

Aus dem Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

Cerebrale Komplikationen bei Keuchhusten*

Von

ALEXANDER ARENDT

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Februar 1962)

Nach den klassischen Untersuchungen von HUSLER u. SPATZ sind die im Gefolge eines Keuchhustens auftretenden Veränderungen am Zentralnervensystem charakterisiert durch elektive Nekrosen des nervösen Parenchyms im Gehirn. Diese Erbleichungsherde sind als Sauerstoffmangelschäden anzusehen, wie wir sie bei Gefäßerkrankungen und Krampfschäden kennen (SPIELMEYER). Weiter werden venöse Hyperämie des Gehirns und Hirnödem, Hirnvenen- und Sinusthrombose, seltener Embolien (THOMAS, v. D. ESCHÉ) sowie Zirkulationsstörungen mit Blutungen des Gehirns und seiner Häute mit verschiedenem Ausmaß und Lokalisation beschrieben. Bei dem im ganzen spärlichen Schrifttum nehmen in letzter Zeit ORTHNER u. ZOBEL nach eingehender Untersuchung von drei Fällen von sog. Pertussisencephalopathie für die cerebralen Veränderungen eine Störung der Bluthirnschranke an.

Eigene Untersuchungen

In sieben zur Sektion in unserem Institut gekommenen Erkrankungsfällen von Keuchhusten konnten wir eingehend das Hirn und Rückenmark untersuchen. Es handelt sich um 5 Mädchen und 2 Knaben im Alter von 2 Monaten bis zu $4\frac{8}{12}$ Jahren. Die Krankheitsdauer bewegte sich zwischen 30 und 140 Tagen.

Klinisch zeigten 6 Fälle (Nr. 1—6) eine doppelseitige Bronchopneumonie, die im Fall 1 besonders schwer war, während der 140 Tage dauernden Erkrankung rezidierte und mit beidseitigem Spontanpneumothorax einherging. Bei Fall 5 und 6 trat im Verlauf der Erkrankung außerdem noch eine Dyspepsie auf. In 5 Fällen (Nr. 1, 2, 3, 5 und 7) wurde bereits klinisch die Diagnose einer sog. Encephalopathie gestellt. Bei Fall 1 fand sich noch das klinische Bild einer Enthirnungsstarre.

Die Gehirne wurden nach Formolfixierung in frontale Scheiben zerlegt. Makroskopisch sah man außer einer wechselnden Blutfülle der Gefäße der Leptomeninx sowie im Marklager keine Abweichungen von der Norm. Von sämtlichen Fällen wurden Gewebsstücke von zahlreichen Regionen des Großhirns, dem Kleinhirn, der Brücke, dem verlängerten Mark und Rückenmark nach Formolfixierung in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht. Durch die Sektion konnte die in 6 Fällen bereits klinisch diagnostizierte Bronchopneumonie bestätigt werden. Im Fall 5 und 6 ergab die Sektion Hinweise für eine Dyspepsie. Bei der histologischen Untersuchung war in 3 Fällen (Nr. 4, 5 und 6) die Markreifung im Großhirn noch nicht abgeschlossen, am Kleinhirn war die superfizielle Körnerschicht noch deutlich ausgebildet.

Der auffälligste Befund war in allen Fällen eine hochgradige Blutfülle leptomeningealer und intracerebraler Gefäße, bei letzteren besonders im Marklager mit Bevorzugung rinden-naher Anteile. Am stärksten waren die Gefäße der Stammganglien, besonders ventrikelnah

* Herrn Prof. Dr. W. HUECK zum 80. Geburtstag gewidmet.

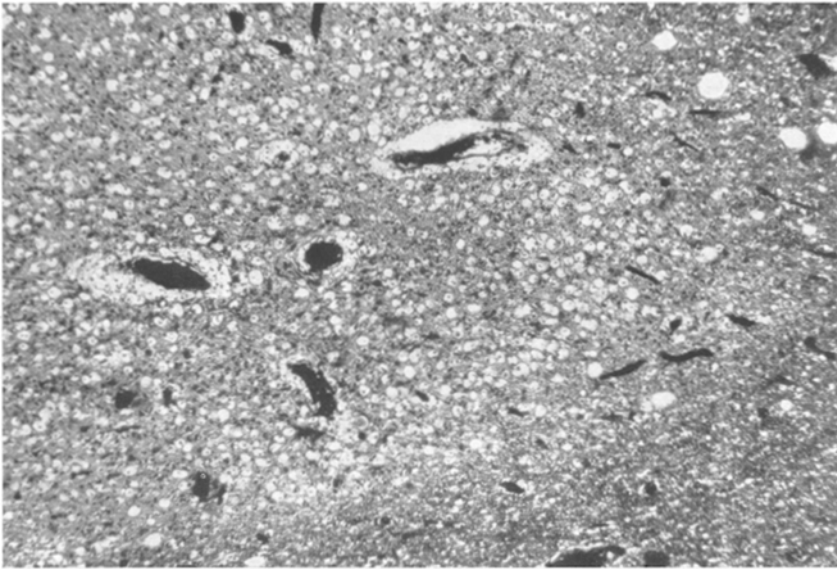


Abb. 1. Fall 1. Ausschnitt aus der Capsula interna links. Umschriebene Ödemnekrose. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLCKE, 88fach

im Nucleus caudatus, der Capsula externa an der Grenze zum Nucleus lentiformis sowie der Brücke erweitert und mit Blut gefüllt. In allen Fällen fand sich ein ausgeprägtes Hirnödem. In den erweiterten perivaskulären Räumen, besonders im Bereich der Stammganglien und Brücke, war ein eiweißreiches Exsudat nachzuweisen. Im Fall 3 und 7 fanden sich außerdem fleckförmige unscharf begrenzte Aufhellungen im Markscheidenbild aller Hirnregionen, die besonders im Fall 3 Ausdruck eines hochgradigen Ödems sind. Der Fall 1 zeigte ausgedehnte Ödemnekrosen in der Capsula interna und externa, wobei letztere auf den Nucleus lentiformis übergriffen (Abb. 1). Weiterhin waren in allen Fällen Kugelblutungen im Marklager des Groß- und Kleinhirns sowie der Brücke nachzuweisen, wobei wiederum das Parietalhirn mit den Stammganglien am meisten betroffen

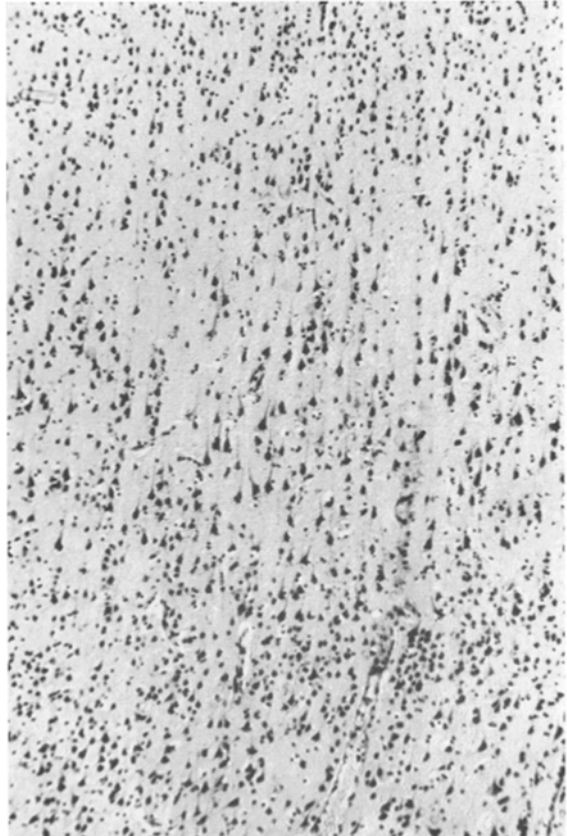


Abb. 2. Fall 2. Zweite Parietalwindung links. Diskrete Zellausfälle in der III. Rindenschicht. Nisslfärbung, 88fach

war. Im Fall 4 waren diese Blutungen in der Capsula externa lokalisiert und griffen auf den Nucleus lentiformis über, ähnlich der Ödemnekrosen im Fall 1.

Unvollständige Nekrosen nervösen Parenchyms sahen wir nur in geringem Ausmaß in 4 Fällen (Nr. 2, 3, 5 und 7), wobei im Fall 7 eine ausgeprägte Fibrose der Leptomeninx sowie Heterotopien im Marklager des Parietalhirns das morphologische Bild komplizierten. Die Zellausfälle waren vor allem in der III. und IV. Schicht des Parietalhirns (Abb. 2), im Somerschen Sektor des Ammonshorns und im Fall 2 und 5 auch in der Purkinje-Zellschicht des Kleinhirns anzutreffen. Daneben sah man in der Rinde der genannten 4 Fälle gelegentlich ischämische Zellveränderungen sowie im Fall 2 und 5 ischämische Veränderungen von Purkinje-Zellen.

Das Rückenmark zeigte in allen Fällen keine Abweichungen von der Norm. Lediglich in den Fällen 4, 5 und 6 fand sich bei noch nicht abgeschlossener Markreifung im Großhirn eine unvollständige Ausbildung der Markscheiden in den Pyramidenbahnen.

Besprechung der Ergebnisse

In allen 7 Fällen waren Hyperämie, Ödem und Kugelblutungen nachzuweisen, in 2 Fällen (Nr. 4 und 6) auch ohne das klinische Bild einer Encephalopathie und ohne elektive Parenchymnekrosen. Im Fall 1 hatten die Zirkulationsstörungen zu einem herdförmigen Markscheidenuntergang, zu sog. Ödemnekrosen, geführt, die als das morphologische Substrat der klinisch angegebenen Encephalopathie und Enthirnungsstarre angesehen werden müssen. Zellausfälle im Groß- und Kleinhirn fehlten im Fall 1.

Blutungen im Marklager des Groß- und Kleinhirns wurden bereits von SINGER, HOCKENJOS u. a. beschrieben und sollen nach VOLLAND mit den ischämisch-degenerativen Parenchymschäden im Sinne von HUSLER u. SPATZ im Zusammenhang stehen. Wie aus unseren Untersuchungen ersichtlich ist, kommen diese Kugelblutungen auch ohne nachweisbare Zellausfälle oder Zellschädigungen vor. Nach dem histologischen Bild handelt es sich um Diapedeseblutungen. Erkrankungen an den Gefäßen, ähnlich einer Arteriolonekrose, oder Aneurysmen, die für eine Rhexisblutung zu fordern wären, ließen sich in unseren Fällen nicht nachweisen. Während SINGER bei diesen Blutungen von einer „Diäresisblutung“ spricht, die eine Mittelstellung zwischen Diapedese- und Rhexisblutung einnehmen soll, glauben ORTHNER u. ZOBEL die Ursache dieser Blutungen in einer hochgradigen Schrankenstörung im Sinne von Transsudationsschäden mit ausgedehnten Erythrodiapedesen zu sehen.

Hierfür würden auch unsere Befunde sprechen. In allen Fällen war neben den Kugelblutungen ein wechselnd stark ausgeprägtes Ödem nachzuweisen, das im Fall 1 bis zur Ödemnekrose im Marklager ohne ischämische Zellveränderungen geführt hat. Auch die im Fall 3 gefundenen unscharf begrenzten Markaufhebungsbezirke in allen Hirnabschnitten sind als Ödemfolge aufzufassen.

Nach den meisten Autoren soll eine besonders hohe Einschwemmung des Keuchhustenendotoxins das cerebrale Krankheitsbild auslösen, so daß eine toxische Schädigung der Bluthirnschranke, die möglicherweise über eine Antigen-Antikörperreaktion (MAITLAND u. GUÉRAULT) zustande kommt, das Primäre ist. Sicher können auch durch hämodynamische Druckschwankungen während der Hustenanfälle die Blutungen verstärkt werden. Eine besondere Ödem- oder Blutungsbereitschaft bei jungen Säuglingen mit noch nicht abgeschlossener Markreifung, wie sie ORTHNER u. ZOBEL beschrieben, können wir in unseren Fällen nicht aufzeigen.

Neben der beschriebenen Störung der Bluthirnschranke fanden sich in vier Fällen (Nr. 2, 3, 5 und 7) außerdem unvollständige Nekrosen nervösen Parenchyms. Klinisch wurde in diesen 4 Fällen eine Encephalopathie diagnostiziert.

Die Erscheinungen an den Nervenzellen werden seit SPIELMEYER als Sauerstoffmangelschäden gedeutet. Über die Prädilektionsorte der Veränderungen besteht weitgehende Einigkeit. Auch unsere Fälle 2, 3 und 5 ordnen sich in dieses Schädigungsmuster ein, das sich in die „Vulnerabilitätsordnung der Gewebeschäden bei Hypoxämie und cerebraler Oligämie“ einreicht, wie sie SCHOLZ zusammenfassend darstellt.

Beim Fall 7 können die Zellausfälle der Hirnrinde sowie die Abblassungen des Marklagers auch Ausdruck einer Entwicklungsstörung bzw. deren Folge oder Folge einer entzündlichen cerebralen Erkrankung sein, worauf die Heterotopien sowie die stärkere Fibrose der Leptomeninx hinweisen. Die eingehende histologische Untersuchung von Gehirn und Rückenmark im Fall 7 ergab keinerlei Anhaltspunkte für eine Systemerkrankung oder für irgendeine Form einer diffusen Sklerose.

Die als Sauerstoffmangelschäden aufzufassenden elektiven Parenchymnekrosen können Folge einer Atmungsbehinderung während der Hustenanfälle oder Ausdruck epileptiformer Krampfschäden sein. Aber auch das Ödem dürfte für die Lokalisation der Erbleichung und deren Auslösung eine wesentliche Rolle spielen.

Primär-entzündliche Veränderungen am Zentralnervensystem traten in unseren Fällen nicht auf. Wir pflichten KÖRNYEY bei, wenn er die neuralen Komplikationen des Keuchhustens aus der parainfektösen perivenösen Encephalitis ausschließt, obwohl andererseits THOMAS glaubt, das Vorkommen echt encephalitischer Bilder beim Keuchhusten auch nach Ausschluß aller Mischinfektionen anerkennen zu müssen.

Nach unseren Befunden müssen wir annehmen, daß es bei der cerebralen Beteiligung des Keuchhustens zunächst zu einer Hyperämie, einem Ödem und Kugelblutungen kommt und daß die Erbleichungen in der Rinde des Groß- und Kleinhirns erst später auftreten. Diese Sauerstoffmangelschäden im Gehirn können dann die Folge der durch die Bluthirnschrankenstörung verursachten Krämpfe sein. Die Hyperämie, das Ödem und die Kugelblutungen repräsentieren noch nicht das klinische Bild einer Encephalopathie. Erst der Untergang und die Schädigung der Nervenzelle oder eine Zerstörung der Markscheide lassen die Encephalopathie klinisch manifest werden.

Zusammenfassung

Es wird über 7 Fälle berichtet, die an den Komplikationen des Keuchhustens verstarben. Fünf boten das klinische Bild einer Encephalopathie, das in 4 Fällen die charakteristischen Hirnschäden mit elektiven Parenchymnekrosen, in einem Fall ausgedehnte Ödemnekrosen aufwies. In allen Fällen standen die Hyperämie, das Ödem und die Kugelblutungen im Gehirn im Vordergrund. Es ist anzunehmen, daß zunächst eine Störung der Bluthirnschranke zu Ödem und Erythrodiapedese führt, diese Krämpfe auslösen kann, in deren Gefolge dann Sauerstoffmangelschäden im Gehirn auftreten.

Summary

Seven autopsies are reported in which death resulted from the complications of pertussis. In five the clinical manifestations were those of encephalopathy, and of four of these there was the characteristic destruction of the brain with selective necroses. One case revealed extensive edema and associated necroses. In all instances the cerebral hyperemia, edema and globular petechiae were most prominent. It is assumed, that initially a disturbance of the blood-brain barrier leads to edema and erythrodiapedesis. These in turn cause convulsions which bring about hypoxic damage of the brain.

Literatur

- ESCHE, C. VOR DEM: Die Pathogenese der cerebralen Komplikationen des Keuchhustens. *Mtschr. Kinderheilk.* **60**, 446—461 (1934).
- HOCKENJOS, E.: Ein Beitrag zu den cerebralen Affektionen im Verlauf des Keuchhustens. *Jb. Kinderheilk.* **51**, 425—445 (1900).
- HUSLER, J., u. H. SPATZ: Die Keuchhusten-Eklampsie. *Z. Kinderheilk.* **38**, 428—465 (1924).
- KÖRNYEY, ST.: Die primär neurotropen Infektionskrankheiten des Menschen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **11**, 82—100, 146—166 (1939).
- MAITLAND, H. B., and A. GUÉRAULT: Some surface components of haemophilus pertussis. *J. Path. Bact.* **76**, 257—274 (1958).
- ORTHNER, H., u. G. ZOBEL: Zur Pathologischen Anatomie der Pertussis-Encephalopathie. *Z. Kinderheilk.* **84**, 248—270 (1960).
- SCHOLZ, W.: Die nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrosen (elektive Parenchymnekrosen). In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/1B, S. 1284—1325. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- SINGER, L.: Zur Pathogenese der Keuchhusten-Apoplexie und Keuchhusten-Eklampsie. *Virchows Arch. path. Anat.* **274**, 645—696 (1930).
- SPIELMEYER, W.: *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin: Springer 1922.
- Zur Pathogenese örtlich elektiver Gehirnveränderungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **99**, 756—776 (1925).
- THOMAS, E.: Keuchhusten. In *Handbuch der Kinderheilkunde, Erg.-Werk*, Bd. I, S. 390—398. Berlin: Springer 1942.
- VOLLAND, W.: Veränderungen des Zentralnervensystems bei weiteren infektiösen Erkrankungen. In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. XIII/2A, S. 1230—1352. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

Dr. med. ALEXANDER ARENDT, Pathologisches Institut der Universität,
Leipzig C 1, Liebigstr. 26