

# Zur Problematik der demyelinisierenden Erkrankungen

Autor(en): **Hoff, Hans**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **6 (1950)**

Heft 3-4

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309045>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Zur Problematik der demyelinisierenden Erkrankungen

Von Hans Hoff, Wien

Das multiple Skleroseproblem ist von seiner Lösung weit entfernt. Nichtsdestoweniger haben Untersuchungen der letzten Jahre auf einige wichtige Punkte in der Pathogenese dieser so häufigen und doch so rätselhaften Erkrankung hingewiesen. Die Untersuchungen, über die ich Ihnen berichten möchte, zerfallen in drei Gruppen:

1. Statistische Untersuchungen, die trachteten, die Gesamtheit der multiplen Sklerosefälle Groß-New-Yorks zu erfassen und die von *Chiavacci*, *Pulvan* und mir vorgenommen wurden. Im Zusammenhang mit diesem statistischen Material wurden Untersuchungen vorgenommen, die das multiple Sklerosematerial der südöstlichen Anteile Europas, des nahen und mittleren Ostens sowie der nördlichen Anteile von Afrika umfaßten. Diese Untersuchungen wurden von meiner Frau und mir ausgearbeitet. Wir stützten uns hier auf eine große Zahl verlässlicher Neurologen aus diesen Gebieten, die ich zum großen Teil mit Stolz zu meinen Schülern zähle.

2. Diese Gruppe umfaßt Untersuchungen im Tierexperiment an multiple skleroseähnlichen Bildern, die wahrscheinlich durch allergische Reaktionen hervorgerufen wurden.

3. Die dritte Untersuchungsreihe geht von der Ganglienzelle und dem Achsenzylinder aus und hat die Frage der Regeneration des Myelins zum Gegenstande.

Meinen Mitarbeitern und mir gelang es 4898 Fälle von multipler Sklerose festzustellen, die in den letzten zehn Jahren in den größeren Spitälern Groß-New-Yorks diagnostiziert und behandelt wurden und die durch die Untersuchungen *Sciarnas* und *Carters* ergänzt wurden. Wir fanden bei ihnen eine fast nahezu gleichmäßige Verteilung nach dem Geschlecht, nämlich 2805 Frauen und 2093 Männer. Es zeigte sich aber auch, daß ältere Jahrgangsgruppen von der Erkrankung befallen wurden. Die frühesten Erscheinungen der Erkrankung traten in einer kleinen Zahl der Fälle im 5. Lebensjahr auf. Ich möchte darauf aufmerksam machen, daß diese Fälle auch späterhin verfolgt wurden und sich ein-

deutig zur multiplen Sklerose entwickelten. Wir fanden: Je früher die multiple Sklerose sich entwickelt, desto häufiger ist die Chance der Remission. Je später die multiple Sklerose aufgetreten ist, desto weniger Chancen von Remissionen haben die Patienten. Wir haben aber auch feststellen müssen, daß der Hirnstamm desto häufiger befallen, die Mortalität desto größer ist, je früher die Krankheit auftritt. Je später die Erkrankung auftritt, desto öfter finden wir nur spastisch paretische Zeichen, die langsam fortschreiten, mit wenig Remissionen und mit wenig Zeichen der Befallenheit der Hirnnerven. Wir sehen aber auch, daß die Krankheitsdauer abnimmt, wenn der Patient die Erkrankung frühzeitig bekommt. Tritt die Erkrankung spät auf, so unterscheidet sich die Lebensdauer der Patienten kaum von der des Normalen. Wir können daher sagen, daß die multiple Sklerose bei jugendlichen Individuen viel mehr dem klassischen Typus *Charcots* entspricht als bei älteren Individuen.

Die Frage, die nun gelöst werden mußte, war die: Ist die akute Form der multiplen Sklerose überhaupt eine multiple Sklerose und gehört die chronische Form der sogenannten Alters-multiplen-Sklerose demselben Symptomenkomplex an? Seit der Einführung der Tidal-Drainage der Blase und des Stricker-Frame haben wir in New York das Auftreten von Blaseninfektionen und Decubitus fast völlig vermieden. Es zeigt sich nun, daß es durch die Anwendung dieser für die Pflege der Patienten so notwendigen Hilfsmethoden sowie durch die rechtzeitige und sachgemäße Anwendung des Respirators gelingt, eine Großzahl von akuten Fällen der sogenannten demyelinisierenden Erkrankungen über das akute Stadium hinaus am Leben zu erhalten. Sehen wir nun, was aus diesen Patienten wird. Es handelt sich hier um eine recht große Zahl von Fällen, die aus dem Material Groß-New-Yorks geschöpft ist. Zehn Jahre nach dem Auftreten der Symptome gab es eine recht beträchtliche Anzahl von Patienten, die noch am Leben war. Es zeigte sich, daß fast alle von Schilderscher Erkrankung befallenen Patienten gestorben waren. Der eine Fall, der überlebte, entwickelte sich zu einer typischen multiplen Sklerose. Auch die Fälle der sogenannten akuten multiplen Sklerose wurden fast alle, soweit sie am Leben waren, typische chronische multiple Sklerosen. Dasselbe war der Fall mit der Neuromyelitis optica, der Encephalitis cerebelli et pontis von *Redlich* und der Myelitis necroticans von *Alajouanine*; ich fand das Überleben und die weitgehende Wiederherstellung solcher Fälle überraschend. Wir sind gewohnt, bei dieser Erkrankung schwerste Veränderungen im Rückenmark zu sehen, die eben der Erkrankung den Namen «necroticans» geben. Es stellte sich heraus, daß die Schwere der

Veränderungen im Schnitte und die Möglichkeit der Wiederherstellung keineswegs identisch sind. Die schattengleichen Myelinfasern können sich scheinbar recht gut erholen, während andere, weniger markante Veränderungen des Zentralnervensystems, zu dauernden Schädigungen führen. Wir können daher sagen, daß mit Ausnahme der Encephalitis periaxialis diffusa von *Schilder*, über die wir wenig aussagen können, da die meisten Patienten zehn Jahre nach Ausbruch der Erkrankung gestorben waren, alle diese Formen nichts anderes als Erscheinungen der multiplen Sklerose sind.

Der nächste Punkt umfaßt die Verteilung der Fälle von multipler Sklerose nach ihrer nationalen Zusammengehörigkeit. Es zeigt sich, daß die Verteilung genau den Perzenten entspricht, die der Bevölkerungsverteilung New Yorks zukommt. Wir haben nur eine Ausnahme, und zwar bei den Negeren. Nach unserer Statistik sollte die Zahl der an multipler Sklerose erkrankten Neger 480 sein, wir haben aber in Wirklichkeit nur 65. Wir berühren hier einen strittigen Punkt. Während *Brickner* der Meinung ist, daß die Negerbevölkerung weniger multiple Sklerose hat als die weiße Bevölkerung, zeigt *Laurence Kolb*, daß in der Negerbevölkerung Baltimores die multiple Sklerose genau so häufig ist wie unter der weißen Bevölkerung. Wir haben gegen unsere Befunde selbst Einwände gemacht und haben angenommen, daß vielleicht die Negerbevölkerung nur kleinere Spitäler aufsucht, die nicht in unsere Statistik einbezogen werden konnten. Wir müssen daher die Frage noch ungelöst lassen, müssen aber feststellen, daß nach unserer Meinung die Negerbevölkerung weniger multiple Sklerose aufweist als die weiße. Das ist um so überraschender als die kleine chinesische Kolonie New Yorks dieselbe Zahl von multipler Sklerose aufweist wie ein durchschnittlicher Kanton Ihres schönen Heimatlandes (*Bing*).

Dies führt zur Frage der multiplen Sklerose in tropischen und subtropischen Ländern. Sie wissen, daß die Meinung besteht, daß die multiple Sklerose eine Erkrankung nördlicher Gegenden sei. Man nimmt im allgemeinen an, daß das Isotherm von 66 Grad Fahrenheit die Grenze des Auftretens der multiplen Sklerose darstelle. Diese Ansicht scheint durch die Obduktionen im nördlichen und südlichen Teil Italiens ihre Bestätigung zu erfahren. Es scheint darnach im nördlichen Italien eine wesentlich größere Zahl von multiplen Sklerosen zu bestehen als im südlichen Teil. Freilich können auch gegen diese Ansicht Einwände erhoben werden. Es ist bekannt, daß in den nördlichen Teilen Italiens viel mehr Obduktionen vorgenommen werden können als im südlichen Teil, wo die Bevölkerung im allgemeinen Obduktionen ablehnt. Wenn wir die Erfahrungen *Cerlettis* und seiner Mitarbeiter berücksichtigen, die freilich



noch nicht statistisch völlig erfaßt sind, dann finden wir, daß die multiple Sklerose in allen Teilen Italiens ziemlich gleichmäßig verteilt ist. Diese Meinung wird auch durch Befunde in Griechenland ergänzt, wo die multiple Sklerose ebenfalls im südlichen Teil häufiger ist als im nördlichen. In der Türkei scheint nun die Situation anders gelegen zu sein. Hier sind die nördlichen Teile in der Gegend von Istanbul so häufig von multipler Sklerose heimgesucht, wie durchschnittlich die europäischen Anteile. Die südlichen Anteile der Türkei zeigen wenige Fälle von multipler Sklerose. Nun handelt es sich in den südlichen Teilen um hohe gebirgige Landschaften Kurdistans. Man könnte gegen diese Verteilung einwenden, daß in Gegenden, in welchen weniger gut ausgebildete Ärzte eingesetzt sind, weniger multiple Sklerose vorhanden ist, weil die Diagnose der multiplen Sklerose weniger häufig gestellt wird als in Gebieten mit zahlreichen wohltrainierten Ärzten. Ich darf in diesem Zusammenhang vielleicht die Verhältnisse in Irak anführen. Hier stand eine große Zahl von Ärzten zur Verfügung, die ich selbst ausgebildet habe. Sie waren auf die verschiedensten Anteile des Landes verteilt. Es war daher für mich ein leichtes, sie zu bitten, auf Fälle von multipler Sklerose zu achten. Trotz ihrer Bemühungen und trotzdem ich jeden zweifelhaften Fall von multipler Sklerose sah, waren in den letzten Jahren in diesem Gebiete nur 17 Fälle von multipler Sklerose gemeldet worden. Von diesen 17 Fällen konnten wir durch genaue Untersuchungen 9 als Folgezustände der Malaria feststellen. Es blieben also nur 8 Fälle von multipler Sklerose übrig. Vergleichen wir nun diese 8 Fälle mit der Zahl der Fälle von multipler Sklerose in Syrien, im Libanon und in Palästina, dann sehen wir die überraschende Tatsache, daß Syrien etwas mehr Fälle von multipler Sklerose hat als Irak, daß aber die Zahl der Fälle im Prozentsatz zu Syrien weit von denen Libanons übertroffen wird und daß wir in Palästina genau so viel Fälle von multipler Sklerose vorfinden wie in Europa. Das Interessante ist, daß selbst die Bevölkerung, die in Palästina geboren wurde, multiple Sklerose bekommt. Was ist nun die Schlußfolgerung dieser Erscheinung? Meiner Erfahrung nach hat Irak ungünstige sanitäre Bedingungen, sie sind in Syrien besser und im Libanon und Palästina mit denen Europas zu vergleichen. Die multiple Sklerose scheint daher, da ja die klimatischen Verhältnisse dieser Länder nicht wesentlich verschieden sind, weniger durch das Klima bedingt zu sein und auch nicht mit rassischen Fragen zusammenzuhängen; es scheint so zu sein, daß, je höher die hygienischen Bedingungen eines Landes sind, desto häufiger die Patienten multiple Sklerose bekommen. Sehen wir uns nun an, ob vielleicht die Form der multiplen Sklerose in diesen Ländern, in denen die multiple Sklerose selten

auftritt, von jener der Länder, in welchen die multiple Sklerose häufig auftritt, verschieden ist.

Nachfolgende Tabelle zeigt Ihnen: je seltener die multiple Sklerose auftritt, desto häufiger befällt sie junge Individuen, je häufiger die multiple Sklerose auftritt, desto häufiger werden die älteren Jahrgänge befallen. Schließlich sehen wir, daß in den Ländern, in denen die multiple Sklerose selten ist, sie recht häufig den Charakter einer akuten Form der demyelinisierenden Erkrankung annimmt, während sie in Ländern mit häufigen multiple Sklerosefällen mehr dem Charakter einer chronischen, langsam fortschreitenden Erkrankung folgt. Sehen wir die Lebensdauer der Fälle in diesen subtropischen Ländern an, so

	Altersgruppen					
	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	und darüber
Irak . . . . .	4	0	4	0	0	
Syrien . . . . .	1	3	4	1	0	
Libanon . . . . .	0	4	25	5	1	
Türkei . . . . .	0	1	155	138	8	
Von 4885 multiplen Sklerosen in Groß-New-York	8	178	674	930	1902	1193

ist sie relativ kurz. Eine Lebensdauer von 7-8 Jahren bei der multiplen Sklerose ist als kurz zu bezeichnen. Die durchschnittliche Arbeitsfähigkeit beträgt sogar nur 2 Jahre. Vergleichen wir sie mit der durchschnittlichen Arbeitsdauer der multiplen Sklerosefälle in New York. Hier ist die Lebensdauer von der der normalen Menschen kaum verschieden. Die Arbeitsfähigkeit aber dauert im Durchschnitt 13 Jahre. Wir sehen also, daß die multiple Sklerose der Patienten in tropischen Ländern selten ist, bei jüngeren Individuen auftritt, einen anderen Verlauf nimmt und mehr den akuten Formen der demyelinisierenden Prozesse zuzurechnen ist. Diese Erfahrung wurde von Dr. Czerny im Sudan und im nördlichen Afrika bestätigt. Sie wurden von Dr. Newton in Kapstadt nachgewiesen. Schließlich haben zwei meiner Schüler, Professor Ju Li in Nanking und Professor Sin in Peiping bei Untersuchungen, die freilich durch den schrecklichen Bürgerkrieg unterbrochen wurden, ähnliche Resultate gewonnen. Auch sie fanden die demyelinisierenden Erkrankungen bei ihren Patienten relativ selten, doch keineswegs völlig fehlend, auch sie fanden, daß die akuten Fälle im Vordergrund standen und daß die multiple Sklerose eine Erkrankung der Kinder ist.

Wir haben lange nachgedacht, um diese merkwürdige Verteilung der Erkrankung verstehen zu können. Wir müssen gestehen, daß wir fast gegen unseren Willen in die Richtung einer Viruserkrankung gedrängt werden. Die Analogie mit der Poliomyelitis ist in vielen Richtungen verlockend. Wir wissen, daß es zwei Formen der Poliomyelitis gibt, eine, die sogenannte endemische, die genau in diesen Ländern auftritt, in denen die multiple Sklerose selten ist, während die sogenannte epidemische Poliomyelitis sich geographisch mit den Ländern deckt, die häufige Fälle von multipler Sklerose zeigen. Sie wissen, daß *Rivers* eine Theorie der endemischen und epidemischen Poliomyelitis aufgestellt hat. Er meinte, daß in Ländern mit niedrigen hygienischen Einrichtungen das Virus der Poliomyelitis frühzeitig verbreitet wird, in der Zeit, in denen die Kinder noch Abwehrstoffe von ihrer Mutter haben. Es wird daher selten zu klinischen Symptomen der Poliomyelitis kommen, und wenn diese auftritt, so wird die Erkrankung milde verlaufen. In Ländern mit einem höheren hygienischen Standard werden aber die Individuen spät infiziert werden, sie werden daher keine Immunkörper haben, die Zahl der nicht geschützten Individuen wird daher relativ groß sein und die Erkrankung einen epidemischen Charakter annehmen. Nun sind alle Versuche, das Virus der multiplen Sklerose zu finden, trotz der Behauptungen von *Schaltenbrand*, *Magulies*, *Soloviv* und *Shublazde* fehlgeschlagen. Die Erkrankung hat auch keine histopathologische Ähnlichkeit mit den viralen Infektionen bekannter Natur. Wenn eine Ähnlichkeit überhaupt besteht, dann betrifft sie eher die postinfektiösen und postvaccinalen Encephalitiden. Die Frage war daher aufzuwerfen: Führen nicht solche postinfektiöse und postvaccinale Encephalitiden schließlich zur multiplen Sklerose? Wir haben wieder an dem Material Groß-New-Yorks eine große Zahl von Fällen von postvaccinalen und postinfektiösen Encephalitiden zusammengetragen. Wir fanden, daß sich der Verlauf dieser Erkrankung in den meisten Fällen wesentlich von dem der multiplen Sklerose unterschied. Wir haben aber doch drei Fälle festgestellt, die eindeutig in multiple Sklerosefälle übergingen. Nun könnte man einwenden, daß es sich bei diesen Erkrankungen primär um kindliche multiple Sklerosefälle handelt, da wir ja wissen, daß die multiple Sklerose manchmal im frühen Kindesalter auftritt. Im allgemeinen neige ich aber der Ansicht von *van Bogaert* zu, der an seinem Material nachweisen konnte, daß die postinfektiösen demyelinisierenden Erkrankungen nicht zur multiplen Sklerose führen.

Für das Zustandekommen der multiplen Sklerose wurden seit langer Zeit allergische Reaktionen als eine der Ursachen angenommen. Nachdem aber die postinfektiösen und postvaccinalen demyelinisierenden

Erkrankungen nicht zum Auftreten von multiple skleroseartigen Bildern führen, kann es daher schwerlich das Zugrundegehen der Myelinscheiden sein, die einen allergischen Status des Gehirns herbeiführen, der dann durch gewisse unspezifische Substanzen in eine allergische Reaktion umgewandelt wird. In unserer Statistik konnten wir nicht nachweisen, daß die multiplen Sklerose-Patienten mehr an allergischen Reaktionen litten als andere Menschen, oder daß häufig allergische Reaktionen in dem Verwandtenkreis auftraten. Auch zeigte sich, daß eine energische Antihistamintherapie bisher in der Bekämpfung akuter Schübe der multiplen Sklerose unwirksam war. Wir mußten uns daher fragen, ob nicht andere Faktoren eine Rolle spielen. Nun wissen wir, daß allergische Reaktionen des Gehirns beim Affen durch wiederholte Injektionen von Gehirnbrei nur sehr selten und nach wiederholten Injektionen auftraten. Sie wurden aber rasch manifest, wenn, wie *Kabat* und *Wolf*, *Bezer* und *Morgan* nachweisen konnten, gleichzeitig sogenannte «Adjuvantia» gegeben wurden. Der Faktor im Hirngewebe, der akute multiple Sklerose hervorruft (wenn Rhesus-Affen injiziert), wurde im Gehirn des Menschen, Affen, Kaninchen und des Huhnes gefunden, nicht aber im Frosch- und Fischhirn. Dieser Faktor ist nicht beeinflussbar durch Fixierung des Gehirns in Formalin, Kochen und Behandlung mit Ultraschall. Er ist bereits im Rückenmark drei Tage alter Kaninchen vorhanden, im Kaninchenhirn aber nicht vor dem 12. Lebenstag. Versuche, die multiple Sklerose passiv mit großen Mengen Serum oder Zell-exsudaten oder Zellaufschwemmungen aus der Milz und den Lymphknoten von Affen mit «multipler Sklerose» zu erzeugen, blieben erfolglos.

Die Adjuvantia bestanden aus toten Tuberkelbazillen, Aquaphor, einem lanolinartigen Produkt, und Paraffinöl, die im Mechanismus der Allergie eine eigentümliche Stellung einnehmen. Sie sind nämlich weder artspezifisch noch an die Proteine des einzelnen Individuums gebunden. Wie haben wir uns die Wirkung dieser Adjuvantia vorzustellen? *Kabat* meint, daß es unter der Einwirkung der injizierten Substanzen zur Wucherung von Antikörper produzierenden Zellen kommt. Waren vielleicht in den Patienten mit multipler Sklerose solche Adjuvantia vorhanden, die dann bei einem gelegentlichen Zerfall von Myelinscheiden zu einem allergischen Zustand des Gehirns führen? Meine Mitarbeiter haben nun mit der Ultrazentrifuge getrachtet, Substanzen aus Lymphocyten und Leberzellen zu gewinnen, die eine solche Wirkung wie die Adjuvantia haben könnten. Zu unserer Überraschung fanden wir, daß solche Substanzen an die Gammaglobuline gebunden waren. Wenn sich diese Untersuchungen, die durch meine Übersiedlung nach



Wien unterbrochen wurden, als richtig erweisen sollten, dann würden wir in der multiplen Sklerose eine unspezifische allergische Reaktion des Gehirns sehen, die an das Vorhandensein präformierter Stoffe gebunden ist, die an die Lymphocyten des Blutkreislaufes, vielleicht aber auch an andere Zellen gebunden sind. Wie kommt es zu diesen Substanzen in den Gammaglobulinen? Hier halfen uns Untersuchungen, die von *Morrison* durchgeführt wurden. Er konnte zeigen, daß Virusinfektionen des Gehirns zu eigentümlichen Enzymen führen, die er für die post-infektiöse Demyelinisierung verantwortlich macht. Virusinfektionen, die wir mit dem Mäusepneumovirus am Meerschweinchen durchführten, verursachten das Auftreten von Substanzen in den Lymphocyten und der Leber, die, wenn man diesen Tieren Hirnbrei von Meerschweinchen injizierte, eine akute Demyelinisierung hervorrufen konnten, die in Schüben ablief. Wir können daher sagen, daß vorhergegangene Erkrankungen, deren Natur viral sein kann, die aber auch vielleicht anderen Gruppen angehören, zur Formation von Adjuvantia führen können, die dann die Erscheinungen der akuten Demyelinisierung begünstigen.

Was führt aber zum ersten Zerfall der Markscheiden, der den ganzen Prozeß auslöst? Es ist das große Verdienst *Putnams*, nachgewiesen zu haben, daß die Demyelinisierung an das Gefäßsystem des Gehirns gebunden ist. Betrachtet man die akuten Erscheinungen der Demyelinisierung, so glauben wir mit *Scheinker* im Gegensatz zu *Wolf* den Beweis erbracht zu haben, daß die Prozesse sich zunächst um die Gefäße abspielen. Ob es sich hier freilich um Thromboseformationen handelt, wie *Putnam* annimmt, oder ob es sich nur um eine Erweiterung des Gefäßes handelt, wissen wir nicht. *Scheinker* nannte diese Art des Prozesses funktionelle venöse Vasodilatation. Es kommt dabei zu einer Stase in den Venen, die schließlich zu Durchlässigkeit der Venenwand führt. Flüssigkeit sammelt sich in den Virchow-Robinschen Räumen und schließlich kommt es zu einer Ernährungsstörung des umliegenden Gewebes. Nun wissen wir, daß die Myelinscheiden arm an Enzymen sind und teilweise mittels der Phosphatase des Achsenzylinders leben. Es ist daher nicht zu verwundern, daß die Myelinscheiden zuerst zugrundegehen. Solche Vasodilatationen kommen aber recht häufig vor. Wir haben sie unter einer Gefäßlupe beobachtet und gesehen, daß sie nach einem Trauma auftreten können. *Putnam* und *Höfer* haben gezeigt, daß eine solche Gefäßdilatation nach Toxinen auftreten kann. Infektionskrankheiten mögen die Ursache solcher Erweiterungen der Gefäße und Stase des Blutes sein. Nun haben wir zwei Faktoren in der Pathogenese der demyelinisierenden Prozesse,

1. einen unbekanntem Faktor, der von Adjuvantia im Körper erzeugt

wird. Diese Substanzen sind an die Gammaglobuline gebunden und kommen in den Lymphocyten oder in anderen Zellen vor.

2. ein Zugrundegehen von Myelinscheiden und Resorption dieser Substanz. Und jetzt kommt ein großes Fragezeichen. Wir nehmen an, haben aber keineswegs bewiesen, daß unter diesen Bedingungen Antikörper gebildet werden. Der Mechanismus, den *Kabat* und *Wolf* nachgewiesen haben, hat große Ähnlichkeit mit allergischen Reaktionen. Der Beweis, daß es sich aber um eine allergische Reaktion handelt, ist an den Nachweis von Antikörpern gebunden. Dies gelang aber weder diesen Autoren noch mir und meinen Mitarbeitern. *Kabat* und *Wolf* nehmen an, daß diese Antikörper sofort an Gewebe gebunden werden und daher fast augenblicklich aus der Zirkulation verschwinden. Auch diese Meinung ist hypothetisch und unbewiesen. Wir haben nun einen Versuch gemacht, wobei das Gemisch von Adjuvantia und Gehirnbrei sensibilisiert und die gesamte Blutmenge durch die eines gesunden Tieres ersetzt wurde. Trotzdem wurde das Tier krank. Ein Beweis, daß unsere Adjuvantia nicht an die weißen Blutkörperchen allein gebunden sind. Wir haben ferner bei einer anderen Serie von Versuchstieren 20 Minuten nach der Verabfolgung der Injektion die Injektionsstelle excidiert und fanden, daß trotzdem die typische Reaktion auftrat. Es scheint also, daß die Adjuvantia sehr rasch zu diesen Teilen des Körpers gelangen, wo sie an die Gammaglobuline gebunden werden, und so ihre geheimnisvolle unterstützende Wirkung beim Zustandekommen der multiple skleroseähnlichen Reaktion ausüben. Schließlich haben wir unter dem Kapillarmikroskop, das auf die Venen der weißen Substanz eines lebenden Affen eingestellt wurde, eine interessante Beobachtung machen können, die weitgehend die Behauptungen *Putnams* zu unterstützen scheint; während normalerweise die Blutkörperchen in den Gefäßen einander abstoßen scheinen, ist bereits 12 Stunden nach der Injektion der Adjuvantia und des Gehirnbreies ein deutliches Aneinanderballen der roten Blutkörperchen zu sehen. Wir können uns vorstellen, daß dieses Aneinanderballen der roten Blutkörperchen

1. zu vorübergehenden Thrombenformationen führen kann und

2. zu einer Störung der Sauerstoffversorgung des Gewebes führen muß. Wir sehen also, daß die Ernährungsstörung, die uns ein essentieller Anteil der multiple skleroseartigen Bilder der Versuchstiere zu sein scheint, durch zwei Ursachen hervorgerufen wird:

1. durch die Stase, die durch die Erweiterung der Gefäße hervorgerufen wird,

2. durch die Tendenz der roten Blutkörperchen, zu verklumpen, ein



Umstand, der vielleicht mit der Elektrolytenzusammensetzung des Blutplasma verbunden ist.

Jedenfalls sprechen unsere Versuche dafür, daß die multiple Sklerose eine unspezifische Erscheinung ist, die aber zu einer spezifischen Reaktion des Gehirns führt. Diese Reaktion ist von zwei Faktoren abhängig, die zeitlich in keinerlei Zusammenhang stehen müssen.

1. Auftreten von Substanzen, die irgendwie mit den Gammaglobulinen verbunden und zumindest teilweise an die Lymphocyten gebunden sind.

2. Der zweite Faktor ist die Ernährungsstörung des Gehirns, die zumindest einen Zusammenbruch der Myelinscheiden verursacht. Kommen diese beiden Faktoren zusammen, so wird eine multiple skleroseartige Reaktion des Zentralnervensystems hervorgerufen. Diese Reaktion ist wahrscheinlich allergisch. Der Beweis, daß diese Reaktion allergisch ist, steht aber noch aus. Es ist sicher, daß das Zusammenkommen der Faktoren selten ist. Es scheint aber der Fall zu sein, daß diese beiden Faktoren sich in den letzten Jahren häufen.

Es gibt also eine große Gruppe demyelinisierender Erkrankungen:

1. Erkrankungen der multiplen Sklerose und ihre verschiedenen akuten Formen, die unserer Meinung nach direkt der multiplen Sklerosereaktion angehören.

2. andere, wie die der sogenannten postinfektiösen oder postvaccinalen Demyelinisierung, die nicht zu dieser Reaktionstypen gehören. Wir sehen daher klar, daß die Notwendigkeit besteht, diese beiden Formen voneinander abzugrenzen. Histologisch wären es vielleicht

a) der Faktor der relativ späten Gliabeteiligung der multiplen Sklerosereaktion,

b) die frühe Gliaproliferation der unspezifischen Demyelinisierung, die im pathologischen Bild eine Differentialdiagnose ermöglichen. Im klinischen Bild ist eine solche Unterscheidung noch schwieriger. Es war daher klar, daß das Bestreben laut wurde, Reaktionen zu finden, die helfen würden, diese unspezifische Reaktion von den multiplen Sklerosereaktionen zu unterscheiden. Alle Bestrebungen, eine spezifische Reaktion zu finden, waren zum Fehlschlag verurteilt. Wir arbeiten nun an drei unspezifischen Reaktionen. Es sind dies:

1. eine überempfindliche Langesche Goldsol-Reaktion,

2. der Nachweis der Gammaglobuline im Liquor wurde durch elektrophoretische Studien erbracht. *Heidelberger* und *Kendall* haben eine quantitative Präzipitinmethode zum Nachweis kleiner Mengen von Polysaccharin verwendet. *Goettsch* und *Kendall* haben diese Methode zum Nachweis von Globulinen und Albuminen im Liquor verwendet. *Chow*

hat nachgewiesen, daß diese Methode ebenso brauchbare Resultate ergibt wie die elektrophoretische, die aber wesentlich größere Mengen von Liquor benötigt. Die Methode besteht in Immunisierung von Kaninchen durch relativ reine Präparation des betreffenden Proteins und Absorption der Sera, um Antikörper zu entfernen, die durch andere Produkte hervorgerufen wurden. Es konnte gezeigt werden, daß bei der Neurosyphilis und bei der multiplen Sklerose eine deutliche Steigerung der Gammaglobuline, die durch diese Methode festgestellt wurde, vorhanden waren. Steigerung der Werte der Gammaglobuline bis zu 34% des totalen Proteins konnten abgelesen werden.

3. *Tschabitscher* hat 14 klinisch eindeutige Fälle von multipler Sklerose punktiert und das Hitze-Koagulationsband im Liquor nach *Rosegger* durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß von den 14 Fällen 3 ein normales Koagulationsband zeigten und die übrigen ein verlängertes. Der Ausdruck «verlängert» und die Bewertung «verlängert» deckt sich hier nicht mit den Angaben von *Rosegger*, denn dieser bewertete ein Koagulationsband als pathologisch, d. h. verlängert, wenn mindestens die letzten 4 Röhren von den 10 Röhren Flockung ersten Grades zeigen. Normalerweise muß nach *Rosegger* und auch nach unseren Befunden das letzte Röhren opaleszent erscheinen. Bei unseren Fällen, die wir als verlängert bezeichnen, können wir keine spezifische Kurve herausfinden, wohl aber finden wir fast immer in unseren Fällen zumindest eine Trübung im letzten Röhren, d. h. ein Nicht-Hinaufsteigen in der Kurve. Wir bezeichnen also in diesem Fall ein Verlängertsein, wenn ab dem 5. Röhren eine Trübung festgestellt wird, die durchgehend ist bis zum 10. Röhren. Dies wäre der mindeste Grad einer pathologischen Kurve. Natürlich haben wir aber auch schwere pathologische Kurven feststellen können, jedoch nie solche, wie bei Meningitiden oder Tumoren des Rückenmarkes und Gehirnes, die mit einer starken Eiweißvermehrung einhergehen. Die wenigsten unserer Patienten zeigten pathologische Zell- und Eiweißwerte.

Wir fanden die Lange-Reaktion in 85% der Fälle mit multipler Sklerose positiv. Wir wissen aber natürlich, daß diese Reaktion auch bei Syphilis positiv ist. Wir wissen ferner, daß die Gammaglobuline im Liquor in 88% der Fälle mit multipler Sklerose vermehrt sind. Auch diese Reaktion wird durch die Vermehrung der Gammaglobuline im Liquor der Luiker überschritten. *Tschabitscher* meint nun, daß die Weltmannsche Reaktion eine fast spezifische Kurve für multiple Sklerose gibt, die sich von der der Luiker unterscheidet. Nun haben wir diese drei Reaktionen an Luikern, multiplen Sklerosefällen und postvaccinalen und postinfektiösen Encephalitiden geprüft. Die Schwierig-

keit der Differentialdiagnose mit der Syphilis war durch die Anwendung des Wassermanns oder anderer Komplementfixationsuntersuchungen relativ leicht zu überwinden. Außerdem war die Langesche Untersuchung nur bei übersensitiven Goldsol-Reaktionen positiv, nicht aber bei den normalen Werten. Durch die Kombination aller drei konnten wir in 93% aller Fälle von multipler Sklerose eine serologische Diagnose ermöglichen, die 20% der postvaccinalen und postinfektiösen Erkrankungen gegenübersteht. Wir müssen daher sagen, daß es vielleicht möglich ist, durch diese Batterie von Reaktionen die Diagnose der multiplen Sklerose serologisch zu festigen. Wir sind nun daran, diese Untersuchungen mit einem Obduktionsmaterial zu bestätigen.

Die dritte Frage, die uns brennend interessierte, war die Frage der Regeneration des Zentralnervensystems. Schon *Cajál* hat sich mit der Merkwürdigkeit beschäftigt, daß die Achsenzyylinder des peripheren Nerven wachsen und Myelinscheiden produzieren, während man diese Reaktionen im Zentralnervensystem vermissen muß. Man hat die Hirnsubstanz eines Meerschweinchens in die Cornea eines gleichen Tieres übertragen. Es begann dann der Achsenzyylinder zu sprossen. Andererseits hat *Davidoff* gezeigt, daß im Gehirn selbst keinerlei Regenerationsbestrebungen der Achsenzyylinder oder der Markscheiden nachweisbar sind. Dieser Umstand wird noch interessanter, wenn wir bedenken, daß *von Muralt* aus dem Gehirn eine Substanz erzeugt hat, die er den «Nervenregenerationsfaktor» genannt hat. Er konnte zeigen, daß dieser Faktor die Regeneration der Nervenfasern der Cornea anregt. Wir haben nun versucht, Substanzen zu gewinnen, die in der Gewebeskultur der Ganglienzelle diese zur Demyelinisierung anregen. Es gelang *Helen Murray*, zunächst Ganglienzellen von Spinalganglien des Menschen zu züchten. *Pomeranz* hat dann menschliche Ganglienzellen kultivieren können, Versuche, die auch meinem Schüler *Pulvan* gelangen. Wir haben nun gesehen, wie diese Ganglienzellen ihre Achsenzyylinder ausstrecken. Wir haben gedacht, wie *Cajál* es tat, daß die Demyelinisierung von der Anwesenheit Schwannscher Zellen abhängig ist. Nachdem wir eine Kultur von Schwannschen Zellen hatten, haben wir nun diese zu unseren Ganglienzellen hinzugegeben; zu unserer Enttäuschung mußten wir die Ergebnisse von *Weiss* und *Helen Murray* bestätigen, daß sich diese Schwannschen Zellen nur flüchtig dem Achsenzyylinder anlegen, und, wenn sie es tun, es dann zu einem Ausstrecken der Achsenzyylinder kommt. Wir sahen aber niemals Erscheinungen, die wir als eine Myelinisierung deuten konnten. Nun haben wir gedacht, daß vielleicht irgend etwas im Achsenzyylinder gelegen ist, das die Myelinisierung hervorruft. Wir kennen die Demyelinisierungszeiten im Rückenmark der Maus

genau und haben Ganglienzellen aus dem Vorderhorn des Rückenmarks züchten können und hofften, daß sie in den nächsten drei, vier Tagen zur Myelinisierung führen würden. Wieder gaben wir Schwannsche Zellen hinzu und wieder war das Resultat eindeutig negativ. Wir dachten nun, daß vielleicht zu wenig Substanzen, die myelogen sind, in unserer Gewebeskultur vorhanden seien. Dr. *Kabat* hat nun eine Fülle solcher Substanzen angegeben und ich habe dann ähnliche Substanzen in meine Gewebskulturen hineingebracht. Auch dieser Versuch war enttäuschend. Nun haben wir gedacht, vielleicht sind es gar nicht die Schwannschen Zellen, die für die Formung der Achsenzylinder verantwortlich sind. Wir dachten lange, welche Zellen es sein könnten. Wir wissen, daß die Myelinisierung des Zentralnervensystems mit dem Auftreten der Oligodendrocyten verbunden ist. Es ist wahrscheinlich, daß die Vorläufer dieser Zellen, die Oligodendroblasten, bereits im Zentralnervensystem vorhanden sind, sich später aber zu den Oligodendrocyten umwandeln und irgend etwas mit der Myelinisierung des Zentralnervensystems zu tun haben. Gleichzeitig ändert sich aber der Stoffwechsel des Gehirns, der in dieser Periode steigt. Wir haben daher zwei Dinge vorgenommen. Wir trachteten zunächst den Gewebskulturen Oligodendrocyten zuzusetzen und gleichzeitig die Sauerstoffzufuhr der Kulturen zu drosseln. Während das letztere relativ leicht war, war es zunächst schwierig, Oligodendrocyten zu bekommen. Hier halfen uns Untersuchungen von *Zimmermann*. Er konnte durch Implantation kleiner Körnchen von Methylcholanthren in das Gehirn von Mäusen Gliome verschiedener Art erzeugen. Diese Gliome konnten dann auf andere Tiere überimpft werden. Es gelang ihm und später uns bei Anwendung seiner Methode unter der Haut der Mäuse reine Oligodendrocyten zu kultivieren. Wir haben einfach Teilchen dieser Reinkultur von Oligodendrocyten unseren Kulturen von Vorderhornzellen und Achsenzylindern der Mäuse zugesetzt und glauben, freilich sind wir nicht ganz sicher, unter unseren Augen dünne, doppelt brechende Anlagen an den Achsenzylindern gesehen zu haben. Wir versuchen nun, den Extrakt solcher Oligodendrocyten unseren Versuchtieren, die an Erkrankungen mit demyelinisierenden Reaktionen leiden, zu geben und zu sehen, ob es uns gelingt, im Zentralnervensystem Regeneration auszulösen. Wir versuchen gleichzeitig das Durchlässigwerden der Gefäße in dem akuten Stadium durch Pyramidon zu verringern und gleichzeitig das Aneinanderkleben von roten Blutkörperchen durch Gaben von Heparin und dicumarolartigen Substanzen aufzuhalten. Leider kann ich Ihnen noch nichts Genaues über das Resultat dieser Untersuchungen berichten. Die Resultate scheinen aber doch vielversprechend zu sein.



Ich bin mir wohl bewußt, daß diese Untersuchungen noch keinen gemeinsamen Nenner haben. Auf der einen Seite sehen wir einen neuen Faktor in der Verteilung der multiplen Sklerose auftauchen und das ist der hygienische Faktor. Bessere hygienische Bedingungen führen zu einer Häufung der multiplen Sklerose.

Ein zweiter Faktor, der aus der Dunkelheit auftaucht, betrifft geheimnisvolle Substanzen, die an die Gammaglobuline gebunden sind und die zumindest in den Lymphocyten von Versuchstieren, die an multiplen skleroseartigen Reaktionen litten, nachgewiesen werden können.

Es gibt Faktoren, die die Regeneration des Zentralnervensystems ermöglichen. Dies sind die Oligodendrocyten. Diese Zellen wurden aber von *Weiss* und *Greenfield* bei der multiplen Sklerose als geschädigt angesehen.

Wir können uns aus dieser Fülle des Materials keineswegs ein klares Bild über die multiple Sklerose machen. Wir sind auch weit entfernt, diese Methoden therapeutisch zu verwenden. Wir haben aber in der vielleicht in ihrer Pathogenese verschiedenen animalischen Reaktion, die von *Kabat* und *Wolf* und *Morgan* beschrieben worden ist, die Möglichkeit, therapeutische Versuche an Tieren vorzunehmen, bevor wir bei den Menschen unnütze Hoffnungen erwecken. Bei Menschen sind wir zur Behandlung des Symptoms übergegangen. Wir versuchen die Spastizität mit Tubocurarine in Öl zu bekämpfen. Wir verbanden diese Therapie mit Unterwasserübungen. Wir trachten, die Schwäche durch Gaben von Prostigmin zu erleichtern, und benützen auch hier die Erleichterung zu angestregten Übungen. Auf Rat Kollege *Brückes* versuchen wir, das Bulbocapnin in die Behandlung der Ataxie einzuführen. Im allgemeinen trachten wir, unseren Patienten Hoffnung zu geben, ohne ihnen aber falsche Hoffnungen und dabei Enttäuschungen zu bringen. Wir sagen ihnen, daß die multiple Sklerose eine Erkrankung ist, die nicht in vielen Fällen zur Invalidität fortschreitet und eine lange Arbeitsfähigkeit erlaubt.

Der Zweck dieses Vortrages ist, Ihr Interesse an der Frage der multiplen Sklerose wachzurufen. Die multiple Sklerose ist eine Erkrankung, die recht häufig ist und wahrscheinlich an Häufigkeit zunimmt. Die Erkrankung zerstört das Lebensglück vieler junger Menschen. Es ist heute kaum mehr möglich, daß der Neurologe allein die Bekämpfung dieser Erkrankung aufnimmt. Nur in der Vereinigung verschiedener Fächer unserer Wissenschaft auf internationaler Basis wird es möglich sein, einen Feind der Menschheit zur Strecke zu bringen.

### *Zusammenfassung*

Der Vortragende befaßt sich mit der statistischen Verteilung der multiplen Sklerose in Groß-New-York. Die Untersuchungen zeigten, daß mit Ausnahme der Neger die multiple Sklerose rassenmäßig gleichmäßig verteilt ist. Besonders interessant war es, daß die Chinesen in New York dieselbe Prozentzahl von multipler Sklerose aufwiesen wie die weiße Bevölkerung. Diese Zahlen wurden in Beziehung gebracht zu verlässlichen Zahlen von Fällen multipler Sklerose im östlichen Europa sowie im Mittelosten. Es zeigte sich, daß Länder mit einem niedrigen hygienischen Standard wenig Fälle von multipler Sklerose hatten, während Länder mit einem hohen hygienischen Standard viele aufwiesen. Ein Zusammenhang mit der Zahl der Lebererkrankungen in diesen Ländern konnte aber nicht nachgewiesen werden. Hingegen hatten die Länder, in denen die multiple Sklerose selten war, häufig Fälle von multipler Sklerose im jugendlichsten Alter; sie zeigte meistens akute Formen der multiplen Sklerose. Es wurde schließlich zehn Jahre nach dem Beginn der akuten Formen der multiplen Sklerose durch Nachuntersuchungen statistisch nachgewiesen, daß diese, wenn sie überlebten, in chronische Formen der multiplen Sklerose übergingen. Der Wert neuer unspezifischer Reaktionen wird diskutiert.

Multiple-Sklerose-ähnliche Zustandsbilder wurden durch Injektionen von Gehirnbrei und sogenannten Adjuvantien, die aus Aquaphor und toten Tuberkelbazillen und Paraffinöl bestanden, an Versuchstieren erzielt. Es wurde nachgewiesen, daß die sogenannten Adjuvantien in der Leber und den Lymphocyten Stoffe freimachen, die an Stelle der Adjuvantien wirken können. Diese Stoffe, im Gegensatz zu den Adjuvantien, waren aber auch wirksam, wenn sie mehrere Tage, in einigen Fällen sogar Wochen vor der Gehirnbreijektion gegeben wurden. Es wurde gezeigt, daß durch hohe Dosen von Dicumarol die Wirkung der Adjuvantien aufgehoben werden kann. Die Frage der Regeneration wird berührt und der Versuch gemacht, die Oligodendrocyten mit der Regeneration der Myelinschichten in Zusammenhang zu bringen.

### *Résumé*

Etude statistique de la répartition de la sclérose en plaques dans la ville de New-York. L'auteur montre que, à part dans la race nègre, la sclérose en plaques se répartit également entre les différentes races; fait intéressant à signaler, on trouve autant de cas de sclérose multiple chez les Chinois de New-York que dans la population blanche. Puis il compare ces chiffres avec la fréquence de la sclérose en plaques dans l'Europe orientale et centrale: il semble que c'est dans les pays à standard d'hygiène



le plus bas que l'on en a le moins, tandis que dans les pays très avancés on en trouve beaucoup. Il n'a pas été possible d'établir une relation entre la sclérose multiple et les affections hépatiques dans ces pays. Dans les pays où la sclérose en plaques est rare, on rencontre surtout des scléroses en plaques juvéniles avec une évolution aiguë. La statistique permet de constater que toutes les formes aiguës qui ont survécu ont fait une forme chronique (jusqu'à 10 ans après la phase aiguë). Discussion de la valeur diagnostique de quelques nouvelles réactions non spécifiques.

On a pu provoquer expérimentalement des tableaux cliniques ressemblant à la sclérose en plaques, en injectant à l'animal de la cervelle broyée et des adjuvants se composant d'Aquaphor, de bacilles de Koch tués et d'huile de paraffine. On a pu prouver que ces substances libèrent dans les cellules hépatiques et dans les lymphocytes des substances qui agissent à leur place; ces dernières à l'opposition des premières sont aussi actives si elles ont été injectées plusieurs jours ou même semaines avant l'injection de cervelle broyée. L'expérimentation a montré aussi que le dicoumarol peut bloquer cette action. Après avoir affleuré le problème de la régénération, l'auteur essaie de comparer le processus de régénération des oligodendrocytes avec celui de la myéline.

### *Riassunto*

L'autore tratta la distribuzione statistica della sclerosi multipla a Nuova Jork. Si è constatato che la sclerosi multipla è ripartita in modo uguale tra le razze umane, eccetto per quella negra. Particolarmente interessante è il fatto che i Cinesi a Nuova Jork sono soggetti alla sclerosi multipla in percentuale uguale a quella della popolazione bianca. Queste cifre furono comparate con altre di casi di sclerosi multipla in Europa orientale e nel Medio Oriente. Si è constatato che nei paesi con condizioni igieniche cattive si riscontrano pochi casi di sclerosi multipla, mentre in paesi con ottime condizioni igieniche ci sono molti.

Non è stato possibile stabilire un rapporto col numero delle affezioni epatiche in questi paesi. Per contro nei paesi dove la sclerosi multipla è rara, sono soventi i casi di sclerosi multipla infantile e si trovano per lo più forme acute. In base a statistiche si è constatato che 10 anni dopo l'inizio delle forme acute di sclerosi multipla, i casi sopravvissuti erano divenuti cronici. Viene discusso il valore di nuove reazioni non specifiche. Quadri simili a quello della sclerosi multipla furono ottenuti in animali da esperimento con iniezioni di sostanza cerebrale e cosiddetti «adjuvantia» consistenti in aquaphor, bacilli tubercolari morti ed olio di paraffina. Si è potuto dimostrare che i cosiddetti «adjuvantia» liberano nel fegato e nei linfociti delle sostanze che sono capaci di agire

analogamente ad essi. Però queste sostanze, contrariamente agli «adjuvantia», erano anche attive se iniettate parecchi giorni prima ed in alcuni casi persino settimane prima della iniezione della sostanza cerebrale. Con forti dosi di dicumarolo, l'azione degli «adjuvantia» scompare. Il problema della rigenerazione è discusso brevemente e si tenta di mettere in relazione la rigenerazione della mielina con gli oligodendrociti.

### *Summary*

The speaker considered the statistical distribution of multiple sclerosis in Greater New York. The investigations showed that multiple sclerosis is racially uniformly distributed with the exception of Negroes. It was especially interesting that the Chinese in New York reveal the same percentages of multiple sclerosis as the white population. These figures were compared to reliable figures on cases of multiple sclerosis in Eastern Europe as well as the Middle East. It was revealed that countries with a low hygienic standard had few cases of multiple sclerosis while countries with a high hygienic standard show many cases. No connection with the number of liver maladies in these countries could be demonstrated, however. On the other hand, those countries in which multiple sclerosis was rare, frequently had cases of multiple sclerosis at very early ages, usually acute forms of it. Finally, ten years after the beginning of the acute forms of multiple sclerosis, it was statistically shown by check-up investigations that the latter, if they survived, passed over into chronic forms of multiple sclerosis. The value of new, unspecific reactions was discussed.

Syndromes similar to multiple sclerosis were obtained in experimental animals by injections of brain mash and so-called adjuvants which consisted of «Aquaphor» and dead tuberculosis bacilli and paraffin oil. It was demonstrated that the so-called adjuvants in the liver and the lymphocytes release materials which can act in place of the adjuvants. These materials, as opposed to the adjuvants, were, however, also effective when they were given several days, in some cases even weeks, before the brain mash injection. It was shown that the action of adjuvants can be annulled by high doses of dicumarol. The question of regeneration was touched upon and the effort made to connect the oligodendrocytes with the regeneration of myelin sheaths.