

## XXXIV.

## Ueber Encephalitis diphtheritica.

Von Dr. Ludwig Letzerich in Braunfels.

(Hierzu Taf. XX. Fig. 4—9.)

## I.

In dem verflossenen Monat habe ich einen eigenthümlichen Fall von diphtheritischer Hirnentzündung in meiner eigenen Familie zu beobachten Gelegenheit gehabt, der ein bedeutendes wissenschaftliches Interesse in mehr als einer Beziehung darbietet.

Am 24. Juli erfreute mich meine Frau durch die Geburt eines kräftigen, vollkommen ausgebildeten Knaben, der auffallend rasch und mit Erfolg saugen lernte. Am 10. Lebenstage bemerkte die Mutter, dass das Kind nicht mehr so wie früher trinken wollte, was, da etwas Diarrhoe bestand, auf eine leichte Verdauungsstörung bezogen wurde. — Ich muss hier die Bemerkung einschalten, dass von dem Tage nach der Geburt des Knaben an nicht weniger als fünf an Diphtherie erkrankte Personen, darunter 2 Kinder, theilweise aus hiesiger Stadt, theilweise vom Lande nach und nach zu mir in's Haus kamen, an welchen ich einige Tage lang die Bepuderung der localen diphtheritischen Heerde mit Salicylsäure vornahm. — Am 12. Lebens-tage wollte das Kind gar nicht mehr saugen und schrie jedesmal, wenn es die mit einem Löffelchen eingeschüttete Milch schlucken musste. Die Untersuchung der Mund- und Rachenböhle ergab intensive Röthe des harten Gaumens, etwa von der Mitte an nach hinten, geschwollene und geröthete Mandeln und beiderseits auf den Gaumenbögen, sowie auf den seitlichen Partien des weichen Gaumens reichlich  $2\frac{1}{2}$  Groschen grosse diphtheritische Beläge. Einige kleinere Beläge fanden sich auf der Uvula rechterseits und an der Spitze. Die hinteren Rachenpartien, sowie der Kehldeckel waren stark geröthet, aber frei von diphtheritischem Exsudat. Da kein Fieber vorhanden war, auch keine Harnverhaltung beobachtet werden konnte, welche Erscheinungen auf eine allgemeine diphtheritische Erkrankung hingewiesen hätten, beschränkte ich mich auf die örtliche Salicylsäurebehandlung. Unter dieser Behandlung nahmen die Exsudate an Grösse und Mächtigkeit sehr bald ab, kehrten jedoch, wovon sich mein Freund und College Dr. Stephan wiederholt überzeugte, wenn auch klein und eine weiche schmierige Beschaffenheit darbietend, wieder, so dass erst nach 18 Tagen die Schleimhaut vollkommen frei erschien. Jetzt verschwand auch nach und nach die intensive Röthe der Schleimbaut der hinteren Mund- und Rachenpartien.

Trotz der kräftigsten Diät und der Darreichung von Madeira nahm das Kind während der Dauer der Kur nach und nach immer mehr ab und erholte sich auch

später nicht mehr. Stuhlgang und Harnsecretion boten bis zum Ende nichts Abnormes dar. Auffallend war es mir, dass der Knabe schon von dem Anfang der localen Erkrankung an ruhig und theilnahmslos sich verhielt und dass nach der Heilung der localen Erkrankung derselbe somnolente Zustand fortdauerte. Beim Schlafen waren die Augenlider nicht ganz geschlossen, das Schreien ein helles bald geilendes, bald leises Wimmern. Der Kräftezustand nahm fortwährend ab und das frühere kräftige Saugen wurde nicht mehr beobachtet. Nur mit Mühe und nach energischem Aufrütteln aus der Somnolenz gelang es das Kind zu schwachen Saugbewegungen zu veranlassen. Die Entkräftigung nahm stetig zu und so starb der Kleine an einer ausgeprägten Atrophie, dem ailmäßlichen Verlöschen eines Lichtes gleich, am Ende der 6. Lebenswoche und nahezu 14 Tage nach der Heilung der localen Diphtherie.

Die geschilderten Hirnerscheinungen — Somnolenz, Offenstehen der Augenlider während des Schlafes, eigenhümliches Schreien — liessen in mir den Gedanken aufkommen es möchte ein angeborener Hirnfehler, der nach und nach sich geltend gemacht, unabhängig von der (scheinbar) nur localen Diphtherie, das letale Ende herbeigeführt haben.

Mein Freund und College Stephan hatte die Güte in meiner Gegenwart die Schädelhöhle zu eröffnen und zwar 5 Stunden nach dem Tode des Kindes. Nach dem Abpräpariren der Weichtheile von dem Schädel fiel sofort eine bedeutende Imbibition und Hyperämie der beiden Ossa parietalia, namentlich an deren hinteren Partien auf. Dass dieser Befund nicht von einer unter den Knochen stattgehabten Hämmorrhagie, sondern von einer Hyperämie der Knochen herrührte, konnten wir nach der Eröffnung der Schädelhöhle und der Untersuchung der Schädeldecke bei durchfallendem Lichte deutlich constatiren. Die Gefässe der Hirnhäute, sowie die Blutleiter waren im grellsten Widerspruch mit der auffallenden Blutleere des übrigen Körpers mit dunklem flüssigen Blute strotzend angefüllt. Die Farbe der Hirnoberfläche war sehr blass, das Gehirn selbst zeigte überall bei Einschnitten auf den Schnittflächen Blutpunkte; das Blut hatte auch hier eine dunkle Farbe und flüssige Beschaffenheit. Ganz derselbe Befund der immensen Blutüberfüllung war sowohl an der Hirn- als auch an der Schädelbasis zu constatiren.

Vor allem erregte die auffallend blassen Farbe der grauen Hirnsubstanz besonders auf den vorderen und mittleren Partien der rechten grossen Hemisphäre unsere Aufmerksamkeit. Auf Schnittflächen schien die graue Substanz ganz zu fehlen, nur bei aufmerksamer Betrachtung konnte man eine freilich verwischene und verschwommene Grenze zwischen der grauen und weissen Substanz wahrnehmen.

Der rechte Seitenventrikel war bedeutend kleiner als derjenige der linken Seite, welch letzterer etwas Abnormes nicht erkennen liess. Die Verkleinerung des rechten Ventrikels schien ihren Grund in einer Durchtränkung und Lockerung der Hirnsubstanz in der ganzen rechten Hemisphäre zu haben. Auf Querdurchschnitten durch das ganze Gehirn stellte in Folge dieser Veränderung das ganze Organ eine asymmetrische Figur dar: rechts mehr Hirnmasse, sehr kleiner Ventrikel, links normale Verhältnisse. Zur mikroskopischen Untersuchung schnitt ich mir aus der vorderen Partie der rechten Hemisphäre (Stirnlappen) sowie aus der mittleren ein viereckiges Stück aus.

Die grauen Kerne des grossen Gehirns waren alle vorhanden und hatten ihre normale Farbe und Beschaffenheit.

Das kleine Gehirn erschien verkleinert. Auf Durchschnitten wurde die graue und rostfarbene Färbung der entsprechenden Substanzen nicht wahrgenommen, es schien als fehlten dieselben. In den Blättchen des Arbor vitae waren runde körnige Bildungen, welche auf frischen Schnittflächen sich emporhoben und zwar in der Grösse von Hirsekörnern deutlich sichtbar. Ein Stück des kleinen Gehirns wurde ebenfalls zur mikroskopischen Untersuchung ausgeschnitten. Die Corpora dentata sowie die übrigen Theile des kleinen Gehirns liessen nichts Abnormes erkennen, ebenso wenig die Medulla oblongata.

Die geschilderten sehr bedeutenden makroskopischen Veränderungen in dem Centralnervensystem, dem grossen und kleinen Gehirne schienen meine Annahme einer Entwicklungsstörung in denselben zu bestätigen, ganz dazu angethan unsern Schmerz über den frühen Verlust des Kindes etwas zu mildern.

Da zu Lebzeiten des Kindes durchaus keine Erscheinungen beobachtet wurden, welche auf ein anderweitiges Organleiden hingedeutet hätten, unterliessen wir es Brust- und Bauchhöhle zu eröffnen.

## II.

1. Grosses Gehirn. Möglichst feine Schnitte durch die frische weiss gefärbte graue Substanz der Grosshirnrinde vor der mittleren Partie der rechten Hirnoberfläche wurden mit Präparirnadeln auf Objectgläsern zerzupft und zwar in Eiweisswasser und nach dem Aufdecken sehr feiner Deckglässchen mikroskopisch untersucht. Schon bei dem Zerzupfen konnte ich eine auffallende Weichheit und ein lockeres Aneinanderhaften der einzelnen Partikelchen constatiren, wie ich es bei früheren Untersuchungen, auch an Hirnen von Kindern niemals beobachtet habe. Unter dem Mikroskop erschien die Grundsubstanz oder besser das Grundgewebe (Neuroglia) als eine feinkörnige Detritusmasse, in welcher zahlreiche Neurogliazellen Fig. 7 e, eingebettet lagen. Neben diesen Zellen fanden sich colossale Mengen von Bakterien, in der Untersuchungslüssigkeit in lebhafter Bewegung, Plasmakugeln und durch die Isolation theils frei gewordene, theils den Hirntheilchen anklehende kleinere und grössere Micrococcenrasen (Colonien) Fig. 7 b. Ich habe noch nie eine solche Menge der verschiedenen Formen des Diphtheriepilzes auf so kleinem Raume zusammengedrängt und so deutlich in die Augen fallend gesehen als in dieser zerzupften grauen Hirnsubstanz, welche in Folge des angegebenen Verhaltens buchstäblich einer dichten Pilzemulsion gleich. In den Ganglienzellen, deren Protoplasma hell erschien, fanden sich Gruppen oder zu Klumpen vereinigte Bakterien und Plasmakugeln, Fig. 7 a, welche die Kerne, wo sie überhaupt noch vorhanden waren, dicht umgaben, Fig. 7 a. In sehr vielen Zellen bewirkte die Gegenwart der Organismen eine fast vollständige Umwandlung des Protoplasmas in eine glashelle kernlose, durchsichtige Masse. Während es bei dem Zerzupfen frischer, normaler grauer Hirnmasse nicht schwer ist die Ganglienzellen wenigstens theilweise zu isoliren und ihre Fortsätze auf verhältnissmässig lange Strecken isolirt zu verfolgen, war dies bei der grauen Substanz des in Rede stehenden Hirnes nicht möglich.

Der Prozess der Verzehrung und molecularen Zerstörung, wie er hier statt hatte, beschränkte sich nicht allein auf das Grundgewebe, sondern ging auch auf die Elementarorgane des Centralnervensystems, die Nervenzellen und ihre Fortsätze über, wodurch auch diese Gebilde selbst dem leitesten Zug mittelst der Präparirnadeln nicht zu widerstehen vermochten.

Ein Stückchen Gehirn von derselben Stelle, an welcher diese Untersuchungen angestellt worden, legte ich in eine Härteflüssigkeit ein, um feine mikroskopische Schnitte herstellen und conserviren zu können. Diese Flüssigkeit bestand aus 2procentiger Sol. Kali bichromic. 50 Ccm. und  $\frac{1}{6}$ procentiger Sol. Acid. chromic. 50 Ccm. In dieser Härtemischung liess ich die Hirnstückchen 36 Stunden liegen und goss dann 50 Ccm. gewöhnlichen Alkohol hinzu. Nach weiteren 48 Stunden war ich im Stande, feine Schnitte anfertigen zu können, die, in Wasser etwas ausgelangt, in eine Mischung von Glycerin und Sol. Nat. acetic. conc. zu gleichen Theilen gelegt, sich bis heute sehr gut erhalten haben.

Die Untersuchung der vorderen Partie der rechten Hirnoberfläche ergab daselbe Resultat, wie diejenige der mittleren Partie. Ein Unterschied bestand nur darin, dass hier die Neurogliazellen nicht so zahlreich vorhanden und dass der grösste Theil der Nerven- (Ganglien-) Zellen vollständig zerstört und aus ihren pericellulären Räumen verschwunden waren. Sehr deutliche Bilder über diese Verhältnisse erhielt ich in feinen Schnitten von der grauen Substanz, die in der oben angegebenen Härtemischung gelegen hatte, Fig. 9. In dem Grundgewebe fanden sich einzelne und Nester micrococccischer Bakterien, Fig. 9 a, a; die pericellulären Räume waren zellenleer und zeichneten sich aus durch eine in ihnen stattgefundene mächtige Wucherung von Plasmakugeln, Fig. 9 b, b, b, b.

Wie aber kamen die Organismen in das Gehirn? Die Antwort auf diese Frage ist längst schon gegeben und experimentell gelöst: Durch die Lymphgefässe und namentlich durch die Blutbahn auf ganz dieselbe Weise wie in andere Organe des Körpers. Ich habe sehr oft durch die Zerzupfung von den verschiedenen Partien des rechten Hirns vollständig isolierte Capillaren erhalten, die auf ziemlich weite Strecken leer erschienen und in deren Lumen ausser einzelnen Bakterien Micrococci sich vorhanden, die die Membran durchbohrt und sich ausserhalb fortentwickelt hatten, Fig. 8 a. In solchen Gefässchen sah ich öfters rothe Blutzellen, die wohl noch ihre Structur besasssen, aber ihre Farbe eingebüsst hatten, Fig. 8 b. Ebenso veränderte rothe Blutzellen waren hier und da dicht um die Gefässchen zu finden: capilläre Hämorrhagien ohne rothe Färbung. Es deutet diese Thatsache, die ich übrigens schon früher in anderen Organen, Nieren, Leber und in den Venen des Härzens zu constatiren Gelegenheit hatte gewiss auf eine nicht hoch genug anzuschlagende chemische Veränderung der Eiweisskörper, überhaupt der organischen Substanzen hin, welche die niederen Organismen, besonders bei ihrem massenhaften Auftreten, hervorrufen. Man sieht diese Hämorrhagien nur bei der mikroskopischen Untersuchung, makroskopisch sind sie nicht zu entdecken.

2. Kleines Gehirn. Ganz in derselben Weise, wie ich es für die Grosshirnrinde angegeben, wurde auch die Rinde des kleinen Hirnes mikroskopisch untersucht. Nach dem Zerzupfen der grauen Substanz konnten auch hier die Bakterien und Plasmakugeln des Diphtheriepilzes in dem molecular zerfallenen Grundgewebe,

welches keine sonderliche Vermehrung der Neurogliazellen zeigte, gesehen werden, Fig. 4 a. In den Ganglienzellen, deren Protoplasma ebenfalls hell und durchsichtig erschien und theilweise noch Kerne enthielt, fanden sich in lebhafter Bewegung begriffene Bakterien, Fig. 4 b. Selten fand ich einige pericelluläre Räume zellenleer und mit Plasmakugeln erfüllt, Fig. 4 c. Durchschnitte durch die in oben bezeichneter Härteflüssigkeit erhärteten Kleinhirnstückchen zeigten, dass die rostfarbene Substanz fehlte und in der mittleren, weissen Substanz eine ungemein starke Vermehrung der Neurogliazellen, in Form von makroskopisch hirsekorngrossen Nestern stattgefunden hatte, Fig. 5 a. Die Bilder hatten Aehnlichkeit mit Schnitten durch Hirngliome. Die an der oberen Grenze jener Zelleonester liegenden Ganglienzellen waren von den Organismen nicht so verändert wie die in der eigentlich grauen Substanz gelegenen und bei Weitem nicht so wie die der mittleren und vorderen Partien der rechten Grosshirnrinde. Ich erhielt deshalb beim Zerzupfen öfters fast ganz isolirte Zellen, in welchen indessen, wenn auch das Protoplasma nicht wesentlich verändert war, stets Bakterien und Plasmakugeln sich vorfanden, Fig. 6. Auch die Fortsätze hatten nicht die protoplasmatische mehr hyaline Beschaffenheit, wie sie dieselbe im normalen Zustande besitzen, sondern waren granulös entartet und mit Bakterien dicht besetzt, Fig. 6.

Die weisse Substanz des kleinen Gehirns erschien normal, nur hier und da fand ich zwischen den Faserzügen spärliche Mengen von Bakterien und Plasmakugeln eingestreut. In der weissen Substanz der rechten Hirnhemisphäre waren die Organismen in grösserer Zahl zerstreut und in dichteren Nestern vorhanden, wobei die Faserzüge in Folge einer stattgehabten ziemlich bedeutenden granulösen Exsudation eine undeutliche Structur zeigten.

In den grauen Kernen des rechten Gross- und Kleinhirnes fanden sich ebenfalls die Organismen, jedoch nur in sehr spärlichen Mengen.

Auf den ersten Blick ist es jedenfalls auffallend, dass vorzugsweise in der grauen Substanz des Gross- und Kleinhirnes die Diphtherieorganismen wucherten und dort eine molekuläre Zerstörung verursachten, während die weisse Substanz bedeutend weniger ergriffen war. Eine befriedigende Erklärung für diese Thatsache ist meines Erachtens in der verschiedenen Vertheilung und dem verschiedenen Verlaufe der Blutgefässe in beiden Substanzen zu finden. In der weissen Substanz des Gehirnes haben die Gefässchen einen viel gestreckteren Verlauf als in der grauen Hirnrinde, in welcher sich zahlreiche Anastomosen und Gefässschleifen vorfinden. Gerade in diesen und in den vielen steilen Winkeln der Gefäss- namentlich der capillaren Venenanastomosen sammeln sich bekanntlich die Diphtherieorganismen leicht an und gelangen von hier aus durch Wucherung in die Gewebe der Organe hinein. Daher mag es denn auch kommen, dass vorzugsweise die graue Hirnsubstanz, in

welcher diese Bedingungen erfüllt sind, von den Organismen so intensiv befallen und zerstört wurde.

Bemerkenswerth war die sehr deutliche Verkleinerung des kleinen Gehirns und die Massenzunahme des rechten Grosshirnes. Beide Veränderungen verdanken ein- und derselben Ursache ihre Entstehung. Da der grösste Theil der grauen und die ganze rostfarbene Substanz des Kleinhirns von den Pilzen zerstört resp. verzehrt worden, musste das Organ kleiner werden. Dazu kommt noch, dass die weisse Substanz nur spärlich von den Organismen ergriffen war und in Folge dessen eine fast normale Beschaffenheit darbot. Im rechten Grosshirn befand sich dagegen eine sehr bedeutende granulöse Exsudatmasse, sowohl in der grauen Substanz, als auch zwischen den Faserzügen der weissen Substanz. Hierdurch musste nothwendiger Weise der Seitenventrikel, als diejenige Stelle des rechten Grosshirnes, an welcher eine Ausdehnung durch Massenzunahme (Exsudat) leicht möglich war, kleiner werden. Leider habe ich versäumt, genaue Messungen und Gewichtsbestimmungen zu machen. —

Aus den pathologischen Veränderungen, namentlich der grauen Substanz der rechten Grosshirnrinde resultiren die oben angegebenen Symptome, welche in gewisser Beziehung denen gleichen, die nach dem Abtragen der Hemisphären auf physiologischem Wege zur Beobachtung kommen. Vor Allem aber sind es die Störungen in der Circulation, wie sie in allen von den Diphtherieorganismen ergriffenen Organen stattfinden, welche zu Blutüberfüllung durch Stauungen (Pilzembolien), zu Durchtränkung der Gewebe und zur Bildung selbst wässriger Exsudate auf freien serösen und anderen Häuten Veranlassung geben. Zwischen und auf den Häuten des ganzen Gehirns fand sich auch in diesem Falle ein flockiges wässriges Exsudat ganz besonders stark in der Fossa cerebelli, ausser der Stauungshyperämie in beiden Hirnhemisphären, besonders derjenigen der rechten Seite und wässriger Durchtränkung fast des ganzen Organes. Die Todesursache ist nach diesen Befunden eine allmählich eingetretene diphtheritische Paralyse des Gehirnes gewesen.