

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

Retrograde Degeneration der sympathischen Seitenhornzellen im Rückenmark beim Fleckfieber.

Von

Ernst Herzog.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. September 1937.)

Während experimentell bereits schon einige ältere und neuere Arbeiten über retrograde Degeneration der sympathischen Seitenhornzellen im Rückenmark nach Exstirpation der sympathischen Hals- oder Grenzstrangganglien bzw. Nervendurchschneidung vorliegen (*Biedl, Hoeben, Huet, Herring, Onuf* und *Collins, Cassirer* und *Lapinsky, Laignel-Lavastine, Tshikiki* sowie vor allem *Gagel*), ist mir klinisch von Beobachtungen am Menschen nur der Fall von *Jacobssohn-Lask* bekannt. Es handelte sich dabei um ein linksseitiges Mammacarcinom mit Zerstörung des Plexus brachialis. Außer einer schlaffen Lähmung des linken Armes lag auch das typische okulo-pupilläre Symptomenbild vor. Histologisch fanden sich degenerierte Seitenhornzellen vor allem der gleichen Seite. Nach Ansicht *Gagels* ist der Befund jedoch nur mit Einschränkung zu verwerten, da auch die motorischen Fasern mitgeschädigt waren.

Bei der in den Jahren 1932—1935 in Chile verbreiteten großen Fleckfieberepidemie hatten wir Gelegenheit, in ungefähr 80 Fällen die sympathischen Ganglien, in erster Linie die oberen Halsganglien, sowie die Ganglia nodosa des Vagus zu untersuchen und dabei vor allem im Sympathicus stets eine mehr oder weniger stark ausgesprochene entzündliche Beteiligung festzustellen. Über die Ergebnisse wurde bereits berichtet (*E. Herzog*). Da dabei außer entzündlichen Infiltraten, die das Bild einer fokalen oder in schweren Fällen auch diffusen Ganglionitis hervorrufen können, auch hin und wieder vereinzelte degenerative Veränderungen an den sympathischen Ganglienzellen beobachtet werden konnten, machten wir uns die Vorstellung, daß sekundär in den Ursprungszellen der präganglionären Nervenfasern in den Seitenhörnern unter Umständen auch retrograde degenerative Veränderungen entstehen könnten. Aus diesem Grunde untersuchten wir deshalb das Rückenmark.

Material und Technik.

Da die Ursprungszellen der zu den sympathischen Halsganglien ziehenden präganglionären Fasern in den Seitenhörnern der obersten Thorakalsegmente liegen, markierten wir uns bei der Sektion diese Stellen und legten die entsprechenden

Segmente zum größten Teil in Alkohol ein. Außerdem wurden davon, sowie aus anderen Höhen Stücke in Formalin aufbewahrt zur Anfertigung von Sudanfärbungen. Das Alkoholmaterial wurde in Celloidin eingebettet, in Reihenschnitten von etwa 20μ Dicke verarbeitet und nach *Nissl* gefärbt. — Das Gesamtmaterial zerfällt in 2 Gruppen, wovon die eine 7 Fälle umfaßt, die 1 bis höchstens 7 Stunden nach dem Tode bereits seziert wurden. Bei der anderen Gruppe handelt es sich ebenfalls um 7 Fälle, die jedoch später, und zwar 12 bis maximal 22 Stunden nach dem Tode zur Sektion kamen. Die Mehrzahl der Fälle stammt aus der ersten und zweiten und nur 3 aus der dritten Krankheitswoche. In 8 Fällen wurden gleichzeitig auch die oberen sympathischen Halsganglien histologisch untersucht, worüber von uns schon früher berichtet wurde (*E. Herzog*).

Über das Resultat der histologischen Untersuchung des Rückenmarkes gibt die beigegefügte Tabelle Aufschluß, auch ist daraus ersichtlich, inwieweit der Sympathicus entzündliche Infiltrate zeigte.

Nr.	Sekt.-Nr.	h. p.m.	Geschl.	Alter	Krankh.-Wo.	Knöt. i. R.M.	Degen. Seitenh.	Entzdr. Ggl. cerv. sup.
I. Fälle 1—7 h. p.m. seziert.								
1	315/32	1	♂	42	2	+	—	+
2	320/32	5	♂	49	2	+	+	nicht untersucht
3	121/33	7	♂	17	1	+	—	—
4	220/33	2	♂	23	3	++	—	+++
5	227/33	3	♂	36	2	++	—	+
6	45/34	2	♂	60	3	++	—	—
7	269/34	4	♂	39	1	—	—	nicht untersucht
II. Fälle 12—22 h. p.m. seziert.								
8	28/33	12	♂	19	3	nicht untersucht	—	+
9	42/34	12	♂	57	2	+	—	—
10	124/33	15	♂	25	1	+	+	nicht untersucht
11	125/33	16	♂	40	2	+	—	desgl.
12	342/32	20	♂	55	2	+	+	+
13	50/33	21	♂	30	2	+	—	nicht untersucht
14	39/33	22	♂	37	?	+	—	desgl.

Das Gesamtergebnis bestätigt einmal die schon von anderen wie *Ceelen*, *Licen*, *Wohllwill*, *Spielmeyer*, *Dawidowsky*, *Feldmann*, *Hirschberg* u. a. beschriebenen Befunde der Rückenmarksveränderungen beim Fleckfieber. So fand sich in fast allen Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte Hyperämie (s. Abb. 1 und 2), die auch schon makroskopisch sichtbar war. Diese ist zum Teil so hochgradig, daß mittlere und kleine Venen sinusartig erweitert sind. Außerdem fanden sich in allen Fällen bis auf 2 fast in allen Teilen des Rückenmarkes teils mehr, teils weniger zahlreiche Fleckfieberknötchen (s. Abb. 1 und 2), wie sie vor allem von *Spielmeyer*, *Dawidowsky* und *Wohllwill* ausführlich im Zentralnervensystem beschrieben wurden. Diese liegen vorzugsweise in der grauen

und in geringerem Grade auch in der weißen Substanz. Sie bestehen aus den charakteristischen, meist perivaskulären entzündlichen Infiltraten (s. Abb. 3), vor allem rings um die kleineren Gefäße und Capillaren, manchmal jedoch ließen sich im Zentrum keine Gefäße nachweisen. Ihre Zusammensetzung ist verschieden, d. h. lymphocytäre und adventitielle Zellen, Plasmazellen, Gliazellen, dazu gesellen sich jedoch schon ganz im Anfang und vor allem auf der Höhe der Krankheit reichlich Leukocyten. Auf die Bedeutung der Leukocyten beim Fleckfieber im Sympathicus und Vagus, sowie in zahlreichen inneren Organen und der Haut haben wir zusammen mit unseren Mitarbeitern in verschiedenen Beiträgen hingewiesen (*E. Herzog*). Die von *E. Fränkel* erstmalig beim Fleckfieber an den kleinen Arteriolen der Haut beschriebenen sektorenförmigen Wandnekrosen haben wir im Rückenmark nicht beobachtet in Übereinstimmung mit *Spielmeier* und *Jaffé*. Niemals konnten wir, was die Lokalisation der Knötchen betrifft, eine Bevorzugung eines bestimmten Gebietes beobachten, da es sich um einen disseminierten Prozeß handelt, jedoch scheint Hals- und Lendenmark stärker

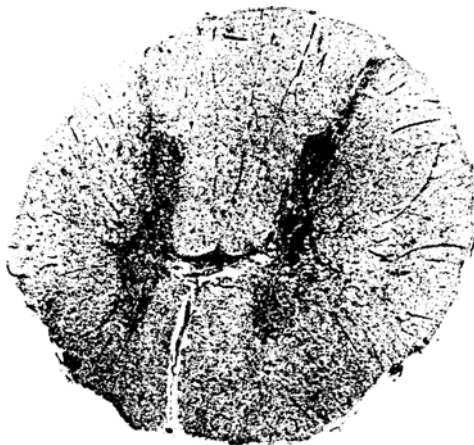


Abb. 1. S.-Nr. 125/33. Hyperämie und Fleckfieberknötchen in weißer und grauer Substanz des oberen Thorakalmarkes. Färbung: Nissl. Obj. Reichert Polar 50 mm. Vergr. 8mal.

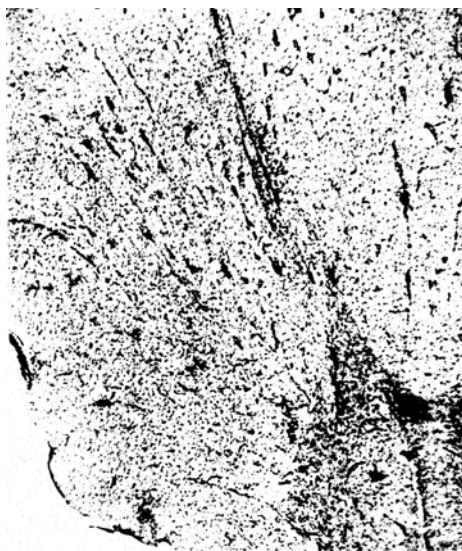


Abb. 2. S.-Nr. 220/33. Hyperämie und Fleckfieberknötchen in oberen Thorakalmark. Färbung: Nissl. Obj. Reichert Polar 30 mm. Vergr. 17mal.

beteiligt zu sein. Dies steht mit der klinischen Beobachtung im Einklang, daß beim Fleckfieber Strang- und Systemerkrankungen fehlen. Die kleineren Gefäße, vor allem Präcapillaren und Capillaren enthalten außer Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen zahlreiche desquamierte Endothelien, auch beobachtet man, wie es *Wohlwill* u. a. beschrieben haben, starke Schwellung der Endothelien. — Was nun das nervöse Parenchym betrifft, so fanden wir in unseren Fällen keine nennenswerte Schädigung. Schon die Kleinheit der Entzündungsherde und ihr Sitz spricht höchstens für nur geringe Schädigung des Parenchyms. So ist es auch zu erklären, daß nach Überstehen des Fleckfiebers keine

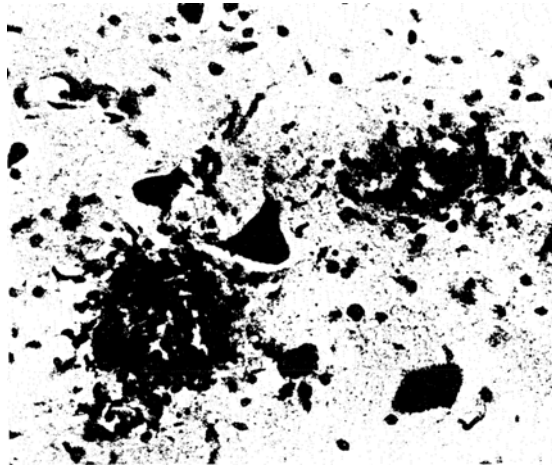


Abb. 3. S.-Nr. 220/33. Perivaskuläre Infiltrate im Vorderhorn des oberen Thorakalmarkes bei Fleckfieber. Färbung: Nissl. Obj. Zeiss 20. Okul. Zeiss Orthosk. 12,5. Vergr. 275mal.

Folgen zurückbleiben. Es gelang uns auch nicht mit der Sudanfärbung fettigen Zerfall von Markscheiden nachzuweisen, ebensowenig fanden sich Fettkörnchenzellen. Die Veränderungen in den sympathischen Halsganglien, die wir in 5 Fällen (von 8) fanden, zeigen ebenfalls in der Hauptsache herdförmige entzündliche, bisweilen diffuse Infiltrate und auch nur vereinzelte degenerative Schädigungen an solchen Ganglienzellen, die innerhalb der Infiltrate liegen. Auch hier wurde degenerativer Zerfall der Nervenfasern vermißt, wenn auch nicht auszuschließen ist, daß z. B. eine Schädigung an den Endigungen der präganglionären Fasern, d. h. den Synapsen, vorkommen kann.

Während das Bisherige in Übereinstimmung steht mit den Beobachtungen anderer, wollen wir uns im folgenden mit den sympathischen Zellen der Seitenhörner befassen, die bisher, soweit uns bekannt ist, beim Fleckfieber von anderer Seite noch nicht untersucht wurden. Unter den 14 beobachteten Fällen fanden wir nur 4mal leichte patho-

logische Veränderungen vereinzelter oder Gruppen sympathischer Seitenhornzellen im Sinne einer primären *Nissl*schen Reizung mit zentraler Tigrolyse und peripherem, zum Teil pyknotischem Kern (s. Abb. 4). Am deutlichsten ausgesprochen war die Veränderung in 2 Fällen aus der zweiten Krankheitswoche, von denen der eine 1 Stunde und der andere 5 Stunden nach dem Tode schon zur Sektion kam. Die anderen beiden Fälle aus der ersten und zweiten Krankheitswoche waren erst 15 bzw. 20 Stunden nach dem Tode seziiert worden. Bemerkenswert ist, daß die Schädigung der Ganglienzellen keine Beziehung zu Entzündungsherden hatte, d. h. es fanden sich keine Knötchen in der Nachbarschaft. In 2 von den Fällen war auch gleichzeitig der Sympathicus untersucht worden und es fanden sich im Ganglion cerv. sup. vereinzelt, aber typische Entzündungsherde mit nur geringer Schädigung vereinzelter Nervenzellen. Vergleicht man damit den Fall Nr. 220/33, der schon 2 Stunden nach dem Tode seziiert wurde und bei dem sich eine sehr hochgradige diffuse Sympathicoganglionitis, allerdings ohne wesentliche Schädigung des nervösen Parenchyms, fand, so könnte man den Einwand machen, daß der negative Befund an



Abb. 4. S.-Nr. 320/32. Ganglienzellen des Seitenhorns im oberen Thorakalmark mit primärer *Nissl*scher Reizung bei Fleckfieber. Färbung: *Nissl*. Obj. Zeiss Immersion 90. Okul. Zeiss-Winkel Kl 6mal. Vergr. 495mal.

den Seitenhornzellen prinzipiell gegen eine retrograde Degeneration sprechen. Wir möchten das jedoch nicht ohne weiteres annehmen, da ja immer im Sympathicus die Ganglienzellveränderungen vereinzelt sind, auch bei ausgedehnter Entzündung und keine direkte Abhängigkeit von der Stärke der Entzündung zeigen. Andererseits können durchaus Ganglienzellveränderungen bestehen, die jedoch vereinzelt ohne Serienschritte leicht entgehen können. Jedenfalls halten wir es für durchaus möglich, daß der Entzündungsprozeß im sympathischen Ganglion an den Seitenhornzellen Bilder wie die primäre Reizung hervorrufen kann, die, wie wir ja wissen, durchaus reversibel ist. Die primäre Schädigung kann dabei in der Peripherie an verschiedenen Stellen stattfinden, entweder in den Ganglienzellen des sympathischen Ganglions, an den Synapsen, d. h.

an den Schaltstellen zwischen präganglionären Fasern und den Ganglienzellen, oder auch im Verlauf der präganglionären Fasern. Ob im letzteren Falle auch schon leichte entzündliche Infiltrate in den Nervenstämmen, im Sinne einer Neuritis, wie wir sie früher schon beobachtet haben (*E. Herzog*), imstande sind retrograde Zellveränderungen hervorzurufen, können wir noch nicht entscheiden. Wir sind uns wohl bewußt, daß die geringe Anzahl positiver Fälle noch keinen sicheren Beweis zu einer retrograden Degeneration im Sinne einer primären Reizung in den Seitenhornzellen darstellt. Immerhin verdienen die gefundenen Veränderungen doch wohl eine gewisse Beachtung und regen zu weiteren Beobachtungen beim Fleckfieber und anderen ebenfalls mit vegetativen Störungen einhergehenden Krankheiten an. Sollte sich unsere Annahme bestätigen, so würde die *Langleysche* Theorie der Umschaltung der präganglionären Fasern in den sympathischen Ganglien und damit die Neuronentheorie, gleichgültig ob in ihrer alten, oder modifizierten Form eine neue Stütze erfahren.

Zusammenfassung.

In 14 sicheren Fleckfieberfällen, die während der letzten Epidemie in Chile (1932—1935) zur Beobachtung kamen, wurde das Rückenmark histologisch untersucht. Es fanden sich dabei außer hochgradiger Hyperämie fast in allen Fällen die charakteristischen Knötchen in regellos disseminierter Verteilung, jedoch anscheinend häufiger in der grauen als in der weißen Substanz. Auch scheint das Hals- und Lendenmark etwas stärker befallen zu sein. Degenerative Veränderungen am nervösen Parenchym kamen nicht zur Beobachtung.

Es wurden weiterhin erstmalig in allen Fällen besonders die vegetativen Seitenhörner im obersten Thorakalmark untersucht und in 4 Fällen fanden sich vereinzelte oder gruppenförmige pathologische Veränderungen an den sympathischen Ganglienzellen in Form einer primären *Nisslschen* Reizung. In 2 dieser Fälle zeigten auch die oberen sympathischen Halsganglien die beim Fleckfieber charakteristische fokale Ganglionitis mit nur geringer Schädigung der Ganglienzellen. Die gefundenen Veränderungen werden mit gewisser Wahrscheinlichkeit als retrograde gedeutet in Analogie zu denen nach Durchschneidung der präganglionären Fasern (*Gagel*). Die Geringfügigkeit der Veränderungen steht im Einklang mit den geringen Schädigungen im Sympathicus (*E. Herzog*) und den nur vorübergehenden vegetativen klinischen Symptomen.

Literaturverzeichnis.

Biedel: Wien. klin. Wschr. 1895 I, 904. Zit. nach *Gagel*. — *Cussirer* u. *Lapinsky*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 1901. Zit. nach *Gagel*. — *Ceelen*, W.: Erg. Path. 19, 1 (1919). — *Dawidowsky*, I. W.: Erg. Path. 20 II, 2 (1924). — *Felbmann*, P. N.: Arch. f. Psychiatr. 77 (1926). — *Gagel*, O.: Z. Anat. 85 (1928). — Z. Neur. 134 (1931). — *Herring*, P.: J. of Physiol. 29. Zit. nach *Gagel*. — *Herzog*, E.: Virchows Arch. 296 (1935). — Actas 9. Reunión Soc. Argent. Pat. Reg. Mendoza, 1.—4. Okt. 1935. — *Hirschberg*, N.: Fleckfieber und Nervensystem. Berlin: S. Karger 1932. — *Hoeben*: Diss. Utrecht 1896. Zit. nach *Gagel*. — *Huet*: De Gevolgen der Extirpatie van het Ggl. colli sup. Nerv. symp. Amsterdam 1898. Zit. nach *Gagel*. — *Jacobsohn-Lask*, L.: Abh. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. 1908. — Z. Neur. 134 (1931). — *Jaffé*, R.: Med. Klin. 1918 I. Zit. nach *Wohllwill*. — *Laignel-Lavastine*: Thèse Paris 1908. Zit. nach *Gagel*. — *Licen*, A.: Z. Neur. 53 (1920). — *Onuf*, B. and *J. Collins*: Arch. of Neur. 3 (1900). Zit. nach *Gagel*. — *Spielmeyer*, W.: Z. Neur. 47 (1919). — Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1930. — *Toshikiki*, K.: Z. exper. Med. 46 (1925). Zit. nach *Gagel*. — *Wohllwill*, F.: Z. Dermatol. 132 (1921).

Literaturübersicht über Fleckfieber und Nervensystem findet sich auch bei *Kroll*, M.: Flecktyphus des Zentralnervensystems. Handbuch der Neurologie, Bd. 12, S. 1. 1935. — *Weimann*, W.: Infektionen. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, S. 7. 1930.
