

(Aus dem Anatomischen Laboratorium [Vorstand: *Ihsan Schükrü-Aksel*] der Nerven- und Psychiatrischen Klinik Bakirköy-Istanbul [Direktor: Prof. Dr. *Mazhar Osman Uzman*].)

## Weitere Untersuchungen zur Histopathologie des Gehirns bei der Lyssa<sup>1</sup>.

Von

**Ihsan Schükrü-Aksel.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. November 1935.)

Vor kurzem habe ich in dieser Zeitschrift<sup>2</sup> über 4 menschliche und 2 tierische Lyssafälle berichtet, bei denen die entzündlichen Veränderungen in der Gegend des Hirnstammes bzw. in der Substantia nigra gefunden wurden. Unter den Infiltratzellen befanden sich wieder polymorphkernige Leukocyten, auf die wir mit *Spatz* zuerst hingewiesen haben<sup>3</sup>. Die Stärke des Infiltrates war bei jungen Leuten größer als bei alten.

Die degenerativen Veränderungen zeigten in diesen Fällen keine Besonderheiten, d. h. man findet die Nervenzellendegenerationen besonders an den Stellen, wo auch die entzündlichen Veränderungen stark aufgetreten waren. Als degenerative Erscheinungen waren akute Zellschwellungen, Zellvakuolisierung, Zellverfall nachweisbar.

Ich habe neulich weitere 5 Fälle untersucht, von denen 2 durch die Vermittlung des Herrn Prof. *Spatz* von Prof. Dr. *Pentschew* aus Sofia liebenswürdigerweise überlassen worden sind (Alkoholmaterial, *Nisslsche* Färbung). Über die klinischen Einzelheiten der letztgenannten Fälle besitze ich leider keine Angaben.

Der 1. Fall (Protokoll 3596) zeigte eine ausgedehnte Stase im Gehirn. Die Hirnrinde wies keine Besonderheiten auf, im Ammonshorn finden sich beiderseits Gefäßinfiltrate; einige Gefäße sind mit Leukocyten gefüllt. In der Hypothalamusgegend sehen wir einen kleinen hämorrhagischen Herd. Keine entzündlichen Infiltrate. Die Ganglienzellen zeigen Neigung zur Chromatolyse und Vakuolisierung. Trabanzellen stellenweise vermehrt. In den Basalganglien finden sich keinerlei Veränderungen.

Die tiefere Hirnstammgegend ist auch wenig verändert. In der Substantia nigra sind nur einige melaninhaltige Ganglienzellen zerfallen und Gliazellen vermehrt, manche Gliazellen enthalten zerfallene Melaninsubstanzen. Einige Gefäße sind spärlich infiltriert. In der Brücke und Medulla oblongata sieht man vereinzelte Gefäßinfiltrate und geringe diffuse Gliavermehrung. Negri = negativ.

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag gehalten auf dem II. internationalen Neurologenkongreß zu London, 1935. — <sup>2</sup> *Ihsan Schükrü-Aksel*: Arch. f. Psychiatr. **102**, 6 (1934).

<sup>3</sup> *Marinesco* u. *Draganesco* haben vor kurzem [Ann. Inst. Pasteur **54**, 299 (1935)] einen Lyssafall untersucht und unseren Befund bestätigt: Ein 42jähriger Mann wurde an der linken Hand von einem Hund gebissen und antirabisch behandelt. Nach 21 Tagen vom Bißdatum an zeigten sich die ersten Erscheinungen einer *Landryschen* Paralyse und nach 2 Tagen trat Exitus letalis ein. Die Untersuchung ergab, daß die entzündlichen Veränderungen sich in der Substantia nigra, der Medulla oblongata und in der Infundibulargegend befinden.

In dem 2. Falle (Protokoll 3597) zeigt die Hirnrinde, abgesehen von einer leichten Stase, keine Besonderheit. In der Hirnstammgegend aber sehen wir das gewohnte Bild: starke Infiltrate (darunter Leukocyten) Babessche Knötchen, Ganglienzellen zerfallen. In der Umgebung des Aquaeductus Sylvii typisches Infiltrat. In der Brücke, in der Medulla oblongata Gefäßinfiltrat mit Gliavermehrung. Kleinhirn o. B. Die kurze Beschreibung unserer weiteren 3 Fälle ergibt:

*Fall 1.* M. H. 25 Jahre alt. Aus Edirne. Ledig. Hirt. Wurde auf beiden Armen von einem tollwütigen Hunde an 34 Stellen gebissen; trotz der eifrigen Behandlung (er kam aber zu spät in die Behandlung) traten die typischen Lyssaerscheinungen

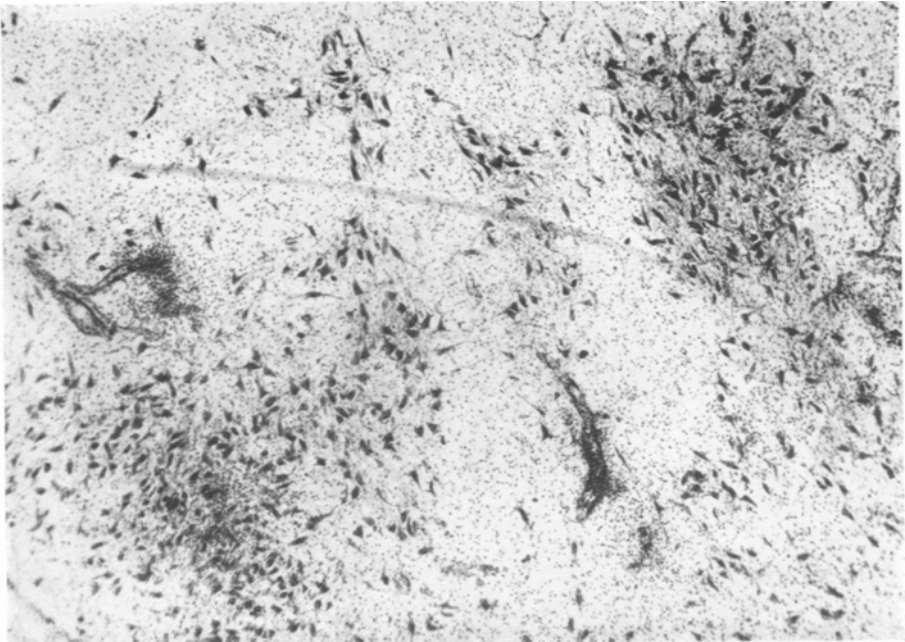


Abb. 1. Das typische Lyssabild in der Substantia nigra. Babessche Knötchen, lymphocytäre und leukocytäre Infiltrationen. Nisslsche Färbung. Fall 1. Obj. 3, Ocl. 3.

2 Monate später auf. Das klinische Bild ist vor allem durch einen starken Erregungszustand gekennzeichnet und dauert 1 Woche.

Bei der Obduktion fällt eine Hyperämie der Hirnhaut auf. Mikroskopisch: An der Hirnrinde und am Kleinhirn befindet sich keine wesentliche Veränderung. Die entzündlichen Erscheinungen sind am stärksten in der Substantia nigra, in der Hypothalamusgegend und in der Umgebung des Aquaeductus Sylvii. Die starke entzündliche Reaktion in der Subthalamusgegend war in diesem Falle besonders auffallend, doch die gliöse Reaktion ist wieder am deutlichsten in der Substantia nigra (Abb. 1): Zwischen lymphocytär-leukocytären Gefäßinfiltrationen befinden sich zahlreiche gliotische Knötchen, die manchmal auch von den polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt sind (Abb. 2). In diesen Gegenden sind auch degenerative Ganglienzellveränderungen, Zellausfall zu finden. In den Basalganglien keine wesentlichen Veränderungen. Im Ammonshorn, in der Brücke und in der Medulla oblongata finden sich nur spärliche Gefäßinfiltrationen. Negri = negativ.

*Fall 2.* M. M., 12 Jahre alt, Hirt. Wurde 60 Tage vor Ausbruch der Lyssaerscheinungen an beiden Beinen von einem tollwütigen Hund an 16 Stellen gebissen. Er kam zu spät in die Behandlung und starb nach 3tägigem klinischem Krankheitsbild. Vom Bißdatum bis zum Exitus dauerte es 60 Tage.

Bei der Obduktion sehen wir starke Hyperämie des Gehirns. In den Ausstrichpräparaten *Negrische* Körperchen positiv. Auch Kaninchenimpfungen haben positive Resultate ergeben. Mikroskopisch: In der Hirnrinde, Basalganglien und Kleinhirn, abgesehen von einer leichten Stase, keine krankhaften Erscheinungen. Die Hypothalamusgegend ist frei von entzündlichen Infiltrationen. Auch die Substantia nigra ist in diesem Falle relativ wenig verändert: Die Gefäßinfiltrate, die *Babesschen* Knötchen sind nicht so zahlreich wie in anderen Fällen. In der Brücke und in der Medulla oblongata waren leichte Gefäßinfiltrate, Gliavermehrung nachweisbar.

*Fall 3.* A. M., 18 Jahre alt, aus Eskischehir. Ist am 7. 12. 1934 von einem verdächtigen Hunde gebissen worden und nach 41 Tagen mit klinischen Lyssaerscheinungen gestorben. Das Gehirn wurde zur histologischen Untersuchung zu uns geschickt. In den Ausstrichpräparaten *Negri* = positiv.

Die Hirnrinde und Kleinhirn o. B. In den Basalganglien, abgesehen von starker Verfettung des Palladiums, keine wesentlichen Veränderungen. Im Hypothalamus finden sich einige leichte Gefäßinfiltrate. In den Ganglienzellen der Substantia grisea centralis starke Lipoidvermehrung. Einige Gliazellen speichern Fetttröpfchen.

In der Gegend der Substantia nigra finden wir wieder das typische Lyssabild: Starke Gliavermehrung (*Babessche* Knötchen), lymphocytäre und leukocytäre Infiltrationen; Untergang der melaninhaltigen Ganglienzellen. In der Brücke sind einige infiltrierte Gefäße in der Nähe des 4. Ventrikels zu sehen.

Wenn wir die Befunde bei den bisher von uns untersuchten *menschlichen Lyssafällen* (insgesamt 11) zusammenfassen, so ergeben sich folgende Resultate: *Das histo-pathologische Bild der Lyssa ist charakterisiert durch eine ektodermal-mesodermale Reaktion, die hauptsächlich an eine bestimmte Gegend des Mittelhirns gebunden ist.* Auf ihre Ähnlichkeiten mit denen der Encephalitis epidemica haben wir zuerst mit *Spatz* hingewiesen und dies ist von verschiedenen Seiten und auch durch unsere weiteren Beobachtungen vollständig bestätigt worden.

*Wir finden besonders, daß die Substantia nigra mehr oder weniger betroffen ist.* Die antirabische Behandlung und das Alter des Patienten (starke Reaktion bei jungen Leuten, leichte Erscheinungen bei älteren)

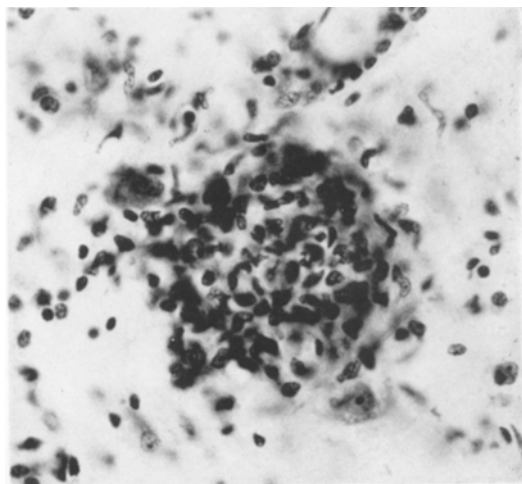


Abb. 2. *Babessche* Knötchen. Fall 1. *Nisslsche* Färbung. Immersion (*Reichert*). Einige polymorphkernige Leukocyten deutlich.

und die Verschiedenheit der Stärke der Virulenz ändert nur den Grad der Veränderungen; das von uns beschriebene typische pathologische Bild bleibt sonst immer dasselbe. Auch bei verschiedenen Tierarten (Kalb, Esel, Ratte, Hund, Katze) findet sich dieselbe Lokalisation. Es ist offenbar so, daß das Lyssavirus nach seinem Eindringen in den Organismus auf dem Nervenweg bis in das Zentralnervensystem gelangt und sich hier in einem bestimmten Abschnitte, nämlich in der Gegend des Mittelhirns verbreitet. Der Liquor cerebrospinalis scheint bei der Pathogenese der Lyssa eine wichtige Rolle zu spielen. Das Virus breitet sich im Zentralnervensystem besonders in der Nähe der großen Basalzisterne aus.

Es scheint mir interessant, an dieser Stelle die Resultate des Experimentes, das wir mit Herrn Dr. Zekai, Direktor des Pasteurschen Institutes zu Istanbul, zusammen erzielt haben, zu berichten:

Wir wollten das histopathologische Bild nach intravenöser Zuführung des Lyssavirus bei Kaninchen untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir das Lyssavirus (1/250, 1/500) 1 bzw. 2 cem durch die Vena marginalis eingespritzt. Auf diese Weise geimpfte Kaninchen sind aber seit 8 Monaten ohne irgendwelche krankhafte Erscheinungen geblieben. Wir finden ja auch in der Literatur, daß intravenöse Einspritzungen bei der Lyssa meistens keine positiven Resultate ergeben: Die dicke Lösung scheint impermeabel zu sein, die flüssige Lösung dagegen einflußlos. Auf jeden Fall haben wir bei intravenösen Einspritzungen neue negative Resultate bekommen. So ist es unmöglich gewesen, die intravenösen und intracerebralen Impfungsresultate miteinander zu vergleichen.

Über das Vorkommen der *Negrischen Körperchen*, deren parasitäre Natur durch neueste Untersuchungen bewiesen zu sein scheint, bei unseren menschlichen Fällen orientiert folgende Übersicht:

Nr.	Alter in Jahren	Tier	Bißstelle	Inkub.dauer in Tagen	Krankheits- dauer in Tagen	Behandlung	Negri
1	39	Wolf	Kopf	29	2	ungenügend	—
2	9	Schakal	"	19	3	"	—
3	2	Wolf	"	67	2	"	+
4	50	Hund	Bein	40	2	ohne	—
5	5	"	Hand	35	3	"	+
6	35	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	"	+
7	25	Hund	Hand	60	8	genügend	+
8	12	"	"	60	3	"	+
9	18	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	ohne	+

Ausführliche Literatur im Arch. f. Psychiatr. 102, 6 (1934).

### Berichtigung.

In der Arbeit Jung, Über die Angiome *Lindaus* ... (dieses Archiv, Bd. 103, Seite 580—626) sind folgende Druckfehler zu verbessern:

S. 584, Mitte, Zeile 22 von oben: 7. 3. 1931 (statt 1932). — S. 593 oben, Zeile 8: starr (statt stark). — S. 599 oben (Tabelle), Zeile 4: Zwangsgreifen bdsts. statt links). — S. 611 Abb. 11: Fall 3 (statt 4). — S. 617 Abb. 16: Fall 3 (statt Fall 4). — S. 619 Abb. 18: Fall 4 (statt 3). — S. 626 (Literaturverzeichnis): Aust (1923) [statt (1933)]. Kufs: Z. Neur. 138 (statt 133). Marchesani: Arch. Augenheilk. 103 (statt Graefes Archiv 103). Russell (1932) [statt (1932)].