

(Aus der Prosektur des Semaschkokrankenhauses [Prosektor: *B. Mogilnizki*] und aus der Oto-laryngologischen Klinik der II. Moskauer Staatsuniversität [Direktor: Prof. *L. I. Swershewski*].)

Zur Frage der histo-pathologischen Veränderungen des Nervus octavus und seiner Kerne bei Fleckfieber.

Von

Dr. N. F. Popoff.

(Eingegangen am 24. Dezember 1927.)

Bei keiner einzigen von allen Infektionskrankheiten werden die Kranken so oft taub, wie bei Fleckfieber. Laut statistischen Angaben tritt bei Fleckfieber ein recht hoher Prozentsatz von Ohrenerkrankungen ein.

Während der letzten Epidemien betrug diese nach *Spoise* (Epidemie-lazarett Bialla) 40%, nach *Spaethe* (Militärarzt im Warschauer Epidemie-lazarett) 90%. *Rhese* sah fast bei jedem Typhuskranken Gehörstörungen (*Seligmann*, Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918, Bd. 6).

Viele andere ausländische Verfasser haben bei Fleckfieber oft Taubheit beobachtet. Nach der Statistik von *B. S. Preobrashenski* beträgt diese Ziffer (Epidemie 1920—21 in Podolsk) 91,6% (Medizinski Journal Nr. 10, 11, 12. 1921).

Ein solches Schwanken der Zahlen (zwischen 40 und 91,6%) kann man damit erklären, daß während verschiedener Epidemien auch der Prozent der Affektionen verschieden ist. — Sowohl bei zeitweiliger, wie auch stationärer Störung der Funktion des Gehörorgans, steht der Otiater vor dem schwierigen Problem einer möglichst genauen topischen Diagnostik.

Bekanntlich kann bei der Untersuchung des Gehörs bestimmt werden, ob die Störung im schalleitenden, im schallapperzipierenden oder in beiden Teilen zugleich vorliegt. Dem Otologen ist es nicht immer leicht, ohne histopathologische Untersuchung zu bestimmen, welcher Teil des Organs pathologisch verändert ist, welcher Prozeß sich darin abspielt und wie intensiv die Veränderungen sind. Dieser Satz bleibt in Kraft bei den verschiedensten akuten und chronischen Infektionen, die zu Erkrankungen des Ohres führen, im besonderen aber auch bei den Störungen bei Fleckfieber.

Klinisch ist festgestellt, daß bei Fleckfieber hauptsächlich die schallapperzipierenden, rezeptorischen Teile affiziert werden.

Nach *L. I. Swershowski* tritt das in 64% ein, wovon 6% zu vollkommener Taubheit führten (Medizinski Journal Nr. 8—8. 1922). Nach der Statistik *B. S. Preobraschenskis* sind es 89,2% (Medizinski Journal Nr. 10, 11, 12. 1921).

Der Otiater, der Fleckfieberkranken die schallapperzipierenden Teile untersucht, muß sich die Frage stellen: In welchem von diesen Teilen sind die pathologischen Veränderungen, die zu zeitweiliger oder stationärer Schwerhörigkeit führen, lokalisiert?

Bei Lösung dieser Frage muß er darauf rechnen, daß die Schädigung der verschiedenen Strukturelemente und Gewebe des Innenohrs lokalisiert sein kann: 1. vor allem im neuro-epithelialen Cochlearapparat, d. h. im Cortischen Organ und dessen Nervenfasern, 2. im Ganglion spirale und dessen Nervenfasern und 3. in den Kernen des Hörnervs in der Medulla oblongata.

Außerdem tritt dieselbe Frage auf in bezug auf die Schädigung analoger Teile im Vestibularapparat im Hörorgan.

Wir haben uns nun zur Aufgabe gestellt, obiges Problem auf dem Wege der mikroskopischen Untersuchung zu lösen, indem wir das Hörorgan solcher Personen untersuchten, die an Fleckfieber gestorben waren. Sowohl die peripheren Nerven, wie auch die Medulla oblongata waren bei Fleckfieber schon früher mikroskopisch untersucht worden (*Ceelen, I. W. Dawydowski*).

S. I. Morgenstern hat außer andern Nerven auch den Nervus Octavus untersucht, dessen häufige Affektion bei Fleckfieber ihm aufgefallen war. — *I. W. Dawydowski* (s. dessen klassisches Werk „Pathologische Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers“) fand in den peripheren Nerven vor allem destruktiv-thrombotische Prozesse in den Gefäßen des Endo- und Perineuriums. Er sah hier auch ausgebildete Miliarknötchen aus polymorphkernigen Zellen, stellenweise fanden sich lymphoide und plasmatische Infiltrate, Blutungen usw. Diese Knötchen waren genetisch eng mit der Schädigung der Gefäße verbunden und zeigten keine runde, sondern eine längliche Form (manchmal spindelförmig). Die Zellelemente, aus denen sie bestehen, liegen gewöhnlich dicht und unregelmäßig. Außer nekrobiotischen Prozessen fanden sich im Endothel der Gefäße noch proliferative Erscheinungen. *Dawydowski* glaubt, daß das Mesenchym (Endothel) an der Knötchenbildung in den peripherischen Nerven mehr beteiligt ist als im Zentralnervensystem, und daß eine Beteiligung der *Schwannschen* Zellen (Ektoderm) nicht ausgeschlossen ist.

S. I. Morgenstern weist in seiner Arbeit: „Pathologo-anatomische Veränderungen im peripherischen Nervensystem bei Fleckfieber“ (Medizinski Journal Nr. 5. 1922) auf einen Parallelismus zwischen dem Grade der Affektion des Zentralnervensystems und dem des peripherischen hin. Was die einzelnen Nerven anbetrifft, so werden die einen häufiger,

die anderen seltener affiziert, am häufigsten wohl der Nervus ischiadicus und der Nervus ulnaris, was wohl, wie die neueren Untersuchungen zeigen, von ihrer stärkeren Vascularisation abhängt. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Nerven Gefäße fand er das für den Flecktyphus gewöhnliche Bild: Starke Hyperämie, Blutstauungen mit leichten Blutungen, rundzellige Infiltrate mit Muffbildungen um die Gefäße, stellenweise Thromben. In den Zellelementen der rundzelligen Infiltrationen waren hauptsächlich lymphocytenähnliche Elemente, Plasmazellen und Zellen des Polyblastentyps zu erkennen. Ferner beschreibt er Knötchen, in deren Peripherie er *Schwannsche* Zellen fand. Dieser Befund führt ihn auf den Gedanken, daß die *Schwannschen* Zellen an der Knötchenbildung nicht aktiv beteiligt sind, und daß sie sich nur sekundär vermehren infolge von Reizung der Nervenfasern durch das sich bildende Knötchen. *Morgenstern* kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß all diese Symptome, die für eine interstitielle Neuritis charakteristisch sind (Lokalisation der Knötchen) und bei anderen Infektionsneuriten nicht vorkommen, morphologisch eine „flecktyphöse interstitielle Neuritis“ darstellen. Die Nervenfasern werden von der sogenannten „Nevrite periaxile *Gombault-Stransky*“ affiziert, bei der das Myelin im Verlaufe von 1—2 Segmenten zerfällt, wobei stärkere Schädigung der Fasern durch Knötchenbildung und Blutungen bedingt wird. Diese tiefgreifenderen Veränderungen bestehen in dem Zerfall und Verschwinden des Myelins, dem Zerfall des Zylinders, der Proliferation der *Schwannschen* Zellen und zur Bildung der sogenannten Bandfasern, die über die *Ranviersche* Verengung hinausgehen.

Das alles ist natürlich ein Bild, das der descendierenden *Wallerschen* Entartung ähnlich sieht. Interessant ist ferner, daß durch die Knötchen, die sich quer über den Nerv ziehen, eine *Wallersche* Entartung des ganzen Nervenbündels eintritt, während die der Längenachse nach sich ausdehnenden nur zu einer Zerstörung von einzelnen Fasern führen. Der Verfasser weist auch auf die Häufigkeit der Schädigung des Nervus Octavus hin, die er bei Untersuchung des Nervs vom Anfang desselben bis zum Meatus acusticus internus vorfand. Fast bei jedem Fleckfieberfall konnte man hier entweder kleine Blutungen im Gewebe des Nervs oder lockere Zellanhäufungen um die Capillaren bemerken, die eine Ähnlichkeit mit submiliaren Knötchen zeigen.

Ähnliche pathologische Veränderungen fand *B. N. Mogilnizki* im Nervus trigeminus, und zwar in allen drei Zweigen der Gesichtshälfte, wo der Kranke von unerträglichen Schmerzen gequält worden war (persönliche Beobachtung).

Über die Frage der mikroskopischen Veränderungen im Hörorgan bei Personen, die an Fleckfieber gestorben waren, konnte ich in der mir zugänglichen Literatur zwei Autoren finden, die ihre Untersuchungen veröffentlicht haben. So hat *A. Seligmann* aus der Ohrenklinik zu Frank-

furt a. M. seine Beobachtungen in seinem Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914—18, Bd. 6 bekannt gegeben. Er untersuchte zwei Schläfenbeine von an Fleckfieber Verstorbenen. Ein Schläfenbein war ihm, ungenügend fixiert, aus Mitau zugesandt worden, zwei Schläfenbeine einer anderen Person waren ihm ohne jeglichen Vermerk aus der Krankengeschichte aus Bialostok zugeschickt worden, weshalb er aus seinen mikroskopischen Untersuchungen keine bestimmten Schlüsse ziehen konnte. Er erklärt die Störungen im Gehörorgan als Meningitis serosa, die darum auch sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch festgestellt worden war, denn der vorhanden gewesene Hydrocephalus externus et internus wurden von dem Verfasser als Meningitis serosa (haemorrhagica) aufgefaßt, da sie zu Drucksteigerung geführt hatten. Die flecktyphösen Störungen des Gehörs können also nach Ansicht dieses Verfassers bedingt sein durch: das Vorhandensein flecktyphöser Herde und Blutungen im Gehirn, die Drucksteigerung, die bakteriell-toxische Entzündung der Gehirnhäute, endlich die Gesamtwirkung all dieser Faktoren. Das alles kann eine tiefe Schädigung sowohl des Innenohrs, wie auch seiner Nerven hervorrufen. Endlich weist der Verfasser auf den Umstand hin, daß manchmal bei stark ausgesprochenen klinischen Erscheinungen von Taubheit im Schläfenbein selbst nur ganz geringe Veränderungen vorgefunden werden; in solchen Fällen sind die Hauptveränderungen im Cerebrospinalsystem zu suchen. Der Verfasser kommt zu dem Schluß: Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die bei Fleckfieber in den Sinnesorganen vorkommen, spielen ohne Zweifel eine Nebenrolle.

In den Verhandlungen der Gesellschaft Deutscher Hals-, Nasen- und Ohrenärzte, 1. Versammlung in Nürnberg am 14. Mai 1921, ist der Auszug eines Berichts „Über die mikroskopischen Veränderungen im Gehörorgan bei Fleckfieber“ von *G. Alexander* (Wien) wiedergegeben. Dieser Verfasser untersuchte mikroskopisch die Ohren zweier an Fleckfieber Verstorbenen und fand in ihnen keinerlei pathologische Veränderungen, besonders in der Schnecke mit deren Nerven und Ganglien. Nach seiner Ansicht können die klinischen Symptome der Störungen im Gehörorgan entweder durch periphere Veränderungen oder aber durch solche in den zentralen Kernen des Nervus Octavus bedingt sein.

Obwohl wir die technischen Schwierigkeiten der Arbeit nicht unterschätzen, haben wir doch die Untersuchungen begonnen. Wir haben 11 Fälle (22 Ohren) aus dem Semaschko-Krankenhaus untersucht, die alle an Fleckfieber (Epidemie 1920—22) zugrunde gegangen waren und keine Spuren von Sepsis zeigten. — Ich begann meine Untersuchungen an dem Nervus Octavus, und zwar an dem Teil, der zwischen Medulla oblongata und Fundus meati acustici interni liegt. Die einer möglichst frischen Leiche entnommenen Schläfenbeine, mit den Weichteilen herausgesägt, wurden unverzüglich in ein Gefäß mit 10% Formalin

gebracht, worin sie wenigstens eine Woche belassen wurden. Aus einem derart fixierten Schläfenbein wurde der Nervus Octavus exstirpiert. Mit einer Laubsäge (feinst gezahnt) wurde die obere Wand des Meatus acustici interni abgesägt und der Nerv dicht beim Fundus mit einem spitzen Skalpell abgetrennt. Der auf solche Weise abgetrennte retrolabyrinthische Teil wurde, nach Entfernung des Nervus facialis, auf die gewöhnliche Weise mit Spiritus in steigender Konzentration behandelt, in Celloidin eingebettet, geschnitten (Dicke des Präparats 15 mm) und dann mit Hämatoxylin, Eosin, Toluidin und nach *Stölzner* gefärbt. Was die mikroskopische Untersuchung der Kerne des Nervus Octavus anbetrifft, so wurden die entsprechenden dem Tuberculum acusticum entnommenen Teile auf dieselbe Weise histologisch hergestellt.

In mir, als Otologen, regte sich der natürliche Wunsch, eine systematische Untersuchung, sowohl des Nervus Octavus selbst, wie auch von dessen Kernen zu unternehmen. Über eine solche parallele Untersuchung habe ich in der mir zugänglichen Literatur nichts vorgefunden.

Indem ich meine Ergebnisse mitteile, möchte ich nicht die Protokolle aller mikroskopischen Untersuchungen (11 Fälle) wiedergeben, sondern nur auf einen Fall mit charakteristischen und stark ausgesprochenen Veränderungen kurz eingehen.

Wir wählten aus unseren 11 Fällen nur Nr. 307 (Nummer des Falles im Protokollbuch für Sektionen.)

Kurze Krankengeschichte: Alter 19 Jahre, Bauer, eingebracht 19. 1. 1922 in bewußtlosem Zustande, weshalb Zeit der Erkrankung nicht festgestellt. Gesicht gerötet, Puls 120 schwach. Milz etwas vergrößert. Haut: dunkel-kirschfarbenes Exanthem. Tod am nächsten Tage (nicht zur Besinnung gekommen). Klinische Diagnose: Typhus exanthematicus.

Die Sektion nach 17 Stunden ergab: roseolaartiges Exanthem an Armen und Rumpf. Hyperaemia et haemorrhagiae punctatae meningium (Venenhyperämie und kleine Blutungen, rechts mehr ausgesprochen als links). Ödem des Gehirns: Venenhyperämie und kleine Blutungen an der Zungenwurzel und den Luftwegen. Hyperämie der Lunge. Parenchymatöse Entartung des Herzmuskels. Hyperämie der Milz. Venöse Hyperämie der Leber und der Nieren.

Die dieser Leiche entnommenen Schläfenbeine zeigten mikroskopisch einen starken Unterschied in der Färbung der rechten und linken Seite: rechts war der Knochen von normaler weißer Färbung, links aber dunkelblau, und dabei traten die feinsten Venen mit ihren Verzweigungen deutlich sternförmig hervor, ähnlich den Venae stellatae. Das Trommelfell war links aschgrau, rechts bläulich gefärbt.

Was das mikroskopische Bild des Nervus octavus in diesem Falle betrifft, so lagen folgende histopathologische Veränderungen vor: Alle Gefäße des Nerven sind stark erweitert. In den injizierten Capillaren war das Endothel stellenweise aufgequollen, proliferiert; im Lumen der Gefäße zeigten sich Zellen mit dunklem chromatinreichem Kern und schmalem Protoplasmaring. In einigen ganz dünnen Capillaren waren Thromben zu bemerken. Die Zellen des Adventitiums waren auch aus der Ruhe gekommen und reagierten mit Aufquellung und Proliferation. Um die Wandungen der Gefäße herum befanden sich kleinzellige Infiltrationen, die aus lymphocytenähnlichen Elementen, Plasmazellen und Zellen des Polyblastentyps bestanden. Die perivaskulären Räume waren erweitert. Hin und wieder sieht man um die Capillaren herum Zellen mit dunklem Kern in netzförmigem

Protoplasma. Um solche erweiterte Capillaren sind, da Proliferationen vorhanden sind (entweder von seiten der Intima oder von seiten der Adventitia oder aber auch von seiten beider) helle *Schwannsche* Zellen zu bemerken, die entweder größer oder zahlreicher sind und sich den Nervenfasern entlang ziehen. Stellenweise sieht man in den Capillaren außer der Hyperämie noch bald Stauungserscheinungen, bald Blutungen, bald Rupturen der Gefäße mit Blutungen. An der Stelle solcher Blutungen sieht man in den Nervenfasern noch Zerfall des Sarkolemmis und Hypertrophie der *Schwannschen* Zellen. An einer Stelle zeigte sich eine bedeutende Blutung, die, den Nervenfasern folgend, zu einer vollkommenen Verwischung der Struktur des Nerven geführt hatte. Hier war eine große Anzahl von Zellen mit protoplasmatischem Ring erschienen und die *Schwannschen* Zellen hatten ihre Struktur eingebüßt. An einem Querschnitt des Nerven sah man an vier Stellen Blutungen, die voneinander abgesondert lagen.

Die kleinsten Blutgefäße des Nervus octavus reagieren also, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, auf das im Blut zirkulierende flecktyphöse Virus vor allem mit einer paralytischen Erweiterung, mit Thrombosen, Stauungen, die bald von größeren, bald von kleineren Blutungen begleitet sind, mit Bildungen von Muffen, rundzelligen Infiltraten, die hauptsächlich aus Lymphocyten, Polyblasten und Plasmazellen bestehen. Mit anderen Worten, beim Fleckfieber werden die kleinen Blutgefäße der peripheren Nerven ebenso affiziert, wie auch die kleinen Gefäße vieler anderer Organe, Gewebe. Auf unseren mikroskopischen Präparaten konnte man die Entstehung der Knötchen zwischen den Nervenfasern beobachten; stellenweise schälte sich das aufgequollene und proliferative Endothelium von der Gefäßwand los und füllte das Lumen aus. Vor allem bemerkt man Zellen mit dunklem, intensiv gefärbtem Kern, reich an Chromatin, mit schmalen Protoplaststreifen — die proliferierten endothelialen Zellen; zwischen ihnen liegen Zellen im Zustande des Zerfalles. An der Bildung des Knötchens ist auch die Proliferation der Perithelialzellen beteiligt. Außer den erwähnten Zellen finden sich in dem Knötchen noch alle möglichen anderen Zellelemente. So liegen im Zentrum des Knötchens einige Erythrocyten; unter sonstigen, das Knötchen bildenden Zellen sind zu erwähnen lymphocytenähnliche Zellen, Zellen des Polyblastentyps und Plasmazellen. Was die *Schwannschen* Zellen anbelangt, so liegen diese mit ihren hellen Kernen und dem zarten Chromatinnetz ohne Protoplastamaring unregelmäßig verstreut, doch zeigen sie Neigung, sich an der Peripherie des Knötchens zu sammeln.

Die Knötchen zeigen eine längliche Form, wenn sie sich der Nervenfaser entlang ziehen; doch finden sich auch Knötchen, die sich quer über die Nervenfasern hinziehen, je nachdem die Verzweigungen der Gefäße verlaufen. Manchmal findet man im Gesichtsfelde 2 bis 3 bis 4 Knoten. Stellenweise besonders dort, wo sich die Capillaren verzweigen, findet man oft Proliferationen, sowohl der Endothels wie auch der Adventitiazellen, die dann lose Zellenkonglomerate bilden. In diesen kann man auch lymphocytenähnliche Elemente, Plasmazellen des Polyblastentyps unterscheiden. Die sog. atypischen Knötchen erinnern an die von *Spielmeyer* beschriebenen Knötchen des Zentralnervensystems. *S. I. Morgenstern* hat sie im peripheren Nervensystem beobachtet. Sie kommen an den Verzweigungsstellen der Capillaren vor. Außer obigen Veränderungen finden sich zwischen den Nerven im Bindegewebe des Endo- und Perineuriums noch zahlreiche (bis 5) große Zellen mit großen chromatinreichen Kernen mit breitem Protoplastamaring (netzartige Struktur) und Vakuolen von verschiedener Größe. Sie treffen sich bald vereinzelt, bald in Gruppen. Das sind Zellen des Makrophagentypus und kommen bei Fleckfieber häufiger und zahlreicher vor als bei anderen Infektionskrankheiten.

Die oben erwähnten pathologischen Veränderungen, die im Bindegewebe zwischen den Nervenbündeln und Nervenfasern vorkommen,

nämlich: destruktive Thrombovasculitis, Infiltrationen, Knötchen, die sowohl ihrem Zellbestande wie auch der Lokalisation nach für das Fleckfieber charakteristisch sind, sprechen für eine flecktyphöse, interstitielle Neuritis (in den von uns untersuchten Nerven).

Gehen wir nun über zur Betrachtung der pathologischen Vorgänge, die sich beim Fleckfieber in den Nervenfasern abspielen. Betrachtet man mit dem Immersionssystem ein Präparat des Nervus Octavus an der Stelle der Entwicklung eines Knötchens (Färbung nach *Stölzner*), so fällt einem sofort ins Auge, daß die Fasern auseinander geschoben sind. Die das Knötchen bildenden Zellelemente schieben sich zwischen die Nervenfasern hinein, drängen sie auseinander. Die Nervenfasern selbst zeigen verschiedene pathologische Veränderungen: Manche sind zerfressen, das Myelinhäutchen ungleichmäßig, das Neurokeratinnetz hat seine zarte, gleichmäßige Netzstruktur verloren, denn manche seiner Fibrillen sind stellenweise verdickt und seine Schlingen erweitert.

Solche Veränderungen des Neurokeratinnetzes sind von *B. G. Mogilnicki* beschrieben worden. Er beobachtete sie bei verschiedenen Infektionen in den Nervenfasern des vegetativen Nervensystems, z. B. bei Diphtherie, Scharlach, Septikämie, septischen Formen des Typhus recurrens (*Journal f. Psychol. u. Neurol. und Arch. f. klin. Med.* 1923).

Die Achsenzylinder der Nerven waren von Hämatoxylin gefärbt; manche Nervenfasern hatten ihre Myelinhülle verloren und waren nur schwach gefärbt. An der Längsseite der Nervenfasern sieht man helle Elemente mit zartem Chromatinnetz, mit ovaler oder länglicher Form, eins an das andere angereiht. Das sind die *Schwannschen* Zellen, hypertrophiert und vermehrt infolge der Proliferation. Einzelne, hellere, hypertrophierte Kerne ohne Protoplasmaring liegen außerhalb der Nervenfasern, sich teilweise dem Knötchen beimengend, dabei aber doch Tendenz zur Längenverbreitung zeigend. Zwischen den einzelnen Nervenfasern finden sich Elemente mit dunklerem, sich intensiv färbendem Kern von kleinerer Größe, mehr rundlicher Form, mit scharf ausgesprochenem Protoplasmaring, mit Netzstruktur und kleinen Vakuolen. *Dürk* weist in seiner Arbeit: „Über die Schädigung der peripheren Nerven bei Beriberi“ auf den Unterschied in der morphologischen Struktur der *Schwannschen* Zellen und diesen Zellelementen hin, denen er eine phagocytaire Rolle zuschreibt.

Neben den Veränderungen, die eine descendierende *Wallerische* Entartung charakterisieren, können an den von uns untersuchten peripheren Nerven (Nervus Octavus) noch andere pathologische Veränderungen festgestellt werden, die die sogenannte Neuritis periaxialis (Nervite periaxiale *Gombault-Stransky*) charakterisieren, die segmentare Neuritis, wo der degenerative Prozeß (der kontinuierliche Markzerfall, *Stransky*) 1—2 Segmente der einen oder anderen Faser befällt.

Außer den erwähnten Veränderungen muß noch auf die tiefgreifenden

Veränderungen in den Achsenzylindern hingewiesen werden. Diese kommen in den Nervenfasern vor, die dem Knötchen anliegen und von diesem mechanisch auseinander gedrängt werden. An diesen Präparaten sieht man (Behandlung nach *Stölzner*) außer Ödem, *Wallerischen* Entartung und periaxialer Neuritis noch Färbbarkeit der Achsenzylinder mit Hämatoxylin, stellenweise Aufquellung, Ungleichmäßigkeit der Struktur und Zerfall in einzelne Segmente, die an ihren Enden kolbenförmige Verdickungen aufweisen.

Beim Fleckfieber findet man also in den Achsenzylindern der Fasern des Nervus Octavus tiefgreifende pathologische Veränderungen.

Außer der Affektion der Fasern des Nervus Octavus zeigen sich stark ausgeprägte Krankheitsvorgänge in den Ganglienzellen des Ganglion vestibulare (*Scarpae*).

Auf dem Präparat sieht man im Ganglion vestibulare ein Knötchen, in dessen Umgebung die Ganglienzellen eine ganze Reihe von degenerativen Veränderungen aufweisen. Die dem Knötchen unmittelbar anliegenden haben eine unregelmäßige Form, sie sind polygonal, sternförmig, gestreckt, an einem Pol zugespitzt. Die Zellen enthalten körnige Massen. Die Granula sind von verschiedener Größe und liegen an der Peripherie der Zellen. Im Zentrum einiger Zellen liegen die Granula mehr, in anderen weniger regelmäßig (Tigroid). An einigen Stellen ist eine Zerstäubung der tigroiden Masse zu bemerken (zentrale und periphere Tigrolyse). In den Ganglienzellen sind die pericellularen Räume erweitert, Folge der Stauung und der in ihnen bisweilen vorkommenden körnigen Massen. Sowohl die Kerne, wie auch die Nucleoli dieser Zellen sind dezentriert und pyknotisch. Stellenweise sind Kern und Protoplasma diffus gefärbt, stellenweise bemerkt man teilweise Tigrolyse. Die Nervenfasern (*Stölzner*), die sich zwischen den Ganglienzellen befinden und dem Knötchen anliegen, weisen auch hier verschiedene Grade von Degeneration auf. An Stelle des Knötchens trifft man manchmal die von *I. W. Dawydowski* erwähnte „Dekapsulation der Ganglienzellen“, wo die Elemente, die Membrana propria der Ganglienzellen auskleiden, in den Formierungsprozeß des Knötchens mit hineingezogen werden.

Alle oben erwähnten pathologischen Veränderungen im Nervus Octavus und im Ganglion vestibulare wurden von uns nicht nur in dem erwähnten Falle Nr. 307, sondern auch in allen andern 10 Fällen vorgefunden, die wir aber der Kürze halber nicht berühren. Selbstverständlich ist, daß all die pathologischen Veränderungen, die sich auf unsern Präparaten vorfanden, in ein und derselben Form, in denselben biologischen Prozessen, doch in verschiedenem Grade und in einer gewissen Abhängigkeit von den sie begleitenden Umständen auftraten.

Es ist ja bekannt, daß der Grad und die Art der Veränderungen gewöhnlich abhängig sind: vom Tage, an dem der Kranke der Krankheit

erlegen, von der Virulenz der Keime und der Eigenart der gegebenen Epidemie. Auch die Konstitution des Organismus, seine Reaktionsfähigkeit im großen und ganzen, die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Organe und Gewebe im besonderen und endlich das gesamte Arsenal der Abwehrvorrichtungen im Körper.

Jeder einzelne Fleckfieberfall unterscheidet sich in seinem Verlaufe und seinen Details von anderen Fällen derselben Krankheit.

Ich will nicht behaupten, daß das rechte Ohr beim Fleckfieber stets häufiger und stärker affiziert wird als das linke; an meinem, natürlich verhältnismäßig geringen Material war dies aber der Fall, was an den Präparaten sowohl makro-, wie mikroskopisch und auch klinisch festgestellt werden konnte. So fand Prof. *L. I. Swerszewski* unter 41 Fällen eitriger Ohrenentzündung 36 von ihm operierte Fälle mit Komplikationen im Ohr infolge Fleckfiebers, worunter 19 (52,8%) auf das rechte, 17 (47,2%) auf das linke Ohr entfielen; die übrigen fünf Fälle zeigten bilaterale Affektion (hauptsächlich bei Otitis interna nach Fleckfieber beobachtet, (s. *Medizinski Journal* Nr. 8—9, 1922). *A. M. Archipoff* fand unter 35 Fällen eitriger Otitis nach Fleckfieber 15 Fälle mit rechtsseitiger (43,1%), 10 mit linksseitiger (28,6%) und 10 (28,6%) mit bilateraler Affektion. Nach Typhus recurrens fand derselbe Verfasser unter 20 Fällen von eitriger Otitis 11 Fälle (55%) mit rechtsseitiger, 7 (35%) mit linksseitiger, 2 (10%) mit bilateraler Affektion (*Arbeiten der Klinik für Ohren-, Hals- und Nasenkrankheiten der Moskauer Höheren Mediz. Schule*. Bd. 1, Lieferung 1). In den Protokollbüchern des II. Stadtkrankenhauses fand ich unter 409 Fleckfieberfällen 3 mit eitriger Otitis, unter ihnen 2 mit rechtsseitiger Affektion, bei dem andern war die Seite der Affektion nicht angegeben.

Man konnte wohl annehmen, daß die stärkere Schädigung des rechten Ohres von der intensiveren Affektion des rechten oberen sympathischen Halsknotens abhängt, der die Blutzirkulation der rechten Kopfhälfte autonom regelt; denn schon *S. I. Morgenstern* hat auf die häufigere Schädigung dieses Knotens nach Fleckfieber hingewiesen (*Journ. f. Neurol., Psychol. u. Psychiatrie* Nr. 2. 1923).

Was die verhältnismäßig häufige Schädigung des Ramus cochlearis einerseits und des Ramus vestibularis andererseits anbetrifft, so konnten wir nicht feststellen, daß der erstere bei Fleckfieber mehr leidet als der andere, wie das bei anderen Infektionen und Intoxikationen der Fall ist.

Kurz zusammenfassend, kommen wir betreffs der Affektion des Nervus Octavi nach Fleckfieber zu folgenden Folgerungen:

1. Bei Fleckfieber wird der Nervus Octavus fast immer, bald stärker, bald schwächer in Mitleidenschaft gezogen. Die Prognose hängt von dem Grade der Affektion ab (zeitweilige oder ständige Taubheit). Diese Schwäche des Nervus Octavus dem Fleckfieber gegenüber hängt meiner Ansicht nach von der stärkeren Vascularisation dieses Nerven ab, denn

von der Arteria basilaris zweigt sich speziell die Arteria auditiva ab, die in den Meatus acusticus internus eintritt. Diese Arterie versorgt mit ihrem dichten Netz aus kleinsten Verzweigungen reichlich sowohl die Fasern mit deren Ganglienzellen, wie auch die Endapparate des Nervus Octavi.

2. Die leichtere Schädigung des Ramus cochlearis dem Ramus vestibularis gegenüber konnte bei Fleckfieber nicht bestätigt werden.

3. Histologisch werden im Nervus Octavus dieselben pathologischen Vorgänge beobachtet, die von vielen Autoren in anderen Geweben und Organen beschrieben worden sind. Vor allem reagiert das Gefäßsystem auf das eingedrungene Fleckfiebertvirus mit einer destruktiven Thrombovasculitis, mit starker Erweiterung der Gefäße, mit Stauungen, Blutungen und Thromben. Die weitere Reaktion des die Gefäße umgebenden Gewebes besteht darin, daß um diese herum Infiltrationen entstehen, deren Zellelemente hauptsächlich aus lymphocytenähnlichen Zellen, Plasmazellen, Zellen des Polyblastentypus bestehen; manchmal gesellen sich auch Makrophagen hinzu. Eine charakteristische Erscheinung sind beim Fleckfieber die Knötchen, die in großer Anzahl im Nervus Octavus vorkommen, und sowohl dem Laufe der Fasern folgen, als sich auch quer über sie hinweg ausbreiten.

4. Die den Nervus Octavus bildenden Nervenfasern werden beim Fleckfieber von den Veränderungen befallen, die sonst unter dem Namen Nevrite periaxile (*Gombault-Stransky*) oder als descendierende *Waller-*sche Degeneration bekannt sind.

5. Da bei Fleckfieber im Nerv die charakteristischen flecktyphösen Knötchen in großer Anzahl vorkommen, so werden auch die pathologischen Veränderungen im Nervus Octavus teilweise durch die Bildung dieser Knötchen, teilweise durch andere sie begleitende Vorgänge hervorgerufen, weshalb man auch die Veränderungen sowohl als interstitielle, wie auch als parenchymatöse Fleckfieberneuritis, d. h. als Neuritis exanthematica betrachten kann (gemischte Neuritis).

6. Wenn sich die Knötchen der Länge der Faser nach ausbreiten, so können sie die anliegenden Fasern sowohl mechanisch, wie auch toxisch zerstören. Ein Knötchen, das sich quer über die ganze Masse des Nervenstamms ausbreitet, kann an einer gewissen Strecke bald stärker, bald schwächer, dessen sämtliche Fasern zerstören und somit zu einer völligen Unterbrechung der Leitung des Nervs führen. — Wenn man sich nun außerdem noch vorstellt, daß in der Masse des Nervs und auf dessen Oberfläche nicht eins, sondern viele Knötchen vorkommen, und daß sich noch Blutungen hinzugesellen können, so ist leicht verständlich, daß die Leitung des ganzen Nervus Octavus vollkommen unterbrochen werden kann.

Was die Schädigung der Medulla oblongata im allgemeinen und des Gebiets des Nervus Octavus im besonderen anbetrifft, so weist *I. B.*

Dawydowski in seiner Monographie über das Fleckfieber darauf hin, daß das Schwergewicht der Veränderungen im Längsmark in den Knötchen besteht, die sich dem Laufe der großen Arterien nach bilden und hier, kleine Gruppen bildend, doch seltener vorkommen. Er fand auch, daß die Störungen in der Blutzirkulation und die Knötchenbildung oberhalb der *Striae acusticae* immer weniger ausgesprochen als in den Teilen unterhalb derselben, und daß das Niveau der Kerne der letzten 6 Kopfnervenpaare die schwächste Angriffsstelle des Längsmarks bildet. Die dritte Krankheitswoche ist die Blütezeit der Knötchenbildung im Längsmark.

An unseren 11 Fällen gelang es festzustellen, daß die Intensität der Schädigung des Längsmarks mit der Schädigung des Nervus Octavus parallel verläuft, d. h. bei stärkerer Affektion des Nervus Octavus finden sich größere Veränderungen im Längsmark. Auf solch einen Parallelismus in der Schädigung des Zentralnervensystems und der peripheren Nerven hat *S. I. Morgenstern* in den von ihm untersuchten 10 Fällen hingewiesen.

Bei der Untersuchung des Gebiets des Längsmarks, wo die Kerne des Nervus Octavus liegen, fanden wir in einem von unsern 11 Fällen (Nr. 307) folgende pathologischen Veränderungen: neben den gewöhnlichen Gefäßveränderungen fanden wir im Nucleus vestibularis einzelne Zellen mit pyknischen Kernen, in einer Zelle Vakuolisierung des Protoplasmas. Ferner sieht man Knötchen, von denen eins lateral vom Kern, das andere inmitten der Kernzellen liegt; trotzdem ist in diesen Zellen, die in den Prozeß der Knötchenbildung nicht miteinbegriffen sind, keine sichtbare Veränderung zu erkennen. Ein anderes Präparat zeigt im Nucleus vestibularis 3—4 Knötchen, die mit ihrem pathologischen Prozeß auf die Nervenzellen übergegriffen haben: man sieht nekrobiotische Erscheinungen, in einigen Zellen sind die Kerne aufgequollen, die Konturen der letzteren blaß und verwischt; der Zellkörper ist von unregelmäßiger Form mit granuliertem Protoplasma. In anderen Zellen ist das Protoplasma homogen, mit großen Vakuolen; es fanden sich auch Zellen, in denen Tigrolyse und Zerstäubung des Chromatins zu bemerken war. In den Zellen des Nucleus cochlearis, wo ein Knötchen saß, sah man Tigrolyse und Pyknose der Kerne. In einem anderen Präparat des Nucleus cochlearis sah man ein Knötchen, eine von ihm beschädigte Zelle zeigte degenerative Vorgänge mit Nekrobiose: granulösen Zerfall des Plasmas und Pyknose des Kerns. In den Nachbarzellen fanden sich keine bemerkbaren Veränderungen. Außer obigen fanden wir keinerlei Veränderungen in den Kernen des Nervus Octavi.

Was die Untersuchung des Längsmarks in unseren anderen Fällen anbetrifft, so konnten wir in den Kernen des Nervus Octavus eben-solche Veränderungen beobachten, bald mit stärkerer, bald mit geringerer Schädigung.

Wie man aus obigem ersehen kann, ist also die Schädigung der Kerne des Nervus Octavus beim Fleckfieber nicht so schwer, wie man erwarten sollte. Sogar bei Bildung von Knötchen inmitten der Zellen des einen oder anderen Kerns des Nervus Octavi ist mikroskopisch kein größerer Untergang dieser spezifischen Elemente zu verzeichnen. Sogar in einem Kern, der von mehreren Knötchen befallen ist, werden nur ganz wenige, einzelne Zellelemente zerstört.

Mir scheint, daß die in so geringer Anzahl zugrunde gegangenen Zellen in den Kernen des Nervus Octavus wohl kaum merkliche Dauereffekte in den Kernen hervorrufen können. Ich habe hier nur die entstandenen flecktyphösen spezifischen Knötchen im Auge, die während der Rekonvaleszenz wieder spurlos verschwinden können, wie *I. W. Dawydowski* und viele andere annehmen. Wenn dem aber auch nicht so wäre, so könnte die Funktion der untergegangenen Zellen unserer Kerne durch die Kernzellen der anderen Seite aufrechterhalten werden, da doch eine bilaterale Zerstörung der gleichnamigen Zellelemente nicht gut denkbar ist.

Der Akademiker *I. P. Pawloff* weist auf Grund seiner Versuche an Hunden (mit Exstirpation von großen Gebieten der großen Gehirn-Hemisphären) darauf hin, daß bei Zerstörung von einzelnen Zellen die Funktion derselben von den benachbarten Zellen, falls sie zu demselben Typus gehören, übernommen werden (*Akad. I. P. Pawloff*: „20jährige Erfahrung objektiven Studiums der höheren Nerventätigkeit bei Tieren“ 1923). Sogar Störungen des Gefäßsystems dieser Kerne schwinden, ohne irgend sichtliche Spuren in den Zellen zu hinterlassen.

Anders gestaltet sich das Bild, wenn stärkere Blutungen in den Kernen des Nervus Octavus auftreten. Diese können nicht allein zu einer vollkommenen Vernichtung des Kerns führen, sondern auch recht ungünstigen Einfluß auf die anliegenden Gebiete ausüben, was dann zu klinischen Erscheinungen von seiten dieser Teile des Längensmarks führen muß. Entweder stirbt der Kranke infolge solcher größerer Blutungen ins Längensmark, oder aber treten, falls er am Leben bleibt, neben Gehörstörungen noch andere bulbäre Erscheinungen auf.

Bei der topischen Diagnostik von Affektionen des Hörorgans mit vollkommener Taubheit, wo keine anderweitigen Störungen vorliegen, darf bei Fleckfieber am allerwenigsten an einen krankhaften Vorgang in den Kernen des Nervus Octavus gedacht werden. Dabei muß aber in Betracht gezogen werden, daß die Kerne des Nervus Octavus beim Fleckfieber ebenso in Mitleidenschaft gezogen werden können, wie die ganze Masse des Großhirns, und wenn hier starke Cerebralerscheinungen vorliegen, so können natürlich auch die Kerne des Nervus Octavus stark affiziert sein.

Ohne Zweifel sind zur Zeit ausgesprochenster Cerebralerscheinungen (Ende der 2. und Anfang der 3. Woche des Fleckfiebers) auch die Kerne

des Nervus Octavus stark angegriffen. In solchen Fällen wäre aber der Otiater auch sicher nicht imstande, den Kranken zu untersuchen und die Affektion zu differenzieren, denn daran würden ihm die Cerebralerscheinungen oder der komatöse Zustand des Kranken hinderlich sein. — Auch die Voraussetzung *Seligmanns*, daß Drucksteigerung im Gehirn (Hydrocephalus internus et externus) der einzige Grund der Gehörschädigung sei, ist fraglich, denn in diesem Augenblick kann nicht die allgemeine psychische Depression ausgeschlossen werden, die störend auf die Reaktion des Kranken wirkt. Auch kennen wir eine ganze Reihe von Erkrankungen, wo Hydrocephalus externus und internus beobachtet wird, eine Abschwächung aber des Gehörs, wie sie klinisch bei Fleckfieber beobachtet wird, nicht vorliegt. Ebenso zweifelhaft ist *Seligmanns* Identifizierung des Hydrocephalus externus et internus mit der Meningitis serosa; er macht keinerlei Hinweise auf den Zustand der Gefäße und des Nervus Octavus, vor allem aber aller Nerven, die auf die Meningitis serosa reagieren, sowie aller sonstigen Kopfnerven.

Wenn also der Kranke nach dem Fleckfieber zu uns mit Störungen des Gehörs kommt, so darf, wie schon gesagt, bei der topischen Diagnostik am allerwenigsten an eine zentrale Läsion gedacht werden, denn in den Kernen des Nervus Octavus bemerkt man nur geringfügige Veränderungen; nur bei größeren Veränderungen, z. B. bei stärkeren Blutungen könnten wohl bulbäre Erscheinungen auftreten, bzw. der Tod eintreten. In Fällen mit vollständiger Taubheit nach Fleckfieber könnte man wohl am ehesten an eine vollkommene Unterbrechung in der Leitung des Nervus Octavi infolge von Blutungen oder Knötchenbildung im Nerv denken, die eine bedeutende Strecke des Nerven vollkommen ruinieren können. Diese beiden Ursachen (Knötchenbildung und Blutung) können auch zu einer Zerstörung von einer größeren Anzahl von Ganglienzellen der Nervenknoten, die im Nervus Octavus endigen, führen.

In dieser Arbeit haben wir nicht die Frage der flecktyphösen Affektion des Mittelohrs mit dessen wichtigen Organen berührt. Ebenso haben wir nichts erwähnt über die Veränderungen in den Endigungsapparaten des Nervus Octavus, d. h. den histologischen Details im Cortischen Organ mit dessen Ganglien und in den Bogengängen, Utriculus und Sacculus samt deren Endigungsapparaten. Gegenwärtig sind wir mit dem Studium dieser Fragen beschäftigt und hoffen, hierüber bald Näheres berichten zu können. Einstweilen möchte ich nur kurz darauf hinweisen, daß auch im Cortischen Organ flecktyphöse Gefäßveränderungen vorkommen, größere Blutungen haben wir aber bei flüchtiger Durchsicht einiger mikroskopischer Präparate nicht beobachtet. Wir sind deshalb der Ansicht, daß bei stationärer Taubheit nach Fleckfieber wohl kaum im Cortischen Organ allein Veränderungen vorkommen, die zu solcher Taubheit führen. Ich kann mir überhaupt solche Fleckfieberprozesse nicht vorstellen, die, nun in Form von Knötchen, zu einer

vollständigen Vernichtung des Cortischen Organs in dessen ganzen Verlauf führen konnten.

Bei Lösung der Frage, wo im Gehörorgan die schwere flecktyphöse Läsion zu suchen ist, die zu einer absoluten, stationären Taubheit und einer vollkommenen Unerregbarkeit des Vestibularapparats geführt hat, muß vor allem an eine Affektion des Stammes des Nervus Octavus gedacht werden, eine Affektion, die den ganzen Durchmesser ergriffen hat, mit andern Worten, an eine Neuritis exanthematica gravis Nervus Octavi.

Ich muß noch die wichtige und klinisch interessante Frage der Prognose bei verschiedenen Schädigungen des Gehörorgans nach Fleckfieber berühren. Nur einige Worte über die Regeneration der geschädigten Teile des Nervenapparats, die so schwere Erscheinungen von seiten des Gehörorgans auslösen. Allen ist gut bekannt, daß die geschilderten pathologischen Vorgänge zum Ruin der affizierten Nervenzellen führen, und daß die zugrunde gegangenen Zellen nicht regeneriert werden. Was die affizierten Nervenfasern anbetrifft, so können diese regeneriert werden, wenn nicht gleichzeitig mit ihnen die ihnen zugehörigen Zellelemente zerstört werden. Die Nervenfasern können im allgemeinen nicht dort regeneriert werden, wo entweder die ätiologischen Momente, die die Neuritis hervorriefen, der Regeneration des zerfallenen Achsenzylinders hinderlich sind, oder aber dort, wo der ganze Neuron, d. h. die Nervenfaser mit der dazugehörigen Nervenzelle, affiziert werden.

Die Regeneration ist dagegen möglich, wenn die Ursachen, die den Ruin herbeigeführt, zu einer bestimmten Zeit ihre verderbliche Wirkung auf die Nervenfaser verlieren. — Bei Regeneration der peripheren Nerven spielen bekanntlich zwei Momente die Hauptrolle: die *Schwannschen* Elemente einer- und die Achsenzylinder andererseits. Wenn also der Krankheitsprozeß ein bestimmtes Gebiet des Nerven zerstört, so geht die Regeneration zwischen den gesunden Enden vor sich: 1. durch aktives Wachsen der syntitiellen Protoplasmazellen der *Schwannschen* Elemente von beiden Enden der gesunden Nervenanteile aus, und 2. durch weiteres Wachsen der Achsenzylinder, dem die *Schwannschen* Elemente als Richtung bei der Durchwachsung des zerstörten Abschnittes dienen.

Ist nun eine solche Regeneration immer möglich, und wieviel Zeit ist dazu nötig? Wie sich herausstellt, hängt alles von den äußeren örtlichen Verhältnissen ab. Eine große Rolle spielen hierbei: 1. die Entfernung zwischen den beiden Defekten, 2. die Anzahl der zerstörten Nervenfasern und 3. die Eigenschaft und besonders die Konsistenz des den Defekt ausfüllenden Bindegewebes.
