter Encephalomyelitis und akuter multipler Sklerose in diesem und jenem Falle nicht treffen können, womit aber doch nicht entschieden sei, daß keine Grenzen existieren, bis, wie wir hinzufügen möchten, eine bessere ätiologische Einsicht vielleicht doch diese Grenzen niederreißen wird.

Wir stimmen auch darin mit *Spielmeyer* überein, daß es für die anatomische Diagnose, wie für die Umgrenzung von Krankheitseinheiten auf das histologische Gesamtbild ankommt, das zusammen mit Ätiologie und klinischen Merkmalen die Krankheitseinheit ausmacht.

Unsere Beobachtung bietet histologisch zuviel Atypisches für eine multiple Sklerose, wie sie bisher als Krankheitsbild umgrenzt ist; sonst nur als Raritäten bei dieser Erkrankung verzeichnete histologische Erscheinungen finden sich in unserem Falle in einer auffallenden Häufung: Bindegewebswucherung, Blutungen, Erweichungen, anisomorpher Charakter der Gliafaserneubildung.

Aber auch in klinischer Hinsicht ist der Fall recht ungewöhnlich, und zwar nicht minder als in histologischer Beziehung. Wie verhält sich nun das in diesem Fall festgestellte Symptomenbild zu dem geschilderten morphologischen Befund? Man hätte nach der vorliegenden Ausdehnung des histopathologischen Prozesses über sämtliche Regionen des Zentralnervensystems in adäquater Weise eine reichhaltigere multi-lokuläre Symptomatologie erwarten müssen. Indessen war das Symptomenbild in der Hauptsache ein scharf umschriebenes und herdförmiges. Denn im Vordergrund des Krankheitsbildes standen die ganze Beobachtungszeit hindurch in zunehmender Intensität und Häufigkeit die eigenartigen (generalisierten und örtlichen) tonischen Krampfanfälle, ein Befund, der — nebst der intervallär ausgeprägten extrapyramidalen Muskelrigidität, den Störungen gewisser Stell- und Haltungsreflexe und den offenbar als zentral aufzufassenden schmerzhaften Sensationen — die vornehmliche Lokalisation des pathologischen Prozesses in der Mittel-Zwischenhirnregion vermuten lassen durfte. Überdies wurde in Hinblick auf die von dem einen von uns (*Gerstmann*) wiederholt beobachteten lokalisatorischen Beziehungen zwischen tonischen Krampfzuständen,

wie sie von unserem Fall dargeboten wurden, und einer Herdschädigung in der Umgebung des 3. Ventrikels letztere als Sitz des Krankheitsherdes besonders in Erwägung gezogen. Demgegenüber waren in diesem Hirngebiet, das nach dem klinischen Bilde, wenn nicht allein, so doch am stärksten betroffen sein mußte, die histopathologischen Veränderungen durchaus nicht akzentuierter als in den anderen Hirnregionen, bzw. in dem übrigen Zentralnervensystem. Und gerade jener Abschnitt des letzteren, wo der histologische Krankheitsprozeß die schwersten Alterationen verursachte, nämlich das mittlere und untere Halsmark, erschien, vom Standpunkt der klinischen Erscheinungen aus betrachtet, nicht affiziert oder konnte wenigstens von diesem Gesichtspunkte aus, nach unserem bisherigen symptomatologischen Wissen, nicht als Krankheitsherd erkannt werden. Denn die geringfügige Beweglichkeitseinschränkung und Kraftherabsetzung an den unteren Extremitäten, nebst der mäßigen Reflexsteigerung und dem rechtsseitigen positiven Babinski, lassen sich kaum als korrespondierende Herdsymptome einer so intensiven Halsmarkschädigung ansehen, während sie zu Lebzeiten der Patientin ungezwungen auf eine aus den dominierenden Krankheitserscheinungen (tonische Krämpfe, extrapyramidale Rigidität, zentrale Schmerzen) resultierende Affektion in dem Mittel-Zwischenhirngebiet bezogen und als Randsymptome beurteilt werden konnten.

Es ergibt sich demnach im vorliegenden Fall eine weitgehende Dissoziation zwischen klinischem Symptomenbild und histopathologischem Befund. Dort ein Komplex von Erscheinungen, die in ihrer Gesamtheit einen herdförmigen bzw. begrenzten Krankheitsvorgang in dem Mittel-Zwischenhirnbereiche (speziell in der Umgebung des 3. Ventrikels) nahegelegt oder zumindest (per exclusionem) wahrscheinlich gemacht haben. Hier ein diffus über das ganze Zentralnervensystem ausgebreiteter pathologischer Prozeß, der, ohne jede Übereinstimmung mit dem symptomatologischen Verhalten, ja ohne sich klinisch überhaupt in entsprechender Weise auszuwirken, die einen Abschnitte des funktionierenden Nervengewebes mehr bevorzugte als die anderen und in dem mittleren und unteren Halsmarkgebiet, sowie im obersten Dorsalmark am prononziertesten war.

Das Problemgebiet der Encephalomyelitis und der multiplen Sklerose, zu dessen Klärung die in unserem Fall festgestellte Gestaltung des histopathologischen Prozesses in ersprißlicher Weise beizutragen geeignet erscheint, vermag durch die symptomatologische Gestaltung des Falles nicht in gleicher Weise gefördert zu werden. Vor allem ist das klinische Bild nicht darnach angetan, die Rubrizierung des Falles im Sinne einer multiplen Sklerose irgendwie zu entscheiden. Wenngleich es im wesentlichen zutrifft, daß die multiple Sklerose die verschiedenartigsten Symptomenbilder hervorzubringen imstande ist, so gehört bei dieser Krankheit ein dem hier vorliegenden analoges Symptomenbild — wenn es

bei der multiplen Sklerose überhaupt einmal vorkommt — sicher zu den größten Seltenheiten. Wir selbst haben in einem außerordentlich großen Krankenmaterial von multipler Sklerose ein derartiges Bild nie zu sehen bekommen. Wenn man zudem noch das Alter der Patientin in Betracht zieht und weiter bedenkt, daß kein einziges der typischen Symptome der multiplen Sklerose während der Beobachtungszeit nachzuweisen war, so muß man sagen, daß vom klinischen Standpunkte aus keine andere Diagnose fernerliegend war als die einer multiplen Sklerose.

Die vorher angeführte Divergenz zwischen klinischem und histopathologischem Befund war — wenngleich in anderem Sinne — noch ausgeprägter in einem zweiten von uns beobachteten Fall, dessen Krankheitsgeschichte wir nun folgen lassen.

Fall 2., H. M., 27 Jahre alt, aufgenommen in die Nervenklinik am 29. 4. 29. Anamnese bis 1922 belanglos. In diesem Jahre hatte Patientin angeblich eine Kopfrippe durchgemacht: Sie habe hohes Fieber gehabt, sei damals durch 8 Tage bettlägerig gewesen, hätte sehr viel geschlafen; kurze Zeit hindurch sollen Doppeltsehen und Erbrechen bestanden haben. Nach 3 Wochen völlige Wiederherstellung. 1923 sei plötzlich eine Lähmung beider Augenlider aufgetreten, die nur 8 Tage dauerte. 1924 Fraktur des rechten Beines. Bald darauf bemerkte Patientin eine Sprachstörung, die Sprache wurde „näselnd“. 1925 nach einem operativen Eingriff in der Nase vorübergehende Besserung der Sprache. Doch verschlechterte sich $\frac{1}{2}$ Jahr später die Sprache neuerlich derart, daß sie ganz undeutlich wurde und Patientin nicht verstanden werden konnte. Überdies stellten sich Schluckbeschwerden in zunehmender Weise ein. Zugleich wurde der Augenschluß mangelhaft. Deutliche Schwankungen in der Intensität der Erscheinungen, und zwar in Form abwechselnder Besserungen und Verschlechterungen. Januar 1929 reißende Schmerzen in der linken Gesichtshälfte. Bald darauf zunehmende Schwäche der oberen Gliedmaßen und Zittern der Hände. Der Zustand verschlimmerte sich allmählich, es trat dann eine Schwäche der unteren Gliedmaßen hinzu, die sich zuerst beim Stiegensteigen bemerkbar machte und schließlich das Gehen stark behinderte. Etwa 2 Monate vor der Aufnahme in die Klinik traten anhaltende starke Kopfschmerzen in der Stirngegend auf, die auch in der Nacht nicht nachließen und gleichzeitig Doppeltsehen am linken Auge, das so störend war, daß sie das Auge geschlossen halten mußte. Späterhin bekam Patientin gelegentlich — unter Herzklopfen und Atemnot — ohnmachtsartige Zustände, in denen sie zusammenstürzte, aber das Bewußtsein nicht verlor. Außerdem berichtete Patientin von anfallsweise auftretenden „Krämpfen“, die darin bestanden, daß sich der Kopf 2—3mal zur Seite gedreht hat, wonach sie ihn einige Zeit hindurch nicht mehr gerade halten konnte; der Kopf sei dann schlaff nach vorne oder nach hinten „gefallen“. Diese „Krämpfe“ traten oft gehäuft (ohne äußere Veranlassung) auf und hatten eine Dauer von etwa 5 Minuten. In den letzten 3 Jahren stärkere Gewichtsabnahme. Bei der Aufnahme klagte Patientin über Stirnkopfschmerz, Doppeltsehen, Sprach- und Schluckstörungen, Schwäche der Arme und Beine, Gehstörung.

Der objektive neurologische Befund ergab: Klopfempfindlichkeit der Stirne, links mehr wie rechts. Pupillen beiderseits gleich weit, auf Licht und Akkommodation prompt reagierend. Fundus normal. Konvergenz bei etwa 3 cm. Blickschwäche nach beiden Seiten, bei Blick nach rechts stärker als nach links. Parese des rechten Rectus externus mit entsprechenden Doppelbildern. Bei Blick nach oben und unten geringgradige Beweglichkeitseinschränkung. Ptosis links mehr wie rechts. Am linken Auge eine Keratitis e lagophthalgo. Facialisparesie in allen

3 Ästen, rechts mehr wie links. Beiderseitige Gaumensegelparese. Geringes Abweichen der nur in beschränktem Ausmaß vorgestreckten Zunge nach rechts, mit fibrillären Zuckungen und deutlicher Atrophie, mehr an der rechten Zungenseite als an der linken. Sprache nasal, etwas verwaschen. Deutliche Schluckstörung. Wiederholt Atembeschwerden und Anfälle von Atemnot. Parese beider oberen Extremitäten mit mäßigen Atrophien in der Schultergürtel- und Oberarmmuskulatur, sowie in den kleinen Handmuskeln, und zwar rechts etwas mehr als links; in diesen Muskelgebieten nur quantitative Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit; die Periost- und Sehnenreflexe an beiden oberen Extremitäten in lebhafter Weise auslösbar. Aufsetzen aus der Rückenlage und Sitzenbleiben ohne Unterstützung der Arme nicht möglich. Ausgesprochene Parese beider unteren Extremitäten mit reduziertem Muskelvolumen an beiden Oberschenkeln, gesteigerten Patellar- und Achillessehnenreflexen, beiderseitig positivem Babinski. Sensibilität in allen Qualitäten intakt. Blasenfunktion ungestört. In einem späteren Stadium der Krankheit wiederholt eigenartige Spontanbewegungen des Kopfes, die anfallsweise einsetzen. Es kam dabei vorübergehend zu einem rhythmischen Alternieren von ruckartigen Bewegungen des Kopfes nach hinten und langsamen Bewegungen desselben nach vorne, wonach der Kopf eine Zeit hindurch (manchmal tagelang) nicht aufrecht gehalten werden konnte. Serologische Reaktionen negativ. Im Blutbefund geringe Leukopenie, sowie relative und absolute Vermehrung der mononukleären Zellen.

Exitus am 8. 1. 30 infolge einer interkurrenten Pneumonie.

Die *klinische Diagnose* lautete: Encephalo-myelitis disseminata, mit prädilektiver Bevorzugung der motorischen Hirnnervenkerne und des Pyramidenseitenstrang- und Vorderhorngebietes im Cervicalmark.

Die *Obduktion* (8. 1. 30) ergab: Ödem und Hyperämie der cerebralen und spinalen Leptomeningen. Auch die Gehirnsubstanz blut- und flüssigkeitsreich. Lobulärpneumonie beider Lungenunterlappen. Diffuse schleimig-eitrige Bronchitis. Ulceröse Tuberkulose des Coecums. Akuter Milztumor.

Was den *histologischen Befund* des Falles betrifft, so besteht derselbe auffallenderweise bloß in einer geringgradigen Entzündung mit einer Lymphocyteninfiltration der Meningen und der Gefäße, welche sich über das ganze Zentralnervensystem erstreckt, die weiße Substanz in entschiedenster Weise bevorzugt, aber sonst gar keine Prädilektion lokalisatorischer Art erkennen läßt. Es liegt hier also eine histologisch sich in milder Form gestaltende Meningoencephalomyelitis diffusa vor. Es sind nirgends besondere Steigerungen des Prozesses zu beobachten.

Es ist erwähnenswert, daß in den Infiltrationen Plasmazellen, wenn sie auch nicht vollständig fehlen, doch relativ selten angetroffen werden; nirgends sind irgendwelche Spuren eines älteren Prozesses, degenerative Veränderungen oder Gliawucherungen nachweisbar; nur eine mäßige frische Proliferation protoplasmatischer Glia ist an verschiedenen Orten des Zentralnervensystems nachweisbar, in Form von Knötchen und Nestern.

Es muß noch eigens hervorgehoben werden, daß die graue Substanz im allgemeinen, die Vorderhörner des Rückenmarks sowie die Hirnnervenkerne im besonderen, nur sehr mäßige entzündliche Veränderungen erkennen lassen: einzelne Lymphocyten in den Scheiden der Gefäße, hauptsächlich an den kleineren Venen sind alles, was hier an pathologischen Erscheinungen zur Beobachtung kommt.

Während in dem 1. Fall — relativ genommen — ein Minus an klinischen Symptomen gegenüber einem sehr bedeutenden Plus an histopathologischen Veränderungen das Ungewöhnliche darstellt, ist in dem 2. Falle ein umgekehrtes Verhalten offenbar. Hier wurde nach dem ganzen Krankheitsverlauf und nach der Gestaltung des Symptomen-

bildete eine disseminierte Encephalomyelitis mit prädilektiver Beschränkung des Krankheitsprozesses auf das motorische System, und zwar das motorische Kerngebiet im Hirnstamm und das Pyramidenseitenstrangs- und Vorderhorngebiet im Rückenmark angenommen. Indessen hat die histologische Untersuchung — in auffälligem Gegensatz zur klinischen Symptomatologie und der daraus resultierenden Diagnose — einen Befund ergeben, der einerseits hinsichtlich der Lokalisation des pathologischen Prozesses, andererseits hinsichtlich seiner Intensität recht merkwürdig ist. Er besteht in einer diffusen, über das ganze Zentralnervensystem ausgebreiteten, geradezu dürrtig ausgebildeten Meningoencephalomyelitis, die vorwiegend die weiße Substanz betrifft und jede örtliche Akzentuierung vermissen läßt, während die graue Substanz wohl keineswegs von dem Entzündungsprozeß ausgenommen, aber im Verhältnis zur weißen — soweit mikroskopisch wahrnehmbar — erheblich weniger affiziert vorgefunden wurde. Dabei kann nicht behauptet werden, daß die nach dem Symptombild als vornehmlich geschädigt supponierten Regionen der grauen Substanz (wie die Vorderhörner des Cervicalmarkes und die Hirnnervenkerne) irgendwie in einem beträchtlicheren Maße verändert erscheinen würden. Und doch waren die klinischen Symptome seitens der betreffenden Abschnitte in sehr prononzierter Weise vorhanden, ja sie standen zu einem nicht geringen Teil im Vordergrund des Krankheitsbildes.

Machte in dem 1. Fall die Dissoziation zwischen klinischem Bild und histopathologischem Befund sich darin geltend, daß bei einer diffusen, höhergradigen Encephalomyelitis ein *herdförmiger* Symptomenkomplex zu beobachten war, so bestand in dem 2. Falle die Divergenz zwischen Krankheitsäußerungen und Gewebsveränderungen darin, daß bei einer gleichfalls diffusen, aber geringgradigen Encephalomyelitis ein *systemartiges* Krankheitsbild in Erscheinung getreten ist. In dem 1. Fall war die Hirnregion, die nach dem klinischen Verhalten hauptsächlich affiziert zu sein schien, nicht mehr verändert als andere, im wesentlichen symptomlos gebliebene Hirngebiete, während im 2. Falle im Rahmen eines im ganzen wenig ausgebildeten encephalomyelitischen Prozesses diejenigen Gebiete des motorischen Systems, die prädilektiv betroffen zu sein schienen, teils nicht mehr geschädigt waren als die anderen, teils die geringeren bzw. geringsten Gewebsalterationen aufwiesen. Die so weitgehende Inkongruenz zwischen den klinischen Symptomen und den histopathologischen Verhältnissen läßt erkennen, daß die Funktionsstörungen in unseren beiden Fällen in nicht zu unterschätzender Weise noch von anderen als den anatomischen Veränderungen abhängig sein, bzw. daß hier noch irgendwelche der mikroskopischen Erfassung unzugänglich gebliebenen pathologischen Vorgänge unbekannter (vielleicht chemisch-physikalischer u. dgl.) Natur für die Gestaltung des Krankheitsbildes maßgebend sein dürften.

Die Gegenüberstellung von klinischem Befund und histopathologischen Veränderungen zeigt uns, in welchem Ausmaße — im Prinzip wohl nicht anders wie in der Psychiatrie — auch in der Neurologie die morphologischen Feststellungen histopathologischer Art mit den uns bisher zur Verfügung stehenden Mitteln bei der Erklärung der klinischen Symptomatologie im Stiche lassen können. In der Histopathologie der Geisteskrankheiten sind wir uns der Unzulänglichkeit unserer Methoden und unseres Wissens durch den dem Kliniker und dem Histopathologen immer wieder bei ihrer Zusammenarbeit begegnenden Widerspruch zwischen Krankheitsbild und morphologischem Verhalten schon längst bewußt geworden; gestützt auf *Alzheimer* und *Spielmeyer*, sowie eigene Erfahrungen hat *Sträussler* zuletzt wieder vor wenigen Jahren diese Verhältnisse beleuchtet. Nun begegnen wir in den beiden hier dargestellten Beobachtungen bei der Konfrontation von Symptomenbild und histopathologischem Befund auch auf neurologischem Gebiete einer Sachlage, die sich von dem betreffenden Sachverhalt im Bereiche der psychischen Erkrankungen quantitativ wohl in sehr weitem Maße, aber grundsätzlich nicht unterscheidet. *Gerstmann* hat darauf in einem anderen Zusammenhang bereits früher einmal hingewiesen und dafür manche Belege erbracht.

Das Studium der Histopathologie der progressiven Paralyse in ihren Beziehungen zu den klinischen Veränderungen hat uns insbesondere im Hinblick auf die entzündlichen Erscheinungen gelehrt, daß selbst eine beträchtliche Ausbildung der letzteren sich klinisch gar nicht bemerkbar machen muß (*Alzheimer*, *Spielmeyer*), und daß umgekehrt schwere klinische Symptome nicht selten unvermindert bestehen können, trotzdem die entzündlichen Erscheinungen etwa unter dem Einflusse einer Malariabehandlung größtenteils zurückgegangen waren (*Sträussler*). Diese Erfahrungen sind vielleicht nicht ohne Belang für die Beurteilung des Verhältnisses zwischen klinischer Symptomatologie und histologischem Befund in dem Problemgebiet der Encephalomyelitis — multiple Sklerose.

Aus der Histopathologie der progressiven Paralyse, insbesondere von Fällen der stationären Form oder nach stattgefundener Malariabehandlung, teilweise auch aus dem Studium der Encephalitis lethargica, namentlich der chronischen Formen derselben, haben wir unter anderen die Erkenntnis gewonnen, daß wir aus der Entzündung allein — wenn nicht entsprechende degenerative Veränderungen bzw. Ausfälle in der nervösen Substanz vorhanden sind, die aber vollständig fehlen können — gar kein Urteil über das Alter des jeweiligen Krankheitsfalles abgeben können. Nach monate- und jahrelanger Remission einer malariabehandelten Paralyse kann gelegentlich eine diffuse Entzündung im Gehirn nachgewiesen werden, welche wohl von dem typischen Bilde der progressiven Paralyse in gewisser Hinsicht abweicht, aber die Chronicität

und die Dauer ihres Bestandes durch nichts verrät; denn die Geringfügigkeit der exsudativen Erscheinungen, der Infiltration, kann doch keinen Maßstab für die Dauer des Prozesses abgeben. Ähnliche Befunde kann man in manchen Fällen von postencephalitischer Erkrankung, in denen die degenerativen Erscheinungen zurücktreten, erheben.

Mit diesen Ausführungen soll angedeutet sein, daß wir im 1. Falle weder vom histopathologischen noch vom klinischen Standpunkte aus etwas darüber auszusagen vermögen, wann die diffuse Meningoencephalomyelitis zur Entwicklung gekommen ist. Es würde daher auch jeder Anhaltspunkt für die eventuelle Behauptung fehlen, daß die Entwicklung des chronischen sklerotischen Herdes im Rückenmark der diffusen Encephalomyelitis vorangegangen, diese erst später hinzutreten wäre und daher die Annahme einer Kombination zweier Prozesse mehr Wahrscheinlichkeit für sich hätte. Hinsichtlich der Dauer des Prozesses läßt sich auch im 2. Falle aus dem histologischen Verhalten der Entzündung kein Urteil fällen.

Was die multiple Sklerose betrifft, so lassen die hier vorgebrachten Befunde und die daran geknüpften Erwägungen an die Möglichkeit denken, daß der Ausbildung der sklerotischen Herde, welche das charakteristische klinische Bild der multiplen Sklerose hervorrufen und die Voraussetzungen für die histologische Diagnose der Erkrankung bilden, ein klinisch mehr oder weniger latent bleibendes Stadium vorangeht, welches durch eine diffuse oder disseminierte Entzündung gekennzeichnet ist.

Unsere beiden Fälle zeigen jedenfalls in besonders aufdringlicher Weise, daß das Wesen der hier vorliegenden wie der encephalomyelitischen Prozesse überhaupt durch den mit unseren bisher verfügbaren Mitteln erhobenen morphologischen Befund offenbar nicht erschöpft ist.
