

(Aus der Hirnhistologischen Abteilung der psychiatrisch-neurologischen  
Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. Karl Schaffer].)

## Zur Frage der akuten multiplen Sklerose.

Nebst Beitrag zur Frage der konzentrischen Sklerose.

Von  
Béla Hechst.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Juni 1933.)

Die nosologische Stellung der akuten Form der multiplen Sklerose gehört zu den umstrittenen Fragen der Nervenpathologie. Nach Auffassung von *Marburg*, *Jakob*, *Pette* u. a. kommt den akuten Fällen der gewöhnlichen mehr chronischen Verlaufsart der multiplen Sklerose gegenüber keine prinzipielle Sonderstellung zu; die zwei Formen bilden eine nosologische Einheit und nur das Tempo des Prozesses dient als Unterscheidungsmerkmal. *Anton* und *Wohlfwill* kamen auf Grund einer sehr eingehenden klinischen und anatomischen Analyse entsprechender Fälle zu der Schlußfolgerung, daß ein Teil der sog. akuten multiplen Sklerosefälle nicht zu dieser Krankheit (im engeren Sinne), sondern zur Gruppe der Encephalitis disseminata gehört; die akute multiple Sklerose ist sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch von der Encephalitis disseminata zu trennen. Dagegen lassen nach *Pette* die anatomischen und klinischen Befunde „eine prinzipielle Scheidung zwischen akuter disseminierter Encephalomyelitis und multipler Sklerose nicht berechtigt erscheinen“. Der Fall, über den wir im folgenden berichten, erscheint uns als geeignet, die erwähnte Auffassung von *Pette* zu bekräftigen. Es kamen wohl im klinischen Bilde einige Züge zum Vorschein, die nach *Anton* und *Wohlfwill* mehr im Sinne einer Encephalitis disseminata zu bewerten wären (so z. B. Erbrechen), doch konnte nach den anatomischen Eigenschaften der Entmarkungsherde die Diagnose multiple Sklerose mit großer Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Außerdem waren bei unserem Falle unter den typischen Entmarkungsherden zwei zu finden, welche die Charakteristica der sog. Encephalitis periaxialis concentrica (*Balo*) bzw. der konzentrischen Sklerose (*Hallervorden* und *Spatz*) zeigten; auch dieser Befund bekräftigt die Zugehörigkeit unseres Falles zu der multiplen Sklerose. Die jüngst erschienene ausführliche Arbeit von

*Haller* und *Spatz* macht die Frage der konzentrischen Sklerose aktuell; folgende Beobachtung diene als Beitrag zu diesem Problem.

K. Sz. 34 Jahre alt, Fleischhauer<sup>1</sup>. Aufgenommen in die Nervenabteilung des St. Stephan-Hospitals (Oberarzt: Privatdozent Dr. Reuss) am 30. 1. 33. Vor Beginn seines jetzigen Leidens nie ernstere Krankheiten gehabt; kein Alkohol, kein Nicotin, Lues negiert. Ende Dezember 1932 Kopfschmerzen, besonders in der Stirn- und Hinterhauptgegend. Anfang Januar Schwächegefühl im rechten Arm, später im rechten Bein, es traten Schwindelgefühle auf. Ungefähr eine Woche vor der Aufnahme Erbrechen, seitdem jeden Tag Erbrechen. Er hat seine Körpertemperatur nicht gemessen, doch hatte er des öfteren Hitzegefühl. *Kein Doppelsehen*. Klagt über Verdauungsstörungen.

Bei der *Aufnahme* Temperatur 36,8° C. Kräftig gebauter Mann mit gesunden inneren Organen. Pupillen rund, mittelweit, regelrechte Reaktion. Augenbewegungen frei; horizontaler Nystagmus in den seitlichen Endstellungen. Im übrigen keinerlei Störungen seitens der Kopfnerven. Parese des rechten Armes und Beines. Triceps-, Ulnaris- und Radiusperistreflexe beiderseits lebhaft. Patellarreflex rechts gesteigerter als links. Achilles beiderseits lebhaft. Rechts Babinski positiv. Bauchdeckenreflexe fehlen. Sensibilität: Leichte Hypästhesie des rechten Beines. Augenhintergrund normal, Gesichtsfelder frei, keine Skotome. Wassermann im Blute negativ; im Harn keine pathologischen Bestandteile. Aus dem Verlauf sei folgendes hervorgehoben. 5. 2. Rechtsseitige *Abducensparese*. 9. 2. Ständiger Brechreiz. Abends klagt Patient über Atemstörungen. 11. 2. Exitus letalis unter den Zeichen der Atemlähmung, etwa 6 Wochen nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome.

*Sektion.* Seitens der inneren Organe nichts Bemerkenswertes.

In *klinischer Hinsicht* bot unser Fall Symptome dar, welche mehr für eine Encephalitis disseminata sprechen. So ist das im Vordergrunde des klinischen Bildes stehende Erbrechen wohl etwas ungewöhnliches bei multipler Sklerose, ebenso der Umstand, daß der Patient am Anfang seiner Krankheit Fieber (Hitzegefühle) hatte. Doch ermöglichten die negative Anamnese (keine infektiöse Krankheit in der Vorgeschichte), das Fehlen der Bauchdeckenreflexe in allen Etagen, der Nystagmus, das Doppelsehen, der negative serologische Befund die Diagnosestellung einer akuten multiplen Sklerose.

Die klinische Diagnose wurde durch die histologische Untersuchung des Zentralnervensystems bestätigt. Durch folgende *histologische Momente* wird unser Fall charakterisiert.

1. An verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems sind *diskontinuierliche Markzerfallsherde* zu finden; sekundäre Degeneration fehlt. Die umschriebenen Entmarkungsherde haben verschiedene Größe, der größte hat ungefähr den Umfang einer Erbse. Im Innern der Herde sind nur einzelne dünne, blaß gefärbte Markscheiden zu sehen; akute Markzerfallserscheinungen in Form von lokalen Aufreibungen, Vakuolenbildungen usw. sind nur an den Randteilen der Herde anzutreffen. Es ist eigentlich, wie wenig typische Markzerfallserscheinungen in den

<sup>1</sup> Für die Überlassung des Falles spreche ich Herrn Privatdozent S. E. Zalla meinen besten Dank aus.

Herden zu beobachten sind. Es hat den Anschein, als ob in den Herden die Markscheiden zum Teil zugrunde gehen bzw. abgebaut wären, ohne die bekannten morphologischen Zwischenstadien des Zerfalls erkennen zu lassen. Als wichtiges Moment ist zu erwähnen, daß die Entmarkungsherde scharf begrenzt sind: die Mehrzahl der Entmarkungsherde erscheint an den *Spielmeyer*-Präparaten „wie mit dem Locheisen herausgestanzt“. Diese scharfe Begrenzung — was übrigens auch an den Glia-

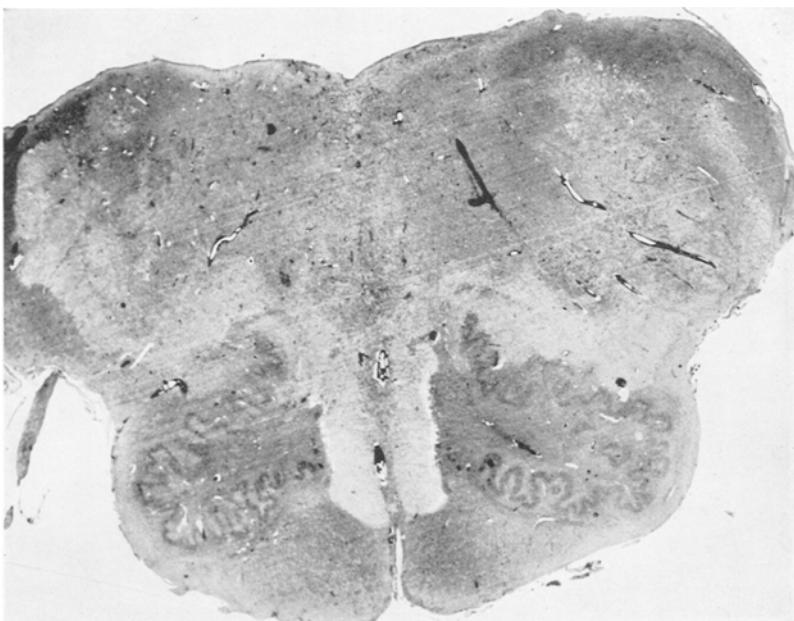


Abb. 1. Übersichtsbild aus der Oblongata (Hämatoxylin-Eosin). Die obere von Herden durchsetzte Partie ist von der unteren verschonten durch eine Auflockerungszone (hell gefärbt) getrennt. Stark infiltrierte Gefäße.

bildern zum Vorschein kommt — spricht gegen eine Encephalitis disseminata, bei welcher die Herde ohne scharfe Begrenzung in die Umgebung übergehen (*Demme, Walthard* u. a.). Außer der scharfen Begrenzung der Entmarkungsherde spricht auch die Verteilungsart derselben für die Zugehörigkeit unseres Falles zu der nosologischen Einheit der multiplen Sklerose. Wir haben nämlich Entmarkungsherde ausschließlich in der Umgebung der sog. inneren Hirnoberfläche (*Spatz*), d. h. in der Nähe der Hirnventrikel, gefunden. Dieser periventrikuläre Sitz der Herde ist im Sinne einer aus dem inneren Liquor ausgehenden Ausbreitungsweise der krankmachenden Faktoren zu bewerten (*Spatz*). An der äußeren Oberfläche und im Innern der Hirnmasse sind keine Herde zu finden. Die periventrikulären Herde unseres Falles lassen 3 Prädilektionsstellen

erkennen: a) Den sog. „Wetterwinkel“ (*Steiner*) in der oberen und seitlichen Ecke der Seitenventrikel; an dieser Stelle sind beiderseits Herde zu sehen. Diese Stelle weist nach *Steiner* „fast in jedem Fall herdförmige Entmarkungen auf“. Die Herde um die Seitenventrikel liegen nicht unmittelbar unter dem Ependym, sondern sind von ihm durch einen markgesunden Wall getrennt, in welchem häufig hypertrophische bzw. hyperplastische Erscheinungen an den Gliazellen (Makro- und Mikroglia-



Abb. 2. Stärkere Vergrößerung aus der Auflockerungszone (s. Abb. 1). Im Bilde links normales Grundgewebe, rechts Auflockerungszone, zwischen beiden ist die Auflockerung des Grundgewebes besonders stark (Hämatoxylin-Eosin). Vergr. 50mal.

zellen) zu beobachten sind. b) Die Umgebung des Aquädukts, besonders in seiner caudalen Partie, wo zwei subependymale „Plattenherde“ (*Steiner*) liegen. c) Schließlich ist der wichtigste Fundort der Herde in unserem Falle die Oblongata. Die oberen medialen Teile der Oblongata unter der Basis des 4. Ventrikels sind von nebeneinander liegenden, zum Teil miteinander konfluierenden, zum Teil voneinander durch sog. Markschatthnerde (*Schlesinger*) getrennten Entmarkungsherden eingenommen, hingegen sind die ventralen Oblongata-Teile verschont. Die erwähnte Verteilungsart der Herde, insbesondere das Befallensein des sog. Wetterwinkels, spricht zugunsten einer multiplen Sklerose. Die Oblongata kann auch bei sog. Encephalitis disseminata-Fällen schwer betroffen sein, wie in Fällen von *Demme*. In der Oblongata ist zwischen der dorsalen, vom Prozesse befallenen und der ventralen verschonten Partie eine Auflockerungszone zu beobachten (s. Abb. 1), in welcher

dreierlei histologische Erscheinungen zu sehen sind. Am auffallendsten ist die Auflockerung des Grundgewebes; die Fasern des gliösen Grundgewebes sind auseinandergedrängt, wodurch eine netzartige Struktur entstand (s. Abb. 2). In den Lücken sind mit den üblichen Methoden keine Stoffe nachweisbar. Zweitens zeigt die Makroglia in diesen Lückenfeldern „hypertrophische“ Erscheinungen (breiter Protoplasmasaum, weit verfolgbare Fortsätze, schöne Kernchromatinstruktur usw.). Drittens färben sich die Markscheiden nur blaß an; Abbauprodukte, Gliafaservermehrung sind in diesen Gebieten nicht zu finden. *Borst* erklärte die Entstehung derartiger Lückenfeldbildungen durch Lymphstauung, sog. Hyperlymphose. *Steiner* hat derartige Auflockerungsbilder („circumfokale Areolierung“ *Steiner*) in der Umgebung der Plaques des öfteren gesehen. Nach ihm ist die circumfokale Areolierung „eine Gewebsreaktion auf die starke und vielleicht auch plötzlich einsetzende Kon sistenzänderung des Gewebes im Herd und die dadurch bedingte Verschiebung in den Elastizitätsverhältnissen der lebenden Substanz“. Uns scheint die alte Erklärung von *Borst* mehr Wahrscheinlichkeit zu besitzen. In ihrem histologischen Aufbau gleichen nämlich diese Lückenfelder den von *Casper* jüngst in der Umgebung von Tumoren beschriebenen Auflockerungen, und nach *Casper*, „muß es sich hier zweifelsohne um Störungen der Lymphzirkulation im Sinne einer Stauung handeln“, was auch für die Auflockerungen in der Umgebung von multiplen Plaques zutrifft. Im Rückenmark sind keine Entmarkungsherde zu finden.

2. Als ein wichtiges Charakteristicum der Entmarkungsherde ist bei unserem Falle das auffallend *geringe Befallensein der Achsenzylinger* zu betrachten. Bekanntlich gehört dieser Befund zum Wesen des histopathologischen Prozesses der multiplen Sklerose, während das pathologische Geschehen bei der Encephalitis disseminata unter anderem durch das *Betroffensein der Achsenzylinger* in den Entmarkungsheren ausgezeichnet ist. So spricht denn auch der erwähnte Befund (kein nachweisbarer Ausfall, degenerative Erscheinungen, wie lokale Aufreibungen, nur selten zu finden) für eine multiple Sklerose. Daß es aber unter Umständen auch bei multipler Sklerose zum hochgradigen Achsenzylinger ausfall kommen kann, beweist z. B. die Beobachtung von *Stadelmann* und *Lewandowsky*. In ihrem Falle wiesen die im übrigen ganz typischen Herde hochgradigen Ausfall der Achsenzylinger auf. Im Gegensatz zu der allgemeinen Auffassung, nach welcher die Erkrankung der Achsenzylinger keine primäre Erscheinung ist, hat jüngst *Jarubek* die Affektion der Achsenzylinger in den Vordergrund des pathologischen Geschehens gestellt; nach ihm wäre das Primäre im histologischen Prozeßaufbau bei der multiplen Sklerose die Quellung der Nervenfasern; diese Quellung könnte im weiteren Verlauf des Prozesses zu einem relativen Integrum zurückkehren. Als mögliche Anfangsstadien der späteren Entmarkungsherde werden die sog. Markschattenherde (*Schlesinger*) und die erwähnte

Auflockerung des Grundgewebes betrachtet (*Steiner*). Wir sind in unserem Falle sowohl Markschatthenherden wie auch Auflockerungen begegnet und haben auf das Verhalten der Achsenzylinder in diesen Gebieten besonders geachtet. Die Achsenzylinder erwiesen sich sowohl in den Markschatthenherden wie auch in den Auflockerungszonen durchwegs als intakt. Somit ist zu sagen, daß die Auffassung *Jarubeks* in meinen histologischen Befunden keine rechte Stütze findet. Auch *Marburg* konnte sich der Ansicht *Jarubeks* nicht anschließen; er wies insbesondere

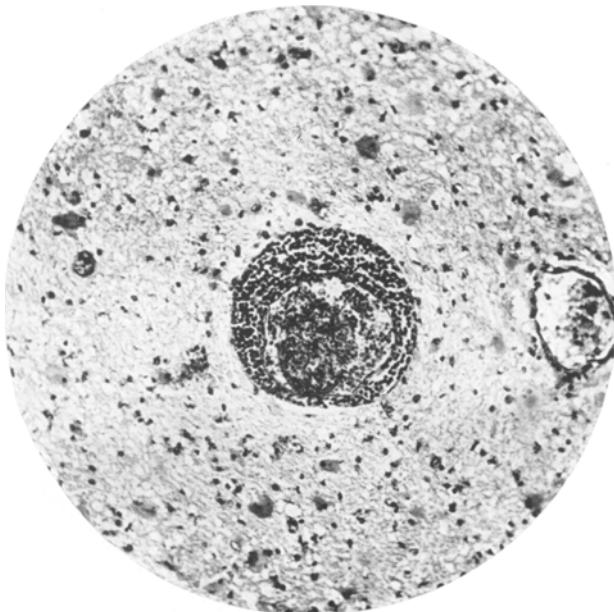


Abb. 3. Starke lymphocytäre Infiltration einer Vene, in der Umgebung gemästete Gliazellen. Hämatoxylin-Eosin. Herd aus dem linksseitigen „Wetterwinkel“. Vergr. 200mal.

auf die Tatsache hin, daß man selbst in alten Herden vollständig intakte Achsenzylinder findet (siehe den Fall von *Richter*). Zu erwähnen wäre noch, daß *Steiner* bei Anwendung seiner neuen Versilberungsmethode an den Herdgrenzen noch im markscheidengesunden Gewebe oft eine eigenartige stärkere Argyrophilie der Achsenzylinder beobachten konnte. Dies dürfte nach ihm auf eine gewisse Schädigung der Achsenzylinder deuten. Wir konnten an *Bielschowsky*-Bildern in der Umgebung von den Herden keine pathologischen Erscheinungen an den Axonen antreffen. Bilder, die als sichere regenerative Erscheinungen zu deuten wären, habe ich nicht gesehen, ebenso wie auch *Marburg*, *Anton* und *Wohlwill*, *Schob* u. a. derartige Erscheinungen vermißt haben. Dagegen hat bekanntlich *Doinikow*, jüngst wieder *Jarubek* u. a. zweifellose Regenerationsformen an den Achsenzylindern nachgewiesen.

3. Eine wichtige Rolle spielen im histopathologischen Prozesse die gliös-reaktiven Erscheinungen samt den mit ihnen verbundenen Abbauvorgängen. An Nissl-Bildern sind die Herde von Gliakernen verschiedener Art übersät; diese kernreichen Gebiete sind der Umgebung gegenüber überall scharf abgegrenzt; am meisten vermehrt sind die Makrogliakerne. Dies wird auch durch die Cajalschen Präparate bestätigt, an welchen eine recht erhebliche Wucherung der Makrogliazellen (auf Grund von Zellzählungen im Gebiete der Herde und der normalen Umgebung), eine Vermehrung der Fortsätze und auch viele mehrkernige Makrogliazellen zu finden sind; eine weitere progressive Erscheinung ist die Hypertrophie der Makrogliazellen. Auch regressive Veränderungen, wie bläschenförmige Aufblähung und korkzieherartiger Verlauf der Fortsätze, Anfangsstadien von Klasmatodendrose (körniger Zerfall einzelner Fortsätze) kommen vor. Wir möchten die in *Cajal*- und in Hämatoxylin-Eosinbildern gut erkennbaren sog. gemästeten Gliazellen (s. Abb. 3) in Übereinstimmung mit *Stertz*, *Spielmeyer* u. a. als progressive und nicht als regressive Erscheinung auffassen, wie dies neuerdings von *Casper* getan wird. Wir haben nämlich aus einem Vergleich von *Cajal*- und Hämatoxylin-Eosinpräparaten nicht den Eindruck gewonnen, daß die im Hämatoxylin-Eosinbild als gemästete Gliazellen zum Vorschein kommenden Gliazellen an *Cajal*-Schnitten degenerative Erscheinungen aufweisen. Insbesondere möchte ich darauf hinweisen, daß die Kerne derartiger Zellen Zeichen intensiver Lebenstätigkeit aufweisen in Form von Teilungsfiguren, wodurch auch mehrkernige gemästete Gliazellen entstehen. Auch die von *Anton* und *Wohlfwill* beobachtete Erscheinung, daß diese Gliazellen chemisch noch unveränderte Markscheidenbrocken in sich aufnehmen können, spricht ebenfalls gegen eine degenerative Natur dieser Gebilde. Allerdings scheint die Widerstandsfähigkeit der gemästeten Gliazellen nicht allzu groß zu sein, denn sie können unter Umständen sicher regressive Erscheinungen aufweisen, wie z. B. Vakuolen. In zweiter Linie sind in den Herden die Mikrogliaelemente vermehrt; man kann viele amitotische Teilungsfiguren beobachten. An einzelnen Stellen haben wir den Eindruck, daß adventitielle Elemente sich in mikrogliaartige Gebilde umwandeln. Die geringste Vermehrung zeigen die Oligodendrogliakerne. Die erwähnte hochgradige Gliakernwucherung bezieht sich auf die Herde; in der nächsten Umgebung der Herde sehen wir noch leicht hypertrophische Makrogliazellen, und auch eine ganz leichte Mikroglakernvermehrung ist in der nächsten Umgebung festzustellen; in weiterer Entfernung war aber in meinem Falle keine Gliaproliferation zu finden. Mittels der Gliafasermethoden ist in den Herden eine ziemlich erhebliche Gliafaservermehrung zu beobachten, doch steht die Wucherung der protoplasmatischen Gliazellen im Vordergrunde. Die gliös-proliferativen Erscheinungen gehen weit über das Maß hinaus, das wir im allgemeinen in Entmarkungsherden (z. B. bei perniziöser Anämie) zu

sehen gewohnt sind. D. h. die *Glia* zeigt nicht nur sekundär-reaktive Veränderungen, sondern die Noxe übt auch einen primären formativen Reiz auf die *Glia* (progressive Eigenerkrankung der *Glia*, Schaffer) aus. Diesen primären gliös-proliferativen Erscheinungen kommt im Prozeßaufbau der multiplen Sklerose eine wichtige Rolle zu, denn es können in Fällen von multipler Sklerose gliose Herde auch völlig unabhängig von den Entmarkungsherden angetroffen werden (Anton und Wohlwill, Steiner u. a.), ja es kann fast das ganze Großhirnmark von gewucherten Gliazellen durchsetzt sein (z. B. Fall D. in der Beobachtung von Anton und Wohlwill). Wenn wir noch die gleich zu erwähnenden schweren entzündlichen Infiltrate bei unserem Falle in Betracht ziehen, die in ihrer Hochgradigkeit ebenfalls einen primären Proliferationscharakter an sich tragen, so können wir uns auf Grund unserer Beobachtungen der Auffassung von Anton und Wohlwill anschließen, nach welcher der krankmachende Faktor in primärer Weise die Markscheiden betrifft, die *Glia* zur Proliferation zwingt und endlich an den Gefäßen entzündliche Infiltrate hervorruft; natürlich spielen dabei auch sekundäre Vorgänge mit hinein. Die einzelnen erwähnten Komponenten treten in den verschiedenen Fällen verschieden intensiv in Erscheinung. So ist z. B. der Entzündungsfaktor in unserem Falle besonders stark, hingegen der Gliafaktor weniger intensiv. Jakob erwähnt Fälle von akuter multipler Sklerose, bei denen die Herde nur ganz geringgradige, manchmal sogar keine Infiltrate aufwiesen. In diesen Fällen war also der Entzündungsfaktor schwach ausgeprägt. In dem Fall D. von Anton und Wohlwill, wo diffuse Gliaproliferationen im Großhirnmark anzutreffen waren, müssen wir eine diffuse Wirkung des Gliafaktors annehmen. Höchstwahrscheinlich sind sämtliche Unterschiede im histopathologischen Bilde der verschiedenen akuten multiplen Sklerose bzw. Encephalitis disseminata-Fälle nur durch verschiedene Intensität dieser drei Hauptfaktoren bedingt. Auch die von Anton und Wohlwill hervorgehobenen im Sinne einer Encephalitis disseminata zu bewertenden histologischen Markmale stellen nur den Ausdruck von quantitativen Unterschieden der multiplen Sklerose gegenüber dar.

Die Entmarkungsherde zeigen in unserem Falle hinsichtlich der *Abbaubilder* ziemlich gleiche Verhältnisse. Die Herde sind dicht von Abräumzellen besetzt (s. Abb. 4), die mit scharlachpositiven Körnchen vollgepropft sind; die meisten Abräumzellen sind schon abgerundet, so daß man nicht erkennen kann, aus welcher Art von Gliazellen sie hervorgegangen sind. Bei einzelnen Exemplaren erscheint aber eine Herkunft aus *Hortega*-Elementen infolge der deutlich ausgeprägten Zeichnung der Fortsätze durch scharlachpositive Körnchen als unzweifelhaft. Die lipoiden Stoffe sind fast nur in frei im Gewebe liegenden Körnchenzellen zu finden; auffallend wenig Fett ist in den perivasculären Räumen, erheblichere Körnchenzellenmäntel sind nirgends zu beobachten. Die

Farbe der lipoiden Stoffe ist bei der Scharlachrotmethode meist leuchtend rot, hier und da orange; hämatoxylinaffine Stadien sind nirgends anzutreffen. Diese Übereinstimmung der histochemischen Eigenschaften der lipoiden Abbauprodukte und der geringgradige Transport (mäßige Mengen von perivasculären Abbauprodukten) in allen Entmarkungs-herden unseres Falles spricht für das gleiche Alter sämtlicher Herde. Ältere, typisch „sklerotische“ Herde konnten in unserem Falle nicht gefunden werden. Im Innern der Entmarkungsherde sind die Abbau-

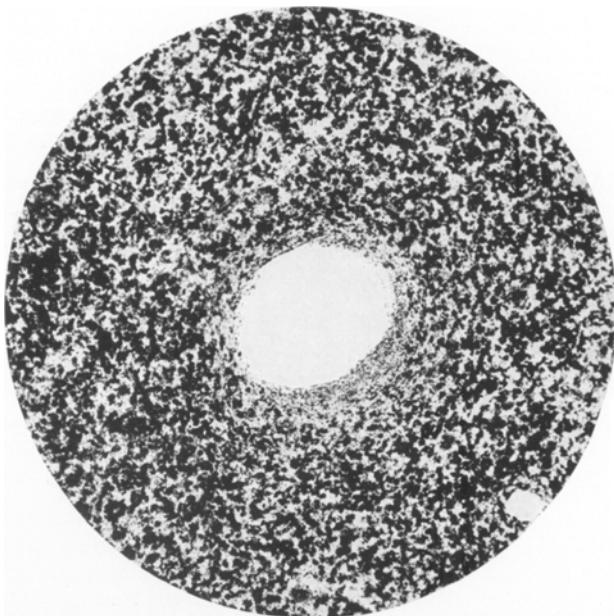


Abb. 4. Dieselbe Vene wie in Abb. 3 im Scharlachbild. Hochgradige Mengen von Körnchenzellen, die mit scharlachpositiven Körnchen vollgepfropft sind. Vergr. 200mal.

vorgänge ziemlich gleichmäßig gestaltet, z. B. zeigt das Zentrum nicht mehr perivasculäres Fett als die Randteile der Herde. Die Markschatthen-herde enthalten nur ganz wenige, am meisten in Mikrogliazellen eingeschlossene äußerst feine scharlachpositive Körnchen; den von Steiner in den Markschatthenherden beobachteten perivasculären Anhäufungen von lipoiden Stoffen konnte ich niemals begegnen. Es sei erwähnt, daß die Herde in meinem Falle vor den grauen Zentren der Oblongata nicht haltmachten; so wird z. B. der dorsale Vaguskern zum Teil von einem Entmarkungsherd eingenommen. Doch sind wir Bildern begegnet, die dafür sprechen, daß selbst in einem Gebiet, wie dem der Oblongata, wo weiße und graue Substanz so innig vermischt sind, der Prozeß eine bedeutend größere Affinität zum Mark als zu den Nervenzellen zeigt.

Auf der Abb. 5 ist z. B. der Nucleus ambiguus von typischen gliös-proliferativen Herden umgeben, die aber die Grenze (×) des Nucleus ambiguus nicht überschreiten; die Nervenzellen des Nucleus ambiguus zeigen völlig normale Struktur. Selbst die Nervenzellen der Substantia reticularis, die sich mitten in den gliösen Proliferationen befinden, weisen auffallend verschont gebliebene Strukturen auf. Dies trifft aber nicht für jeden Fall jeder multiplen Sklerose, so haben z. B. Schuster und



Abb. 5. *Nissl*-Bild aus der Gegend des Nucleus ambiguus. Der Nucleus ambiguus (in der Mitte des Bildes) ist von gliös-proliferativen Erscheinungen umgeben, die aber vor dem Nucleus ambiguus halten (×); selbst die *Nissl*-Struktur der Nervenzellen des Nucleus ambiguus ist normal. Vergr. 50mal.

*Bielschowsky, Dinkler u. a.* einen Schwund von Ganglienzellen sogar außerhalb der Herde festgestellt.

4. Für die Pathogenese der in unserem Falle vorgefundenen histopathologischen Hirnveränderungen sind die beobachteten *hochgradigen entzündlich-infiltrativen Erscheinungen* von Bedeutung. Schon an den Übersichtsbildern fallen die mit dichtem Infiltratenmantel umgebenen Gefäße ins Auge, noch instruktiver ist das Bild bei stärkerer Vergrößerung. An der Abb. 6 ist eine Vene aus der dorsalen, von Herden besetzten Partie der Oblongata zu sehen; eine längere Strecke des Gefäßes wie auch die Anfangsteile der Seitenäste weisen hochgradige entzündlich-infiltrative Erscheinungen auf. Die Infiltrate bestehen größtenteils aus Lymphocyten, weniger aus Plasmazellen; in ziemlich erheblicher Zahl

kommen Zellen mit größerem, dunkel gefärbtem Kern und breiterem Protoplasmasaum vor, diese möchten wir als Polyblasten betrachten. Endlich sind auch große, helle Kerne, höchstwahrscheinlich adventitielle Elemente (Fibroblasten) in den Infiltraten anzutreffen. Leukocyten kommen niemals zu Gesicht. Diese Art der Infiltratelemente unseres Falles entspricht in weitgehendem Maße denjenigen Feststellungen, die in akuten multiplen Sklerosefällen erhoben worden sind (*Marburg*,

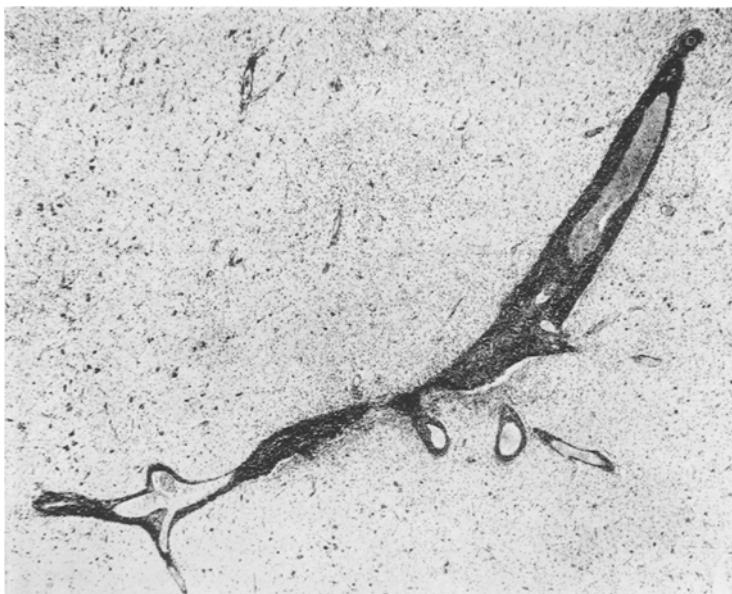


Abb. 6. *Nissl-Bild* aus der Oblongata. Eine Vene ist an einer langen Strecke von dichtem entzündlichem Infiltratmantel umgeben, auch die Seitenäste sind mit Infiltraten besetzt. In der Umgebung der Vene gliöse Proliferationen. Vergr. 35mal.

*Jakob u. a.*); bei Encephalitis disseminata wurden gelegentlich Leukozyten angetroffen (*Demme*). Die infiltrierten Gefäße liegen teils im Innern der Herde (besonders in den Randteilen), teils in deren Umgebung; unabhängig von Herden haben wir Infiltrate nur unter dem Ependym des 3. Ventrikels, in Bereiche des medialen Thalamuskernes, gesehen. Großhirnrinde, Großhirnmark, Striatum, Pallidum, Hypothalamus, Substantia nigra, Nucleus ruber, Kleinhirn, Rückenmark sind frei von Infiltraten. Auch die weichen Hirnhäute enthalten nur im Bereich der Oblongata mäßige Infiltrate an Stellen, wo infiltrierte Gefäße des Parenchysms an die Oberfläche gelangen. Die Infiltrate beziehen sich überwiegend auf Venen, die Arterien sind in viel kleinerer Zahl und viel weniger intensiv betroffen, wie dies für die multiple Sklerose im allgemeinen charakteristisch zu sein scheint (*Marburg*, *Maeder u. a.*).

Diese Erscheinung versuchen einige Autoren durch die langsame Durchströmung der Venen und die dadurch bedingte erheblichere Durchlässigkeit für irgendeine lecitholytische Noxe (*Marburg*) zu erklären. Es ist aber auch möglich, daß bei diesem vorwiegenden Betroffensein der Venen die dünneren und lockeren Wandungen derselben für ein Durchdringen des supponierten Virus bessere Bedingungen darbieten. Die Infiltrate beschränken sich in unserem Falle fast ausschließlich auf die adventitiellen Räume, was besonders an den *Perdrauschen* Präparaten zu beobachten ist, doch konnten wir sicher als Plasmazellen zu bezeichnende Infiltratelemente auch frei im Gewebe, entfernt von den Gefäßen finden, wie dies auch *Rossolimo*, *Jakob*, *Flatau* und *Kölichen*, *Biel-schowsky* und *Maas* u. a. erwähnen. *Richter* hat Lymphocyten sogar bei einem Falle von 35 Jahre lang bestandener multipler Sklerose frei im Gewebe gesehen. Dieser Durchbruch der meso-ektodermalen Grenze durch die entzündlichen Elemente ist jedoch kein regelmäßiger Befund, denn *Anton* und *Wohlwill*, *Maeder* u. a. haben ihn immer vermißt.

Wir sahen bereits in obigen Erörterungen, daß eine scharfe Trennung der Encephalitis disseminata von der akuten Form der multiplen Sklerose anatomisch *nicht* durchzuführen ist und es braucht nicht besonders hervorgehoben werden, daß diese Abgrenzung klinisch noch erheblichere Schwierigkeiten bereitet. Unser Fall unterstützt die auch von *Pette*, *Demme* u. a. gemachte Erfahrung, daß die von einigen Autoren als histologische Merkmale zwecks Unterscheidung dieser beiden Krankheitsformen angeführten Momente nur quantitativer Natur sind. *Stern*, *Bill* und *Kufs* (vielleicht auch *Weizsäcker*) haben auch darauf hingewiesen, daß die Encephalitis epidemica selten disseminierte sklerotische Herde verursachen kann, die in ihrem Aufbau und in ihrer örtlichen Verteilung denen der multiplen Sklerose sensu strictiori gleichen (*Kufs*). Daß diese Möglichkeit jedoch für unseren Fall nicht in Frage kommt, geht unter anderem aus der völligen Verschontheit der Substantia nigra und der subcorticalen Ganglien hervor. *Der diskontinuierliche Markzerfall, die auffallende Verschontheit der Achsenzylinder, das Verhalten der Glia, die scharfe Begrenzung der einzelnen Herde, die Abbauerscheinungen, die Verteilungsart der Herde sind Eigenschaften, die meines Erachtens die Diagnose einer akuten multiplen Sklerose vom anatomischen Standpunkte aus rechtfertigen.* Und wir erblicken die Bedeutung unseres Falles eben darin, daß neben dem Vorhandensein der angeführten und für die multiple Sklerose charakteristischen histologischen Merkmalen *hochgradige entzündlich-infiltrative Erscheinungen das histologische Bild beherrschten*. Die Hochgradigkeit der Entzündungsvorgänge schließt die Annahme eines „encephalitischen Symptomenkomplexes“ im Sinne *Spatz'* (symptomatische Entzündung von *Spielmeyer*) aus, wir haben daher in meinem Falle mit einer echten „encephalitischen Krankheit“ (*Spatz*) zu tun. Nach *Spatz* „sprechen sowohl die Erfahrungen des

Experimentes als die der menschlichen Pathologie zugunsten der Ansicht, daß echte Encephalitis eine örtliche Wirkung eines Infektionserregers voraussetzt“. Wie oben angeführt, fanden sich in unserem Falle dem von Spatz hervorgehobenen Verhalten des Nervengewebes auf die örtliche Wirkung des Infektionserregers entsprechende selbständige entzündliche Infiltrate, so daß uns dadurch der Schluß gerechtfertigt erscheint, daß bei unserem Falle *eine Infektion als krankmachender Faktor* anzunehmen ist. Die Art und die Verteilung der histologischen Veränderungen vermögen über die Natur dieses Erregers nichts Bestimmtes auszusagen, doch sind gewisse Analogien zu infektiösen Erkrankungen des Zentralnervensystems, hervorgerufen durch filtrierbare Viren, nicht in Abrede zu stellen (Beziehungen zur inneren Hirnoberfläche, primäre gliös-proliferative Vorgänge u. a.), wie dies auch Pette betont hat.

Die *Gefäße* sind in den Herden überall erweitert, größtenteils mit roten Blutkörperchen prall gefüllt; Blutungen, Thrombenbildungen fehlen. Die Gefäßwände weisen nur eine mäßige Schwellung der Endothelkerne und eine leichte Vermehrung der kollagenen adventitiellen Fasern auf. An den *Perdrauschen* Präparaten ist eine Wucherung der adventitiellen Silberfasern zu sehen; in den Maschen der vermehrten Silberfasern liegen die Infiltratzellen. Auf Grund eines Vergleiches der *Perdrauschen* und *van Giesonschen* Präparate ist festzustellen, daß die Menge der Silberfasern die der kollagenen fuchsinophilen Fasern übertrifft, d. h. ein Teil der Silberfasern hat das Stadium der Fuchsinophilie noch nicht erreicht. Die Silberfaserzüge brechen stellenweise die Membrana limitans durch und drängen teils in Form netzartiger Strukturen, teils in Form kompakter Bündel ins Nervenparenchym hinein, doch ist dieser Befund nicht allzu häufig zu beobachten. Als Gefäßsprossen aufzufassende Bildungen wurden vermißt. Die von Steiner beobachtete „Ausbildung eines rudimentären röhrenförmigen Lymphsystems“ konnten wir ebenfalls nicht zu Gesicht bekommen. Die Erweiterung und die Vermehrung der adventitiellen Fasern verursachen ein deutliches Hervortreten der Gefäße, was den Eindruck einer Gefäßvermehrung erwecken kann. Auf Grund von vergleichenden Gefäßzählungen können wir den Befund von Anton und Wohlwill bestätigen, nach welchem die Gefäße im Herde nicht vermehrt sind.

5. Zum Schluß möchten wir eine bemerkenswerte Eigenart des histopathologischen Bildes kurz besprechen. Unter den im Zentralnervensystem angetroffenen zahlreichen typischen „sklerotischen“ Entmarkungsherden befanden sich zwei, welche die *Charakteristica der sog. Encephalitis periaxialis concentrica (Baló) bzw. der konzentrischen Sklerose (Hallervorden und Spatz)* aufwiesen. Die Abb. 7 zeigt das Markbild eines derartigen Herdes vom linksseitigen Wetterwinkel. Die in der Mitte des Herdes befindliche Vene ist von einer relativ markgesunden Zone umgeben, auf die wieder eine breitere Entmarkungszone folgt, auf

letztere schichtet sich dann erneut eine markhaltige Zone, von der nach auswärts nicht völlig zusammenfließende, konzentrisch angeordnete Entmarkungsflecken sich befinden. Die ringförmigen markhaltigen Zonen sind miteinander durch schmale markhaltige Brücken verbunden. An Lipoidbildern kommt diese eigenartige konzentrische Anordnung nur in bedeutend geringerem Maße zum Ausdruck, denn auch die markgesunden Zonen sind mit Körnchenzellen besät, die offenbar nicht an Ort und Stelle entstanden sind. Die Achsenzylinder zeigen auch in den entmarkten Zonen keinen nachweisbaren Ausfall. Es erscheint uns als

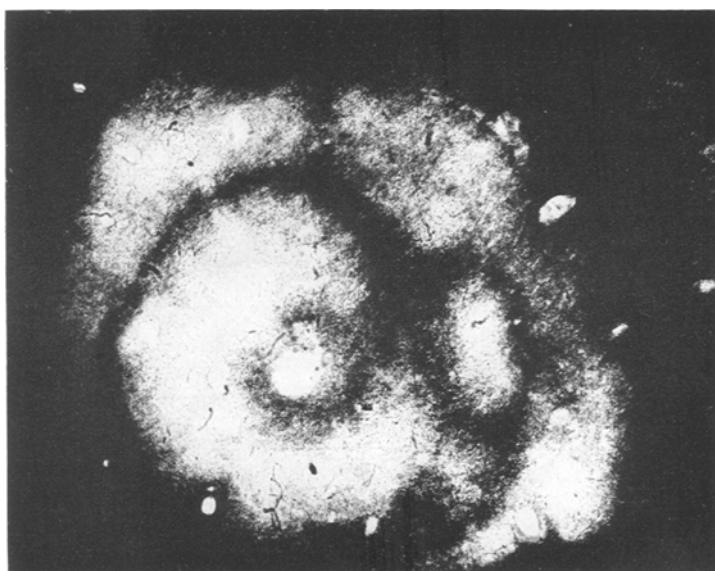


Abb. 7. Konzentrisch geschichteter Herd aus dem linksseitigen „Wetterwinkel“. *Spielmeyer*-Präparat. Vergr. 15mal.

ein wichtiges Moment, daß die hypertrophischen bzw. hyperplastischen gliösen Erscheinungen nicht auf die entmarkten Zonen beschränkt bleiben, sondern in der ganzen Ausbreitung des Herdes anzutreffen sind. Ebenso sind entzündliche Infiltrate sowohl in den entmarkten wie auch in den markhaltigen Zonen zu sehen. Die Grenzen der markhaltigen Zonen sind den erntmarkten gegenüber nirgends scharf, d. h. sie zeigen nicht die von *Hallervorden* und *Spatz* beobachtete Erscheinung, daß die Entmarkungsstreifen an ihrem, dem Zentrum zugekehrten Rande ziemlich scharf, am konvexen peripheren dagegen unscharf konturiert sind. Konzentrisch geschichtete sklerotische Herde wurden von *Marburg* (1906), *Barré*, *Morin*, *Draganescu* und *Reys* (1926), von *Baló* (1928), *Patrassi* (1932), *Hallervorden* und *Spatz* (1933), *Barré* und *Bogaert* (1933) beschrieben (s. ausführlich bei *Hallervorden* und *Spatz*); in diesen Fällen

war das histopathologische Bild von dieser konzentrischen Schichtung beherrscht. Doch wurden konzentrisch geschichtete Herde gelegentlich auch bei solchen Fällen beobachtet, in denen die übrigen Herde das typische Bild der multiplen Sklerose aufwiesen (*Steiner, Henneberg, Hallervorden, Wohlwill*). Unser Fall beweist, daß konzentrische Herde auch bei der *akuten* Form der multiplen Sklerose in Erscheinung treten können. Da weiterhin nur ein Bruchteil der Herde diese konzentrische Schichtung aufwies, während die Mehrzahl der Herde die typische Struktur der multiplen sklerotischen Herde zeigte, ist unser Fall geeignet, die Auffassung von *Hallervorden* und *Spatz* zu unterstützen, nach welcher zwischen den verschiedenen Formen der Sklerose *enge Verwandtschaft* besteht.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Anton u. Wohlwill:* Z. Neur. **12** (1912). — *Baló:* Arch. of Neur. **19** (1928). — *Barré, Morin, Draganesco u. Reys:* Revue neur. **1926 II.** — *Barré u. Bogaert:* Revue neur. **1933 I.** — *Bielschowsky u. Maas:* J. Psychol. u. Neur. **44** (1932). — *Bill:* Z. Neur. **73** (1922). — *Borst:* Beitr. path. Anat. **24** (1897). — *Casper:* Z. Neur. **145** (1933). — *Creutzfeldt:* Arch. f. Psychiatr. **68** (1923). — *Demme:* Z. Neur. **128** (1930). — *Doinikow:* Z. Neur. **27** (1915). — *Gerstmann u. Sträußler:* Zbl. Neur. **57** (1930). — *Hallervorden:* Münch. med. Wschr. **1931**, 1937; Zbl. Neur. **64** (1932). — *Hallervorden u. Spatz:* Arch. f. Psychiatr. **98** (1933). — *Hassin:* Z. Neur. **128** (1930). — *Jakob:* Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns, Bd. 2. 1927. — Z. Neur. **27** (1915). — *Jarubek:* Arb. neur. Inst. Wien **33** (1931). — *Kufs:* Z. Neur. **75** (1922); **86** (1923); Arch. f. Psychiatr. **93** (1931). — *Marburg:* Multiple Sklerose. Im *Lewandowskyschen Handbuch*, Bd. 2. 1910. — *Arb. neur. Inst. Wien 34* (1932). — *Maeder:* Arb. neur. Inst. Wien. **33** (1931). — *Murata:* Arb. neur. Inst. Wien **33** (1931). — *Pette:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **105** (1928). — *Redlich:* Mschr. Psychiatr. **64** (1927). — *Reuter und Gaupp jr.:* Z. Neur. **138** (1932). — *Richter:* Schaffers Hirnpathologische Beiträge, Bd. 2. — *Schaffer:* Z. Neur. **38** (1917). — *Schob:* Z. Neur. **80** (1922). — *Schuster:* Z. Neur. **65** (1920). — *Spatz:* Encephalitis. Im *Bumkeschen Handbuch*, Bd. 11. 1930. — Allg. Z. Psychiatr. **96** (1931). — *Stadelmann u. Lewandowsky:* Neur. Zbl. **1907**. — *Steiner:* Krankheitserreger und Gewebsbefund bei multipler Sklerose. Berlin: Julius Springer 1931. — Multiple Sklerose. Im *Bumkeschen Handbuch*, Bd. 11. 1930. — *Toyama:* Arb. neur. Inst. Wien **33** (1931). — *Walthard:* Z. Neur. **124** (1930). — *Weizsäcker:* Mschr. Psychiatr. **49** (1921). — *Wohlwill:* J. Psychol. u. Neur. **37** (1928).
-