

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Concepcion (Chile)
[Direktor: Prof. Dr. E. Herzog].)

Histopathologische Veränderungen des Vagus und Sympathicus beim Fleckfieber.

Von
Ernst Herzog.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. Oktober 1935.)

Während der letzten großen Fleckfieberepidemie in Chile vom September 1932 bis Anfang 1935 mit einer durchschnittlichen Mortalität von 15% befaßten wir uns an einem Material von über 80 histologisch genau untersuchten Sektionsfällen speziell mit dem Studium des Sympathicus und an 50 Fällen des gleichen Materials wurde von meinem Schüler *Oyarzún* der Vagus untersucht. Der klinische Verlauf und der anatomische Befund des Fleckfiebers entsprach ganz dem in europäischen Ländern beobachteten: es handelte sich um den durch die Rickettsia Prowazek verursachten Typus. Da gerade beim Fleckfieber eine Reihe vegetativer Symptome, auf die wir noch im einzelnen zu sprechen kommen, im Vordergrund stehen und vielfach der Tod plötzlich kollapsartig erfolgt, schien es uns sehr angebracht, dem Vagus und Sympathicus besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Leider sind wir nicht in der Lage, uns auf die klinischen Krankengeschichten zu beziehen. Die überwiegende Mehrzahl der Kranken starb in der 1. und 2. Krankheitswoche und nur fünf stammten aus der 3. Woche. Wir konnten keinen Fall aus der späteren Rekonvaleszenz beobachten.

Material und Methoden.

Es wurden in 80 sicheren Flecktyphusfällen der Sympathicus, und zwar speziell die oberen Halsganglien, bisweilen rechts und links, ferner das Ganglion stellatum, in vereinzelten Fällen Grenzstrangganglien mit einer Reihe neurohistologischer Methoden untersucht. So kamen folgende Methoden zur Anwendung: *Nissl*, *Biel-schowsky-Groß*, *Spielmeyer*, *Sudan III*, *van Gieson*, Hämatoxyl-Eosin und Oxydase.

Von den Ganglien wurden Reihenschnitte mit dem Gefriermikrotom zu $15\text{ }\mu$ angefertigt. Außerdem wurden in der gleichen Weise von denselben Fällen der Vagus mit seinem Ganglion nodosum untersucht. Ferner wurde hierbei auch noch der Vagustamm in Gelatine eingebettet und mit Sudan nach etwaigem Zerfall einzelner Fasern gefahndet, allerdings meist nur in seinem Halsteil.

Betrachtet man nun die Literatur, so fällt auf, daß über den Vagus eigentlich überhaupt keine systematischen Arbeiten vorliegen.

Hirschberg sagt nur in seiner allgemeinen Monographie über Fleckfieber und Nervensystem, daß der Parasympathicus ebenfalls wie der Sympathicus häufig

ungleich stark betroffen sei, d. h. rechts stärker als links. Bei geringer Schädigung der Vaguskerne könne im Vagusstamm besonders um die Zeit vom 15.—21. Krankheitstage starker Zerfall der Fasern hervortreten. Er zitiert jedoch lediglich 2 diesbezügliche Fälle von *Morgenstern*. Dabei handelte es sich um plötzlichen Kollaps in der Rekonvaleszenz nach Fleckfieber. Einige Stunden danach trat der Tod ein, es fanden sich jedoch bei der Sektion nirgends Veränderungen zur Erklärung mit Ausnahme starken Faserzerfalls im Sympathicus und Vagus mit Blutungen im Vagusstamm. In einer Originalarbeit erwähnt *Morgenstern* nur kurz in Bausch und Bogen den Markzerfall und entzündliche Infiltrate im Endo- und Perineurium der Nerven, ohne den Vagus und Sympathicus besonders zu beschreiben, nur eingangs sagt er, daß der Vagus von allen Nerven fast an letzter Stelle stehe. Hinsichtlich des Sympathicus ist die Literatur auch spärlich, jedoch findet sich bei *Dawidowsky* die Angabe, daß *Lubimoff* (1874) der erste war, der allerdings nur einen Fall von Fleckfieber mit Veränderungen am Sympathicus beschrieb. *Abrikossoff* (1923) war es, der wohl als erster auf die Vernachlässigung des Sympathicus von seiten der pathologischen Anatomie hinwies, indem er sagt, „daß der pathologischen Anatomie der sympathischen Ganglien ein selbständiger Platz des pathologischen Nervensystems eingeräumt werden muß“. Er beschreibt in einer kurzen Arbeit unter anderen Veränderungen der sympathischen Ganglien auch die starke entzündliche Zellinfiltration bei Fleckfieber, die er als Sympathoganglionitis bezeichnet hat. Er erwähnt schon, daß die Form der Infiltration zuweilen diffus, häufiger jedoch herdförmig ist mit Zellen vom lymphoiden Typ. Die Anwesenheit von Plasmazellen in den Infiltraten und die bekannten Granulome der Gefäße hält er für besonders charakteristisch. Er weist auch darauf hin, daß dabei nie degenerative Veränderungen der Ganglienzellen fehlen, jedoch geht er nicht auf Einzelheiten ein, auch scheinen die speziellen neurohistologischen Methoden nicht angewendet worden zu sein. Wohl die ausführlichste Arbeit über die Beteiligung des Sympathicus beim Fleckfieber ist entschieden das Referat von *Dawidowsky* (1924), worin er über seine großen eigenen Erfahrungen berichtet. Er kommt dabei zum Schluß, daß in jedem Fleckfieberfalle eine ganze Reihe spezieller Veränderungen in den Ganglien auftreten, die in erster Linie mikroskopisch sichtbar sind, während makroskopisch außer einer leichten Anschwellung, Hyperämie und hier und da punktförmigen Blutungen nichts auffällt. Offenbar wurden von ihm nur die oberen Halsganglien untersucht, über die Anzahl der beobachteten Fälle und die angewandte Methodik berichtet er nichts. Es scheint jedoch, daß auch hier keine neurohistologischen Spezialmethoden angewandt wurden. Besonders interessant ist seine Angabe, „daß die Schädigung der Ganglien einer Schädigung des Zentralnervensystems vorangeht“. Die Veränderungen finden sich schon vom 3.—4. Tag an und erreichen schon am Schlusse der 1. Woche ihren Höhepunkt in den Ganglien. Mit der 3. Woche beginnen die Sympathicusveränderungen zu verschwinden. Es ist von verschiedenen Seiten bekannt, daß selbst im Nervensystem im allgemeinen keinerlei Folgen der Entzündungsherde in Form von Schwielen oder Infiltraten zurückbleiben. Von Wichtigkeit ist ferner die Angabe von *Dawidowsky*, daß die „Veränderungen der Nervenzellen der sympathischen Ganglien weit intensiver und weitgreifender als in den übrigen Gebieten des Nervensystems“ sind. Sie äußern sich in Atrophie, Chromatolyse und Schwellung der Ganglienzellen, besonders in der Gegend der Knötchen. Außerdem beobachtete er ausgiebige Blutaustritte in die perivasculären Räume und in einem Fall außerhalb der Knötchen ganze Bündel degenerierter Nervenfasern. Im übrigen handelte es sich in der Hauptsache um die typischen perivasculären Knötchenbildungen mit Beteiligung meso- und ektodermaler Elemente. Auch beobachtete man die von *Fraenkel* beschriebene Endothelnekrose, Proliferation und Desquamation der Endothelien, sowie Thrombenbildung. Im übrigen wird nur noch in einer Arbeit von *Chodos* (1931) unter anderem ein einziger Fall von Fleckfieber erwähnt, bei dem die starke Erweiterung der Gefäße, der

Leukocytenreichtum, muffartige, perivasculäre Infiltrate aus fast vorwiegend Plasmazellen im Vordergrund standen.

Weder in den Mitteilungen der deutschen Armeepathologen aus dem Weltkriege, noch in dem sehr gründlichen Forschungsbericht der nordamerikanischen Fleckfieberexpedition in Polen von *Wolbach, Todd und Palfrey* (1922) wird über Untersuchungen am Sympathicus berichtet. In einer Arbeit von *Daniélopolu, Lupu, Nicolau und Petresco* (1919) über die Beteiligung des Herzens beim Fleckfieber findet sich nur eine kurze Notiz über die Untersuchung des Ganglion stellatum mit 3 Abbildungen.

Darin wird betont, daß man eine starke Hyperämie des Ganglions, diffuse Infiltrate aus Lymphozyten, Plasmazellen und spindelförmigen Zellen beobachtete. Dazu kommen starke Schädigung des Tigroids, des Kerns und Nucleolus der Ganglienzellen, reaktive Kapselwucherung und Schädigung der Neurofibrillen. Auch wird Zerfall der Herznerven erwähnt. Nach diesen spärlichen Daten aus der Literatur erschien es uns deshalb ganz besonders wünschenswert und notwendig, Sympathicus und Vagus systematisch

zu untersuchen, um so mehr noch, als die beobachteten, zum Teil schweren klinischen vegetativen Symptome beim Fleckfieber doch auch ein anatomisches Substrat erwarten ließen.

Zunächst konnten wir einmal feststellen, daß in der weitaus größten Mehrzahl unserer Fälle (70 Fälle, d. h. 87%) charakteristische Fleckfieberinfiltrate im Sympathicus, in erster Linie im Ganglion cervicale superius, stellatum und in den Grenzstrangganglien (nur in einzelnen Fällen untersucht) zu finden sind. Die Infiltrate liegen wie auch in der Haut und anderen Organen beim Fleckfieber im allgemeinen perivasculär (s. Abb. 1); häufig um die stark erweiterten, hyperämischen Capillaren und venösen Sinus, die man sonst selten zu Gesicht bekommt. Mit Hilfe der Oxydasreaktion konnte nachgewiesen werden, daß die polynukleären Leukocyten eine ganz wesentliche Rolle in den Infiltraten spielen. Unter den 80 insgesamt untersuchten Fällen, wurde nur 3mal

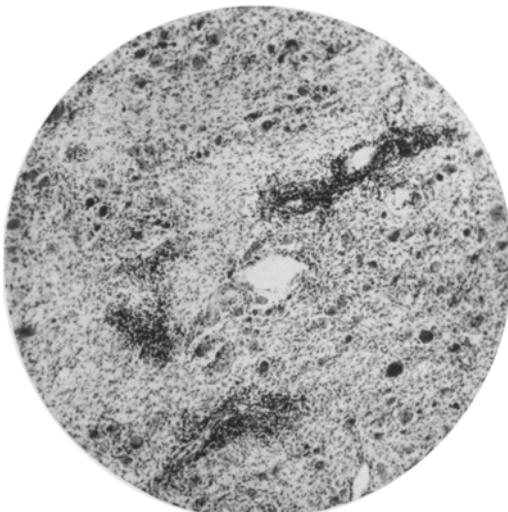


Abb. 1. Sympathicoganglionitis exanthematisca disseminata nodularis des Ganglion cerv. sup. S. Nr. 15/34.
Nissl. Obj. Zeiß 10. Ok. Zeiß-Winkel Fot. 3.
Vergr. 59 mal.

keine Oxydasereaktion gemacht und in 11 Fällen fiel sie negativ aus, in 82,5% war sie jedoch deutlich positiv und zeigte fast in allen Fällen eine mehr oder weniger starke Vermehrung der Leukocyten in den Gefäßen. Was die Infiltrate betrifft, so überwogen auch darin in der Hälfte der Fälle deutlich die Leukocyten, wobei anzunehmen ist, daß diese Zahl sich noch erhöhen würde, wenn man noch einen Teil der Fälle hinzurechnete, bei denen die Oxydase nicht ausgeführt wurde oder versagte. Was nun die Intensität des Entzündungsprozesses angeht, so wurden allerdings in der Mehrzahl nur vereinzelte, disseminierte, meist knötchen- oder muf-

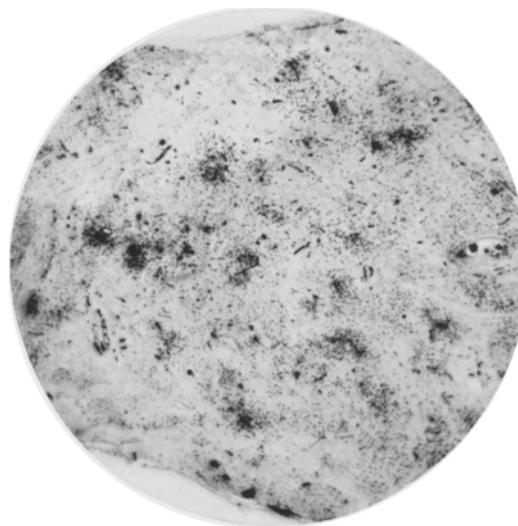


Abb. 2. Starke diffuse und knötchenförmige Sympathioc-ganglionitis des Ganglion cerv. sup. S. Nr. 283/33. Oxydase. Obj. Zeiß 3. Ok. Comp. 2. Vergr. 10mal.

förmige Infiltrate gefunden, jedoch allein in 10 Fällen, oder 12,5% unse- res untersuchten Mate- rials lag eine typische starke *diffuse Ganglio-nitis* vor. Für diese Form der Entzündung ist durchaus charakteris-tisch, daß die ursprüng- liche Herd- bzw. Knöt- chenform immer noch zu erkennen ist, wie man deutlich in Abb. 2 sieht. Im übrigen findet man in den Infiltraten stets noch Lymphocyten, adventi- tielle und histiozytäre Zellen, sowie Plasmazel- len, die bisweilen recht zahlreich sein können,

sowie vereinzelte Mastzellen, die jedoch im Sympathicus immer vorhanden sind. Wir legen Wert darauf zu betonen, daß uns die Plasmazellen keineswegs typisch, bzw. charakteristisch für das Fleckfieber erscheinen, zum mindesten brauchen sie nicht in größerer Anzahl vorhanden zu sein. Wir haben den Eindruck, daß die Leukocyten beim Fleckfieber von Anfang an eine entscheidende Rolle spielen und während des Höhepunkts der Krankheit in den ersten beiden Wochen durchaus im Vordergrund stehen, um nach und nach, von der 3. Woche an, anderen Zellen wie vor allem Lymphocyten und Plasmazellen Platz zu machen. Leider verfügen wir nur über 4 Fälle, die in der 3. Krankheitswoche starben, einer verschied plötzlich in der Rekonvaleszenz, Ende der 3. bzw. Anfang der 4. Woche. Während der letztere auffallenderweise noch ein Vorherrschen der Leuko- cyten in den Infiltraten und Gefäßen aufwies, ferner einer sogar eine diffuse Ganglionitis zeigte, war in den anderen 3 Fällen ein deutliches

Zurücktreten der Leukocyten zugunsten der anderen erwähnten Zellen nachzuweisen, oder es fehlten sogar Infiltrate vollständig. Diese Beobachtung stimmt durchaus zu der anfänglichen klinischen Leukocytose der Fleckfieberkranken im Gegensatz zur Leukopenie des Typhus abdominalis. Wir konnten diese biologische Gesetzmäßigkeit auch an einer sehr großen Beobachtungsreihe (100 Fällen) in gleicher Weise am Beispiel der sog. Myocarditis exanthematica zeigen (*Herzog und Rodriguez, Fernández*) und stimmen *Aschoff, Ceelen, Nicol* und *Benda* bei, die schon die Bedeutung der Leukocyten gegenüber Anderen hervorhoben, die den Plasmazellen eine wichtigere Rolle zusprachen. Auch im Zentralnervensystem stehen nach unseren Beobachtungen die Leukocyten während des Höhepunktes der Krankheit durchaus im Vordergrund. Was nun die Spezifität der Fleckfieberherde betrifft, so ist der disseminierte Knötchen- bzw. muffförmige Charakter mit vorwiegend perivaskulärer Lokalisation um die kleineren Gefäße herum schon besonders typisch. Dazu kommt der Zellcharakter, die fehlende Nekrose dieser Herde, sowie hin und wieder, wenn auch nicht mit der Häufigkeit wie in der Haut die partielle Enthelnekrose der Capillaren und Präcapillaren, auf die ja zuerst *E. Fraenkel* hingewiesen hat. Vielfach wird diese jedoch vielleicht übersehen, da die Gefäße im allgemeinen vollgestopft mit Zellen sind und zuweilen auch Thrombenbildung (Endothelthromben) beobachtet wird. Außer roten Blutkörperchen und polynukleären Leukocyten findet man beim Fleckfieber vor allem massenhaft geschwollene und desquamierte Endothelien in den Gefäßen, sowie auch in geringer Anzahl Lymphocyten und Plasmazellen, die in den späteren Stadien der Krankheit zahlreicher sind. In einem Fall der 2. Krankheitswoche gelang es uns, auch in den Capillaren des Ganglion cervicale superius massenhaft Rickettsien nachzuweisen. Daß selbstverständlich im Sympathicus auch bei den verschiedensten Fällen hin und wieder Rundzelleninfiltrate vorkommen können, wie auch in anderen Organen, haben wir schon früher betont (*Herzog*), auch *Wohlfeld* und *Terplan* und andere haben darauf aufmerksam gemacht. Hinsichtlich der Häufigkeit der Beteiligung der einzelnen sympathischen Ganglien am Entzündungsprozeß haben wir den Eindruck, daß die oberen Halsganglien an erster Stelle stehen, jedoch haben wir keine systematische Untersuchung in dieser Richtung vorgenommen. Was eine stärkere Beteiligung der Ganglien der einen Körperseite betrifft, wie es *Dawidowsky* beschreibt, so haben wir aus einigen selbst untersuchten Fällen diese Ansicht nicht teilen können, jedoch fehlen uns auch hier eingehende Vergleichsmöglichkeiten, da wir nicht in allen Fällen beide Seiten untersucht haben.

Als hier und da auftretende Komplikationen müssen noch kleine Blutungen in den Ganglien erwähnt werden, die wir in 9 Fällen gesehen haben und die zuweilen schon makroskopisch sichtbar sein können, wie auch *Dawidowsky* angibt. Im Stamm des Sympathicus bzw. auch in den

prä- und postganglionären Fasern treten hin und wieder außer der Gefäßhyperämie im Endo- und Perineurium vereinzelte, kleine perivaskuläre knötchen- oder muffförmige Infiltrate auf, die in ihrer cellulären Zusammensetzung identisch sind mit den schon beschriebenen; praktisch spielen sie jedoch wegen ihrer geringen Ausdehnung keine große Rolle.

Im Ganglion nodosum des Nervus vagus liegen nun nach den Untersuchungen meines Schülers *Oyarzún* die Verhältnisse ganz ähnlich wie im Sympathicus. Von 50 beobachteten Fällen desselben Materials wie

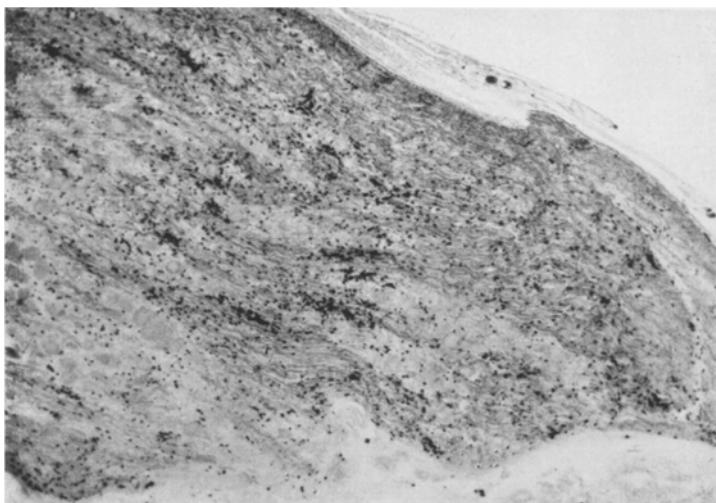


Abb. 3. Diffuse Ganglionitis exanthemática des Ganglion nodosum des N. Vagus.
S. Nr. 214/34. Oxydase. Obj. Zeiß 3. Oc. Zeiß-Winkel Fot. 3. Vergr. 28mal.

das unsrige konnten in 43, d. h. in 84 % Zeichen einer spezifischen Entzündung, einer sog. *Ganglionitis exanthemática acuta disseminata facialis s. diffusa* (s. Abb. 3) beobachtet werden. Also ein durchaus ähnliches Ergebnis wie beim Sympathicus, mit dem einzigen Unterschied, daß die Intensität des Prozesses geringer ist (nur 1 Fall starker diffuser Ganglionitis). Im übrigen findet sich auch hier eine sehr starke Hyperämie und in 60% (30 Fällen) eine ausgesprochene Gefäßleukocytose, wobei es sich in der überwiegenden Mehrzahl um Patienten der ersten beiden Krankheitswochen handelte. Was die Infiltrate betrifft, so findet man auch hier knötchen- oder muffförmige, perivaskuläre Infiltrate der gleichen Zellzusammensetzung, wie wir schon beim Sympathicus sahen. Auch im Vagusstamm konnten vereinzelte perivaskuläre Infiltrate im Endo- und Perineurium nachgewiesen werden (s. Abb. 4). Der einzige Unterschied war der, daß die Leukocyten nur in 30% in den Infiltraten überwogen, gegenüber 50% der Fälle beim Sympathicus, was aber auf häufigeres Versagen der Reaktion zurückzuführen ist. In den 3 einzigen Fällen der

3. Krankheitswoche, konnte kein einziges Mal ein Überwiegen der Leukocyten festgestellt werden, was gut im Einklang mit dem bereits schon Ausgeföhrten steht.

Finden sich nun einerseits mit so großer Regelmäßigkeit disseminierte, herdförmige oder gar diffuse entzündliche Infiltrate in den Ganglien des Sympathicus und Vagus, so müßte man natürlich auch entsprechende Veränderungen des eigentlichen nervösen Parenchyms erwarten. Dazu können wir allgemein sagen, daß wir in keinem einzigen Fall, selbst nicht in den schweren mit vorwiegender diffuser Ganglionitis innerhalb der Ganglien und ebenso wenig im Stamm des Vagus und Sympathicus degenerativen Zerfall der Nervenfasern beobachtet haben. Weder die *Spielmeyersche Markscheidenmethode* und die Sudanfärbung, noch die *Bielschowsky-Methode* haben Mark- oder Achsenzyllinderzerfall gezeigt.

Anders steht es dagegen mit den Ganglienzellen, die bisweilen sehr deutliche Veränderungen aufweisen, sowohl im Sympathicus wie im Ganglion nodosum

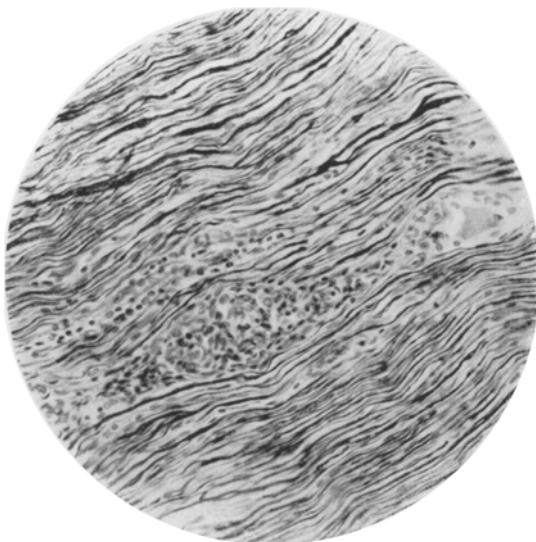


Abb. 4. Perivasculäres knötchenförmiges Fleckfieberinfiltrat im Endoneurium des N. Vagus. S. Nr. 134/34. *Bielschowsky-Gross-Hämato.* Obj. Zeiß 40. Ok. 16mal. Vergr. 180 mal.

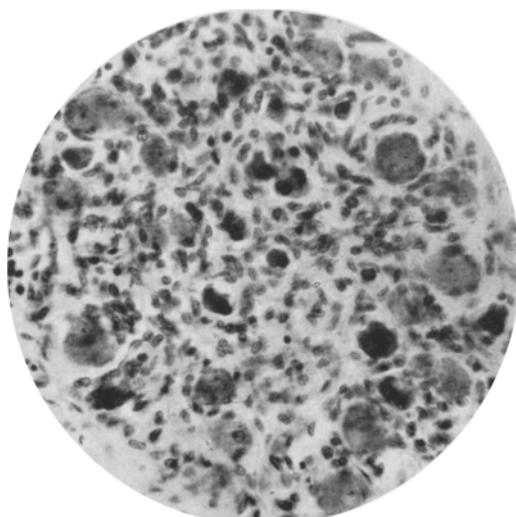


Abb. 5. Sympathicoganglionitis exanthematica: Größeres herdförmiges Infiltrat mit verschiedenen Degenerationsformen von Ganglienzellen. Ggl. cerv. sup. S. Nr. 15/34. *Nissl.* Obj. Zeiß 10. Ok. Zeiß-Winkel Fot. 3. Vergr. 240mal.

des Vagus. Im allgemeinen haben unsere Beobachtungen jedoch gezeigt, daß die Parenchymenschädigung im Vagus entsprechend seiner an sich geringeren Beteiligung weniger beträchtlich ist. Die Stärke des degenerativen Prozesses hängt zweifellos in erster Linie von der Ausdehnung ab, so finden wir die zahlreichsten Veränderungen natürlich in erster Linie bei der starken disseminierten und diffusen Ganglionitis, weniger oder gar nicht bei nur vereinzelten knötchenförmigen oder muffförmigen Herden. Die degenerierten Ganglionzellen beobachtet man

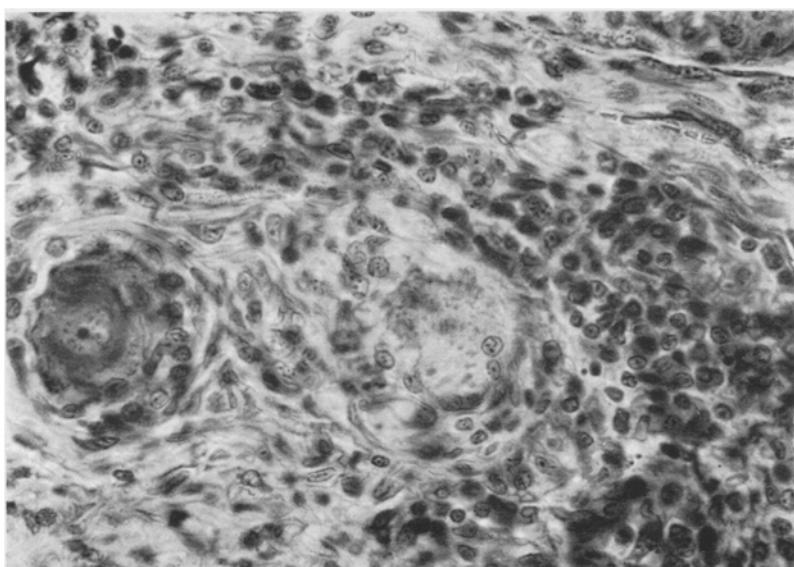


Abb. 6. Herdförmiges Fleckfieberinfiltrat im Ganglion nodosum des N. Vagus, daneben Ganglionzelle mit Chromolyse und Kapselwucherung. S. Nr. 45/34. *Nissl*. Obj. Zeiß 40. Ok. Zeiß-Winkel Fot. 3. Vergr. 410mal.

in erster Linie, wie auch *Dawidowsky* angibt, in den Entzündungsherden oder in ihrer unmittelbaren Nähe. Manchmal sind es nur vereinzelte Zellen, oder aber auch ganze Gruppen. Es ist aber keineswegs notwendig, daß regelmäßig die Ganglionzellen in der Nachbarschaft von Infiltraten oder innerhalb derselben erkranken, oft erweisen sie sich trotz intensiver Entzündungsprozesse in der Nachbarschaft erstaunlich resistent. Die Veränderungen bestehen einmal in Atrophie der Zellen mit oder ohne Vakuolenbildung, Chromolyse, Hyperchromatose, Kernpyknose, Veränderungen der Kernmembran und der Nucleoli, bis zur völligen Zellschattenbildung (s. Abb. 5 u. 6). In anderen Fällen kommt es auch zu starker Schwellung der Ganglionzellen mit granulärem Zerfall oder Verflüssigung des Inhaltes. Selbstverständlich leidet auch das Neurofibrillennetz in den Zellen und in ihren Fortsätzen in Form schlechterer oder

ausbleibender Färbbarkeit, Verklumpung oder granulärem Zerfall (s. Abb. 7). Auch sieht man bisweilen Schwellung der Fortsätze. Auch die primäre Reizung *Nissls* konnte hin und wieder beobachtet werden. Das Zellpigment wird immer in größerer oder geringerer Menge in den Ganglienzellen gefunden, je nach dem Alter des Individuums, worauf wir (*Herzog*) schon früher ausführlich hingewiesen haben, jedoch haben wir nicht den Eindruck vermehrten Pigments beim Fleckfieber. Die ganzen Zellveränderungen stimmen weitgehend überein mit den im Zentralnervensystem bekannten, wie wir ebenfalls schon früher zeigen konnten.

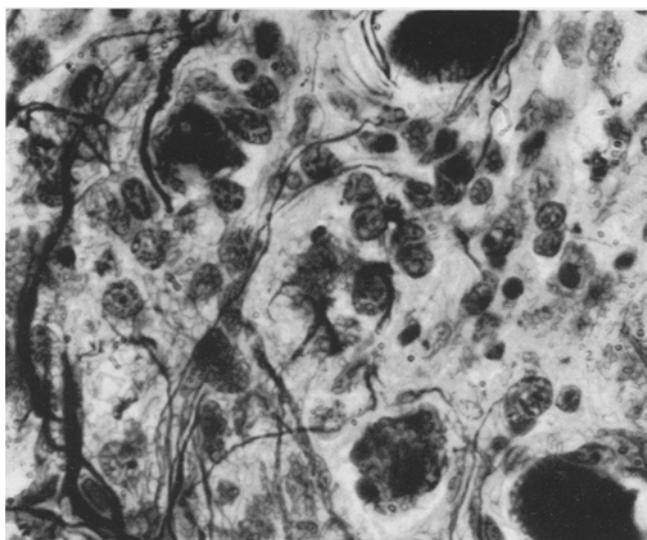


Abb. 7. Degenerierende Ganglienzellen im Ganglion cerv. sup., umgeben von Fleckfieber-infiltraten. S. Nr. 264/32. Bielschowsky-Gross-Hämatoxylin. Obj. Zeiß-Immers. 90. Ok. Zeiß-Winkel Fot. 3. Vergr. 730mal.

Nicht zu vergessen sind gelegentlich vorkommende Wucherungen der Zellkapsel der sympathischen Ganglienzellen, die wir früher schon beschrieben haben, jedoch erscheinen sie uns bei akuten Krankheiten, wie gerade bei Fleckfieber, lange nicht so häufig wie bei chronischen Prozessen. Speicherung von Fettkörnchen als Zeichen des Zerfalls haben wir nicht mit Sicherheit in den Kapselzellen und ganz selten in Speicherzellen längs kleiner Nervenstämmen oder im Interstitium nachweisen können. Es dürfte außerdem schwierig sein, dieses lipoide Pigment als Ausdruck eines Transportes abgebauten Zerfallsmaterials zu betrachten, da wir ja wissen, daß auch normalerweise gerade in den Kapselzellen z. B. Fett gespeichert werden kann und wahrscheinlich ein direkter Stoffaustausch zwischen Ganglienzellen und Kapselzellen erfolgt (*Herzog, Terplan, Wohlwill*).

Vergleicht man nun die entzündlichen Veränderungen, sowie die zweifellos sekundären Schädigungen der Ganglienzellen im Vagusganglion mit den im Sympathicus gefundenen bei den gleichen Fällen, so fällt auf, daß, wie wir schon sagten, ganz allgemein die Intensität des Prozesses im Vagus geringer ist als im Sympathicus. Der einzige Fall mit diffuser Ganglionitis des Ganglion nodosum des Vagus, aus der ersten Krankheitswoche stammend, zeigte am Sympathicus nur geringgradige, herdförmige perivasculäre Infiltrate, jedoch keine wesentlichen Ganglienzellveränderungen. Es scheint demnach keine ausgesprochene Parallelität der anatomischen Veränderungen im Vagus und Sympathicus zu bestehen. Ein gewisses Interesse in diesem Zusammenhang dürfte ein Fall der 1. Krankheitswoche haben, bei dem im Sympathicus in den beiderseitigen oberen Cervicalganglien eine sehr starke diffuse leukocytäre Ganglionitis, außerdem zahlreiche knötchenförmige Infiltrate im Ganglion nodosum des Vagus und schließlich eine starke diffuse und knötchenförmige leukocytäre Ganglionitis in den beiderseitigen Intervertebralganglien des Hals- und Brustteiles beobachtet wurden. Die Intervertebralganglien wurden in 4 Fällen durch *Versin* in unserem Institut untersucht und mit Ausnahme des einen Falles hochgradiger diffuser Ganglionitis stets mehr oder weniger ausgedehnte fokale Infiltrate nachgewiesen.

Wir sehen also, daß auch Sympathicus und Vagus beim Fleckfieber sehr stark beteiligt sind und daß dabei der Sympathicus an erster Stelle steht. Während nun der Entzündungsprozeß häufig, wie ja auch *Dawidowsky* erwähnt, wesentlich intensiver als im Zentralnervensystem ist, fällt die im Verhältnis dazu geringe Schädigung des nervösen Parenchyms besonders auf. *Dawidowsky* hat wohl nur zum Teil recht, wenn er behauptet, daß die Veränderungen der Nervenzellen der sympathischen Ganglien „weit intensiver und weitgreifender als im übrigen Nervensystem“ sei. Es wird wohl im allgemeinen von den verschiedenen Untersuchern bei der Beschreibung der Fleckfieberveränderungen im Zentralnervensystem immer wieder betont, daß Ganglienzellen und Nervenfasern nur sehr wenig dabei geschädigt werden, jedoch liegt keine Arbeit vor, die an einem größeren Material quantitative Schlüsse erlaubte. Es spricht jedoch zugunsten einer nur geringen Parenchymsschädigung, die wir nicht nur vom Nervensystem, sondern auch z. B. vom Myokard kennen, die Tatsache, daß trotz deutlicher schwerer klinischer Symptome nach Überstehen des Fleckfiebers keinerlei Folgen zurückbleiben. Anatomisch weiß man aus zahlreichen Untersuchungen von Fällen, die an anderen Krankheiten, Wochen, Monate oder Jahre nach überstandenem Fleckfieber starben, daß weder Infiltrate noch Narben in den Organen nachgewiesen werden konnten, in denen das Fleckfieber sich mit Vorliebe lokalisiert. Wir möchten nur noch hervorheben, daß das peripherische vegetative Nervensystem konstant am Fleckfieberprozeß teilnimmt und der Intensität nach mit Zentralnervensystem, Haut und Myokard an der Spitze steht.

Wenden wir uns nun den sog. vegetativen Symptomen zu, die bei den Fleckfieberkranken beobachtet werden und die man auf entsprechende Schädigungen des vegetativen Nervensystems zurückführt. Wir finden darüber nähere Angaben vor allem bei *Hirschberg*; danach können von den ersten Krankheitstagen an Erregungen oder Lähmungen des vegetativen Nervensystems beobachtet werden. So kann man z. B. eine deutliche Vasomotorenenschädigung des Schädelinhalts finden. Äußerlich macht sie sich bemerkbar durch Rötung und Ödem des Gesichtes, Injektion der Bindegäute, Hyperämie des Augenhintergrundes, Unregelmäßigkeit der Pupillen, die erweitert oder verengt sein können. Auch an der Haut bemerkt man Vasomotorenstörungen, wie z. B. Rötung und Cyanose. Im ersten Stadium, oder in der Rekonvaleszenz beobachtet man Cyanose der Hände und Füße, Kälteempfindung, Schweißsekretion, diffuse Flecken und Rötung von Hals und Thorax. Außerdem findet man Abfallen des Blutdrucks, weichen und labilen Puls. Bisweilen kann sich dazu noch Gangrän der Nase, Ohren, Finger, des Scrotums, usw. hinzugesellen. In diesen Fällen gehen allgemein die vasomotorischen Störungen voran. Außerdem werden trophische und sekretorische Störungen beschrieben. So z. B. ist die Haut in den ersten Tagen trocken, erst in der 2. Woche, wenn das Fieber abnimmt, tritt starke Schweißsekretion auf. Die Hyperhidrosis dauert mehr oder weniger lange Zeit an während der Rekonvaleszenz. Zuweilen beobachtet man Haarausfall und einen leichten rezidivierenden Exophthalmus. Man sieht also daraus deutlich, daß gerade dem vegetativen Nervensystem bzw. seinen Veränderungen beim Fleckfieber ein ganz hervorragender Anteil an den beobachteten klinischen vegetativen Störungen zufällt, und wir glauben nicht zu viel zu sagen, daß die von uns erhobenen Befunde zum Teil sicher in diesem Sinne gedeutet werden können. Wir haben schon eingangs darauf aufmerksam gemacht, daß wir leider in unserem Material nicht über brauchbare Krankengeschichten verfügen, geschweige denn über genauere Angaben der vegetativen Störungen. Wir sind uns andererseits auch bewußt, daß es verfrüht wäre, die anatomischen Veränderungen in den sympathischen und parasympathischen Ganglien funktionell etwa im Sinne einer Neuronentheorie zu deuten. Bei der Komplexität des sympathischen Nervensystems sind einstweilen Schlüsse auf seine genaue Tätigkeit bzw. Ausfall ganz bestimmter Funktionen infolge Schädigung bestimmter Zellgruppen oder Nervenfasern unmöglich. Gerade deshalb dürften eindeutige und ausgedehnte Befunde wie die unsrigen zur weiteren genauen klinischen und anatomischen Beobachtung dieser komplizierten Systeme anregen. Zum Schluß möchten wir nur noch darauf hinweisen, daß man sich hüten muß, Zellveränderungen im Sympathicus ohne weiteres als degenerative zu bezeichnen, wenn dabei keine Kernveränderungen nachzuweisen sind. Wir haben schon bei früheren Gelegenheiten anläßlich der Aufstellung gewisser Normen für die histopathologische

Untersuchung des vegetativen Nervensystems darauf hingewiesen und sind überzeugt, daß manche sog. degenerative Schädigung des Protoplasmas durchaus reversibel ist, falls der Kern noch intakt ist. Leider war es uns bei unseren Untersuchungen aus technischen Gründen nicht möglich, etwaigen Schädigungen der sehr schwierig darstellbaren Synapsen nachzugehen, was von großer Bedeutung hinsichtlich vorübergehender funktioneller Störungen des vegetativen Nervensystems sein könnte. Ebensowenig konnten wir uns mit der systematischen Untersuchung der vegetativen Kerne im Zentralnervensystem befassen, jedoch hoffen wir, hierüber bei anderer Gelegenheit berichten zu können.

Zusammenfassung.

Es wurde erstmalig an einem großen Material von Fleckfieberfällen der Sympathicus, und zwar in 80 Fällen und der Vagus in 50 systematisch untersucht mit den verschiedensten histologischen Methoden. Es kam zur Untersuchung das Ganglion nodosum des Vagus, sowie sein Stamm im oberen Halsteil, ferner in erster Linie das Ganglion cervicale superius des Sympathicus, außerdem in einigen Fällen das Ganglion stellatum und Grenzstrangganglien. In einigen wenigen Fällen wurde Sympathicus und Vagus von beiden Körperhälften untersucht.

In 87 % des Materials konnten typische Fleckfieberinfiltrate im Sympathicus und in 84 % im Vagus nachgewiesen werden. Diese Veränderungen bestehen in mehr oder weniger ausgedehnten disseminierten perivasculären Infiltraten in Knötchen- oder Mufform. Diese setzen sich aus polynukleären Leukozyten, Lymphocyten, histiocytären, adventitiellen Zellen und einigen Plasmazellen zusammen. Dazu kommt eine ausgesprochene und konstante Hyperämie der Gefäße mit starker Erweiterung der venösen Sinus von *Ranvier* und hier und da kleinen Blutungen ins Gewebe. Die Gefäße enthalten große Mengen von geschwollenen Endothelien, zuweilen beobachtet man auch Thrombenbildung und die von *E. Fraenkel* erstmalig beschriebene, für das Fleckfieber charakteristische partielle Endothelnekrose.

Beim Sympathicus konnte statt der in der Mehrzahl vorhandenen disseminierten herdförmigen Ganglionitis in 10 Fällen eine starke diffuse Ganglionitis beobachtet werden, wobei der Knötchencharakter jedoch immer noch erhalten blieb. Im Ganglion nodosum treten die Veränderungen an Intensität stark zurück. Es wurde nur einmal eine diffuse Ganglionitis im Ganglion nodosum beobachtet.

Im Vagusstamm treten ebenso wie im Sympathicus nur vereinzelte perivasculäre Infiltrate und Hyperämie auf im Sinne einer geringgradigen herdförmigen Neuritis, jedoch ohne Parenchymsschädigung.

Im Verhältnis zur Häufigkeit und bisweilen auch zur Intensität des Entzündungsprozesses ist die Schädigung des nervösen Parenchyms in Form degenerativer Veränderungen geringgradig. Während degenerie-

rende Nervenfasern nicht beobachtet wurden, fanden sich hin und wieder innerhalb der Infiltrate, oder in ihrer Nachbarschaft Ganglienzellen in den verschiedensten Degenerationsstadien.

Es fielen keine wesentlichen Unterschiede in der Intensität des Prozesses zwischen der rechten und linken Körperhälfte auf, wenn auch nur in einem kleinen Teil der Fälle daraufhin untersucht wurde.

Die Ganglionitis exanthematica (Sympathicoganglionitis und Vago-ganglionitis) ist spezifisch durch ihren im allgemeinen herdförmigen Charakter und die beim Fleckfieber bekannten histologischen Einzelheiten der Gefäßveränderungen und Infiltrate. In einem Fall wurde in den Capillaren des Ganglion cervicale superius große Mengen von Rickettsien gefunden.

Die überwiegende Mehrzahl der Fälle stammt vom Ende der ersten und aus der zweiten Krankheitswoche, nur 5 Fälle entsprechen der dritten Krankheitswoche. Die Veränderungen sind in den ersten beiden Krankheitswochen am stärksten ausgesprochen und können schon in der 3. Woche frühestens ganz verschwunden sein.

Mit der Oxydasereaktion konnte einwandfrei nachgewiesen werden, daß den Leukocyten eine wesentliche und dominierende Rolle bei den Infiltraten zukommt, und zwar in den ersten beiden Wochen, daß sie jedoch dann allmählich zurücktreten und anderen Zellen Platz machen. Dieses steht im Einklang mit der auch klinisch im Vordergrund stehenden Leukocytose. Die Plasmazellen können sich in geringer Zahl schon im Anfang finden, werden jedoch erst häufiger in den späteren Perioden der Krankheit. Eine wichtige Rolle spielen fernerhin die proliferierenden Endothelien.

Die gefundenen Veränderungen könnten wenigstens zum Teil sehr gut die bei den Fleckfieberkranken beobachteten vegetativen Störungen erklären. Die verhältnismäßig geringe Schädigung des nervösen Parenchys erklärte fernerhin das rasche Vorübergehen der klinischen Symptome und das Ausheilen ohne wesentliche Narbenbildung.

Schrifttum.

- Abrikossoff, A.:* Virchows Arch. **240** (1923). — *Ceelen, W.:* Erg. Path. **20 II**, 2 (1924). — *Chodos, Ch.:* Z. Neur. **135** (1931). — *Daniélopolu, Lupu, Nicolau et Petresco:* C. r. Congr. franç. Med., Paris **1927**, 19. Session. — *Dawidowsky, J. E.:* Erg. Path. **20 II**, 2 (1924). — *Fernández, V.:* Dissertation Santiago de Chile 1935. — *Fraenkel, E.:* Münch. med. Wschr. **1915 I; 1917 II; 1921.** — *Herzog, E.:* Z. Neur. **103** (1926). — Histopathologie des vegetativen Nervensystems in *L. R. Müller:* Die Lebensnerven, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — Arch. chilen. Morf. **1**, No 2 (1935). — *Herzog, E. u. H. Rodriguez:* Beitr. path. Anat. **1936** (im Druck). — *Hirschberg, N.:* Fleckfieber und Nervensystem. Berlin: S. Karger 1932. — *Lubimoff:* Siehe Dawidowsky. — *Morgenstern:* Siehe Hirschberg. — Virchows Arch. **238** (1922). — *Nicol, K.:* Beitr. path. Anat. **65** (1919). — *Oyarzún, R.:* Dissertation, Santiago de Chile 1935 u. Bull. Soc. Biol. Concepc. 8 (1934/35). — *Wolbach, Todd and Palfrey:* The etiology an pathology of typhus. Boston (U.S.A.) 1932.