

Die pathologische Anatomie des vegetativen Nervensystems bei Malaria.

Von

B. Mogilnitzky.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juli 1926.)

Wenn auch die pathologische Anatomie des zentralen Nervensystems bei Malaria von *Dürck*, *Lafora*, *Margulis*, *Tschernyschoff*, *Alexeeff* u. a. in bedeutendem Maße bearbeitet ist, so bestehen in der Literatur keine Hinweisungen darauf, wie das vegetative Nervensystem auf diese Infektion reagiert, mit Ausnahme von den Darlegungen seitens Prof. *Schirokogoroff*¹⁾ auf der letzten russischen Pathologentagung, welcher in den Zellen der sympathischen Ganglien degenerativ-atrophische Veränderungen entdeckt hat. Die Befunde klinischer Beobachtungen (*Sal-kind* u. a.), welche neben zentralen und extrapyramidalen Erscheinungen auch Symptome vegetativer Störungen vermerkten, lassen uns vermuten, daß sowohl bei Malaria als auch bei anderen Infektionskrankheiten der vegetative Apparat nicht unbeteiligt bleibt.

Zur Klärung dieser Frage stellten wir an einem Material aus 6 Fällen: 2 — Malaria tropica und 4 — Malaria tertiana unsere Beobachtungen an. Die Verstorbenen waren verhältnismäßig junge Menschen von 28 bis zu 36 Jahren.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung der Gg. nodosum, jugularis, nervi, vagi gewahrten wir eine bedeutende Gefäßfüllung (besonders der kleinen Venen und Capillaren). Das Endothel der letzteren quillt stark an, enthält Fetttropfchen, schuppt zuweilen in großer Menge ab und verstopft sogar die Gefäßlichtungen. In den Ganglienzellen ist zu verzeichnen: Formveränderung, Zusammenschrumpfen, bedeutende zerstörende Veränderungen in Form von verschiedengradiger Tigrolyse, einer vollständigen basophilen Protoplasmaverfärbung, Verlagerung der Kerne und Kernkörperchen, Vakuolisierung des Zelleibes und einer bedeutenden pathologischen Zellverfettung (Lipoide in Form von isotropen Phosphatiden), einer Lichtung des neurofibrillären Netzes und Verdickung der Neurofibrillen. Die die amphyocytären Scheiden ausdeckenden Satelliten sind gewandert und enthalten eine große Menge von Fetttropfen. Das Neurokeratinnetz der Nervenfasern ist erweitert, ihre Fibrillen sind verdickt, die Myelinsubstanz befindet sich stellenweise im Zustand eines körnigen Zerfalls, die Schwannschen Zellen sind gequollen und verdickt. Die pericellularen Räume sind stark erweitert.

Bei tropischen Formen kommen sowohl die Gefäßerscheinungen, als auch die Nervenveränderungen viel stärker zur Geltung.

Vagusstamm. Unter den Nervenfasern findet man entnervte Fasern mit segmentartigem und körnigem Myelinzerfall. Die Schwannschen Zellen solcher Fasern sind gequollen, gewuchert und enthalten Fetttröpfchen. Die Maschen des Neurokeratinnetzes sind erweitert, ihre Fäserchen verdickt.

Veränderungen von größerer Bedeutung sind von uns im sympathischen System wahrgenommen worden: in den *Halsganglien*, in den *Ganglien der Tr. sympathici* und im *Pl. solaris*.

Die Gefäße der sympathischen Ganglien sind stark erweitert, oft werden kleine Blutungen beobachtet. Das gequollene Endothel enthält große Fettmengen (isotrope Phosphatide), zuweilen Pigment — Melanin — in Form von unregelmäßigen Schollen, schuppt häufig ab und bildet endotheliale Thromben. Das interstitielle Bindegewebe wuchert stark. Die Zahl der Ganglienzellen verringert sich. Ihre Form und Größe verändert sich. Bei der Nissl-Färbung kann in denselben verschiedengradige Chromolyse, Protoplasmabasophilie, Vakuolisierung und Kernschwellung, ihre Pyknose, Karyorrhexis und Karyolyse, Verdickung, Fragmentation der Neurofibrillen, degenerative Verfettung und endlich vollständige Nekrose festgestellt werden. Seitens der Satelliten kann eine starke Vermehrung beobachtet werden, wobei die Grenzen der einzelnen amphycytären Scheiden schwinden. Einzelne Myelinfasern befinden sich im Zustand eines segmentären und körnigen Zerfalls. Die Schwannschen Zellen der Myelinfasern und der Remak'schen Fasern sind gequollen und enthalten an den Kernpolen Fetttröpfchen.

Verlängertes Mark. In den erweiterten Capillaren des verlängerten Marks wird bei *Malaria tropica* eine große Menge von innerhalb der Erythrocyten eingeschlossenen Plasmodien beobachtet. In Fällen von *Tertiana*, wie das von *Alexeeff* beschrieben wird, werden nur einzelne Parasitenexemplare angetroffen, um die Gefäße herum werden nur dann und wann kleine Nekrosen und Blutungen vorgefunden, zuweilen auch Dürcksche Knötchen. Außer einer perivascularären, kann auch eine diffuse Gliawucherung mit Erscheinungen des Fortschreitens stattfinden. Im vegetativen Kern (Nucl. dorsalis) wird von seiten einiger Ganglienzellen vermerkt: Vakuolisierung, degenerative Verfettung, Tigrolyse, Kernpyknose und Zellnekrose. Im Rückenmark werden außer den schwach ausgeprägten Gefäßerscheinungen von oben beschriebenem Typus seitens der einzelnen Zellen der Jakobson'schen Zentren degenerative Veränderungen (Vakuolisierung, Tigrolyse, Karyolyse usw.) gefunden.

Zwischenhirn. *Frontale Schnitte durch den mittleren Teil des Gewölbes vor der Commissura anterior.* Bei tropischen Formen werden starke Gefäßerscheinungen in Form von einer bedeutenden Erweiterung der Capillaren, von kleinen, um die Gefäße herum gelagerten Blutungen nachgewiesen (Abb. 1); das stark gequollene Endothel der kleinen Venen und Capillaren enthält große Mengen von Pigment und bildet beim Abschuppen Zellthromben. Die Gefäßerscheinungen sind bei *Febris tertiana* etwas geringer. In den Capillaren sind ungewöhnlich große Mengen von in den Erythrocyten eingeschlossenen Plasmodien zu sehen. Besonders stark sind diese Gefäßerscheinungen im Bereich der Nn. supraopticus, paraventricularis und tuberis ausgeprägt. Seitens der ektodermalen Bestandteile dieses Gebiets werden vermerkt: 1. eine bedeutende Menge von perivascularären Nekrosen (Abb. 2), nicht selten sind diese Nekrosen durch einen Ring von Blutungen eingefaßt; 2. sowohl diffuse als auch herdförmige Gliareaktion der um die Gefäße herumliegenden Gliazellen. Bei tropischen Formen werden diese Anhäufungen um die perivascularären Nekrosen in Form von Margeritenblumen (Dürcksche Knötchen) beobachtet. Unter den polymorphen, vermehrten Gliazellen sind sog. „progressive Formen“ sichtbar. Das ependymare Epithel des III. Ventrikels befindet sich im Zustand einer Wu-

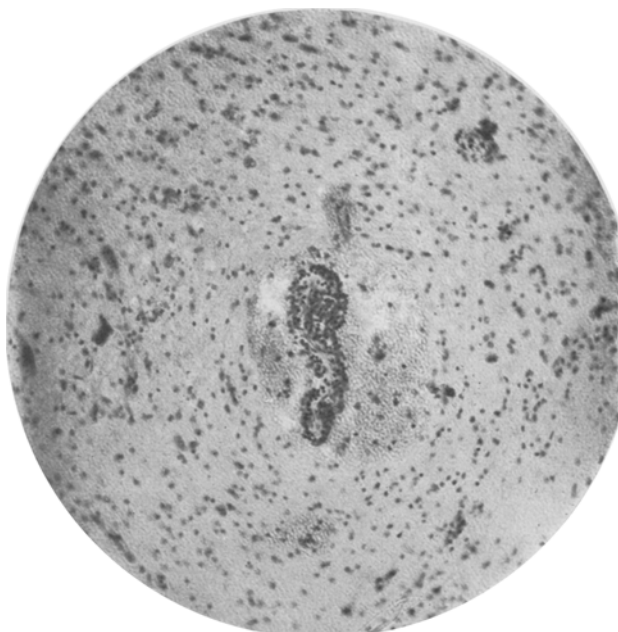


Abb. 1.

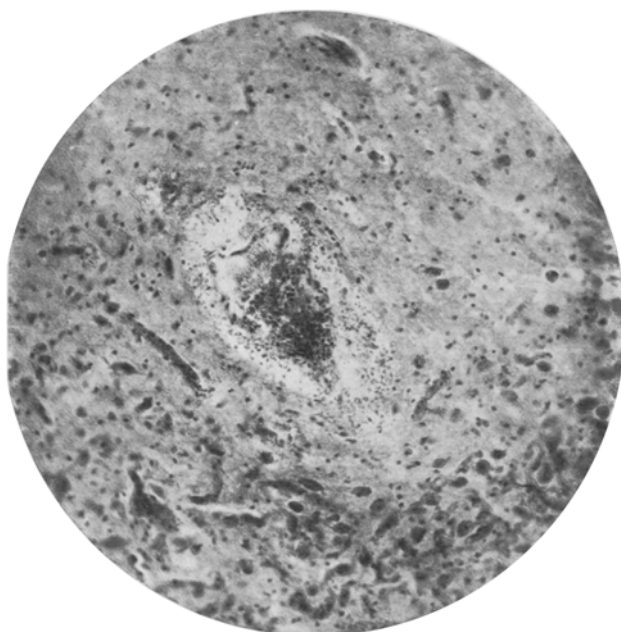


Abb. 2.

cherung. Außer den oben beschriebenen Veränderungen werden in den Nn. supraopticus, paraventricularis und tuberis Veränderungen der Ganglienzellform, ihre Vakuolisierung, Chromolyse und vollständige Enchylemverfärbung, Dezentralisation und Pyknose der Kerne, Neuronophagie und Verfettung verzeichnet; zuweilen werden die Zellen von Nekrose ergriffen oder durch Blutung zerstört.

An *frontalen Schnitten, im Bereich der Chiasma, in den Nn. supraopticus und paraventricularis* entsprechende Veränderungen. An *den frontalen Schnitten des Tuber cinereum und auf dem Gebiet der Corpora mamillaria*, in manchen Fällen von tropischer Malaria, große Anzahl von perivaskulären Nekrosen mit Blutergüssen, welche sich auf den größten Teil eines der Corpora mamillaria erstreckt haben. Hier tritt die Gliawucherung streifenweise, ähnlich wie bei epidemischer Encephalitis, auf. In den Zellen der Nn. interforicatis und mamilloinfundibularis und in den Kernen der Corpora mamillaria sind die Veränderungen den vorhergehenden entsprechend. Ähnliche pathologische Vorgänge weisen auch Subst. nigra, Corp. subthalamicus und in etwas geringerem Grade Globus pallidus und neostriatum auf.

In den Zellen der *Meißnerschen und Auerbachschen Geflechte* und in den Nervenfasern und -zellen der *Herzgeflechte* werden die oben beschriebenen pathologischen Veränderungen fortwährend beobachtet, sowohl bei tropischen Formen als auch bei Tertiana, aber hier sind sie dennoch weniger stark ausgeprägt als in den anderen Anteilen des peripherischen vegetativen Systems. Auf diese Weise sind bei komatösen Formen der Malaria tertiana (4 Fälle) und Malaria tropica (2 Fälle) alle Teile des vegetativen Nervensystems, sowohl diejenigen des zentralen als auch des peripheren, pathologisch verändert. Die nach Alexeeff für Malaria spezifischen Erscheinungen — das Vorfinden von Plasmodien und Malaripigment in den Erythrocyten und Capillarendothelien — wurden hauptsächlich im Zwischenhirn, in den Hirnschenkeln, im verlängerten Mark und im Rückenmark und in viel geringerem Maße im peripheren sympathischen und parasympathischen System wahrgenommen. In 2 Fällen von Tertiana, welche den bösartigen, von Danielson beschriebenen Malariaformen ähnlich waren, sind in den Gefäßen der vegetativen Zentren die Parasiten in großer Menge vorgefunden worden, in den Gefäßen der sympathischen und parasympathischen Systeme dagegen waren sie überhaupt nicht nachzuweisen. Außer einem Vorhandensein von Pigment und Parasiten sind in den vegetativen Zentren folgende Erscheinungen äußerst charakteristisch: Gliareaktion in Form von diffuser Wucherung und Bildung von submiliaren Granulomen und solcher vom Dürckschen Typus (bei Malaria tropica) in Form von Margueriten, welche die Gefäße umringen oder sich an Stelle der untergegangenen Ganglienzellen lagern und von Planer, Fenenko, Winogradow, Tschernyschoff²) und anderen in anderen Hirnteilen beschriebene Blutungen, zuweilen in Form von Ringblutung, perivaskuläre Nekrosen [Alexeeff³] und bedeutende Zerstörungsprozesse in den Ganglienzellen. Was das periphere vegetative Nervensystem anbetrifft, so wird bei langandauernden Fällen Nekrobiose der Nervenzellen mit starker Wucherung des interstitiellen Gewebes vermerkt. Außer den Gefäßerscheinungen in Form von Gefäßfüllung, Vorhandensein von Parasiten (nicht immer), Aufquellen und Abschuppen des Endothels und kleiner Extravasaten, werden bedeutende und akute Zerstörungen der Ganglienzellen und -fasern, welche von Gliawucherung und Phagocytose gefolgt werden, wahrgenommen. Charakteristisch erscheinen die stärkeren (wie bei anderen Infektionsgefäßerkrankungen) Veränderungen des sympathischen Systems, welche von einer *Vascularisationseigentümlichkeit der sympathischen Ganglien* abhängen. Wenn die nicht immer zur Beobachtung kommenden Plasmodien im peripheren vegetativen Apparat für Malaria als spezifisch gelten können, so werden alle

anderen, wenig charakteristischen Symptome auch bei anderen Infektionskrankheiten beobachtet und sowohl durch Blutzirkulationsveränderungen (endotheliale Thromben, Blutungen), als auch vielleicht durch Einwirkung von Toxinen, welche sich im Laufe des Entwicklungszyklus des Parasiten bilden, veranlaßt.

Viel weniger betroffen ist das parasympathische System, wobei in den Knoten des *N. vagus* viel mehr normale Ganglienzellen angetroffen werden als in den sympathischen Halsganglien und im *Pl. solaris* und die Zellen der Herzgeflechte verhältnismäßig wenig verändert sind. Auf diese Weise muß, der Stärke der pathologischen Prozesse nach, das Zwischenhirn, die Hirnschenkel, das verlängerte Mark und der sympathische periphere Apparat in den Vordergrund gestellt werden; in geringerem Grade verändert sind: das Rückenmark, die parasympathischen Nerven und Knoten und andere Anteile des vegetativen Systems. Das pathologisch-anatomische Bild der tropischen Malaria unterscheidet sich von der komatösen Form der Tertiana durch große Mengen von Parasiten und Pigment und durch Vorhandensein derselben in den Gefäßen des peripheren vegetativen Nervensystems, ebenfalls auch durch eine große Anzahl kleiner Blutungen und unbedeutender perivaskulärer Nekrosen und Knötchen vom Dürckschen Typus (welche bei Tertiana gewöhnlich nicht vorhanden sind).

Die von vielen Untersuchern verzeichneten großen Veränderungen im Hirn und Rückenmark offenbaren sich bei Lebzeiten durch tiefgehende Störungen: starke Kopfschmerzen, Hyperkinese, Apathie oder Erregtheit, welche oft in Tobsucht übergeht, durch Symptome einer transversalen oder disseminierten Myelitis (*Oppenheim, Romberg, Dotiades, Erb* u. a.), durch Sclerosis multiplex (*Kannelis, Farbi, Angelini* u. a.), durch Erscheinungen einer bulbären Lähmung und Hirnaffektion (*Pansini, Farbi* u. a.), durch motorische Aphasie und Dysarthrie; zuweilen entwickelt sich ein komatöser oder soporöser Zustand*). Wie wir schon oben erwähnten, hat *Salkind* bei Neuromalaria neben allgemeinen Hirnsymptomen verschiedene vegetative Störungen, welche oft mit extrapyramidalen Erscheinungen, Atetose, Chorea und anderen verbunden sind, festgestellt. Beim Vergleichen der von diesen Verfassern gewonnenen Befunde mit den Ergebnissen einer pathologisch-histologischen Untersuchung erhalten wir ein höchst bemerkenswertes Bild, welches die Entstehungsweise der Symptome im Laufe der verschiedenen Malariaformen, besonders der schweren komatösen Fälle, einigermaßen beleuchtet. Indem die verschiedenen Malariaformen verschiedene Anteile des vegetativen Systems ergreifen, stellen sie in komatösen Fällen eine Kombination der Polyganglioneuriten mit den pathologischen Veränderungen der vegetativen Zentren dar, weswegen das klinische Bild so reich an peripherischen sowohl, als auch an zentralen Symptomkomplexen ist. Die oben beschriebenen Veränderungen der Ganglien und Nervenfasern (zur Analogie mit den gleichzeitig zur Beobachtung kommenden Polyneuriten des animalen Systems) können als *Polyganglioneuriten* bezeichnet werden. Im Zusammenhang mit den Gefäßerscheinungen sind letztere

*) Komatöse Zustände werden nicht nur bei tropischen, sondern auch bei anderen Formen beobachtet.

im sympathischen Nervensystem viel stärker ausgeprägt. Diese *Polyganglioneuriten* haben klinisch allgemeine Störungen des Neurotonus und einzelne lokale klinische Symptomenkomplexe zur Folge. Dazu gehören:

1. Funktionsstörungen des Gefäßapparats in Form von örtlichen Verlaufsstörungen, Hautblässe, Blausucht zu Beginn des Anfalls und Gesichtsröte, voller Puls, Rötung der Konjunktiven im Stadium des trockenen Fiebers*) und mit diesen Störungen eng verknüpfte Erscheinungen, z. B. die Krankheit von *Reno*.

2. Erscheinungen einer Pigmentationsveränderung wie Vitiligo und neuropathischer Störungen in Form von intermittierenden Ödemen, Herpes an den Lippen und an der Nase, Herpes an der Hornhaut, Urticaria, Pruritus u. a.

3. Störungen der Herztätigkeit in Form von Tachykardie, durch Sympathicusreizung hervorgerufen, auf dem Höhepunkte des Anfalls und in Form von Bradykardie, durch Reizung des parasympathischen Systems ausgelöst (bei Apyrexie), dabei auch typische intermittierende Kardialgien (*Strümpel*). Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Herzgeflechten und -knoten und in den Ganglien und Stämmen der Nn. sympatici und vagi lassen uns annehmen, daß die bei langandauernden chronischen Malariaformen sich entwickelnden Kardiosklerosen nicht nur nach einem unmittelbaren Untergang der Muskelfasern, sondern infolge von einer sekundären postneuritischen Atrophie des Herzmuskels entstehen.

4. Schwere Magen-Darmsymptome, welche zuweilen vollkommen das Aussehen eines schweren algiden Choleraanfalls haben (Erbrechen, Durchfall, Kollaps) oder durch hartnäckigen Durchfall bei vollständigem Fehlen von spezifischen pathologisch-histologischen Befunden charakterisiert werden, können durch Parese des einen Systems mit fortdauernder Funktion oder Hyperfunktion des anderen erklärt werden. Bei chronischen langandauernden Formen weisen die polyneuritischen Prozesse das Bild von Magen-Darmneuriten auf.

Leider stehen uns keine Angaben zur Verfügung, nach denen wir über Veränderungen des Gleichgewichts und der Konzentration der Elektrolyten bei Malaria urteilen könnten, aber die in großer Menge festgestellten Lipoide sowohl in Zellen als auch im Blut lösen diese Frage auch auf mittelbare Weise in bestätigendem Sinne.

Bekanntlich wirken nach den experimentellen Untersuchungen von *Dresel* und *Steinheimer* Cholesterin und Lecithin im physikalisch-chemischen Sinne (ähnlich wie Ca und K) antagonistisch auf das vegetative Nervensystem, wo bei Lecithin eine der Reizung des N. vagus gleich-

*) Die in verschiedenen Anteilen des vegetativen Apparats beobachteten Blutungen können, wie auch bei anderen Infektionskrankheiten, scheinbar einen Kollaps und einen raschen Tod herbeiführen.

kommende Wirkung hervorruft, während die Wirkung des Cholesterins der Reizung des sympathischen Nerven entsprechend ist. Außerdem wirkt eine Mischung von Cholesterin und Lecithin auch auf die Elektrolyten Ca. und K. Auf diese Weise besitzen wir in den Lipoiden ein Substrat, welches uns die Möglichkeit bietet, die Wirkung der Elektrolyten, der Nerven und des funktionellen Zustands der Zellen von einem allgemeinen Standpunkt aus zu prüfen, und es ist natürlich, daß die lokalen Veränderungen des Lipoidstoffwechsels mit der lokalen Elektrolytenkonzentration und folglich auch mit den funktionellen Umwandlungen im peripheren vegetativen Nervensystem eng verbunden sind*).

Was die vegetativen Zentren anbetrifft, so muß vor allem darauf hingewiesen werden, daß gegenwärtig der anatomische Zusammenhang zwischen dem strio-pallidaren Apparat und dem Zwischenhirn bewiesen ist. Die zentropetalen Antriebe erhält das Striatum aus dem Boden der 3. Kammer. Die zentrofugalen Bahnen laufen aus dem Striatum ins Pallidum aus und von dort in das Corpus Luysii, N. ruber, in die Subst. nigra und in andere graue Massen. Im Corp. striatum befindet sich das höchste vegetative Zentrum, welches mit Hilfe der peripherischen vegetativen Nerven den regelnden Mechanismus ausgleicht; letzterer wird durch die subthalamischen Zentren im Infundibulum, im Corp. Luysii, im N. ventricularis, N. supraopticus, in der Subst. nigra im verlängerten Mark usw. gebildet.

Die oben festgestellten Veränderungen auf dem Gebiet des Neostriatums, im Pallidum und im Bereich der Nn. supraoptici, des C. Luysii, der Subst. nigra und im verlängerten Mark rechtfertigen nicht nur das Bild der kombinierten extrapyramidalen und allgemeinen vegetativen Symptome, sondern lassen schon a priori bedeutende Veränderungen im anorganischen Stoffwechsel, im Eiweiß-, Purin-, Fett-, Kohlenhydrat- und Temperaturstoffwechsel vermuten.

Die normale Temperatur wird unterhalten: 1. durch den vegetativen Kern im verlängerten Mark, dessen Aufgabe im Regeln des Brennstoffverbrauchs der Kohlenhydrate, der Eiweiß- und Fettstoffe und im Regulieren der Gefäßfunktionen des Herzens und der Lungen besteht; 2. durch Tuber cinereum, welcher die Temperatur des Organismus auf einer bestimmten, von der Außenwelt nicht abhängigen Höhe erhält; 3. durch C. striatum, welches bei normalen Bedingungen den Organismus auf sein Temperaturoptimum einstellt. Die Reizung dieser

*) Diese Veränderungen anorganischen und kolloidalen Charakters erklären aufs vortrefflichste die Ursachen der sog. komplexen, paradoxen und atypischen Reaktionen, welche fortwährend bei Erkrankungen des vegetativen Nervensystems mittels pharmakologischer Methoden beobachtet werden. Der Einfluß des zentralen Nervensystems auf Fett- und Eiweißstoffwechsel ist bis jetzt wenig erforscht, vorläufig wird noch das experimentelle Material gesammelt. Es sind genaue chemische und klinische Beobachtungen erforderlich.

Zentren (der Temperaturzentren: Corp. striat., tuber cinereum, des verlängerten Marks) durch das Malariatoxin während des Fieberanfalls ruft ein Verbrennen der Fette, Kohlenhydrate und eine stärkere Eiweißspaltung und Temperaturerhöhung hervor (Reizung des Corp. striat., d. h. das Kardinalsymptom der Malaria — das Syndrom des Fiebers). Langandauernde chronische Malariaformen rufen starkes Abmagern hervor, was durch ein starkes Verbrennen der Fettvorräte erklärt werden kann.

Was die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels anbetrifft, so können sie sich klinisch als *diabetes mellitus* offenbaren (*Salkind*), die bei entsprechender Behandlung leicht beseitigt werden kann. Die Ursache dieses Symptomenkomplexes ist in den pathologischen Veränderungen des Corp. striat., des N. paraventricularis und des vegetativen Kerns im verlängerten Mark zu suchen. Eine Erkrankung der Nebennieren, des Pankreas, der Leber und ihrer Nervenengeflechte kann wohl nicht ausgeschlossen werden.

Zum Schluß will ich bemerken, daß der enge anatomische und physiologische Zusammenhang der Drüsen innerer Sekretion mit dem visceralen Nervensystem die Vermutung aufkommen läßt, letzteres sei bei den bei Malaria beobachteten endokrinen Symptomenkomplexen des Morbus Basedowii beteiligt (*D'Arnaud*, *Gervens*, *Salkind*, *Volent*, *Chofford*, *Hubertet*, *Clement*).

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Schirokogoroff, J. J.*, Zur pathologischen Anatomie der Malaria. Artikel-sammlung über Malaria. 1923 (russisch). — ²⁾ *Tschernyschoff, S.*, Zur pathologischen Anatomie der komatösen Malariaform. Med. Übersicht 1902, Nr. 1 (russisch). — ³⁾ *Alexeeff, M.*, Pathologisch-anatomische Veränderungen im zentralen Nervensystem bei Malaria. Verhandl. d. I. Allrussischen Pathologentagung in Moskau 1925 (russ.). — ⁴⁾ *Pervuschin, G. W.*, Malarie und Erkrankungen des Nervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Psychiatrie u. Neurologie (russ.).