Hirnveränderungen bei Tetanus.

Von

Prof. Dr. L. Bouman.

(Aus der psychiatrischen-neurologischen Klinik Valeriusplein zu Amsterdam.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. April 1920.)

Die bekannten Untersuchungen Lotmars¹⁾ über histopathologische Änderungen im zentralen Nervensystem infolge Injektionen mit Dysenterietoxin veranlaßten mich, einen beobachteten Fall von Tetanus einem näheren Studium zu unterwerfen. Zwar waren die bisher bekannt gewordenen Resultate derartiger Forschungen ziemlich dürftig, aber es wäre doch möglich, daß eine eingehende Untersuchung, namentlich der weißen Substanz oder auch Anwendung neuerer Färbemethoden, vielleicht mehr zutage fördern würde.

Eine Patientin mit paranoiden Ideen warf sich aus dem Fenster vom zweiten Stock ihrer Wohnung und erhielt Frakturen der Wirbelsäule und des rechten Unterschenkels und eine komplizierte Fraktur der linken Fibula und Tibia. Sechs Tage später trat Trismus ein und allmählich entwickelte sich das komplette Bild von Tetanus. Sofort nach dem Beginn des Trismus wurde Tetanusantitoxin injiziert, ohne jedoch den Exitus am 10. Tage post trauma verhindern zu können.

Abb. 1.

¹⁾ Lotmar, Beiträge zur Histopathologie der akuten Myelitis und Encephalitis sowie verwandter Prozesse. Histolog. u. Histopatholog. Arbeiten Nissl-Alzheimer. Bd. VI, Heft 2. 1913. S. 245.

Die Sektion ergab außer den genannten Frakturen interessante mikroskopische Änderungen im zentralen Nervensystem.

Die weichen Hirnhäute waren normal. Sie wiesen keine Infiltrationen oder andere Entzündungserscheinungen auf.

Abb. 2.

Fast in allen Regionen des Gehirns aber wurden Herde angetroffen, namentlich an der Grenze der weißen und grauen Substanz, aber auch in der weißen und in vereinzelten Fällen auch in der grauen Substanz. Die Nisslsche Färbung und die Alzheimerschen Färbungen mit Mallorischem Hämatoxylin und mit der Mannschen Lösung ermöglichten einen guten Einblick in die Art ihrer Beschaffenheit, namentlich in die Verhältnisse der Glia. Die Herde zeigen sich als gehäufte Gliaelemente in einem Gebiete, wo die Zwischen-

substanz abnorm dunkel gefärbt ist. Die Gliakerne wiesen sehr verschiedene Formen auf: in einzelnen Herden waren sie normal rund, in anderen dagegen oval, unregelmäßig gebogen, wurst- und halterförmig, während sich dazwischen ziemlich viele Stäbchenzellen und einzelne amöboide Gliazellen vorfanden. Dann und wann wird Kernteilung angetroffen mit deutlicher Diasterform, daneben vereinzelte amitotische

Kernteilungsfiguren. Man findet auch Gliazellen, welche sich miteinander zu einem deutlichen Symplasma verbunden haben. Die Konzentration der Gliakerne ist innerhalb der Herde nach Schätzung mindestens das dreifache des Normalen (z. B. in einem Gesichtsfelde 102 Kerne statt 34 in normalem Gebiete), meistens aber

Abb. 3.

um viel mehr erhöht. Die Stäbchenzellen sind oft radiär geordnet, speziell wenn sie sich in den äußeren Schichten eines Herdes vorfinden.

Meistens war im Zentrum des Herdes ein Blutgefäß vorhanden, welches mehr-

fach Sprossen gebildet hatte, dagegen weder Leukocyten- oder Lymphocyteninfiltrationen noch pathologische Änderungen seiner Endothelzellen zeigte. Kleinere Herde setzen sich zusammen aus einer Anhäufung von übrigens anscheinend normalen Gliakernen um ein kleines Gefäß herum.

Es gibt Herde, welche zwischen den genannten Gebilden zerstreut rote Blutkörperchen aufweisen. In einem Präparat sahen wir eine sehr markante Anhäufung von roten Blutkörperchen zwischen den vermehrten Gliakernen in der Verlängerung eines Blutgefäßes. Häufiger aber fanden sich die Erythrocyten hauptsächlich in den äußeren Schichten eines Herdes vor. Nur einmal entdeckten wir weiße Blutkörperchen, und zwar vier polynucleäre Leukocyten dicht nebeneinander.

Abb. 4.

Wie aus den Mikrophotogrammen ersichtlich ist, sind die Herde meistens ziemlich scharf umgrenzt. Sogar ihre direkte Umgebung zeigt in den allermeisten Fällen keine pathologischen Änderungen. Die Zahl und Form der Gliakerne ist außerhalb des Grenzkreises sofort normal und die Ganglienzellen weisen auch keine Alterationen in denjenigen Präparaten auf, wo sie in der direkten Nähe eines Herdes gelegen sind, wie z. B. bei den vielen Herden an der Grenze von Rinde und Mark.

Einige Beispiele mögen diese Beschreibung illustrieren.

Abb. 1 stellt ein Mikrophotogramm eines Herdes im linken G. Hippocampus dar: er liegt ziemlich scharf abgegrenzt in einem homogen mit Gliakernen durchstreuten Markgebiet. Die stärkere Vergrößerung in

Abb. 5.

Abb. 2 zeigt seine Zusammensetzung aus angehäuften Kernen. Photo 3 eines Herdchens im Marke unter der rechten Zentralwindung demonstriert die abnorm dunkle Färbung der Zwischen-substanz und einige plasmareiche Gliazellen. An der Grenze zwischen Rinde und

Mark befindet sich in demselben Präparat das Herdchen, photographiert in Abb. 4: Anhäufung von Gliazellen (Stäbchenzellen!) im dunkel gefärbten Gebiet um ein

Abb. 6.

doppeltes Capillar. Ein sehr schwach ausgesprochenes Herdchen liegt in Abb. 5 vor (Pons varoli links), ein außerordentlich stark entwickeltes (unter der rechten Zentralwindung) in Photo 6. In dem letztgenannten sind die äußeren Schichten voll roter Blutkörperchen, die zentralen Gefäße prall gefüllt und die Gliakerne im Zentrum stark vermehrt.

Photo 7 stellt ein Übersichtsbild eines doppelten Herdes an der Grenze von Pons Varoli und Brachium cerebelli ad pontem dar, wovon mittels Immersionsobjektiv die stärkeren Vergrößerungen in Abb. 8, 9, 10 und 11 erreicht worden sind. Photo 8 zeigt vielerlei pathologische Formen der gewucherten Gliakerne: halterform, ovale Form, rundliche Kerne mit einem Ausläufer, dreieckig, unregelmäßig mehreckig usw. Photo 9 demonstriert eine unverkennbare amitotische Kernteilungsfigur. Mehr am Rande (Photo 10) befinden sich viele Stäbchenzellen, deren Längsachse hauptsächlich zum Herdzentrum gerichtet sind. Photo 11 zeigt die einzigen von uns gefundenen extravaskulären Leukocyten.

Abb. 7.

Immersionsmikrophotogramm 12 demonstriert mehrere Details eines Herdes im Marke der linken Zentralwindung, gefärbt nach Alzheim mit Malloryschem Hämatoxylin. Viele Gliazellen haben Protoplasma um ihren Kern herum, hier und da liegen Haufen von vier oder mehr Gliakernen in einem kleinen Protoplasmaklumpchen. Diese Gliakerne haben dort also kleine Syneytia gebildet.

Ein Gliakern zeigt stark ausgesprochene Halterform. In der Wand eines Gefäßes sieht man dunkel tingierte Abraumprodukte, und gerade daneben plasmareiche Gliazellen.

Im Cerebellum wurden Veränderungen dreierlei Art gefunden. An der Grenze zwischen Körnerschicht und Mark kleine Blutungen, ohne besondere Anhäufung von Gliakernen (siehe Abb. 13). Weiter aber, und das ist interessanter, wurden in der Molekularschicht Herdchen gefunden, welche in der Richtung der Bergmannschen Fasern gestellt waren. Photo 14 und 15 demonstrieren ihre Strauchform, und stärkere Vergrößerung zeigt auch ihre Zusammensetzung aus roten Blutkörperchen. Auch in diesen „Herden“ sind die Gliakerne nicht vermehrt und ihre Form nicht geändert. Bei kleinen dergleichen „Herden“ sieht man überwiegend Capillaren, mit einer kleinen Blutung, bei größeren jedoch bekommt man erst den Eindruck, daß nur eine Blutung vorhanden ist, bei näherem Zusehen sind auch hieran vereinzelten Stellen im Herdchen Capillare zu finden, namentlich in der Schicht der Purkinjeschen Zellen. In der Wand von einzelnen dieser Capillaren befinden sich abnorme Krümmel. Daneben aber enthält die Molekularschicht einzelne sehr kleine Herdchen mit vermehrten Gliakernen von kleinem runden Typus auf dunkel tingiertem Untergrund ohne rote Blutkörperchen. Letztere Gliaherdchen zeigen jedoch keine Strauchform.

Diese histopathologischen Resultate bei Tetanus sind in Einklang mit unseren Erwartungen und müssen wie diejenigen Lotmars auf Toxinwirkung zurückgeführt werden. Nicht nur weil im allgemeinen die Tetanusbacillen nicht im zentralen Nervensystem vorkommen und dieses Organ nur den Einfluß der Tetanustoxine zu empfinden gewohnt ist, sondern auch

Abb. 8.

Abb. 9.

weil darin in unserem Falle bei speziell darauf gerichteten Untersuchungen Tetanusbacillen nicht gefunden worden sind.

Abb. 10.

Abb. 11.

Gerade in der letzten Zeit sind viele Publikationen veröffentlicht worden, in welchen bei verschiedenen Infektionskrankheiten Herde im Zentralorgan beschrieben sind, welche große Ähnlichkeit mit den von uns gefundenen aufweisen. Zum Beispiel kann hingewiesen werden auf die Hirnveränderungen bei Fleckfieber (Ceelen, Nicol, Spielmeier u. a.). Wie bei Fleckfieber werden auch bei Tetanus diese Herde von vermehrten Gliakernen gebildet. Die Leukocyten dagegen, welche oft bei Fleckfieber in den Herden vorkamen, wurden in den Tetanuserdchen nur einmal vorgefunden, Lymphocyten und Plasmazellen, welche in älteren Fleckfieberherden beschrieben worden sind, wurden bei Tetanus gar nicht angetroffen. Auch bei Malaria sind von

Dürck Änderungen im zentralen Nervenapparat beschrieben, und zwar von zweierlei Art: 1. solche, welche auf „mechanische Wirkungen“

zurückzuführen sind und 2. solche, welche von reiner „Entzündungsnatur“ sind. Letztere wurden nämlich von Dürck auf einen spezifischen Reiz — die Toxinwirkung der Parasiten und ihrer Zerfallsprodukte — zurückgeführt. Als wichtigsten Befund nennt er die Knötchen- und netzförmigen Proliferationen von Gliazellen um Capillaren herum, welche dem eigentlichen Wesen der Malaria entsprechen sollten. Er fand diese Malariaherdchen gerade wie wir bei Tetanus namentlich in der weißen Substanz, und zwar am meisten direkt unter der tiefsten Cortexschicht und am Scheitel der Markzüge.

Wie in unserem Tetanusfall sah er dann und wann zwischen den vermehrten Gliaelementen extravasiierte rote Blutkörperchen, welche wie bei uns an der Peripherie des Herdes gelagert waren. Seine Bielschowsky-Präparate zeigten mit unseren Tetanuspräparaten die Übereinstimmung, daß die Achsencylinder nicht lädiert waren.

Die große morphologische Ähnlichkeit dieser bei Infektionskrankheiten gefundenen Herde mit den hier bei Tetanus beschriebenen Gliawucherungen macht es sehr wahrscheinlich, daß auch die erstgenannten bei Infektionskrankheiten im zentralen Nervensystem auftretenden

Abb. 12.

Abb. 13.

Änderungen, wie diejenige bei Tetanus auf Toxinwirkung von nicht im Nervengewebe selbst anwesenden Bakterien beruhen.

Abb. 14.

Abb. 15.

Die Kleinhirnbe-
funde in unserem Teta-
nusfall fordern eine be-
sondere Besprechung.
Wie bekannt, wurde
bei Typhus abdomi-
nalis, Fleckfieber und
Paratyphus eine fleck-
förmige Gliazellprolife-
ration in der Mole-
kularschicht des Klein-
hirns gefunden. Spiel-
meyer nennt auch
bei 5 Fällen von
genuiner Epilepsie und
bei 4 Fällen von Status
epilepticus bei sym-
ptomatischer Epilepsie
einen gleichartigen Be-
fund. Der elektive
Ausfall der Purkinje-
schen Zellen sollte die
Anordnung der Glia-
zellen in Strauchform
bestimmen. Wir mein-
ten beim ersten An-
blick einen hiermit
übereinstimmenden
Befund wahrgenom-
men zu haben. Bei
näherer Betrachtung
aber zeigte sich jedoch,
daß zwar ein „Strauch-
werk“ an verschie-
denen Stellen in der
Molekularschicht des
Kleinhirns vorhanden
war, aber daß es sich

hier aus roten Blutkörperchen zusammensetzt in Formen, wie sie in den überladenen Gefäßen gefunden waren, d. h. gegeneinander abgeplattet. Dadurch entstand große Ähnlichkeit mit prallgefüllten Capil-

laren; die vollkommene Abwesenheit der eventuellen Capillarwände und der Endothelzellen bewies aber, daß sie frei im Gewebe lagen.

Es ist schwer denkbar, daß hier eine Entartung der Dendriten der Purkinjeschen Zellen die Strauchform dieser Blutungen bestimmt hat, wie es Spielmeyer von den strauchförmigen Gliawucherungen bei Typhus annimmt. Eher sollten hier mechanische Momente, z. B. die Grenzschicht zwischen Dendrit und ihrer Umgebung oder die parallelen Bergmannschen Fasern als die Ursache der Strauchform angenommen werden.

Die theoretischen Folgerungen dieser histopathologischen Befunde sind sehr eindeutig in diesem Sinne, daß sie einen Beweis liefern, wie die Toxine q. t. eine Gliaproliferation herbeiführen können. Hier war die Gliaproliferation sicherlich nicht eine Reaktion auf verloren gegangene nervöse Zellen — die alte Weigertsche Auffassung —, sondern eine direkte Reaktion auf einen chemischen Reiz, gegeben in den Tetanustoxinen.