

## Ueber die Anwendung des Entzündungsbegriffes auf das Nervensystem.

Von Felix Marchand in Leipzig.

Die noch immer schwankende Definition des Entzündungsbegriffes ist nicht zum wenigsten durch die verschiedene Beurteilung der Zugehörigkeit der Gewebsschädigung zur Entzündung bedingt<sup>1)</sup>.

Im Nervensystem ist die Abgrenzung der unmittelbaren Folgen einer Schädigung durch Unterbrechung der Zirkulation, durch physikalische oder toxische Einwirkungen von den reaktiven Prozessen aus dem Grunde besonders schwierig, weil hier außer dem Bindegewebe, dem Träger der Blutgefäße und der Abflußmenge der Gewebsflüssigkeit, eine sehr verbreitete Zwischensubstanz von gleicher Herkunft wie das nervöse Parenchym in Betracht kommt, mit dem sie so innig histologisch und funktionell verbunden ist, daß sie auch an dessen pathologischen Störungen unmittelbar teilnimmt. Reaktive Prozesse, die im Gefäßbindegewebe verlaufen, können von hier aus auf das nervöse Parenchym übergreifen oder umgekehrt von diesem auch das erstere in Mitleidenschaft ziehen; andererseits beteiligt sich auch die Neuroglia an jeder Schädigung des Nervengewebes, und zwar sowohl durch Entartung ihrer zelligen Elemente (amöboide Glia, Fettkörnchenbildung, Verflüssigung), als auch durch sofort eintretende reaktive Vorgänge. Es entsteht also hier die doppelte Frage, ob die primären Folgen der Schädigung zu dem Entzündungsprozeß zu rechnen sind, wie es im Sinne der Virchowschen parenchymatösen Entzündung von einem Teil der Pathologen (und Neurologen) geschieht, oder ob diese Bedeutung nur den reaktiven Veränderungen der Gliazellen zukommt, die nach den übereinstimmenden Untersuchungen von Merzbacher<sup>2)</sup>, Alzheimer<sup>3)</sup>, Fr. Marchand<sup>4)</sup>, Knick<sup>5)</sup>, Jakob<sup>6)</sup>, Lotmar<sup>7)</sup> u. a. in erster Linie als Phagozyten (Fettkörnchenzellen, Gitterzellen Nissls), als Neuronophagen, Axophagen, Myelophagen und Myeloklasten, die Beseitigung der Zerfallsprodukte bewirken, eine Rolle, die man lange Zeit den Leukozyten zugeschrieben hat. Daß sich bei der Bildung dieser „Abraumzellen“ Merzbachers sekundär auch mesodermale Elemente der Gefäßwand und ihrer Scheiden beteiligen (Alzheimer, Jakob, Spielmeyers „gemischt-gliömesodermaler Abbau“<sup>8)</sup>) ist für die Auffassung des Prozesses nicht wesentlich.

Richtiger scheint es indes, auch hierbei nicht von einer Entzündung zu reden, sondern nur von einer nichtentzündlichen Phagozytose oder Zytophagie, die, entgegen der Lehre Metschnikoffs, noch nicht das Wesen der Entzündung ausmacht.

Seitdem man die wesentlich degenerative Natur der Erweichungen des Gehirns und Rückenmarks erkannt hat, hat man sich im allgemeinen darüber geeinigt, diese früher als entzündlich aufgefaßten und daher Enzephalitis und Myelitis benannten Zustände als Enzephalo-Myelomalazie von den entzündlichen Prozessen zu trennen<sup>9)</sup>. Das gilt auch von den analogen Veränderungen der Retina, der N. optici, der peripherischen Nerven, obwohl hier die Bezeichnungen „Retinitis“, „Neuritis“ sich noch mehr, besonders für die toxischen Zustände, im Gebrauch erhalten haben. Aber auch bei diesen, wie bei der gewöhnlichen Wallerschen Degeneration der Nerven, handelt es sich bekanntlich außer dem im Vordergrund stehenden Zerfall der Axenzylinder und Markscheiden um eine schon sehr früh einsetzende, zweifellos reaktive Beteiligung der gliösen Elemente der Schwannschen Scheiden, die hier nicht bloß als Phagozyten zur Beseitigung der Zerfallsprodukte, sondern auch als Leitbahn der regenerierten Axenzylinder und zur Neubildung der Markscheiden und des Neurilems dienen, also dann nach Dürck<sup>10)</sup> immer „Nervenmatrix“ bleiben<sup>11)</sup>. Am Zentralnervensystem fällt dieser Teil der reaktiven Tätigkeit so gut wie ganz fort, da hier wegen des Ausbleibens der Regeneration der nervösen Elemente bis auf gewisse Fälle die Wucherung der faserbildenden Neuroglia nur die Bedeutung eines Narbengewebes besitzt, an dem auch das Bindegewebe teilnimmt.

Wesentlich anders verhält es sich mit den infektiösen Prozessen. Die zur Eiterung führenden Infektionen im Zentralnervensystem, sowohl in der Substanz (Abszesse), als in den weichen Häuten, unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der übrigen Organe; die hier in großer Zahl vorkommenden großen einkernigen Elemente, Abkömmlinge platter Zellen der Spalträume des Bindegewebes (Fibroplasten) oder der adventitiellen Zellen der Gefäße (Speroni<sup>12)</sup>), zum Teil, besonders später auch von Lymphozyten, haben ihr Analogon in den zahlreichen größeren, einkernigen Zellen bei phlegmonösen eitrigen Prozessen anderer Organe, während die Hauptmasse der Zellen, wie gewöhnlich, aus gelapptkernigen Leukozyten besteht (Homén<sup>13)</sup>). Die ersteren zeichnen sich besonders durch phagozytische Eigenschaften aus und werden daher auch meist schlechtweg als „Makrophagen“ bezeichnet, ein Ausdruck, der jedoch keiner besonderen Zellart entspricht (Homén, Klarfeld<sup>14)</sup> u. a.). Die nicht eitrigen infektiösen Prozesse zeichnen sich ganz besonders durch zellige Infiltration der Gefäßscheiden und oft auch der weichen Häute sowie des nervösen Parenchyms aus, und gerade hier ist die Entscheidung, welcher Natur die verschiedenen Zellformen sind, noch vielfach streitig. (Siehe besonders die eingehenden Arbeiten von Homén<sup>15)</sup> und von Fieandt<sup>16)</sup>.)

Es ist nicht möglich, in eng begrenztem Raum auf die einzelnen Krankheiten näher einzugehen, deren Zahl sich im Laufe der letzten Jahre sehr vermehrt hat. Im allgemeinen ist aber trotz großer ätiologischer Verschiedenheiten die Uebereinstimmung der zelligen Infiltration ziemlich groß.

Die hierher gehörigen Krankheiten zerfallen in zwei nicht scharf abgegrenzte Gruppen, solche, bei denen die Erkrankung des Zentralnervensystems im Vordergrund steht und anscheinend selbständig ist, wenn auch eine allgemeine Infektion zugrundeliegt, und solche, bei denen das Nervensystem mehr sekundär, symptomatisch und in sehr verschiedenem Grade beteiligt ist. Als Typus der ersten Gruppe gelten die akute Poliomyelitis (Heine-Medinsche Krankheit) und die ihr histologisch nahe stehenden Krankheiten, ganz besonders die afrikanische Schlafkrankheit (Spielmeyer<sup>17)</sup>) und die Encephalitis lethargica<sup>18)</sup>, ferner die Bornasche Pferdekrankheit (Joest<sup>19)</sup>), die Lyssa (Achúcarro<sup>20)</sup>), während zu der zweiten Gruppe zahlreiche andere Infektionskrankheiten gehören, in erster Linie das Fleckfieber (Ceelen<sup>21)</sup>, G. Herzog<sup>22)</sup>, Spielmeyer<sup>23)</sup>), die Malaria (Dürck<sup>24)</sup>, Oesterlin<sup>25)</sup>), der Typhus abdominalis (Homén<sup>26)</sup>), Spielmeyer<sup>27)</sup>), der Milzbrand (Fulci<sup>28)</sup>, Homén<sup>29)</sup>), zum Teil auch die Tuberkulose.

Eine Mittelstellung nimmt die Dementia paralytica ein, die zwar Folge einer syphilitischen Infektion ist, sich aber doch klinisch und anatomisch von der gewöhnlichen Form der Hirnsyphilis unterscheidet, wenn auch Mischformen, sogar mit gummösen Bildungen, keineswegs selten zu sein scheinen (Jakob<sup>30)</sup>). Hier treten die degenerativen Veränderungen meist mehr in den Vordergrund als bei den übrigen genannten Krankheiten, bei denen die zellige Infiltration der Häute, der Gefäßscheiden und des nervösen Gewebes das Bild beherrschen, wenn auch seit den grundlegenden Untersuchungen von Alzheimer<sup>20)</sup> und Nissl<sup>21)</sup> gerade die Infiltration der Gefäßscheiden der Rinde mit Plasmazellen anfangs als fast pathognomonisch für die Paralyse gelten konnte, nachdem früher der degenerative Charakter besonders betont worden war. Daß man die zellige Infiltration hier, wie bei den übrigen verwandten Krankheitsformen, ganz unbeschadet der Frage ihrer hämatogenen Herkunft mit vollem Recht als Ausdruck einer entzündlichen Reaktion auffassen kann, ist wohl unbestreitbar. Es wäre aber unrichtig, wenn man deswegen die Paralyse pathologisch-anatomisch schlechtweg als eine „Entzündung“ bezeichnen wollte (Raacke<sup>32)</sup>). Sie gehört zu den degenerativ-entzündlichen Krankheiten, Mischformen, bei denen die entzündlichen Vorgänge in wechselndem Grade, in steter Verbindung mit den degenerativen auftreten, wie es auch in anderen Organen, besonders bei chronischem Verlaufe, stets der Fall ist (Endocarditis ulcerosa, Nephritis u. a.). Je nach dem mehr oder weniger akuten oder chronischen Verlaufe und je nach dem Stadium der Erkrankung, den Immunisierungsvorgängen, der wechselnden Menge der Spirochäten (siehe Jahnke<sup>33)</sup> und Hauptmann<sup>34)</sup>) treten auch bei der Paralyse die einzelnen Komponenten des Krankheitsprozesses in sehr verschiedenem Grade der Ausbildung auf. Das dürfte auch wesentlich davon abhängen, welches der primäre Angriffspunkt der infektiösen toxischen Ursache ist, ob sie ihren Weg direkt durch die Blutgefäße oder von den peripherischen Lymphbahnen aus, wie nach Wickmann<sup>35)</sup> und anderen bei der Poliomyelitis, oder auch durch die peripherischen Nerven, wie beim Tetanus, oder nach Flexner und Lewis<sup>36)</sup>, nach Leiner und Wiesner<sup>37)</sup> nach intraneuraler Imp-

<sup>1)</sup> Arb. path. Inst. Berl. 1906. — <sup>2)</sup> Arb. N. F. 1, S. 1 1913 — <sup>3)</sup> Zschr. f. d. ges. Neurol. 1920, 57, S. 176. — <sup>4)</sup> Arb. N. F. 2, S. 1 1919; S. 225 1921. — <sup>5)</sup> Arb. N. F. 3, S. 235 1911. — <sup>6)</sup> Die Trypanosomenkrankheiten usw. Jena 1908. — <sup>7)</sup> v. Economo und seine zahlreichen Nachfolger, siehe G. Herzog, D. Zschr. f. Nervhik. 20; C. Levaditi, Harvier, Nicolaou, Étude expér. Ann. Pasteur, 1922 T. 36. — <sup>8)</sup> Verh. D. path. Ges. 1913, 16, S. 126. — <sup>9)</sup> Nissl-Alzheimer Arb. 3, S. 201 1910. — <sup>10)</sup> B. kl. W. 1916 Nr. 20. — <sup>11)</sup> Zbl. f. Path. 1818, 29, Nr. 4. — <sup>12)</sup> Zschr. f. d. ges. Neurol. 1919, 47. — <sup>13)</sup> Arch. f. Schiff- u. Trop. Hyg. 21, 1917. — <sup>14)</sup> Zschr. f. d. ges. Neurol. 1920, 57, S. 19. — <sup>15)</sup> I. c. Nr. 15. — <sup>16)</sup> M. m. W. 1918 Nr. 12. — <sup>17)</sup> Nissl-Alzheimer Arb. 6, 1818. — <sup>18)</sup> I. c. S. 55. — <sup>19)</sup> Zschr. f. d. ges. Neurol. 1919, 52. — <sup>20)</sup> Nissl Arb. 1, S. 18 1904. — <sup>21)</sup> Ebenda S. 315. — <sup>22)</sup> Arch. f. Psych. 57, S. 593 1917; Mschr. f. Psych. 1918, 64, S. 110. — <sup>23)</sup> Arch. f. Psych. 56, 57. — <sup>24)</sup> Zschr. f. Neurol. 1920, 57, S. 122. — <sup>25)</sup> D. Zschr. f. Nervhik. 1909–1910, 38; siehe auch Proschkin, Zieglers Beitr. 1912, 53, S. 38. — <sup>26)</sup> Journ. of Amer. Med. Assoc. 54. — <sup>27)</sup> W. kl. W. 1909 Nr. 44.

<sup>1)</sup> F. Marchand, Entzündungsbegriff. Virch. Arch. 234, 1821; 237, 1822; D. m. W. 1921 Nr. 40. — <sup>2)</sup> Nissl-Alzheimer Arb. 3, 1910. — <sup>3)</sup> Nissl-Alzheimer Arb. 3, S. 401. — <sup>4)</sup> Zieglers Beitr. 45, 1909. — <sup>5)</sup> Jb. f. Psych. 1908, 12. — <sup>6)</sup> Nissl-Alzheimer Arb. 5, 1912. — <sup>7)</sup> Dasselbst 6 u. 1913 S. 245. — <sup>8)</sup> W. Spielmeyer, Histopathologie des Nervensystems. I. Allgemeiner Teil. Berlin 1922 S. 366. — <sup>9)</sup> Ein Teil der früher ebenfalls als Encephalitis (interstitialis) bezeichneten Bildung gliöser Fettkörnchenzellen bei Feten und Neugeborenen hat funktionell eine andere Bedeutung (sog. „Aufbauzellen“ nach Merzbacher), wie schon Flechsig annahm (Leitungsbahnen, Leipzig 1875, S. 176) während ein anderer Teil den Namen mit Recht führt (siehe u. a. Ceelen, Virch. Arch. 127, S. 152 1920; Schmincke, Zschr. f. d. ges. Neurol. 1920, 60). — <sup>10)</sup> Zieglers Beitr. 1908 8. Supplement. — <sup>11)</sup> Es würde zu weit führen, hier auf die viel umstrittene Frage der Regeneration der peripherischen Nerven einzugehen, die man oft zu einseitig auf das Auswachsen der Axenzylinder allein zurückführen wollte, während doch die Beteiligung des kernhaltigen Protoplasma der Schwannschen Scheiden dabei unerlässlich ist (siehe auch Berblinger, Zieglers Beitr. 1918, 64, und Spielmeyer, I. c. S. 456). Die Bezeichnung dieser Elemente als Neuroblasten (v. Büngner, Zieglers Beitr. 1891, 10; Dürck, I. c.) ist nicht ganz zutreffend, da die Axenzylinder doch immer das Wesentliche bleiben. Die Bedeutung der gliösen Elemente ergibt sich besonders deutlich aus den Heilungsvorgängen bei der „segmentären Neuritis“ bei Beriberi und der sogenannten „Reisneuritis“ (siehe O. Kimura, D. Zschr. f. Nervhik. 1918 und Mitt. a. d. Path. Inst. d. Universität in Sendai, I, H. 1; Doinikow, Nissl-Alzheimer 1910, 4, S. 443). Auch in den älteren Arbeiten aus dem Institut des Verfassers von J. Wieting (Zieglers Beitr. 23) und Poschharissky, ebenda 1907, 41, ist der obige Standpunkt vertreten. Siehe auch das Referat des Verfassers in den Verh. D. path. Ges. 1919, 2, S. 46. Bei heftigen toxischen Prozessen (Bleineuritis) können sich infolge der Beteiligung der Gefäße auch mesodermale Zellen des Endoneuriums, auch ausgewanderte Zellen beteiligen, also entzündliche Veränderungen, die jedoch nicht das Wesentliche sind (S. Doinikow).

fung bei Poliomyelitis, bei der Encephalitis epidemica nach Korneal-Implantation durch den N. opticus nach Levaditi<sup>1)</sup> nimmt, wobei dann auch die elektive Funktion der Ganglienzellen (vielleicht auch der Glia in Frage kommt. Für die Möglichkeit einer Verbreitung auf dem Lymphwege hat sich für die Paralyse noch neuerdings Hauptmann ausgesprochen.

Besonders große Meinungsverschiedenheiten veranlaßt die Frage der entzündlichen oder nicht entzündlichen Natur der immer umfangreicher gewordenen Gruppe der sog. hämorrhagischen Enzephalitis, zu der meist infektiöse, aber auch zweifellos toxische und sogar oft Stauungs- und embolische Zustände gerechnet werden. Der entzündliche Charakter hängt wesentlich von der Veränderung der Wand und des Inhaltes der kleinen Gefäße ab, doch ist zu berücksichtigen, daß diese im Anfang sehr geringfügig sein können, während sie im weiteren Verlauf auch bei ursprünglich rein degenerativen oder selbst mechanisch (z. B. durch Sinusthrombose) bedingten Zuständen deutlich entzündlicher Natur ist.

Thermann<sup>2)</sup> fand aber in der großen Mehrzahl seiner zahlreichen Fälle von Sinusthrombose mit hämorrhagischer Enzephalitis entzündliche Veränderungen in den Wänden und im Gewebe in der Umgebung, die er für die primäre Erkrankung hält. Auch bei der Gehirnpurpura (M. B. Schmidt<sup>3)</sup>), gehäuften „Ringblutungen“ aus verschiedenen infektiösen und toxischen Ursachen beteiligen sich mehr oder weniger ausgeprägte entzündliche Veränderungen (Schmidt, Oeller<sup>4)</sup>, Dietrich<sup>5)</sup> u. a.), wenn auch die Blutungen nach Dietrichs einleuchtender Erklärung Folgen einer durch Veränderung der Gefäßwand und des Inhaltes (hyaline Thromben) veranlaßten Stase oder Prästase (Ricker) in den kleinen Endgefäßen unter Einfluß vasomotorischer Störungen sind und die entzündliche Reaktion sich erst an die Gewebse Nekrose anschließt.

Das gilt besonders auch von der hämorrhagischen Enzephalitis durch Salvarsanvergiftung.

Unter den Infiltrationszellen der Scheiden der kleinen Gefäße, der Wand der größeren und der Meningen nehmen die einkernigen Lymphozyten und die mit ihnen ganz eng zusammengehörigen Plasmazellen in allen Fällen die erste Stelle ein, während die gelapptkernigen Leukozyten nur in den Anfangsstadien auftreten. Die neuerdings wieder von Häuptli<sup>6)</sup> auf Grund der Oxydase-Reaktion beobachtete reichliche Auswanderung von Leukozyten im Anfang der Poliomyelitis, zum Teil auch der Encephalitis lethargica, schwindet bald zugunsten der Lymphozyten in den Gefäßcheiden und der gliösen Zellen im Nervensystem. Die ersteren sind nur zum kleinen Teil auf Auswanderung zurückzuführen, in der Mehrzahl wahrscheinlich auf die adventitiellen Zellen der kleinen Gefäße und nachträgliche Vermehrung in den Scheiden und im Gewebe, in das sie nach Durchbrechung der M. limitans eindringen. Die von vielen (Wickmann<sup>7)</sup>, Wallgren<sup>8)</sup> sowie auch Homén<sup>9)</sup>) angenommene Umwandlung der Lymphozyten in größere einkernige und vielgestaltige Zellen, Polyblasten (nach Maximow), beruht zum Teil auf Verwechslung mit gewucherten Gliazellen, kann aber doch nicht ganz ausgeschlossen werden. Den Hauptteil der in der Nervensubstanz selbst sich anhäufenden Zellen mit vielgestaltigen gelappten Kernen, die große Ähnlichkeit mit gelapptkernigen Leukozyten haben, bilden zweifellos die Gliazellen, die kleine, verstreute Wucherungen (Gliasterne, Gliarosetten) und größere Knötchen und herdförmige oder diffuse Infiltrate liefern.

Eine Beteiligung der kleinen Gefäße, welche selbst auf einer Schädigung der Wandelemente beruht, gehört wesentlich zur Entzündung, da sie einen Hauptteil der reaktiven Vorgänge vermittelt, die wir unter diesem Begriff zusammenfassen, wenn auch ein flüssiges Exsudat mit Auswanderung von Leukozyten im Zentralnervensystem fast ganz fehlen oder sich auf ödematöse Durchtränkung des Gewebes beschränken kann.

Spielmeier<sup>10)</sup> hebt mit Recht hervor, daß das „entzündliche Exsudat“ nicht nur Produkt der Ausschwitzung ist, sondern auch auf der Wucherung der indifferenten und anderen Zellen beruht und daß diese „exsudativen“ bzw. infiltrativen und die proliferativen Erscheinungen die wichtigsten histologischen Merkmale der Entzündung sind. Vom allgemein pathologischen Standpunkt halte ich es jedoch für logisch richtiger, die alternativen oder degenerativen Folgen der ursächlichen Schädigung des Gewebes, die von Nissl-Lubarsch ebenfalls der Entzündung als solcher zugerechnet werden, von dieser zu trennen; denn diese degenerativen Veränderungen gehören wohl zum Gesamtbild der entzündlichen Krankheit oder zum „entzündlichen Prozeß im weiteren Sinne“ (nach Aschoff<sup>11)</sup>), aber nicht zu den reaktiven, in ihrer vollen Ausbildung reparativen Vorgängen. Es scheint mir, daß gerade das Zentralnervensystem und ganz besonders die Paralyse in ihrem beständigen Wechsel von Gewebsschädigung und entzündlichen Reaktionen diese Trennung verlangt.

<sup>1)</sup> I. c. — <sup>2)</sup> Homén Arb. 2, T. 1 S. 673 1905. — <sup>3)</sup> Ziegler's Beitr. 7, 1905. — <sup>4)</sup> D. Zschr. f. Nervh. 1913, 47, 48. — <sup>5)</sup> Zschr. f. d. ges. Neurol. 1921, 68. — <sup>6)</sup> D. Zschr. f. Nervh. 1921, 71. — <sup>7)</sup> Homén Arb. 1, 1905 u. I. c. 1921. — <sup>8)</sup> Ebenda. — <sup>9)</sup> Ebenda I. c. — <sup>10)</sup> Histopathologie I. c. S. 414. Ähnliche Anschauungen vertritt auch Klarfeld in seinen ausführlichen Betrachtungen zur Histopathologie des Zentralnervensystems, Zschr. f. d. ges. Neurol. 1922, 77, S. 121. — <sup>11)</sup> M. m. W. 1922 Nr. 18.