

(Aus der II. Med. Klinik der Charité.)

Die histologischen Grundlagen experimenteller Hyperkinesen bei diphtherieinfizierten Mäusen.

Von

F. H. Lewy,
Berlin.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. März 1922.)

Bei der Mäuseinfektion mit lebenden Diphtheriebacillen durch Wolff¹⁾ zeigte es sich, daß bei der Auswahl geeigneter Stämme und einer richtigen Dosierung, die den Tod 4–16 Tage nach der Infektion herbeiführte, die Versuchstiere unter dem Bilde einer eigenartigen Bewegungsunruhe erkrankten.

Überläßt man solche Tiere sich selbst, so sitzen sie zunächst ruhig und unauffällig auf dem Tisch. Auf jeden äußeren Reiz, Erschütterungen, Gesichts- und Gehörreize gerät das Tier sofort in eine große Unruhe. Es stürzt z. B. pulsionsartig vorwärts; plötzlich stemmt es sich in die Vorderbeine, Kopf- und Wirbelsäule werden im Opisthotonus zurückgebogen, und in dieser Stellung erstarrt die Maus für einige Sekunden. Allmählich löst sich der Krampf, das Tier sackt in sich zusammen und beginnt jetzt, sich wie ein Kreisel um sich selbst zu drehen. Plötzlich bleibt es sitzen und richtet sich auf die Hinterbeine auf, als ob es knabbern wollte, um in dieser neuen Stellung zu erstarren. Nach erneuter Erschlaffung beginnt die Maus rückwärts zu laufen usw.

Man muß die Geduld haben, solche Tiere, und zwar in größerer Anzahl, stundenlang zu beobachten, um sich ein Bild von der Art der Bewegungsstörung machen zu können. Absehen muß man natürlich von der peripheren diphtherischen Lähmung, die in einer Anzahl von Fällen das Bild komplizieren kann und auf die ich die gelegentlich zu beobachtende Ataxie zurückführe. Dann bleibt eine Bewegungsunruhe übrig, die sich bald mehr auf einen Körperteil beschränkt (*Hin- und Herfahren mit dem Kopf und den vorderen Extremitäten*), bald sich in einem zwangsmäßigen Rennen und Drehen äußert. Gelegentlich haben diese Bewegungen den Charakter einer *ticartigen* kurzen *Zuckung*. Im allgemeinen sind sie bilateral symmetrisch, nur selten auf eine Extremität

¹⁾ S. die vorhergehende Arbeit.

beschränkt. Besonders *auffallend* ist der *eigenartig schnelle Wechsel zwischen der Bewegungsunruhe und der völligen Erstarrung*.

Es ist sehr mißlich, Bewegungsstörungen bei Tieren wie der Maus mit solchen des Menschen zu vergleichen, denn allein aus grobanatomischen Gründen können sich in den Extremitäten der Maus, mit ihren kaum differenzierten distalen Partien, Koordinationsstörungen nicht in gleicher Weise äußern wie beim Menschen. Will man *unter diesem Vorbehalt* eine gewisse Charakterisierung trotzdem vornehmen, so möchte ich die *Motilitätsstörung der Diphtheriemäuse* noch am ehesten eine *Bewegungsunruhe von choreiformem Charakter* nennen, die anscheinend gewisse *Beziehungen zum Bilde des Spasmus mobilis* besitzt. Jedenfalls möchte ich betonen, daß der Zustand der Di.-Mäuse nicht einfach mit einer allgemeinen Unruhe verglichen werden kann, wie sie sich ja gelegentlich bei mannigfachen Erkrankungen zeigt.

Schon seit längerer Zeit hatten vereinzelte Befunde mit gröberen Herden bei choreatischem Symptomenkomplex vermuten lassen, daß das Auftreten der Chorea *eine Frage bestimmter Lokalisation innerhalb des Gehirns*, des Ergriffenseins bestimmter Kerngebiete sei. Dabei war es allerdings sehr auffallend, daß nicht nur Herde im eigentlichen extrapyramidalen System, Kleinhirn, Brückenarm, Streifenhügel, sondern anscheinend auch umschriebene Blutungen im Thalamus gefunden worden waren. Meine Untersuchungen bei menschlicher Chorea¹⁾ haben ergeben, daß, am deutlichsten bei der *Huntingtonschen* und der chronisch progressiven erworbenen, in geringerer Schwere bei den infektiösen Formen, besonders die kleinen Ganglienzellen des Putamen und Nucl. caudatus (Neostriatum), ferner die sog. Körnerschichten des Großhirns neben anderen Stellen betroffen sind. Unsere Kenntnisse von der Histologie der basalen Ganglien unter normalen Verhältnissen und vor allem bei infektiösen nicht choreatischen Erkrankungen des Gehirns lassen jedoch immer noch die Möglichkeit offen, daß die genannten Veränderungen vielleicht nicht als Ursache, sondern nur als Begleit- oder gar Folgeerscheinungen der Chorea aufzufassen wären. Auch konnte man sich noch kein richtiges Bild machen, welche Gegenden erkrankt sein *müßten* und wie ihr Verhältnis zu der betreffenden Infektion aufzufassen wäre. Unter diesen Umständen war es von Wichtigkeit, Versuchsbedingungen zu erhalten, die die experimentelle Erzeugung chorea-ähnlicher Bilder ermöglichten.

Die Versuchstiere sind sämtlich auf der Höhe der Erkrankung getötet, die Gehirne in Alkohol fixiert und in Sagittalschnitte zerlegt worden. Abb. 1 zeigt einen Schnitt durch den *Thal. opt.*, aus dem ersichtlich ist, daß die dem Nucl. centralis entsprechende Partie durch Zellschrumpfung und Ausfall besonders im hinteren Teil erheblich aufgehellt ist, während die Randpartien noch große gut

¹⁾ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **73**, 1921.

erhaltene Ganglienzellen zeigen. Die Ganglienzellen der zentralen Gegend sind schlecht färbbar und erinnern an den Zellschwund *Nissls*, daneben finden sich sehr akute Veränderungen mit einfachem Zerfall des Plasmas und karyorhektischen Vorgängen. Eine Gliareaktion hat nicht stattgefunden, meist sind auch die Gliakerne klein, pyknotisch und im Zerfall. Diese Veränderung findet sich bei einer größeren Anzahl von Tieren, aber nicht konstant.

Auf *Übersichtsbildern des Neostriatum* sieht man, ähnlich wie bei dem eben besprochenen Thal. opt., manchmal ganze Partien auffallend matt gefärbt. Eine solche Stelle grenzt sich ziemlich scharf gegen die restlichen gut erhaltenen Partien ab. Erst bei stärkerer Vergrößerung kann man feststellen, daß derartige Bilder nicht auf Färbefehlern beruhen, sondern einer weitgehenden Schädigung des Parenchyms ihre Entstehung verdanken.

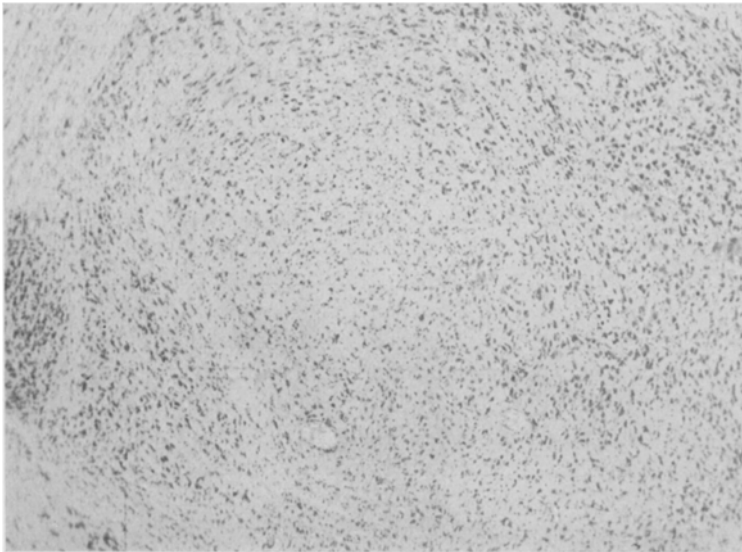


Abb. 1. Sagittalschnitt durch den Thal. opt. Aufhellung der zentralen Partie infolge Zelldegeneration.

Abb. 2 stammt aus dem Neostriatum einer normalen Maus und zeigt, daß die Zellverhältnisse denen beim Menschen weitgehend ähneln. Wir sehen die sogenannten Riesenganglienzellen mit ihrem reichlichen Chromatin und weithin verfolgbar Ausläufern spärlich verteilt zwischen den dichtliegenden kleinen Ganglienzelementen, die meist um den großen hellen Kern nur einen schmalen Protoplasmahof aufweisen und deren Fortsätze mit basischen Farbstoffen nicht verfolgbar sind. Die Gliakerne sind rund und nur selten etwas größer, als wir das sonst im Zentralnervensystem sehen.

Vergleichen wir mit diesem Normalbild Abb. 3. Sie entstammt der Serie I¹⁾, deren Tiere in perakuter Weise zugrunde gegangen sind und die auch die schwersten Veränderungen in den Nieren gezeigt haben. Man sieht an diesem Bild, daß *die kleinen neostriären Elemente diffus in schwerster Weise geschädigt* sind. Der schmale Protoplasmaaum ist in Auflösung, das Chromatin völlig geschwunden, der Rand

¹⁾ S. die vorhergehende Arbeit von *Wolff*.

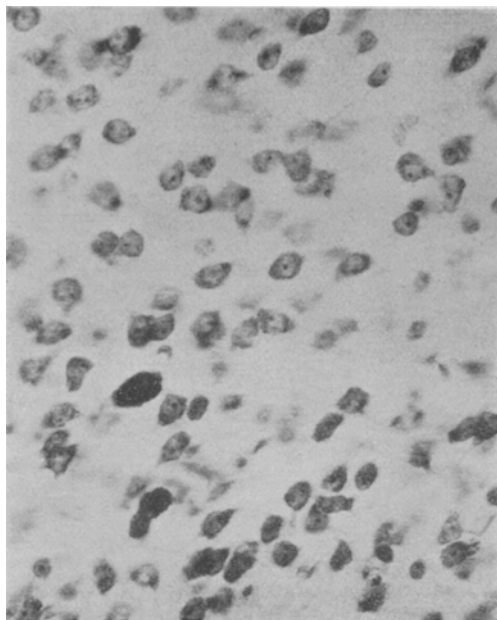


Abb. 2. Normales Neostriatum der Maus mit einzelnen großen und vielen kleinen Ganglienzellen. Abb. 2—7 in gleicher Vergrößerung.

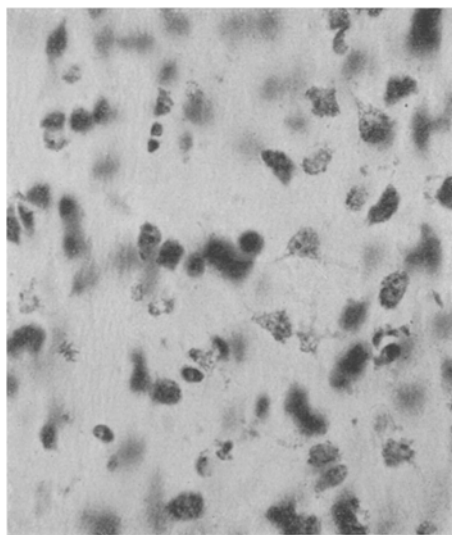


Abb. 3. Perakute diffuse Nekrose der kleinen neostriären Ganglienzellen ohne Gliareaktion.

wie ausgefranst, dünne stummelförmige Fortsätze lassen sich nach allen Seiten hin verfolgen. Der Kern ist entweder nach Art der akuten Erkrankung gebläht oder häufiger geschrumpft und unregelmäßig konturiert. Das Kernkörperchen liegt exzentrisch. Eine Gliareaktion ist nirgends nachweisbar, die Gliakerne sind unverändert oder zeigen karyorhektische Figuren.

Abb. 4 der Serie III zeigt den gleichen Vorgang, der aber in diesem Fall nicht diffus über das ganze Striatum verteilt, sondern mehr in Form miliärer Herde angeordnet ist, ohne daß sich ein Zusammenhang mit Blutgefäßen nachweisen ließe. Zwischen relativ gut erhaltenen Zellen sieht man regellos Inseln, in denen die kleinen Ganglienzellen in der bereits beschriebenen Weise schwer erkrankt

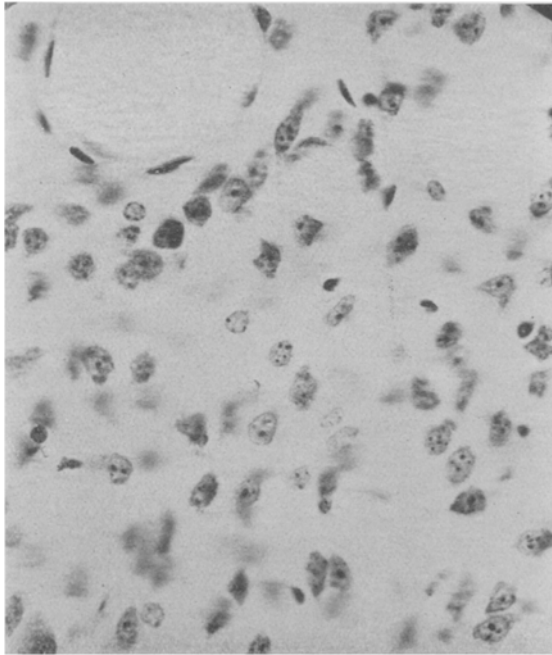


Abb. 4. Miliäre akute Erkrankung der kleinen neostriären Ganglienzellen. Eingestreut einige normale Ganglienzellen. Gliakerne vereinzelt progressiv.

sind. Der etwas mildere Verlauf bei dieser Serie scheint sich in einer, wenn auch sehr geringen progressiven Veränderung der Gliakerne in diesen kleinsten Herden zu dokumentieren. Wir finden hier etwas größere, chromatinreichere Gliazellen, z. T. wohl erhalten, z. T. mit den Zeichen beginnenden Zerfalls.

Eine sehr viel größere Rolle spielt die Gliareaktion bei den Tieren der Serie II. Abb. 5 zeigt ein solches Herdchen im Striatum, das auf den ersten Blick den Eindruck erweckt, als ob es sich um eine lymphocytäre Infiltration handelt. Die genaue Besichtigung ergibt, daß die in und neben dem Herd verlaufenden Gefäße weder Veränderungen im Endothel noch Infiltratzellen aufweisen, und daß die zahlreichen Zellen in dem Herd Gliakerne sind, die ebenso wie die kaum noch nachweisbaren Ganglienzellen weitgehende Zerfallserscheinungen aufweisen. Solche Trümmerfelder sind von versprengten Chromatinresten und Kernpartikeln übersät.

Die mildeste Form der Erkrankung zeigt Abb. 6 der Serie III. Hier kann man von einer nekroseartigen, perakuten Erkrankung nicht mehr sprechen. Die kleinen Ganglienzellen sind in ihrer Form und Struktur ziemlich gut erhalten. Während diese normalerweise keine färbaren Fortsätze haben, sieht man hier, besonders an den Spitzen, aber gelegentlich auch an jeder anderen Stelle des Leibes, weithin verfolgbare, häufig sich gabelnde Dendriten abgehen. Diese zahlreich sich überkreuzenden Zellfortsätze geben den Präparaten im Gegensatz zu dem ganz homogenen Untergrund des normalen Neostriatum ein unruhiges, manchmal direkt scheckiges Aussehen.

Abb. 7 gibt ein Bild aus den *hypothalamischen Kernen* wieder. Man sieht, daß sich an diesen schon normalerweise anders strukturierten Zellen die Er-

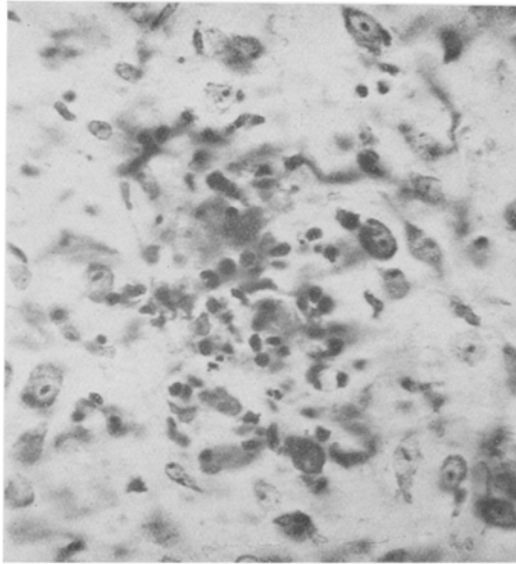


Abb. 5. Miliäres Nekroseherdchen im Striatum mit gewucherten und wieder verfallenden Gliakernen.

krankung unter dem Bilde einer sogenannten Sklerose darstellt. Aus der Masse der im Hypothalamus befindlichen Ganglienzellen unterschiedlicher Konfiguration hebt sich eine Zellsäule ab, die, dorsal etwas breiter, mit der Spitze auf das Infundibulum zustrebt und vor seinem ventralen Ende einen kurzen Ausläufer nach hinten, etwa in die Gegend der Corp. mamm. abgibt. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß sich die sogenannte Sklerose einerseits in einer *akuten Zell-erkrankung* mit enorm geblähtem Kern und völlig geschwundenem Plasma, andererseits in einer *Verdichtung des Zellchromatins* äußert, das in den geschrumpften Zellen den Kern völlig verdecken kann, in anderen den Zelleib anscheinend verläßt und in Brocken frei im Gewebe liegt. Es ist schwierig, diesen Krankheitsprozeß mit der üblichen Nomenklatur zu definieren, aber es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um einen sehr akuten und schweren Degenerationsprozeß handelt.

Die *Großhirnrinde*, insbesondere auch ihre Körnerschicht, habe ich bei meinen Mäusen *nie verändert* gefunden, ebenso war die *Kleinhirnrinde* stets *normal*. Nicht so sicher bin ich über den Zustand des *Nucl. dent.* Veränderungen, die an Schwere

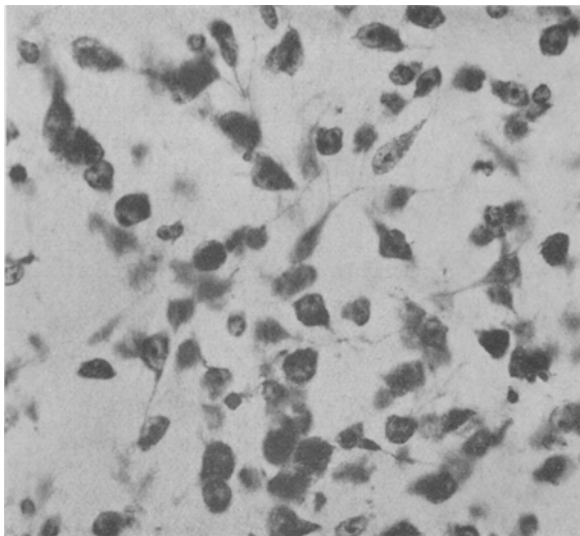


Abb. 6. Subakute Erkrankung. Fortsätze der kleinen neostriären Cruptienzellen, weithin färbbar, wie bei der chron. Chorea des Menschen.

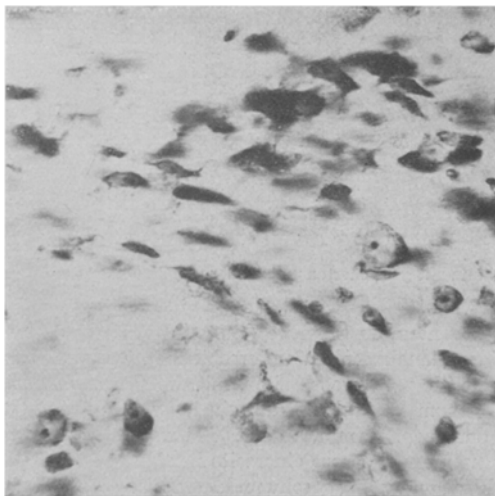


Abb. 7. Veränderungen im Hypothalamus.

mit den oben beschriebenen verglichen werden können, liegen auch im Zahnkern bestimmt nicht vor. Dagegen hatte ich bei einer Reihe von Tieren den Eindruck, als ob die Ganglienzellen z. T. schlechter färbbar, die Gliakerne progressiv waren. Als sicher möchte ich diesen Befund nicht hinstellen.

An den Zellen der mannigfachen *Hirnstammkerne* findet man vereinzelt leichtere Veränderungen nicht so selten. Niemals habe ich sie in einem Kern in größerem Umfange oder in erheblicher Schwere beobachtet. Insbesondere waren die Vestibulärkerne normal.

Fassen wir die eben geschilderten Veränderungen zusammen, so sehen wir, daß bei der Di.-Vergiftung der Maus absolut regelmäßig die kleinen neostriären Ganglienzellen, sehr häufig der zentrale Thalamuskern und in einer Anzahl von Fällen die großen Zellen der hypothalamischen Regionen erkrankt sind.

Die Art der Erkrankung ist unterschiedlich, je nachdem das Tier in mehr akuter oder etwas chronischerer Weise befallen war.

Als *schwerste Form* betrachte ich eine *diffuse Zellveränderung*, die man wohl nur als *Nekrose* bezeichnen kann. Der gleiche Prozeß läuft bei den Tieren, die *etwas länger gelebt* haben, unter Bildung *miliarer Herdchen* ab. Bei beiden ist jedoch die Krankheit so schnell auf ihren Höhepunkt gekommen, daß *zu einer gliösen Reaktion keine Zeit geblieben* ist. Die Glia als das widerstandsfähigere Gewebe ist im ganzen noch nicht sehr geschädigt, sondern scheint fast unbeteiligt geblieben zu sein. Bei denjenigen Tieren, die ich im Gegensatz zu diesen perakuten als *akute* bezeichnen möchte, haben sich um die zugrunde gehenden Ganglienzellen bereits eine größere Menge Gliakerne angefundem. Während man also von einem *reaktiven Vorgang* sprechen kann, ist es zu *reparatorischen Prozessen* nicht gekommen, sondern die *gewucherte Glia* ist in die Degeneration mit hineingerissen worden und *ebenfalls im Zerfall* begriffen.

Schließlich sehen wir bei der mildesten Form der *subakuten* Intoxikation die *Ganglienzellen* in einem Zustand, den man für gewöhnlich als einen *irritativen auffaßt*.

Die *Gefäße* sind, soweit man das beurteilen kann, *völlig unbeteiligt*, und obwohl es ja kaum zweifelhaft ist, daß das Toxin auf dem Blutwege an die Gewebe herangebracht worden sein muß, habe ich an den in und um den Herd gelegenen Gefäßen Veränderungen der Endothelien ebenso wenig nachweisen können, wie solche in den Nieren beobachtet worden sind.

Die wichtigste Frage ist zunächst, *ob die beschriebenen Erscheinungen auf die schwere Nierenerkrankung im Sinne urämischer Veränderungen zurückgeführt werden könnten*. Aus den Untersuchungen von *Rosenthal*¹⁾ an mit Guanidin- und Oxalsäure vergifteten Kaninchen wissen wir, daß diese Tiere in besonders hohem Grade die Zeichen einer sog. amöboiden Umwandlung der Glia mit Verflüssigungsprozessen an den Ganglienzellen verbinden. Solche Gliazellen zeigen einen kleinen pyknotischen Kern und einen großen, auch mit basischen Farbstoffen meist eigentümlich färbbaren Zelleib. Besonders die Trabanzellen nehmen an dieser Volumenzunahme lebhaft Anteil und sind den Ganglienzellen manchmal wie eingepreßt. Von allen diesen Prozessen ist bei den Di.-Mäusen nichts zu sehen, und wir besitzen demgemäß *keinen Anhaltspunkt* dafür, daß *die cerebralen Veränderungen als urämische*, also als sekundär zu den Nierenerkrankungen, aufzufassen wären.

Zu diesen Versuchen wurde stets derselbe Stamm verwendet. Trotzdem ist der Erfolg der Impfung ein unterschiedlicher, und zwar zeigt sich,

¹⁾ *Nissl-Alzheimers histolog. Arb.* 6. 1913.

daß verschiedene Mäuse einer Serie sich in ihren Veränderungen viel näherstehen als die Serien untereinander. *Daraus geht hervor, daß die individuelle Reaktion weitgehend zurücktritt. Die Differenzen der einzelnen Serien sind von noch nicht übersehbaren Faktoren der Kultur abhängig, die höchst wahrscheinlich quantitativer Natur sind.*

Ich habe an anderer Stelle¹⁾ gezeigt, daß es durch *Vergiftung mit Braunstein* u. U. bei Kaninchen möglich ist, eine eigenartige Starre mit plastischem Tonus hervorzurufen, die durch eine isolierte *Erkrankung der großen Ganglienzellen im Striatum* unter Schonung der kleinen Elemente charakterisiert ist. Demgegenüber erkranken bei der *Di.-Impfung gerade die kleinen Elemente* unter Erhaltung der großen. Daraus ergibt sich, daß *gewisse Gifte*, hier bakterielle, dort anorganische, eine *spezifische Affinität* nicht nur zu umschriebenen Kerngebieten des Gehirns, sondern auch zu ganz bestimmten Zellelementen in diesen besitzen müssen.

Wenn wir auf der anderen Seite sehen, daß nur bestimmte Di.-Stämme überhaupt die Fähigkeit haben, hyperkinetische Krankheitsbilder hervorzurufen, wenn wir weiter berücksichtigen, daß der gleiche Stamm, ohne daß etwa durch die Tierpassage eine Virulenzveränderung hervorzurufen wäre, das eine Mal enorm stark, das andere Mal gar nicht auf das Gehirn einwirkt, so finden wir hier das gleiche Problem wie in der Chorea-forschung des Menschen wieder. Es wird ja heut allgemein angenommen, daß die Mehrzahl der infektiösen Choreafälle sowohl im Kindesalter als auch bei der jugendlichen Endokarditis und dem Wochenbettfieber im Anschluß an Streptokokkosen auftreten. Es sind jedoch in der Literatur eine Reihe durchaus glaubhafter Angaben vorhanden, wonach sich ein Veitstanz unmittelbar an eine Diphtherie, einen Scharlach und angeblich auch an Typhus angeschlossen habe. Selbst wenn wir die letzten Beobachtungen unberücksichtigt lassen, so kann es doch keinem Zweifel unterliegen, daß die Mehrzahl der Streptokokkosen nicht von einer Chorea gefolgt ist, und die Frage, warum sich in gewissen Fällen eine Erkrankung der basalen Ganglien an eine solche Sepsis anschließt, kann nach den vorliegenden Untersuchungen zwar erheblich schärfer formuliert werden, bleibt aber noch immer unbeantwortet.

Die wesentliche Bedeutung der vorliegenden Untersuchung erblicke ich in der Möglichkeit, auf experimentellem Wege an bestimmten Ganglienzellelementen umschriebener Kerngebiete Veränderungen auszulösen, die lokalisatorisch, und bei gewisser Dosierung auch histologisch, den bei der menschlichen Chorea gefundenen weitgehend ähnlich sind, und daß diese Veränderungen klinisch von einer Hyperkinese choreiformen Charakters begleitet werden.

¹⁾ Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **71**. 1921.

Zusammenfassung.

1. Bei der Impfung von Mäusen mit lebenden Diphtheriebacillen bestimmter Stämme und Menge erkrankten die Tiere zwischen dem 3. und 10. Tag unter dem Bilde einer Hyperkinese, die durch einen schnellen Wechsel hyper- und hypotonischer Zustände charakterisiert und am ehesten mit dem Spasmus mobilis vergleichbar ist.

2. Im Gehirn solcher Mäuse finden sich Veränderungen stets an den kleinen neostriären Elementen, häufig im zentralen Thalamuskern und manchmal im Hypothalamus.

3. Die Veränderungen imponieren als perakut nekrotisierende oder weniger akute mit Gliareaktion, wobei aber die reaktive Glia ebenfalls zugrunde geht. Die schwersten Veränderungen sind diffus, die leichteren miliar verteilt. In subakuten Fällen werden die Zellfortsätze wie bei der chronischen Chorea des Menschen sehr weit färbbar.
