

(Aus dem Pathologischen Institut der Hamburgischen Universität.)

Zur pathologischen Anatomie des Zentralnervensystems beim Typhus abdominalis.

Von

Privatdozent Dr. Friedr. Wohlwill.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Oktober 1921.)

Wenn im klinischen Bild des Abdominaltyphus vielfach die Symptome von seiten des Gehirns so im Vordergrund stehen, wie das sowohl der medizinische Fachausdruck wie die populäre deutsche Benennung zum Ausdruck bringen, so ist über entsprechende pathologisch-anatomische Veränderungen des Zentralorgans bei dieser Erkrankung relativ weniger bekanntgeworden. Gewiß ist die Kasuistik über Gehirn- und Rückenmarksaffektionen beim Typhus nicht ganz klein. Aber in der Regel handelt es sich hierbei um teils auf der Höhe des Leidens, teils in Gestalt von Nachkrankheiten auftretende Komplikationen des typischen Krankheitsbildes, deren klinische Symptomatologie bereits auf gröbere lokalisierbare Erkrankungen der Nervensubstanz hinwies. Allerdings muß es sich auch in solchen klinisch beobachteten Fällen meist um eine relativ geringfügige, reparable Affektion des Nervengewebes gehandelt haben: das lehren die zahlreichen Heilungen selbst ausgesprochener Störungen cerebrospinaler Art, wie z. B. Friedländer sie in seinem Sammelreferat zusammengestellt hat, und wie wir sie auch bei Stertz angeführt finden. Letztgenannter Autor betont ausdrücklich die geringe Tendenz des Typhusvirus, Einschmelzungs- und Eiterungsprozesses im Nervengewebe hervorzurufen. Immerhin weist die Literatur doch eine Anzahl von Sektionsbefunden solcher Art auf.

Dabei handelt es sich überwiegend um echt entzündliche Prozesse, wohin als die häufigste Komplikation die Meningitis typhosa gehört, deren Vorhandensein zwar keineswegs so häufig anatomische Bestätigung findet, wie der Kliniker sie annimmt, an deren Vorkommen jedoch nicht zu zweifeln ist. Viel seltener sind die Fälle von Encephalitis, Myelitis (Lépine) und Encephalomyelitis, bei denen der Zusammenhang mit dem Typhus in der Regel nur klinisch, nicht

aber histologisch-bakteriologisch nachweisbar ist¹⁾. Endlich wären noch Gehirnabscesse zu erwähnen, die zwar in der überwiegenden Mehrzahl einer Komplikation (otitischen und pyämischen Prozessen) ihre Entstehung verdanken, aber ausnahmsweise auch Reinkultur von Typhusbacillen aufweisen können (Mc Clintock). Daß übrigens ausnahmsweise auch bei Fehlen gröberer klinischer Ausfallssymptome von seiten des Nervensystems leichtere Entzündungsvorgänge im Gehirn vorkommen können, zeigen die Untersuchungen E. Fraenkels, der bei systematischer Durchforschung von sechs Typhusfällen einmal umschriebene frische entzündliche Infiltration in den weichen Häuten und auch in einzelnen Hirnarterienästchen fand.

Sehr viel seltener scheinen — wenn man von den ja nur mittelbar als Typhusfolge zu betrachtenden Erweichungsvorgängen nach Sinus- oder Arterienthrombose absieht — rein degenerative Veränderungen zu sein. Hierher wäre vielleicht ein Fall von Schiff zu rechnen, den der Verfasser zwar als Myelitis auffaßt, indem er das Fehlen von zelligen Infiltraten (und Fettkörnchenzellen) auf das frühe Stadium, in dem der Fall untersucht wurde (18 Stunden nach Einsetzen der klinischen Erscheinungen) zurückführt, wobei er aber naturgemäß den Beweis schuldig bleiben muß, daß bei längerem Bestehen der Affektion echt entzündliche Veränderungen aufgetreten sein würden.

Die genannten herdförmigen Prozesse können aber, wie das auch E. Fraenkel für seine Fälle betont, naturgemäß nicht als die anatomische Grundlage der regelmäßig beim Typhus zu beobachtenden allgemeinen cerebralen Störungen, insbesondere von seiten des Bewußtseins, angesehen werden. Hier erwarten wir weiter verbreitete, wenn auch geringfügigere Veränderungen, welche eine große Anzahl von Rindenzellen wenigstens vorübergehend außer Funktion setzen. Hier nun begegnen wir in der Literatur immer wieder der mit mehr oder weniger starkem Erstaunen ausgesprochenen Feststellung, daß man entsprechende histologische Veränderungen ganz vermißt oder doch wenigstens auffallend geringfügig gefunden habe (Curschmann). Allerdings haben schon früheste Untersucher (Hoffmann) gewisse Veränderungen in den Ganglienzellen, z. B. Pigmentablagerung, festgestellt, und als später Nissl uns die verschiedenen charakteristischen Ganglienzellerkrankungen kennen lehrte, konnte unschwer die von diesem Autor als akute Erkrankung bezeichnete Veränderung in den Nervenzellen des Gehirns beim Typhus, bei dem sie schon 1881

¹⁾ In dem jüngst von Heinr. Müller veröffentlichten Fall von Encephalomyelitis, in dem zwar aus dem Liquor Typhusbacillen gezüchtet wurden, aber klinisch und anatomisch kein Typhus vorlag und der genannte Keim auch histologisch nicht nachgewiesen wurde, scheint doch die ätiologische Bedeutung des Eberth'schen Bacillus keineswegs über allen Zweifel erhaben zu sein.

von Rosenthal in ihren wesentlichen Zügen beschrieben war, re-kognosziert werden. Diese offenbar mit der trüben Schwellung der großen parenchymatösen Organe auf eine Stufe zu stellende Affektion ist jedoch bei fieberhaften Erkrankungen so oft anzutreffen, daß sie kaum als histologisches Äquivalent der besonders schweren Beeinträchtigung der Hirnfunktionen beim Typhus betrachtet werden kann. Allerdings werden in vereinzeltten Fällen auch andere Ganglienzellaffektionen schwererer Art mitgeteilt, die als höchst wahrscheinlich zum Untergang der Zelle führend schon größere Beachtung verdienen (siehe einen Fall Nissls, den Kraepelin abbildet); doch scheint es sich bisher nur um Ausnahmefunde zu handeln. Andererseits sind tierexperimentelle Befunde wie z. B. diejenigen Sabolotnoffs, bei denen neben diffuser, zentraler und peripherer Tigrolyse auch — besonders beim Meerschweinchen — Vakuolenbildung in Plasma und Kern bis zu völliger Zerstörung der ganzen Zelle konstatiert wurde, natürlich nicht ohne weiteres auf die menschlichen Verhältnisse zu übertragen.

Neuerdings hat nun Spielmeyer — von ganz anderer Fragestellung ausgehend — gezeigt, daß die Purkinjezellen ein besonders günstiges Objekt zum Studium von Ganglienzellveränderungen darstellen. Zunächst fand er — und zwar gerade beim Typhus — eine besondere, im wesentlichen nur bei diesen Zellen vorkommende Erkrankungsform, die von ihm als homogenisierende bezeichnet wurde; dann aber stellte er ein ganz auffallend verschiedenartiges Verhalten der Glia im Bereich erkrankter Purkinjezellen fest, die einmal jegliche reaktive Erscheinungen vermissen läßt, ein anderes Mal einen Kranz gewucherter Elemente um die erkrankte Zelle herum bildet, wobei sie aber deren Territorium meidet (Umklammerung) oder schließlich lebhaft Wucherungserscheinungen aufweist, die zu einer Substitution zerfallener nervöser Substanz führen. Diese letztere Erscheinung bietet bei der großen Ausdehnung des Gebiets einer Purkinjezelle mit ihren Ausläufern die Möglichkeit, auch partielle Zerfallsprozesse an diesen Elementen, speziell den ausschließlichen Verlust eines Dendriten zu erkennen: wir haben dann das sog. Gliastrauwerk vor uns, bestehend in einer Ansammlung gewucherter Gliazellen — meist von Stäbchen- oder Wurstform — mit vermehrten zarten plasmatischen Ausläufern, deren Anordnung genau der Richtung des zugrunde gehenden Dendriten entspricht, dessen Stelle sie einzunehmen bestimmt sind. Dieses Gliastrauwerk fand Spielmeyer besonders beim Flecktyphus und beim Abdominaltyphus, ferner bei Epilepsie und Paralyse. Späterhin wurde auch bei Malaria und epidemischer Encephalitis (Dürck) sowie in einem Fall von Lungentuberkulose (Sägel) seine Anwesenheit konstatiert.

Während nun Spielmeyer bei seinen Untersuchungen hauptsächlich diese eigenartige Gliareaktion als solche und in ihren Beziehungen zur Erkrankung der Purkinjezellen studiert hat, interessierte uns vor allem festzustellen, wie häufig denn diese Veränderungen zu beobachten sind und ob irgendein Parallelismus zwischen ihnen und dem klinischen Krankheitsbild feststellbar ist. Es ist ja, wie Spielmeyer ausführt, sehr wahrscheinlich, daß es sich hier um Veränderungen handelt, welche zwar für die Verhältnisse am Purkinjezellapparat charakteristisch sind, durch die aber nur der Untergang nervöser Strukturen, der vermutlich auch in andern Hirnprovinzen stattfindet, gerade an dieser Stelle für uns nachweisbar wird, während die viel weniger durchsichtigen Verhältnisse, wie sie z. B. die Großhirnrinde bietet, seine Erkennung verhindern oder wenigstens sehr erschweren. Wir könnten dann bei Erkrankungen, bei denen eine diffuse Affektion des Gehirns anzunehmen ist, in solchen Befunden einen Indizienbeweis für die Einwirkung der betreffenden Noxe auf das Gehirn überhaupt erblicken. Spielmeyer hat in seinen ersten fünf Typhusfällen das Strauchwerk regelmäßig gefunden, später hat er sich über die Häufigkeit der Erscheinung nicht wieder geäußert.

Ich habe im ganzen das Gehirn von 17 Typhusfällen aus den verschiedensten Stadien untersucht und mich dabei natürlich nicht auf das Kleinhirn beschränkt. In acht Fällen wurde auch das Rückenmark untersucht. Wenden wir uns zunächst dem Kleinhirn zu, so sei gleich vorausgeschickt, daß ich das Gliastrauchwerk in der üppigen Entwicklung, wie Spielmeyer es abbildet, und wie es auch ein mir von diesem Autor gütigst überlassenes Präparat eines seiner Fälle zeigt, in meinen Fällen nicht angetroffen habe. Insbesondere treten diese Bildungen an Massigkeit und Dichte hinter dem zurück, was wir beim Flecktyphus gesehen haben (worüber ich vor kurzem in Bestätigung Spielmeyerscher Befunde berichtete). Im übrigen finden sich qualitativ durchaus die Verhältnisse, wie Spielmeyer sie beschrieben hat. Ich habe dem nichts hinzuzufügen.

Dagegen will ich erwähnen, daß Fettpräparate, die regelmäßig angefertigt wurden, niemals lipoider Abbauprodukte in dem gewucherten Plasma der Strauchwerkzellen erkennen ließen, wie Sagel sie in einem seiner Epilepsie- und Typhusfälle gefunden hat. Wenn dieser Autor im Anschluß hieran die Gründe erörtert, die etwa das Ausbleiben dieses Befundes bei vielen Fällen erklären könnten, so scheint mir viel eher sein Auftreten als sein Fehlen deuthingsbedürftig zu sein. Wenn auch die Entstehung lipoider Abbauprodukte bei Zugrundegehen von Ganglienzellen oder ihrer Dendriten in völlig markfaserfreiem Gebiet theoretisch begreiflich sein würde, so lehrt doch die Erfahrung, daß dies in der Regel nicht der Fall ist, wie unsere

Forschung ja denn überhaupt sehr darunter leidet, daß die beim Zerfall der eigentlichen nervösen Substanz entstehenden Stoffe mikrochemisch für uns im allgemeinen nicht darstellbar sind.

Unter den 17 Fällen vermißte ich 6mal das Strauchwerk vollkommen, 2mal war es äußerst spärlich vorhanden, so daß erst längeres Suchen ein positives Ergebnis förderte, 9mal war der Befund ausgesprochen positiv. Was die Verteilung der Fälle auf die verschiedenen Stadien betrifft, so ist in dem einzigen Fall, der bereits in der ersten Krankheitswoche zur Sektion kam, der Befund ganz besonders stark; von 4 Fällen der 2. Woche weisen zwei Strauchwerk auf, von 6 Fällen der 3. Woche vier, darunter einer nur andeutungsweise; von 4 Fällen der 4. Woche zwei, davon einer nur ganz vereinzelt, von 2 Fällen der späteren Stadien einer, und zwar geringfügig. Im ganzen ergibt sich also ein gewisses Übergewicht der früheren Stadien. Da kaum anzunehmen ist, daß eine solche Bildung in so kurzer Zeit wieder rückgängig wird, so könnte man daran denken, daß es die besonders schweren Fälle sind, die einerseits dem Leben ein schnelles Ende bereiten, andererseits das Gehirn besonders stark in Mitleidenschaft ziehen. Aber zur Vorsicht bei solchen Schlußfolgerungen mahnt die von uns gemachte Erfahrung, daß ein der 2. Krankheitswoche entstammenden Fall, bei dem der äußerst geringe lokale Sektionsbefund die „Schwere der Infektion“ für den Tod des Betreffenden verantwortlich zu machen Veranlassung gab, keinerlei Kleinhirnveränderungen aufwies.

Auch im übrigen vermag ein Vergleich der klinischen cerebralen Erscheinungen mit dem Gehirnbefund in dieser Beziehung bestimmte Gesetzmäßigkeiten nicht aufzudecken. Mehr oder weniger schwere Bewußtseinsstörungen und delirante Zustände fanden sich naturgemäß in der großen Mehrzahl der Fälle. Immerhin ist bemerkenswert, daß von den 3 Fällen, bei denen in der Krankengeschichte ausdrücklich das ungetrübte Sensorium hervorgehoben wird, zwei zu denjenigen mit vollkommen negativem Kleinhirnbefund gehören. Andererseits finden sich 3 Fälle in meinem Material, bei denen die cerebralen Erscheinungen stärker als im Durchschnitt waren. Bei dem ersten derselben handelt es sich um den noch in der ersten Woche verstorbenen Patienten mit sehr starkem Strauchwerkbefund: hier ist eine ungewöhnlich starke motorische Unruhe, dauerndes Hin- und Herwerfen und andauernde oszillierende Bewegung des Unterkiefers notiert. Die Sehnenreflexe an den Beinen waren nicht auslösbar. Man dachte an eine Meningitis, der Liquor war jedoch steril. In einem 2. Fall waren ausgesprochen kataleptische Erscheinungen bei schwerer Bewußtseinsstörung vorhanden. Auf diese Erscheinung hat besonders Curschmann aufmerksam gemacht; er hält sie für gar

nicht so selten und scheint sie ins Gebiet hysterischer Reaktionen zu rechnen. „Hat man dieses Bild in seiner vollen Ausbildung ein paar-mal gesehen“ — so äußert sich in seiner Monographie der genannte Autor —, „so kommt man leicht zu der Erkenntnis, daß mindere Grade von Stupor mit mehr oder weniger ausgesprochener Katalepsie und *Flexibilitas cerea* bei entsprechend veranlagten Individuen gar nicht so selten sind.“ Ob hier tatsächlich ein endogener Faktor im Spiel ist, bleibe dahingestellt. In meinem Falle war er nicht nachweisbar, ebensowenig, wie es scheint, in einem sehr ausgesprochenen, von Meinertz mitgeteilten Fall. Der Kleinhirnbefund in meinem Fall war bezüglich des Strauchwerks positiv, wenn auch nicht sehr reichlich. Endlich verfüge ich noch über einen Fall mit komplizierteren psychotischen Symptomen, über den am Schluß ausführlicher berichtet werden soll.

Die Purkinjezellen selbst erweisen sich, ebenso wie in den übrigen, auch in den Fällen mit Strauchwerk in ihrer überwiegenden Mehrzahl als völlig intakt. Auch Spielmeyer betont ja, daß hierbei meist der eigentliche Zelleib verschont bleibt und es sich offenbar nur um „Abschmelzung“ einzelner Dendriten handelt. Allerdings habe ich auch sonst die homogenisierende Erkrankung Spielmeyers nur ganz vereinzelt angetroffen und die Bilder von Umklammerung nur in 2 Fällen, in einem derselben allerdings in sehr ausgesprochener Form. Bei diesem handelt es sich vorwiegend um die auch von Spielmeyer beschriebenen späteren Stadien, in denen die Ganglienzelle schon schwere Zerfallserscheinungen aufweist und zum Teil nur noch aus einem kleinen Kern, großem Nucleolus und geringen Mengen unscharf gefärbten und begrenzten perinucleären Plasmas besteht, während der Kranz von Gliazellen doch noch das ursprüngliche Territorium der Nervenzelle zu respektieren scheint. Die an der Umklammerung teilnehmenden Zellen zeigen nicht nur Wucherung des Plasmas, die bisweilen nur ziemlich geringfügig ist, sondern z. T. auch stark vergrößerte helle, bisweilen hakenförmig gestaltete Kerne. Daneben sieht man Homogenisierung von Ganglienzellen bis zu völlig schattenhafter Beschaffenheit ohne jede Gliareaktion. Strauchwerk ist in diesem Fall, dem dritten derjenigen ohne erhebliche Benommenheit, nur ganz vereinzelt vorhanden. Andererseits fällt in einem der Fälle mit reichlichem Strauchwerk auf, daß mehrfach im Gebiet desselben die Reihe der Purkinjezellen gelichtet erscheint, daß hier also, da bei Vergleich mit anderen Präparaten ein Einfluß des Zufalles sehr unwahrscheinlich ist, einige dieser Elemente ganz ausgefallen zu sein scheinen, ohne daß im Gebiet des Zellkörpers eine gliöse Reaktion ihre frühere Stelle bezeichnete.

Zu erwähnen wäre endlich noch die Gegenwart kleiner Gliarasen und zwar einmal in der Molekularzone, einmal im Windungsmark

unmittelbar unterhalb der Körnerschicht. Da es sich um vereinzelte Befunde handelt, muß ich es dahingestellt sein lassen, ob diese Affektion auf das Konto des Typhus zu schreiben ist.

Im Nucleus dentatus, in dem Spielmeyer einmal sehr ausgedehnten Untergang von Ganglienzellen mit Neuronophagien antraf, fand ich einmal ebenfalls sehr schwere Veränderungen. Es ist das der am Schluß näher mitzuteilende Fall, auf den schon hingewiesen wurde. Aber auch sonst hatte ich mehrfach pathologische Befunde in diesem Kern. Die ausgesprochensten Veränderungen an den Ganglienzellen wies der bereits in der ersten Woche ad exitum gekommene Fall mit dem reichlichen Strauchwerk auf. Nisslschollen fehlen hier vollkommen, das bei Toluidinblaufärbung matt graublau gefärbte Plasma weist besonders am Rand teils feinere, teils gröbere Vakuolen auf, in letzteren sieht man bisweilen eine Gliazelle liegen. Der Kern, der fast genau die Beschaffenheit des Plasmas aufweist, hebt sich demgemäß von letzterem kaum ab, nur der bestimmt und dunkel gefärbte Nucleolus tritt scharf hervor¹⁾. Die Trabanzellen zeigen keine wesentliche Vermehrung, bilden aber bisweilen eine feine plasmatische Struktur um die Nervenzellen herum. Nur, wo die letzteren bis auf einen kleinen dunkelgefärbten Klumpen verschwunden sind, ist eine leichte Vermehrung der umliegenden Gliazellen zu konstatieren. Im Bielschowskyschen Präparat sind die so erkrankten Ganglienzellen durch auffallend dicke klumpige Neurofibrillen ausgezeichnet. In quantitativ bedeutend geringerem Maße finden wir gleichartige Veränderungen im Nucleus dentatus noch eines weiteren Typhusfalls. In einem anderen Fall — es handelt sich um denjenigen mit den reichlichen Umklammerungen von Purkinjezellen — war das Gros der sonst nur im Sinn der akuten Erkrankung veränderten Dentatumzellen durch die Anwesenheit mehrerer im Kern um den Nucleolus herumgelegener basophiler Stippchen ausgezeichnet. Außerdem fielen mehrfach reihen- und straßenförmig angeordnete Gliazellen auf, die im Toluidinpräparat rotviolett gefärbte (also basophil metachromatische) amorphe Brocken in ihrem Plasma beherbergen. Oft treten diese Zellreihen in Beziehung zu Gefäßen, deren Wandzellen dann dieselben Produkte enthalten. Die Ganglienzellen in ihrem Bereich sind zuweilen völlig zerfallen. Endlich wäre noch die Ansammlung reichlichen lipoiden Pigments in den Zellen dieses Kerns zu erwähnen. Zwar ist bei Beurteilung dieses Befunds Vorsicht geboten, denn diese Elemente gehören zu denjenigen, die normalerweise schon relativ frühzeitig Pigmenteinlagerungen aufweisen, aber bei einem Vergleich mit Kontrollpräparaten erscheint doch in einigen der Typhusfälle die angetroffene Pigmentmenge quanti-

¹⁾ Diese Bilder erinnern an die experimentellen Befunde Sabolotnoffs (siehe oben).

tativ abnorm. Besonders trifft dies bei einem Fall zu, bei dem auch sämtliche Gliazellen stern- und büschelförmig angeordnete Reihen von Pigmentkörnern aufweisen. Erwähnen wir schließlich noch die Anwesenheit vereinzelter Gliarasen auch im Hemisphärenmark, einmal im Bereich des Nucleus fastidii, so wären die pathologischen Befunde am Kleinhirn, die ich in meinen Fällen antraf, erschöpft.

Bei den Veränderungen der übrigen Hirnprovinzen, abgesehen von der Rinde, kann ich mich kurz fassen. Medulla oblongata, Brücke und Stammganglien weisen im allgemeinen nur die akute Veränderung der Ganglienzellen auf.

Dagegen waren in der Rinde doch in einigen Fällen tiefergehende Zerfallsprozesse an den Ganglienzellen nachweisbar, welche nicht nur mit Vermehrung der Trabantzellen, sondern auch mit Erscheinungen von Neuronophagie einhergehen, und zwar nicht etwa nur in den untersten Schichten. Dieser Befund hat gerade beim Typhus sozusagen eine Geschichte: schon im Jahre 1875 hat Popoff Untersuchungen aus dem Institut von Recklinghausens veröffentlicht, nach denen beim Typhus weiße Blutkörperchen bzw. wie er sich zumeist vorsichtig ausdrückt, „indifferente Wanderzellen“ in großer Zahl in der Gehirns substanz, insbesondere um die Gefäße und um die Ganglienzellen herum sich angehäuft fänden und z. T. auch in die Ganglienzellen selbst eindringen, diese zu Kernteilung veranlassend. Die Mitteilungen Popoffs haben bald Widerspruch erfahren. Herzog Karl in Bayern erblickte in dem Befund reichlicher weißer Blutzellen im Gehirn ein häufiges, besonders durch Stauung bedingtes Ereignis, in den Bildern, welche ein Eindringen in Ganglienzellen (und Kernteilung) aufweisen, ein Kunstprodukt. In ähnlichem Sinne äußert sich Blaschko. Nicht ohne Interesse ist, daß Popoff in seiner Erwiderung seine Befunde beim Typhus abdominalis für nur quantitativ verschieden von den beim Flecktyphus anzutreffenden Knötchen erklärt, die er — anscheinend als erster — ebenfalls bereits 1875 beschrieben hatte.

Sehen wir uns die Abbildungen in Popoffs erster Arbeit an, so bieten sie allerdings ein ungewohntes Bild. Eine derartige Ansammlung fremder Elemente in Ganglienzellen von im wesentlichen unveränderter Gestalt kennen wir nicht. Ich glaube aber doch mit der Annahme nicht fehlzugehen, daß wenigstens ein Teil dessen, was den von Popoff in primitiver Färbung dargestellten Verhältnissen zugrunde liegt, ins Gebiet der Neuronophagie gehört; zumal die Verwechslung von weißen Blutelementen mit Zellen glöser Herkunft, die ja auch heute noch nicht unter allen Umständen vermeidbar ist, bei den früheren Färbungen sehr häufig erfolgte. In diesem Sinne glaube ich doch, die alten Befunde Popoffs bis zu einem gewissen Grade bestätigen zu können. Es wäre ja auch sehr merkwürdig, wenn beim Typhus die

Erscheinungen von Neuronophagie — und die Strauchwerkbildung stellt ja doch nur einen Spezialfall dieses Prozesses dar — auf das Kleinhirn beschränkt wäre. Ich werde hierauf noch bei Beschreibung des letzten Falles zurückzukommen haben, der diesen Vorgang in noch viel ausgedehnterem Maße aufweist.

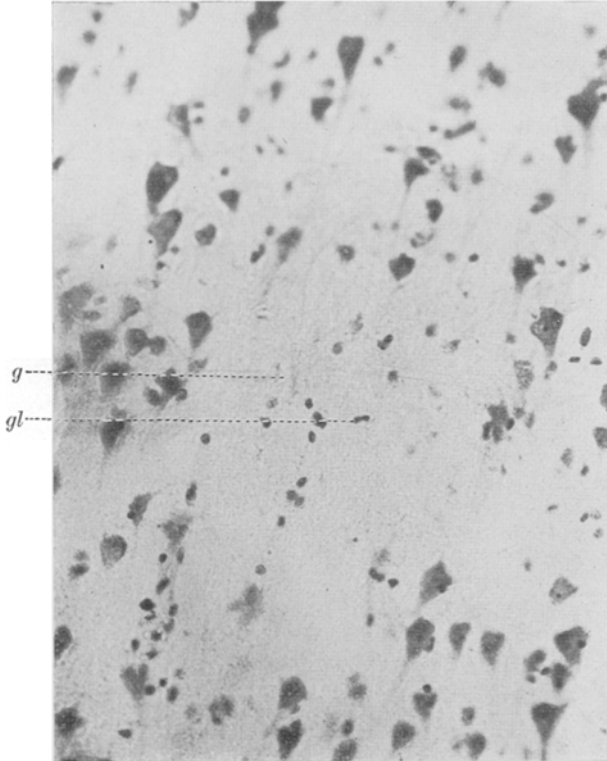


Abb. 1. Verödungsherd in der Hirnrinde. *g* = schattenhafte Ganglienzelle. *gl* = regressiv veränderte Gliazelle. Toluidinblau.

Endlich wäre noch eines Befundes zu gedenken, auf den erst sehr viel ausgesprochenere gleichartige Erscheinungen in diesem mehrfach zitierten Fall meine Aufmerksamkeit gelenkt haben. Wir finden nämlich in der Hirnrinde bisweilen kleine Flecken, die bei schwacher Vergrößerung als helle, zellarme Bezirke auffallen; mit stärkeren Linsen sieht man hier meist ein oder zwei schwer veränderte bis schattenhafte Ganglienzellen mit stummelartigen, bisweilen gewundenen Dendriten liegen. Aber auch die Gliazellen sind an Zahl eher vermindert; die Kerne der vorhandenen sind vielfach ausgesprochen pyknotisch, zeigen evtl. Stäbchen- und Hantelform und weisen knospenartige Auswüchse u. dgl. auf (vgl. Abb. 1): alles in allem also ziemlich um-

schriebene Prozesse rein regressiver Art. Diese Miniaturherde, die in allen Zellschichten vorkommen, fand ich in zwei Fällen ziemlich reichlich und ausgesprochen, in weiteren vier Fällen andeutungsweise bzw. ganz vereinzelt. Von den ersteren zwei betrifft einer den zweiten der vorher erwähnten Fälle mit erheblicheren psychischen Störungen. In den übrigen fünf gingen die letzteren nicht über das Mittelmaß hinaus.

Von gelegentlichen Befunden wäre ferner noch Schwellung der Capillarendothelien sowie die Gegenwart kleiner Gliarosetten im gliösen Randsaum zu nennen. Letzteren Befund konnte ich überdies auch einmal im Rückenmark erheben, das im übrigen völlig frei von krankhaften Veränderungen erschien.

Nunmehr bleibt mir noch die genauere Mitteilung des im Vorhergehenden schon mehrfach herangezogenen Falls mit Psychose, der auch klinisch von besonderem Interesse ist¹⁾.

Das Wesentliche aus der Krankengeschichte dieses Falles ist folgendes: 17jähriger Knabe. 9. VII. 1920 mit Kopfschmerzen und Erbrechen erkrankt. 16. VII. Krankenhausaufnahme. Schwerer Allgemeinzustand. Leichte Benommenheit. Lungen und Herz intakt. Milz nicht vergrößert. Stuhl durchfällig, erbsensuppenartig. Im Blut und Stuhl Typhusbacillen positiv. 19. VII. Benommenheit nimmt zu. Zeitweise starke Unruhe. 25. VII. Diese Erscheinungen bestehen trotz relativ niedriger Temperatur weiter. 27. VII. Akut einsetzende Kreislaufschwäche. Bronchopneumonisches Infiltrat im linken Unterlappen. 1. VIII. Lungenprozeß hat sich nicht weiter ausgedehnt. Tiefe Benommenheit. Remittierendes Fieber. 4. VIII. Starke nächtliche Unruhe. 10. VIII. Herztätigkeit unter Excitantien befriedigend.

13. VIII. Das Infiltrat im linken Unterlappen verschwunden. Am rechten Unterarm hat sich ein subcutaner Absceß gebildet, 100 cem Eiter enthaltend, dessen bakteriologische Untersuchung eine Reinkultur von Typhusbacillen ergibt. Mikroskopisch besteht dieser „Eiter“ indes ausschließlich aus Detritus; keinerlei Leukocyten (autolytischer Zerfall?). Es treten jetzt ausgesprochen psychotische Erscheinungen auf. Echolalie und Stereotypien sind vermerkt. Pat. spricht stundenlang nichts als: „Schwester, ich bitt' euch“; dann wieder Ideenflucht und völlige Verwirrtheit.

19. VIII. An den verschiedensten Stellen aller 4 Extremitäten sind inzwischen neue Abscesse aufgetreten, deren mikroskopische und bakteriologische Untersuchung stets dasselbe Ergebnis hat wie beim ersten Mal. Bei der Eröffnung „brüllt Pat. wie ein Stier“. Im übrigen ist er in den letzten Tagen etwas ruhiger geworden. Die Temperatur, die nach Eröffnung der Abscesse meist abgefallen war, steigt nachher immer wieder aufs neue an.

Am 23. VIII. ist notiert: Pat. bietet das Bild eines 6jährigen Kindes. Contracturen in beiden Ellenbogen.

3. IX. Pat. wird wieder vernünftiger, bemüht sich die Contracturstellungen (die wohl durch die Abscesse bedingt sind, welche übrigens langsam abheilen) zu überwinden. 4. IX. treten wieder neue Abscesse auf.

¹⁾ Über diesen Fall hat bereits Herr. Dr. Hartwich aus unserem Institut im Hinblick auf die Knochenmarksbefunde berichtet. (Frankf. Zeitschr. f. Pathol.).

6. IX. Zwei (nur von der Schwester beobachtete) 5 Minuten dauernde epileptiforme Anfälle: erst klonische, dann tonische Krämpfe. Pupillen reagieren nicht. Blutiger Schaum vor dem Mund.

9. IX. Noch etwas benommen. Reizbarer als vorher.

11. IX. In den Vormittagsstunden 8 epileptische Anfälle, die jetzt auch ärztlicherseits beobachtet werden: Beginn mit Verdrehen der Augen. Zuckungen im Gesicht, dann in den Extremitäten und im Rumpf, ohne Bevorzugung einer Seite. Pupillen reagieren nicht. Sehnenreflexe fehlen. Tiefer Zungenbiß. Leichte Stauungspapille (?) Liquor nicht getrübt, mit artifizieller Blutbeimengung. Druck 95 mm. Vom Nachmittag an dauernde Zuckungen, unterbrochen von ausgesprochenen Krampfanfällen. Tiefes Koma.

Am 12. IX., also 9 Wochen nach Krankheitsbeginn, tritt in einem Krampfanfall der Tod ein. Die klinische Diagnose wurde auf abgelaufenen Typhus und Hirnabsceß gestellt¹⁾.

Die Sektionsdiagnose lautete: *Ulcera typhosa sanata. Bronchopneumonia lateris utriusque. Hyperaemia cerebri, praecip. gyr. front. II sin.*

Im Dünndarm, in der Nähe der Klappe finden sich, Peyerschen Plaques entsprechend, mehrere verdünnte Stellen mit schwarzgrün pigmentierter Wand und spiegelnder Schleimhaut. Frische Abscesse sind bei der Sektion weder subeutan noch in den inneren Organen nachweisbar. Gehirn: Dura zart. Sinus mit flüssigem Blut angefüllt. Weiche Häute zeigen diffuse intensive Injektion bis in die kleinsten Venenverzweigungen hinein. Im Gehirn selbst besonders die graue Substanz stark hyperämisch. Auch in der weißen Substanz sehr zahlreiche Blutpunkte. Besonders auffallend ist die grauviolette Färbung der Rinde in einem gut markstückgroßen Bezirk der linken 2. Stirnwindung. Darunter sind auch in der Marksubstanz einzelne nicht wegwischbare punktförmige Blutungen sichtbar. Besonders an dieser Stelle, aber auch sonst, ist die Hirnsubstanz ziemlich feucht, zum Teil auch etwas weich.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns hatte folgendes Ergebnis:

1. Kleinhirn. Die Purkinjezellen sind im wesentlichen intakt. Die Gliazellen der Molekularzone weisen zum Teil leicht vermehrtes Plasma auf, aber nirgends ausgesprochenes Strauchwerk. Auch fand sich nichts, was als späteres oder Endstadium des Strauchwerkprozesses, wie Sagel es bei allerdings viel langwierigeren Epilepsiefällen beschrieben hat, gedeutet werden könnte. Allerdings wurden leider keine Gliafaserpräparate angefertigt.

Im Gebiet des Nucleus dentatus läßt das Fettponceaupräparat schwere Abbauvorgänge erkennen. Besonders um diesen Kern herum, also im sogenannten Vlies, sowie im Markkern, ist die Mehrzahl der Gliazellen in Fettkörnchenzellen umgewandelt, ohne daß eine wesentliche Vermehrung stattgefunden zu haben scheint. Auch werden freie, abgerundete Elemente nur vereinzelt beobachtet. Vielmehr handelt es sich um fixe „Fettspinnenzellen“, bei denen die lipoid Substanz in Form feiner Tröpfchen in den auf diese Weise zur Darstellung gebrachten plasmatischen Ausläufern der Gliazellen abgelagert erscheint. Innerhalb der grauen Substanz des Kernes selbst finden sich dieselben gliogenen Abbauzellen, aber etwas spärlicher. Auch die Trabantzellen der Ganglienzellen sind vielfach in derselben Weise umgestaltet. Die letzteren selbst enthalten so gut wie kein lipoides Pigment. Die Lymphscheiden einiger benachbarter Gefäße sind mit Abbauzellen erfüllt. Im übrigen weisen die Gefäße keinerlei Veränderungen auf. Im umgebenden Mark wird eine miliare Blutung festgestellt.

¹⁾ Für die Überlassung der klinischen Daten bin ich Herrn Prof. Brauer zu großem Dank verpflichtet.

Im Mann- und Fuchsin-Lichtgrünpräparat finden wir im Gebiet des Nucleus dentatus — aber auch über denselben hinaus ins Hemisphärenmark reichend — diffus verbreitete, aber nur leichte Veränderungen an der Glia, zumeist progressiver Art: Vergrößerung des meist hellen Kerns, Vermehrung des Plasmas, in der weißen Substanz auch leicht vermehrte Faserproduktion; ferner ganz vereinzelte Myelophagen, in einiger Entfernung vom Kernband auch mehrere Gliarosen.

Spielmeyerfärbung läßt sichere Faserausfälle im Gebiete des Dentatus nicht erkennen. Im Bielschowskypräparat erscheinen die meisten Ganglienzellen wie mit einem feinen Staub bedeckt. Die intracellulären Fibrillen sind nicht imprägniert. Auch bei Fuchsin-Lichtgrünfärbung fällt die verwaschene,

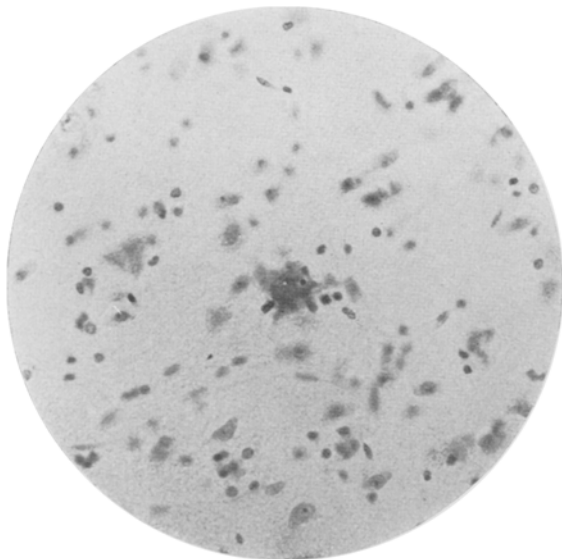


Abb. 2. Neuronophagie im Globus pallidus. Toluidinblau.

feinkörnige Beschaffenheit vieler Ganglienzellen auf. Leider vermag ich über das Nisslbild dieser Zellen nichts auszusagen: Da im makroskopischen Befund nichts auf einen besonderen Prozeß in diesem Gebiete hingewiesen hatte, habe ich — wie bis dahin stets — das Formolmaterial der einen, die Blöcke für Alkoholfixierung aber der anderen Kleinhirnhemisphäre entnommen. Im Toluidinpräparat dieser anderen Seite fällt zwar am Nucleus dentatus der Verlust des Tigroids und die blasse, vereinzelt sogar schattenhafte Beschaffenheit einiger Ganglienzellen auf. Doch würde ich nach diesem Befund nicht auf einen besondersartigen Prozeß geschlossen haben, wie wir ihn im Formolmaterial der anderen Seite vorfinden. Wir dürfen daher wohl annehmen, daß er auf diese Seite beschränkt war.

2. Verlängertes Mark und Brücke bieten keine bemerkenswerten Abweichungen von der Norm. Im Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus finden sich an den Ganglienzellen neben akuter Erkrankung sehr ausgesprochene neuronophagische Erscheinungen. Vergleiche mit Kontrollpräparaten führen mit Sicherheit zu dem Schluß, daß es sich hier nicht nur um die an dieser Stelle auch sonst wahrnehmbare reichliche Anhäufung von Trabantzellen handelt: Sowohl die schweren Zerfallserscheinungen an den Ganglienzellen, die zum Teil geradezu in ihre Bestandteile aufgelöst erscheinen, wie die progressiven Ver-

änderungen an Kern und Plasma der phagocytierenden Gliazellen deuten mit Sicherheit auf pathologische, zum Untergang von Nervenzellen führende Vorgänge hin. (Vgl. Abb. 2.)

3. Hirnrinde. Hier ist der Befund je nach der Lokalisation verschiedener Art. Im Hinterhaupt- und Schläfenlappen ist er bis auf ganz vereinzelte progressive Erscheinungen an den Gliazellen und noch seltenere Amöboidose derselben völlig normal. Im *Gyrus centralis anterior* finden sich sehr hochgradige Zellveränderungen: Die besser erhaltenen Elemente sind im Sinn der akuten Erkrankung verändert. Daneben aber kommen schwere Zerfallsvorgänge vor, die einer der Nisslschen Erkrankungskategorien nicht einzuordnen sind. Dazu kommen wieder — und das ist an dieser Stelle das besonders Charakteristische — hochgradige reaktiv-progressive Veränderungen an den Trabantzellen: Eine große Anzahl ehemaliger Nervenzellen ist überhaupt nur noch durch einen Haufen von Gliazellen gekennzeichnet, in dem man nur bei stärkster Vergrößerung noch einen Rest des zugrunde gegangenen Kerns oder Zelleibs erkennen kann. An anderen Stellen sieht man die verschiedensten Bilder von Neuronophagie, wie sie ja zur Genüge bekannt sind. Auch den Dendriten lagern sich vielfach gewucherte Gliaelemente an oder substituieren sie völlig. Dagegen habe ich trotz besonders darauf gerichteter Aufmerksamkeit nirgends mit Sicherheit Elemente gefunden, bei denen diese phagocytäre Tätigkeit der Glia sich auf das Gebiet eines Dendriten beschränkt hätte, bei Intaktheit des Zelleibs selbst. So scheint also tatsächlich das Strauchwerk ein Befund zu sein, der in charakteristischer Weise nur an den Purkinjezellen vorkommt, wenigstens was den Typhus betrifft, wie denn ja auch Spielmeier ausführlich nachweist, daß es sich dabei um eine typische Reaktion bestimmter Nerven Elemente handelt, welche auf verschiedene Schädlichkeiten hin in ganz gleichartiger Weise erfolgt. Fett- und Spielmeierpräparate ergeben an dieser Rindenstelle keine krankhaften Veränderungen. Bei Mannscher Färbung sind leichte progressive Erscheinungen auch an den nicht als Satelliten zu Ganglienzellen gehörigen Gliaelementen nachweisbar. Endlich wäre noch zu erwähnen, daß einige Capillaren mit meist einkernigen weißen Blutzellen vollgestopft sind und daß die Gefäßwandzellen durchweg leichte Schwellung erkennen lassen.

Ganz anderer Art sind demgegenüber die Veränderungen im Gebiet der schon makroskopisch durch besonderes Kolorit auffallenden zweiten linken Stirnwindung. Hier befinden sich die Ganglienzellen zum größten Teil im Zustand der chronischen Veränderung, die Schrumpfung des Zelleibs, die gleichmäßig tiefdunkle Färbung des Plasmas, von dem sich der fast ebenso beschaffene Kern nur wenig abhebt, die dicken gewundenen ebenfalls dunkel gefärbten Dendriten, welche diese Erkrankungsform charakterisieren, sind überall sehr deutlich ausgesprochen. Dazu kommt noch eine Ansammlung basophiler Körner, die den Rand zahlreicher Ganglienzellen und ihrer Dendriten umsäumen, die sich aber auch um Gliazellen herum und in der Nachbarschaft von Gefäßen vorfinden. Andere Rindenganglienzellen weisen Verflüssigungsvorgänge, wie bei Nissls „schwerer“ Erkrankung auf. Darüber hinaus sind aber nicht wenige Rindenzellen offenbar ganz ausgefallen; und zwar einmal in diffuser Weise, wodurch eine allgemeine schwere Störung der Rindenarchitektonik zustande kommt, andererseits in Form umschriebener größerer Verödungsherde (vgl. Abb. 3). Hierbei sieht man in einer bei Toluidinblaufärbung homogen mattblau angefärbten Grundsubstanz nur äußerst wenige zellige Elemente, und zwar ganz vereinzelte geschrumpfte Ganglienzellen, von denen einige wenige noch leichte Trabantzellwucherung und auch neuronophagische Erscheinungen aufweisen. Im übrigen aber vermißt man oft Gliazellen in den Herden fast völlig, wenn man von einzelnen Zellschatten absieht, deren Zugehörigkeit zu Ganglien- oder Gliazellen nicht mehr sicher fest-

zustellen ist. Außerdem sieht man noch überall zahlreiche Chromatinbrocken liegen, die als Trümmer zugrunde gegangener Zellkerne aufzufassen sein dürften. Sehr mannigfaltig sind die Ganglienzellveränderungen am Rand dieser Verödungs-herde (vgl. Abb. 4). Neben geschrumpften dunklen Elementen findet man solche mit schweren Verflüssigungsprozessen. Das Plasma der Trabantzellen weist dabei bald feinverzweigte Ausläufer auf, bald ist es abgerundet und homogen dunkelblau, entsprechend amöboider Umwandlung. Im allgemeinen gehört diese letztere Ver-

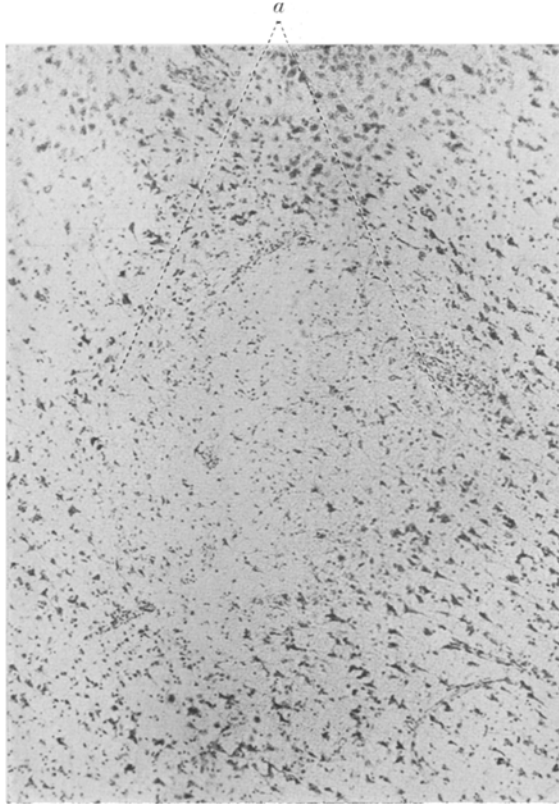


Abb. 3. *a* = Verödungsherd in der Rinde. Toluidinblau.

änderung zu den Verflüssigungsprozessen der Ganglienzellen (Alzheimer, Spielmeier), doch ist in unserem Fall bei der Mannigfaltigkeit der Befunde im einzelnen dieser Parallelismus nicht immer nachweisbar. Neurofibrillen sind an den schwer veränderten Ganglienzellen dieser Windung zum Teil gar nicht, bisweilen in Form einzelner Klumpen darstellbar.

Mann-Präparate (vgl. Abb. 5) zeigen, daß sowohl in der Rinde wie in den angrenzenden Gebieten des Marks die Glia einschließlich der Trabantzellen zum größten Teil amöboid umgewandelt ist. Man findet vakuolisierte und nicht-vakuolisierte Formen, Zerfall in Methylblaugranula, völlig abgerundete Elemente und solche mit pseudopodienartigen Fortsätzen. Die Kerne sind in einigen Zellen

eher vergrößert und hell, meist jedoch klein und pyknotisch, mit den verschiedensten karyorrhektischen Erscheinungen. Vor allem im Windungsmark, aber auch in der Rinde, finden sich daneben noch Ansätze zu progressiver Veränderung. Man sieht Gebilde, die an Spinnenzellen erinnern, aber durch kurze, plumpe, knorrige Gliafasern anzeigen, daß auch sie bereits einem regressiven Prozeß anheimzufallen beginnen. Die Verödungsherde sind bei dieser Färbung — abgesehen natürlich von der geringen Zahl zelliger Elemente — durch eine feinwabige Beschaffenheit des Grundgewebes gekennzeichnet.

Abbauszellen sind im Ponceaupräparat nicht nachweisbar. Auch Spielmeyerfärbung vermag Faserausfälle nicht aufzudecken.

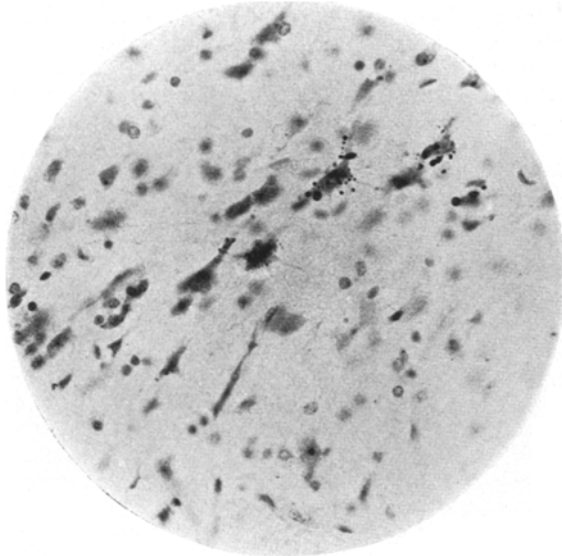


Abb. 4. Rand des Verödungsherdes in Abb. 4. Toluidinblau.

Die Gefäße zeigen dieselben Veränderungen, wie sie bei der vorderen Zentralwindung beschrieben wurden. Besonders stark ausgeprägt ist die Wucherung der Gefäßwandzellen im gliösen Randsaum, der übrigens auch einige Gliafasern aufweist. Ganz vereinzelt finden sich kleine Blutungen, die ja schon makroskopisch festgestellt waren. Die weichen Häute über dieser Windung zeigen leicht vermehrten Kerngehalt, auch geringe Lymphocyteineinlagerungen.

Das Rückenmark ist in jeder Beziehung intakt.

Mikroorganismen konnten nirgends im Zentralnervensystem nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: 17jähriger Patient mit schwerem Typhus, in dessen Verlauf Bronchopneumonien und Erscheinungen von Herzinsuffizienz auftreten. Am Ende der 5. Woche entwickeln sich, ohne daß vorher afebrile Temperaturen eingetreten wären, in den verschiedensten Körperregionen subcutane absceßähnliche Herde, aus denen Typhusbacillen i. R. gezüchtet werden. Gleichzeitig setzen psychische Störungen ein, die ein an katatone Zustände erinnerndes

Gepräge haben, und die nach ihrem Abklingen offenbar einen psychischen Schwächezustand zurücklassen. In der Mitte der 9. Woche treten epileptiforme Anfälle auf, die sich nach 5 Tagen wiederholen und dann im Status den Tod herbeiführen.

Die Obduktion ergibt nur geheilte Typhusgeschwüre im Dünndarm und starke Hyperämie des Gehirns. Auffallende

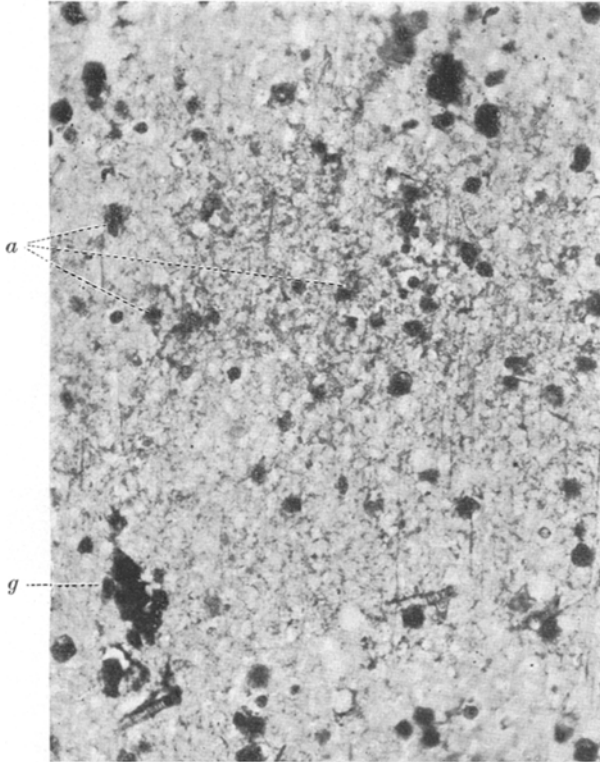


Abb. 5. Verödungsherd in der Rinde. *a* = amöboide Gliazellen. *g* = Ganglienzelle am Rand des Herds mit amöboiden Satelliten. Mannsche Färbung.

grauviolette Färbung der Rinde von F_2 links, kleine Blutungen daselbst im Mark. Mikroskopisch: Körnchenzellabbau, Ganglienzellveränderungen und leichte Gliawucherung im Nucleus dentatus der einen Kleinhirnhemisphäre; akute Ganglienzellerkrankung und zahlreiche Neuronophagien in den Stammganglien und in der vorderen Zentralwindung; in dem makroskopisch auffälligen Gebiet von F_2 links „chronische“ und „schwere“ Erkrankung sowie völliger Untergang von Nervenzellen; letzterer teils diffus, teils in Form umschriebener Verödungsherde, in denen auch die

Gliazellen zum größten Teil zugrunde gegangen sind. Sowohl in dieser Windung wie in den Zentralwindungen Leukocyten thromben und Schwellung von Gefäßwandzellen.

Der Fall erscheint sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch recht bemerkenswert. Zunächst weise ich auf das äußerst seltene Auftreten multipler subcutaner, Typhusbacillen in Reinkultur enthaltender Einschmelzungsherde hin, die klinisch als Abscesse imponierten, mikroskopisch aber keine Leukocyten, sondern ausschließlich Detritus enthielten.

Was die gleichzeitig in Erscheinung tretenden psychischen Störungen betrifft, so können wir sie, obwohl sie erst in der 5. Woche sich einstellten, keineswegs mit den in der Typhusrekoneszenz auftretenden auf eine Stufe stellen. Denn wenn um diese Zeit auch der Darmprozeß schon im wesentlichen abgelaufen gewesen sein mag, so sprechen doch die „Abscesse“ und das fortbestehende Fieber für eine fortdauernde Einwirkung der Typhusbacillen selbst. Eine genaue Klassifikation der psychotischen Erscheinungen erlauben die Angaben der Krankengeschichte nicht. Nach dem Verlauf könnte man am ersten an einen „infektiösen Schwächezustand“ nach Kraepelin denken, der akut mit katatonieähnlichen Symptomen einsetzte.

Endlich sei auf die epileptiformen Anfälle hingewiesen, ein im Verlauf des Typhus äußerst ungewöhnliches Ereignis — wenigstens außerhalb des Kindesalters. Curschmann hält allgemeine Konvulsionen beim Typhus für etwas so Ungewöhnliches, daß er dabei „stets an eine Komplikation denken oder sich die Frage vorlegen würde, ob an der Typhusdiagnose festzuhalten sei“. In dieser Beziehung zeigt ein Fall von Meinertz gewisse Analogien zu meinem Fall. Er ging ebenfalls mit psychischen Störungen (kataleptischen Erscheinungen [s. o.]) und epileptiformen Anfällen einher, die aber in diesem Fall restlos abheilten. Daß eine echte Epilepsie im Anschluß an Typhus — wie auch nach anderen Infektionskrankheiten — auftreten könne, ist mehrfach behauptet worden (Binswanger, Gowers). Aber auch das ist so selten (s. z. B. Stertz), daß zufälliges Zusammentreffen kaum ausgeschlossen werden kann. Häufiger sind natürlich — abgesehen vom Kindesalter — epileptiforme Anfälle bei den verschiedenen cerebralen Komplikationen, insbesondere der Meningitis, und an diese wird man in erster Linie zu denken haben, wenn im Verlauf einer Typhuserkrankung corticale Reizerscheinungen oder allgemeine Konvulsionen auftreten. Im vorliegenden Fall lag klinisch angesichts der multiplen subcutanen Herde zweifellos die Annahme eines Gehirnabscesses am nächsten. Daß solche — ausschließlich durch Typhusbacillen bedingt — vorkommen, zeigt der oben erwähnte Fall von Mc Clintock.

Die Obduktion ergab aber nichts dergleichen. Auf welche der oben eingehender beschriebenen histologischen Veränderungen wir den Ausbruch der Konvulsionen zurückzuführen haben, darüber dürfte schwer Gewißheit zu erlangen sein. Die schwerste Affektion bietet ja zweifellos die zweite linke Stirnwindung; die motorische Region erscheint weniger schwer, aber auch deutlich betroffen. Bei dem klinischen Charakter der Anfälle, die keinen Hinweis auf Reizung eines bestimmten Rindenzentrums geben und auch keine Ausfallserscheinungen zurücklassen, werden wir wohl eine bestimmte Beziehung zwischen lokaler Rindenschädigung und Krampfauslösung überhaupt nicht annehmen dürfen, sondern in den histologischen Veränderungen und den epileptischen Anfällen nur gemeinsame Folgen derselben Noxe auf das Gehirn zu erblicken haben. (Dasselbe gilt natürlich erst recht für die psychotischen Symptome.)

Welcher Art diese Noxe ist, scheint nicht ohne weiteres feststellbar. Der fehlende Nachweis des Krankheitserregers führt in solchen Fällen die Autoren, selbst bei echt entzündlichen Affektionen, oft zur Annahme reiner Toxinwirkung. Aber es ist eine so bestimmte Verwertung eines negativen Befundes in solchen Fällen ja immer etwas Mißliches, und Lépine erinnert daran, daß auch im Tierexperiment etwa ins Rückenmark gelangte Typhusbacillen sehr schnell wieder aus demselben verschwinden. Andererseits beweist gerade das Tierexperiment, daß Veränderungen des Nervensystems auch durch Typhustoxin allein bedingt sein können, und für die Entstehung so schwerer Veränderungen wie in unserem Fall haben wir wenigstens bei der Dysenterie in den nachher zu erwähnenden Befunden Lotmars ein Analogon.

Auch die histologisch nachweisbaren Hirnveränderungen an sich geben zu allerhand Betrachtungen Anlaß. Sehr interessant sind zunächst im Hinblick auf die schweren Zellveränderungen, die Spielmeyer in einem Fall im Nucleus dentatus des Kleinhirns fand, die Abbauprozesse, die sich in meinem Fall an demselben Kern abspielen. Ob es sich dabei um ein späteres Stadium oder einen höheren Grad derjenigen Affektion handelt, die Spielmeyer vor Augen hatte, vermag ich nicht zu sagen, da mir leider Zellfärbungen nur von der gegenüberliegenden Seite zur Verfügung stehen, die jedenfalls in sehr viel geringerer Weise affiziert war.

Sehr bemerkenswert ist ferner der schwere Destruktionsprozeß, den wir an einer ziemlich umschriebenen Stelle der zweiten linken Stirnwindung antrafen und der hier wiederum einerseits mehr diffus, andererseits in Gestalt von circumscripten Verödungsherden auftritt. Es handelt sich dabei um rein degenerative Veränderungen. Zwar finden wir ganz leichte Zellvermehrung und Lymphocyteeinlagerung

in den weichen Häuten an dieser Stelle, aber dies dürfte ebensowenig wie die auch anderwärts anzutreffenden Leukocytenthromben in den Capillaren genügen, um den Prozeß als einen encephalitischen zu charakterisieren. Überdies fehlt außer dem exsudativen in den Verödungsherden auch das proliferative Element vollkommen. Ähnliche Beobachtungen habe ich in der Literatur nicht finden können*). Herdförmigen Zerfall von Ganglienzellen sehen wir allerdings in einem von Kraepelin abgebildeten Präparat Nissls, das einem Fall von ungeheilter Typhuspsychose entstammt. Aber hier sieht man eine intensive reaktive Gliawucherung, deren Fehlen ja gerade den Verödungsherden meines Falles ihr besonderes Gepräge gab. Vergleicht man daraufhin diesen Befund mit den reichlichen reaktiven Trabanzellwucherungen, wie sie in der Zentralregion und auch im Striatum und Pallidum desselben Gehirns anzutreffen sind, so drängt sich einem ohne weiteres eine Analogie mit den Befunden auf, die Lotmar bei experimenteller Vergiftung mit Dysenterietoxin erhoben hat. Ist auch die histologische Struktur der von ihm namentlich in der grauen Substanz gefundenen Herde eine andere, insbesondere hinsichtlich des starken Mitbetroffenseins der Nervenfasern, so gibt doch eine bemerkenswerte Analogie zu unsern Befunden Lotmars Gegenüberstellung der Herde mit gereizter, für den Abbau suffizienter und solcher mit gelähmter, insuffizienter Glia: im ersten Falle Wucherungserscheinungen an den Gliazellen und Körnchenzellbildung, im letzteren Auftreten von amöboiden Gliazellen. Lotmar legt nun allerdings besonderen Wert auf die Feststellung, daß in der Regel nur Herde der einen oder der anderen Art entstehen, und zwar bei Injektion hoher Toxindosen diejenigen mit Glialähmung, bei niedrigen Dosen solche mit Gliareizung, bei mittleren — offenbar abhängig von endogenen Faktoren — bald nur der eine, bald ausschließlich der andere Herdtypus. Mischung beider Herdarten ist

*) Anm. bei der Korrektur: Leider erst nach Drucklegung dieser Arbeit wurde ich auf einen kurzen Kongreßbericht aufmerksam, nach dem Schroeder („Anatomische Befunde bei einigen Fällen von akuten Psychosen.“ Ver. ostd. Irrenärzte. Allg. Ztschr. f. Psych. 66, 203) in zwei Fällen von Psychose bei bzw. nach Typhus (wovon allerdings einer nicht ganz „rein“, da ein schon vorher infantiles, psychotisches Individuum betreffend) auch Zellerkrankung bis zu Schattenbildung beobachtet hat. Solche schattenhaften Gebilde lagen oft zu kleinen Haufen zusammen und erschienen bei schwacher Vergrößerung in Gestalt kleiner Lücken in der sonst normal geschichteten Rinde. Ich zweifle nicht, daß diese Bildungen mit den von mir gesehenen, insbesondere den geringfügigeren, bei den früheren Fällen beschriebenen, identisch sind. Nur lege ich besonderen Wert auf die gleichzeitigen regressiven Veränderungen an der Glia. Ferner zeigen meine Befunde, daß auch ohne ausgesprochene Psychose das Typhusvirus diese tiefergreifenden Parenchymschädigungen verursachen kann.

nach ihm äußerst selten. Eine solche haben wir nun aber gerade *mutatis mutandis* in meinem Fall anzunehmen. Dazu ist einmal zu sagen, daß für das, wenn auch exzeptionelle Vorkommen solcher Mischaffektionen Lotmar ja selbst ein Beispiel bringt, und ferner, daß in dieser Beziehung doch das Vorliegen verschiedener Verhältnisse beim Tierexperiment, das mit einer einmaligen Toxineinverleibung arbeitet, und bei der menschlichen Erkrankung anzunehmen ist, bei der es zu kontinuierlicher oder häufig rezidivierender Einwirkung der Noxe kommt.

Jedenfalls ist die Tatsache festzustellen, daß im vorliegenden Typhusfall, in dem es sich vorwiegend um Zugrundegehen von Nervenzellen handelt, unter dem Einfluß derselben Schädlichkeit an der einen Stelle eine sehr lebhafte Proliferation gliöser Elemente stattfindet, die übrigens vermutlich auch hier mit der Verarbeitung der Ganglienzellzerfallsprodukte zusammenhängen dürfte, während an anderer Stelle mehr oder weniger lokalisiert die Glia völlig gelähmt wird und keinerlei Vermehrungstendenz aufweist, vielmehr unter Bildung zahlreicher amöboider Formen selbst dem Untergang anheimfällt.

Vergleicht man nun endlich die in diesem Fall angetroffenen Veränderungen mit den vorher mitgeteilten unausgewählter Fälle, so kann man wohl sagen, daß es sich im wesentlichen nur um quantitative, in dieser Hinsicht allerdings erhebliche Differenzen zu handeln scheint. Denn auch bei letzteren fanden wir ja einerseits Ganglienzellerkrankungen, die mit mehr oder weniger ausgesprochener Trabanzzellwucherung und Neuronophagie einhergingen, andererseits — wenn auch nur vereinzelt — kleinste Herde, in denen mit den Ganglienzellen auch die Glia zugrunde gegangen ist, wobei allerdings die im letzten Fall so im Vordergrund stehende Amöboidose nicht in Erscheinung tritt. Ist die vorgetragene Anschauung richtig, so ist das, was wir in unserem letzten Fall im Gehirn antrafen, nicht als eine Komplikation, sondern nur als eine ungewöhnliche Steigerung der auch sonst beim Typhus sich abspielenden Veränderungen auffassen.

Kehren wir nun zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen zurück, so ist zu sagen, daß nach allem Angeführten auch heute noch keineswegs ein befriedigendes anatomisches Korrelat für die besonders hochgradige Affektion des Zentralnervensystems *intra vitam* beim Typhus bekannt ist. Ich glaube jedoch, daß, solange nicht neue Methoden uns in noch feinere Veränderungen der nervösen Strukturen Einblick verschaffen, auch auf dem bisherigen Wege, wie das gerade auch die Spielmeyerschen und meine Untersuchungen zeigen, noch mancher Befund zu erheben sein wird, der als Baustein für das Verständnis dieser Dinge dienen kann.

Ergebnisse.

Die von Spielmeier gefundenen Veränderungen der Purkinjezellen einschließlich des Strauchwerks konnten in einer Reihe der von mir untersuchten 17 Typhus-Fälle wiedergefunden werden. Im allgemeinen scheint dieser Befund in schweren Fällen bzw. solchen mit erheblichen klinisch-cerebralen Symptomen ausgesprochener zu sein, ohne daß jedoch von einem bestimmten Parallelismus die Rede sein könnte. Auch im Nucleus dentatus wurden gelegentlich schwere Ganglienzellveränderungen angetroffen. In der Rinde konnten neben akuter Erkrankung der Ganglienzellen und gelegentlichen neurophagischen Erscheinungen bisweilen umschriebene Ganglienzellausfälle festgestellt werden. In quantitativ hochgradig gesteigertem Maße und z. T. mehr herdförmig wurden analoge Veränderungen in einem Fall von schwerem Typhus mit Psychose und epileptiformen Anfällen gefunden.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Herzog Karl in Bayern, Untersuchungen über die Anhäufung weißer Blutkörperchen in der Gehirnrinde. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **69**, 55. — ²⁾ Binswanger, Die Epilepsie. Jena 1899. — ³⁾ Blaschko, Über Veränderungen im Gehirn bei fieberhaften Krankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **83**, 471. — ⁴⁾ Curschmann und Hirsch, Der Unterleibstypus. Nothnagels spez. Pathol. u. Therap., **3**, Abt. 1, S. 1, speziell S. 107 ff. — ⁵⁾ Dürck, Malaria im Handb. d. ärztl. Kriegserfahrungen **8**, Pathol. Anat., S. 177. — ⁶⁾ Fraenkel, Eug., Über das Verhalten des Gehirns bei akuten Infektionskrankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **194**, Beiheft, S. 168. — ⁷⁾ Friedländer, Über den Einfluß des Typhus abdominalis auf das Zentralnervensystem. Monatsschr. f. Psych. **5—8**. — ⁸⁾ Gowers, Lectures on Epilepsy. Lancet 1880. — ⁹⁾ Hoffmann, Untersuchungen über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe beim Abdominaltyphus. Leipzig 1869. — ¹⁰⁾ Lépine, Contributions à l'Etude de la Myélite typhique. Rev. de Méd. **23**, 930. — ¹¹⁾ Kraepelin, Psychiatrie. Lehrbuch, **2**, 236 ff., 8. Aufl. — ¹²⁾ Lotmar, Beiträge zur Histologie der akuten Myelitis und Encephalitis. Nissls u. Alzheimers Arbeiten **6**, 245. — ¹³⁾ Mc Clintock, Brain abscess in typhoid fever, due to bacillus typhosus. Americ. Journ. of the med. sciences **123**, 595. 1902. — ¹⁴⁾ Meinertz, Ein Typhusfall mit ungewöhnlicher Beteiligung des Nervensystems. Med. Klinik 1907, S. 544. — ¹⁵⁾ Müller, Heinrich, Über einen Fall von Encephalomyelitis typhosa. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **66**, 168. — ¹⁶⁾ Popoff, Über Veränderungen im Gehirn bei Abdominaltyphus und traumatischer Entzündung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **63**, 421. — ¹⁷⁾ Popoff, Über Veränderungen im Gehirn bei Flecktyphus. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875, S. 596. — ¹⁸⁾ Popoff, Über Veränderungen im Gehirn bei Abdominal- und Flecktyphus und traumatischer Entzündung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **87**, 39. — ¹⁹⁾ Rosenthal, Über die anatomischen Veränderungen im Gehirn bei infektiösen Krankheiten. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1881, S. 353. — ²⁰⁾ Sabolotnoff, Zur Pathologie der Nervenzelle bei Typhus und Diphtherie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1903, S. 129. — ²¹⁾ Sagel, Zur histologischen Analyse des Gliastrauchwerks der Kleinhirnrinde. Zeitschr. f. g. ges. Neurol. u. Psychiatr., **71**, 278. — ²²⁾ Schiff,

Myelitis acutissima transversalis bei Typhus. Arch. f. klin. Med. **67**, 175. —
²³⁾ Spielmeier, Eine Kleinhirnveränderung bei Typhus abdominalis. Münch.
med. Wochenschr. 1918, S. 313. — ²⁴⁾ Spielmeier, Die Kleinhirnveränderung
beim Typhus in ihrer Bedeutung für die Pathologie der Hirnrinde. Münch med.
Wochenschr. 1919, S. 709. — ²⁵⁾ Spielmeier, Die zentralen Veränderungen beim
Fleckfieber und ihre Bedeutung für die Histopathologie der Hirnrinde. Zeitschr.
f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **47**, 1. — ²⁶⁾ Spielmeier, Über einige Beziehungen
zwischen Ganglienzellveränderungen und gliösen Erscheinungen, besonders am
Kleinhirn. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **54**, 1. — ²⁶⁾ Stertz, Typhus und
Nervensystem. Abhandl. aus d. Neurol., Psych. Psychol. und ihr. Grenzgebieten.
Berlin, Karger 1917. — ²⁷⁾ Wohlwill, Die Veränderungen des Zentralnerven-
systems beim Typhus exanthematicus. Arch. f. Derm. u. Syphilis **132**, 530.
