

(Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik  
und deren Hirnhistologischen Abteilung zu Budapest  
[Direktor: Prof. *Ladislaus Benedek*].)

## Die Bedeutung der Wurzelnervveränderungen bei der menschlichen Tetanusinfektion.

Von

**Ladislaus Benedek und Adolf Juba.**

Mit 31 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Mai 1938.)

In der pathogenetischen Betrachtung der Infektionskrankheiten wird außer den histologischen Veränderungen neuerdings auch dem Verhältnis der Parasiten zu der Reaktion des angegriffenen Gewebes eine stets zunehmende Aufmerksamkeit gewidmet. Bezüglich der Entstehung der klinischen Erscheinungen des menschlichen Tetanus herrscht zur Zeit die den experimentellen Untersuchungen von *Meyer* und *Ramson* entsprechende Ansicht vor, nach der der größere Teil des höchstwahrscheinlich in die Gruppe der Albumosen gehörigen Toxins entlang den Axonen der peripheren Nerven und in den perineuralen Lymphbahnen die Ganglienzellen des motorischen Vorderhornes erreicht, welche letztere reflektorischen Erregungen gegenüber überempfindlich werden; eine kleinere Toxinmenge greift auf dem Wege der Blutbahn auch die entfernteren motorischen Nervenendigungen an, womit sich für weitere zentripetale Wanderungsprozesse eine Gelegenheit ergibt. Für die in der Rückenmarkssubstanz sich abspielende longitudinale und quergerichtete Diffusion des Toxins können aus der experimentellen Forschung und aus der klinischen Beobachtung ebenfalls gewisse Anhaltspunkte gewonnen werden; durch die Intervertebralganglien nimmt das Tetanustoxin seinen Weg anscheinend nicht. — Das Problem der „Bahnimmunität“ und die zur Zeit noch ungelösten Fragen der zentripetalen Viruswanderung werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Es sei noch erwähnt, daß der zweifellos gute therapeutische Erfolg der von einem von uns (*Benedek*) empfohlenen Liquordränge bei Tetanusfällen mit dem experimentellen Befund, daß das in die Liquorräume eingeführte Toxin das aktive Nervenparenchym nicht erreicht, in einem gewissen Gegensatz steht.

Im Zusammenhang mit dem heutigen Stand der Histopathologie des Tetanus wird außer den erwähnten Autoren noch auf die Arbeiten von *Aschoff* und *Robertson*, *Kuczynski*, *Isaak* und *Bieling*, *Knorr*, *Nissen*, *Buzello*, *Teale* und *Embleton*, *Goldscheider* usw. verwiesen.

Bevor wir mit der Schilderung unserer Befunde beginnen, möchten wir noch einige Bemerkungen über die Tetanusbacillen, über die anatomischen

Verhältnisse des Wurzelnerven und damit verknüpft über die biologische Bedeutung der mesodermalen Bestandteile des Zentralnervensystems überhaupt vorausschicken. Als Sporenträger erhält der *Bacillus tetani* dauernd auch außerhalb des kranken Organismus seine Lebensfähigkeit, d. h. wenn auch seine Menschenpathogenität eine sehr große ist, kann der *Bacillus tetani* doch nicht als ein obligater Parasit betrachtet werden, da zu seinem Erhaltenbleiben menschliche Zellen oder Zellprodukte nicht einmal übergangsweise nötig sind. Bezüglich der Häufigkeit der menschlichen Tetanuserkrankung erwähnen wir die statistischen Zusammenstellungen des Deutschen Reiches aus der Weltkriegszeit, nach denen die relative Zahl der Tetanuskfälle 0,8—1,9‰ beträgt.

Den eigentlichen Wurzelnerven („Nerv radicaire“ *Nageottes*) hüllen die als Perineurium bezeichnete perifaszikuläre subarachnoideale bindegewebige Scheide und das aus den verwachsenen Lamellen der Dura und Arachnoidea entstandene Epineurium ein; erstere hängt mit dem zwischen den Bündeln der Wurzelnerven gelegenen intrafaszikulären Bindegewebsgerüst innig zusammen. Das perineurale Bindegewebe, welches bis zum Intervertebralganglion verfolgt werden kann, enthält ein ganzes System von perifaszikulären lymphatischen Spalten. Der Wurzelnerv ist also vollständig ins Bindegewebe eingebettet, dessen Entwicklung mit den primordialen leptomeningealen Anlagen zusammenhängt. Die laminären Spaltungerscheinungen des „sceletoneuralen“ Bindegewebes, die Differenzierung der Meninx primitiva und secundaria, die weitere selbständige Evolution der Endomeninx bei den Vögeln wurde bereits von *Sterzi* (1902) verfolgt. *Geldern* hat das zwischen Ekto- und Endomeninx gelegene lockere Gewebe als interneningeale Lamelle beschrieben. Die Zweiteilung der Endomeninx beginnt bei den Vögeln und Mammaliern. Der in Richtung eines Periostes entwickelte Anteil des skeletoneuralen Bindegewebes macht uns das Auftreten von Verknöcherungserscheinungen verständlich und ähnlicherweise kann das spätere Auftauchen von Neuro- und Spongioblasten durch die mit der Sympathicusentwicklung zusammenhängenden Zellmigrationen erklärt werden. Sehr zutreffend wies auch neuerdings *J. H. Globus* darauf hin, daß die ausgereiften Meningen nicht selten unreife Elemente, embryonale Arachnoideaüberreste, d. h. endo- und mesothelialen Zellgruppen höchst ähnliche Inseln enthalten.

*P. Bailey* und *P. C. Bucy* nehmen an, daß innerhalb des primordialen meningealen Bindegewebes sich verschiedene Zellarten ganz parallel differenzieren; so können gewisse Zellen Meningoblasten bzw. Fibroblasten, andere Osteoblasten, wieder andere Melanoblastabarten entsprechen. Selbst *Mallory*, von dem in der Entwicklung der Meningen endothelialen Zellen eine große Bedeutung beigemessen wird, setzt sich dafür ein, daß diese Zellgattung ihre fibroblastbildende Eigenschaft nicht verloren hat.

Seit *Ranvier*, *Metschnikoff*, *Marchand*, *Riebert*, *Goldmann*, *Aschoff* und *Landau* werden die Reticulumendothel- und die Reticulumzellen in eine enge funktionelle Einheit zusammengefaßt, mit der auch die gewöhnlichen Bindegewebszellen, die Monocyten, die *Aschoffschen* Histiocyten in näheren Beziehungen stehen. Die „hämato-encephalitische Barriere“ stellt sich aus den Endothel- und Histiocytenelementen der Gefäße, der Hirnhüllen und der Plexus chorioidei zusammen und setzt sich in die Hirnsubstanz in Form der Mesogliasysteme fort; nach den experimentellen Untersuchungen von *W. Beletzky* und *N. Garkawi*<sup>1</sup> üben ja die Mesogliazellen die Funktion eines in dem Parenchym selbst gelegenen reticuloendothelialen Apparates aus und wenn sie auch hinsichtlich des Speicherungsvermögens neben den entsprechenden eisenphagocytierenden Elementen der Leber zurückbleiben, in der unmittelbaren Defension erfüllen sie trotzdem eine bedeutende Rolle.

Im allgemeinen werden zwischen den mesenchymalen Elementen der Wurzelnerven — wenn auch hier ausnahmsweise einzelne Lymphocyten vorkommen können — keine für eine „Entzündung“ charakteristischen Zellen angetroffen; nach den Untersuchungen von *Spielmeyer* treten sogar im Falle einer Tabes in den entsprechenden caudaleren Segmenten, wo der Prozeß gewöhnlicherweise beginnt, nur ganz sporadisch Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltrationen auf. Auch die „infiltration embryonaire“ *Nageottes* enthält viel eher gewöhnliche Fibroblastenabkömmlinge als wirklich spezifische infiltrative Elemente.

### Beschreibung der Fälle.

*Fall 1. Auszug aus der Krankengeschichte.* Der 14jährige M. M. wurde am 2. 7. 35 in das St. Ladislaus-Krankenhaus aufgenommen. Am 27. 6. Verletzung der linken Ferse bei der Feldarbeit; seit 1. 7. hat Pat. Krämpfe. — Status: Pupillen kreisrund, Reaktionen erhalten. Rigide, starre Muskeln, Mundsperrre, Rissus sardonius, Nackenstarre, Opisthotonus. An der linken Ferse eine kleine, mit einer Kruste bedeckte Wunde. — Therapie: Es wird Tetanusserum intradural, intravenös (nebst Magnesiumsulfat und Sodalösung) und intramuskulär, insgesamt 37500 I.E., verabreicht und die Wunde gereinigt. Am selben Abend treten kleine, aber lang dauernde Krämpfe auf, worauf ein letaler Kollaps folgt. Vermutliche Inkubationszeit 4, Krankheitsdauer 3 Tage.

Sektionsbefund. Dilatatio ventr. cordis max. gradus, praecipue ventr. sinistri c. degeneratione parenchymatosa myocardii. Cyanosis hepatis, lienis et renum maximi gradus.

*Histologischer Befund.* Periphere Nerven. In einigen Bündeln des rechten N. ischiadicus wird im Fettpräparat eine frische aber ziemlich schwere Markscheiden-entartung beobachtet (Abb. 1): Die Markscheiden zeigen eine Zerbröckelung und Umwandlung in Neutralfett; zuweilen sind sie mit feinen Neutralfetttröpfchen besät und es treten bereits vollentwickelte, abgerundete Körnchenzellen auf. Die Erscheinungen breiten sich längs des Faserverlaufes aus; eine herdförmige Gruppierung wird nicht beobachtet. Fett- und Markscheidenpräparate der übrigen Nerven o. B. — Im Imprägnationspräparat der untersuchten Nerven (Ischiadici,

<sup>1</sup> *Beletzky, W. u. N. Garkawi: Z. Neur. 132, 475.*

Femorales) kann eine ziemlich ausgebreitete perlschnurartige Anschwellung der Axone angetroffen werden, welche öfters eine schwerere Form erreicht, aber nie in Zerfall übergeht. In den Häm. Eos.-Präparaten keine erheblicheren Infiltrationen.

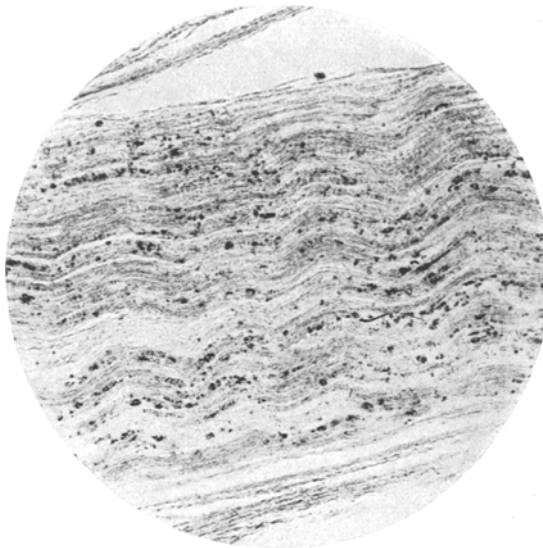


Abb. 1.

Fall 1. Markscheidenentartung im rechten N. ischiadicus. *Herzheimer*-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. etwa 47fach.

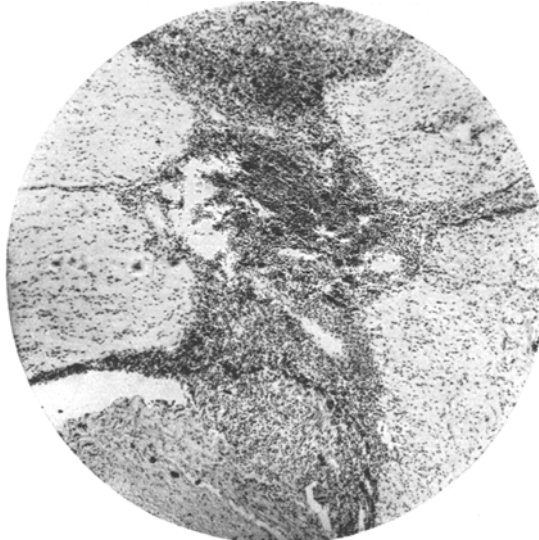


Abb. 2. Fall 1. Leukocytaire Infiltration in den Bindegewebshüllen des linken Wurzelnervens L 4. *Nissl*-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. etwa 33fach.

Spinalganglien (rechts C 4, C 8, L 5, S 4; links L 4, S 3). In den mit Häm. Eos. und Toluidin gefärbten fortlaufenden Serien treffen wir in den Nn. radicales schwere Infiltrationen an: Die bindegewebigen Septen sind vor der Einmündung in das Ganglion mit infiltrativen Elementen überfüllt, welche in den kleinen Lücken des Bindegewebes gelagert sind und im Falle einer günstigen Schnittrichtung einen überaus massiven Eindruck machen (Abb. 2). Die Infiltrationen bestehen vorwiegend aus Leukocyten (Abb. 3), welche an ihrem charakteristischen gelappten Kern leicht zu erkennen sind, Lymphocyten werden seltener beobachtet. Im allgemeinen sind nur die Wurzelnerven befallen und die Spinalganglien bleiben verschont; nur einmal (r. C 8) haben wir inmitten des Ganglions schwere Entzündungserscheinungen beobachtet, welche ebenfalls aus polymorphkernigen Leukocyten und deren Frühformen bestehen (Abbildung 4). Die Ganglienzellen selbst sind deutlich alteriert: Es besteht sehr oft eine Tigrolyse, der Zellkern ist fast überall geschrumpft und färbt sich diffus dunkler an (Abb. 5); infolge der Schrumpfung entsteht rings um den Kern eine helle ringförmige

Kluft. Außer dieser Form wurde noch die Lateralisation des Kerns und der körnige Zerfall oder die Auflösung des mittleren Plasmaareals beobachtet; keine

erwähnenswerte Satellitenproliferation. In den aus einem lumbalen Ganglion und aus mehreren intraduralen hinteren Wurzeln angefertigten Fett- und Imprägnationspräparaten keine Markscheidenzerfallserscheinungen, sondern nur die bereits bekannte perlchnurartige Anschwellung der Axone.

Fett- und Markscheidenpräparate der verschiedenen Segmente des Rückenmarks o. B. In den Meningen treffen wir verstreut infiltrative Elemente an, welche im Bereiche der Fiss. med. ant. dichter stehen können (Abb. 6). Wie bei stärkeren Vergrößerungen ersichtlich ist, hat hier die Zahl der Lymphocyten stark zugenommen (Abb. 7). An den motorischen Vorderhornzellen keine tiefgreifenderen Veränderungen: Zellkern, Plasmastruktur im wesentlichen erhalten. — Leichte Infiltrationen haben wir auch in den Meningen der Oblongata beobachtet; beachtenswerterweise kommen in diesem Abschnitt, ganz wie in der Brücke und im Hirnstamm, perivaskuläre Infiltrationen ebenfalls vor (Abb. 8), welche neben Leukocyten mehrere Rundzellen enthalten. Keine mit Sicherheit nachweisbaren auffälligeren Zellveränderungen; vegetative Oblongatakerne o. B. — Stellenweise sind auch die Meningen des Kleinhirns (Abb. 9) und der Großhirnrinde infiltriert, so daß man erhebliche Leuko- und Lymphocytenansammlungen beobachtet. Nach den wenigen Nissl-Präparaten der Großhirnrinde beurteilt, sind die parenchymatösen Elemente erheblicher nicht angegriffen; die Betz'schen Zellen sind von normaler Form und Kernstruktur, höchstens haben sie etwas an Tigroidgehalt eingebüßt.

*Fall 2. Auszug aus der Krankengeschichte.* Die 24-jährige ledige Patientin I. N. wurde am 1. 2. 33 in das St. Ladislaus-Krankenhaus aufgenommen. Sie hat ihre linke Hand beim Holzhacken verletzt; seit 4 Tagen kann sie nicht schlucken und die Atmung ist erschwert. — Status: Oberflächliche Verletzungen an den Fingern der linken Hand. Starre Glieder, totale Nackenstarre, Trismus, Risus sardonius, erschwerte

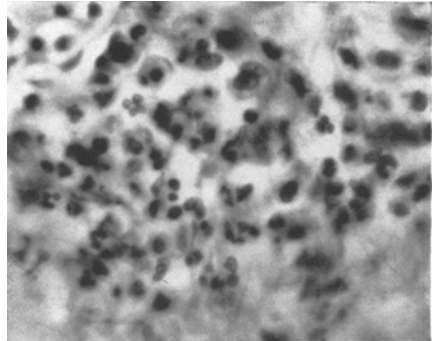


Abb. 3. Fall 1. Infiltration des Wurzelnervbindegewebes bei stärkerer Vergrößerung (S 3 links). Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 405fach.

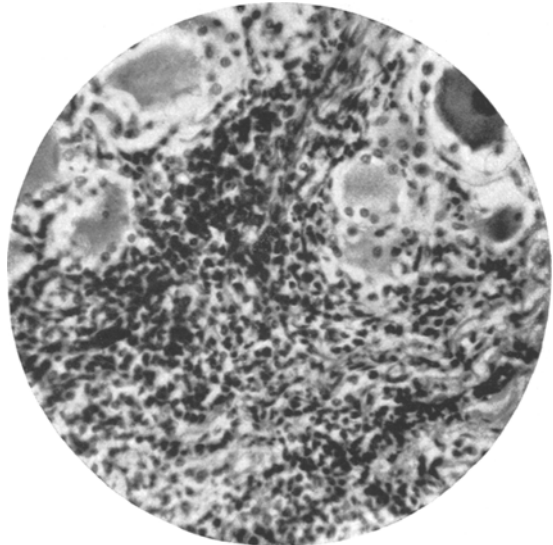


Abb. 4. Fall 1. Interstitielle Infiltration des rechten Spinalganglion C 8. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

Sprache. Positiver Kernig; oft treten sich häufig wiederholende kleine Krämpfe auf. Lebhaft Reflexe. — Therapie: Tetanusserum intradural, intramuskulär

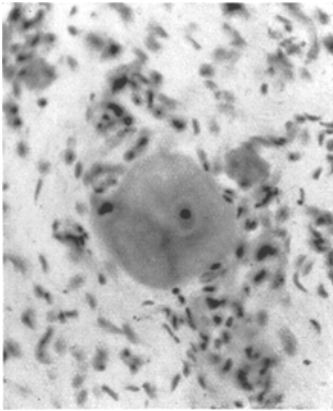


Abb. 5. Fall 1. Tigrolytische Ganglienzelle aus dem Spinalgangl. C 4 rechts mit dunkler gefärbtem, geschrumpftem Zellkern. Nissl-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

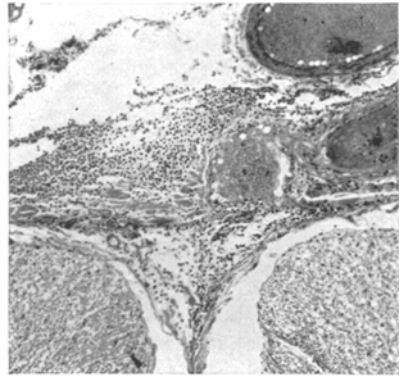


Abb. 6. Fall 1. Meningeale Infiltration nahe der Fiss. med. ant. des lumbalen Rückenmarks. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. etwa 47fach.

und intravenös (kombiniert mit Sodalösung); Domoponinjektion. Keine Besserung; Exitus unter Zeichen einer Herzschwäche am 2. 2. 33. — Dauer der Inkubation unbekannt, Krankheitsdauer 5 Tage.

Sektionsbefund. Degeneratio cerea musc. rectorum abdominis et haemorrhagia levis musc. psoadis. Hypostasis pulm. et bronchopneumonia disseminata incipiens. Splenitis hyperplastica levior, degeneratio parenchymatosa renum et hepatis. Suffusiones pericardii.

*Histologischer Befund.* Periphere Nerven wurden bei der Sektion nicht herausgenommen. — Spinalganglien (linkes S 1, L 4, L 3, T 12; rechtes S 1, L 4). Es ist wieder der radikuläre Abschnitt am schwersten befallen, wo in dem die Nervenfaszikeln umgebenden Bindegewebe gelagert in sämtlichen erwähnten

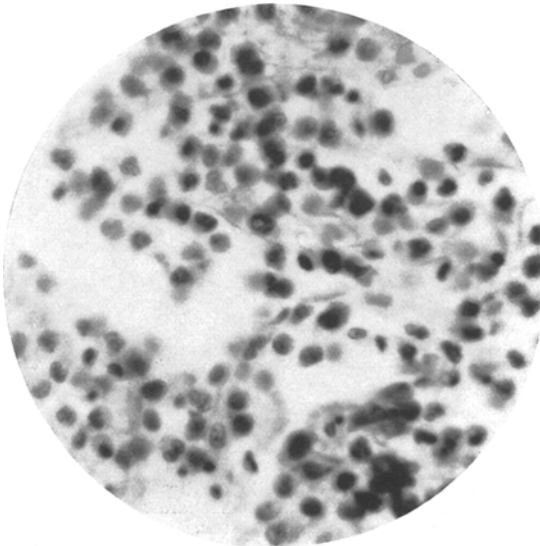


Abb. 7. Fall 1. Eine Stelle des vorigen Bildes bei starker Vergrößerung. Mikrophotogr. Vergr. 527fach.

Segmenten, starke Infiltrationen vorkommen (Abb. 10); sie bestehen hauptsächlich aus kleinen und großen Lymphocyten, etwas seltener gelangen Elemente mit

größerem Plasma und exzentrisch gelegenen Zellkern — wahrscheinlich Plasmazellen — zur Sicht. Leukocyten kommen in der Regel nicht vor, nur 2mal konnten wir ihnen — in einer etwas geschrumpften Form mit pyknotischem Zellkern — begegnen. Die Ganglienzellen sind oft verändert, der Zellkern diffus-homogen gefärbt und geschrumpft, während das Plasma von Tigrolyse ergriffen ist; es ist bedeutend seltener, daß zentrale

Plasmaauflösungserscheinungen mit seitwärts gedrücktem Kern anzutreffen sind. Mitunter besteht auch eine Satellitenproliferation. Manchmal kommen in der bindegewebigen Kapsel kleinere Blutergüsse vor.

Etwa von den mittleren lumbalen bis zu den hohen cervicalen Segmenten aufwärts sind die Markscheiden der hinteren Wurzeln deutlich erkrankt. An den Fettpräparaten der schwer veränderten Stellen bestehen sie zum Teil aus neutalfettigen Schollen; auch vollbeladene Körnchenzellen werden

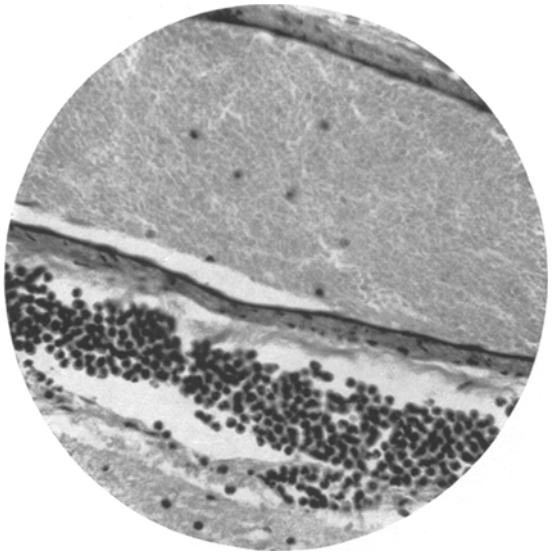


Abb. 8. Fall 1. Gemischte perivaskuläre Infiltration im Thalamus. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

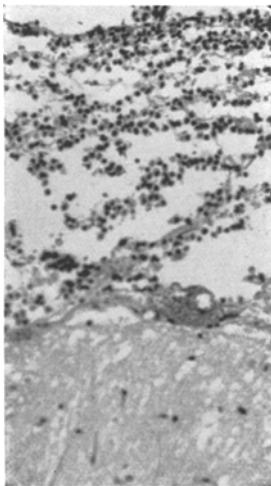


Abb. 9. Fall 1. Infiltration der Kleinhirnmeningen. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. etwa 47fach.

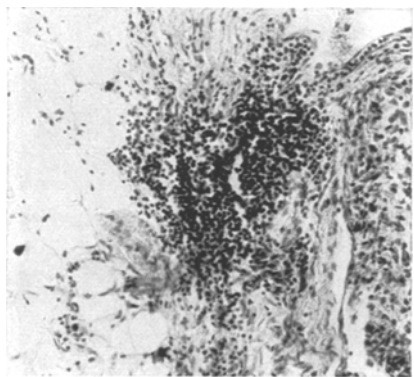


Abb. 10. Fall 2. Infiltration im Mesenchym des Wurzelnerven L 4 links. Nissl-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 90fach.

beobachtet; dementsprechend liegt im Markscheidenpräparat eine starke Rarefaktion vor (Abb. 11). Die Entartung läßt sich auch in den Wurzeintritts-

zonen (Abb. 12) und weiter in den Hintersträngen (Abb. 13) verfolgen. Demzufolge sind diese letzteren lumbal ganz und symmetrisch gelichtet, während

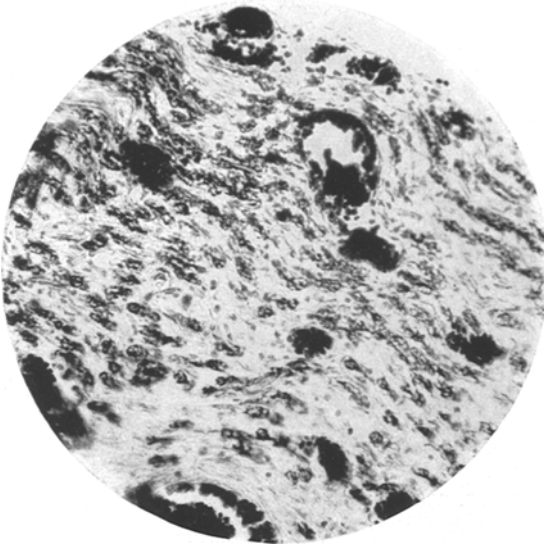


Abb. 11. Fall 2. Markscheidenzerfall in einer hinteren Wurzel. Loyer-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 198fach.

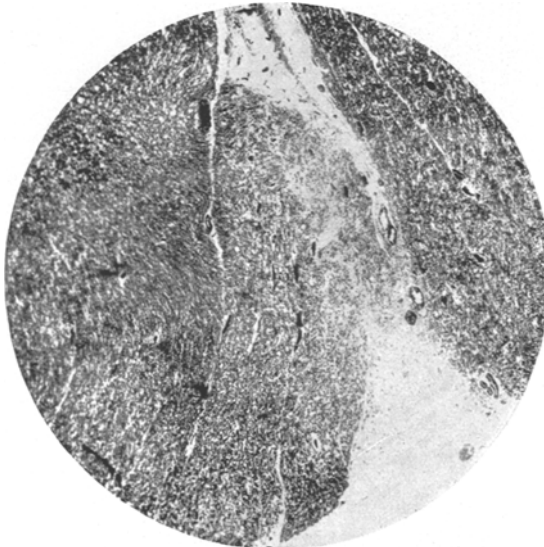


Abb. 12. Fall 2. Lichtung einer thorakalen Wurzeleintrittszone. Loyer-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. etwa 25fach.

in den cervicalen Segmenten am Fett- und Markscheidenpräparat außer der Läsion der Wurzeleintrittszone noch die leichte Affektion der Goll'schen Stränge und der Goll-Burdach'schen Grenze beobachtet wird.

Motorische Rückenmarksvorderhornzellen im wesentlichen o. B. Die etwas verdickten Rückenmarksmeningen sind ziemlich stark infiltriert. Bei stärkerer Vergrößerung läßt sich ihre Zusammensetzung gut analysieren (Abb. 14): Neben vielen kleinen und großen Lymphocyten gelangen auch Zellen mit größerem Plasma und seitwärts gelegenen Kern zur Sicht, welche zweifellos Plasmazellen sind. Meningeale Infiltrationen von ähnlichem Aufbau werden in dem Gebiete des verlängerten Markes, der Brücke, des Kleinhirns (hier in schwerer Form) ebenfalls angetroffen. In diesen Abschnitten sind auch tief im Parenchym gelegene perivaskuläre Infiltrationen vorhanden (Abb. 15); im Hirnstamm kommen sie — manchmal in exzessiver Form (Abb. 16) — ganz in ähnlicher Zusammensetzung vor. Die Parenchymbestandteile, insbesondere die Ganglienzellen, erweisen sich in den genannten Abschnitten als erhalten.

Die Infiltrationen bleiben nicht einmal in den Hirnhüllen der Großhirnrinde aus und manchmal

dringen sie längs der in die Rinde eintretenden Piagefäße selbst in das Rindenparenchym ein, so daß eine meningoencephalitische Ausbreitungsweise — z. B.



in der Tiefe des Sulcus centralis (Abb. 17) — zu beobachten ist. Die Betz'schen Pyramidenzellen erweisen sich als vollends erhalten.

*Fall 3. Auszug aus der Krankengeschichte.* Der 9-jährige J. M. wurde am 12. 8. 35 in das St. Ladislaus-Krankenhaus aufgenommen. Vor 5 Tagen wurde der rechte Fuß verletzt, seit einem Tage kann er den Mund nicht öffnen. — Status: Auf der rechten Sohle eine  $\frac{1}{2}$  cm lange, mit einer Kruste bedeckte Wunde, aus der sich gelb-grünlicher Eiter entleert; nach Freilegung wird ein 1,5 cm langer Holzsplitter entfernt. Mittelbreite gut reagierende Pupillen. Nackenstarre, Trismus, Opisthotonus, Risus sardoniceus. Es wird 12500 I.E. Tetanusserum intralumbal, intramuskulär und intravenös (nebst Sodalösung) verabreicht. Keine Besserung, Exitus am 13. 8. 35. Inkubation 4 Tage, Krankheitsdauer 2 Tage.

*Sektionsbefund.* Vulnus scissum plantae pedis dextri. Cyanosis levis myocardii, renum et hepatis. Intumescencia acuta lienis. Hypostasis incipiens pulmonum. Cysta echinococcica lobi dextri hepatis.

*Histologischer Befund.* Die untersuchten peripheren Nerven (Nn. ischiadici, femorales, Zweige der Pl. brachiales) enthalten normale Markscheiden; im Imprägnationspräparat recht häufig erhebliche perlschnurartige Axonschwellungen. Im Häm. Eos.-Bild äußerst selten eine Vermehrung der Rundzellen in den adventitiellen Räumen.

Spinalganglien. In den Fett- und Markscheidenpräparaten eines sacralen Spinalganglions keine Markscheidenzerfallserscheinungen; im Imprägnations-

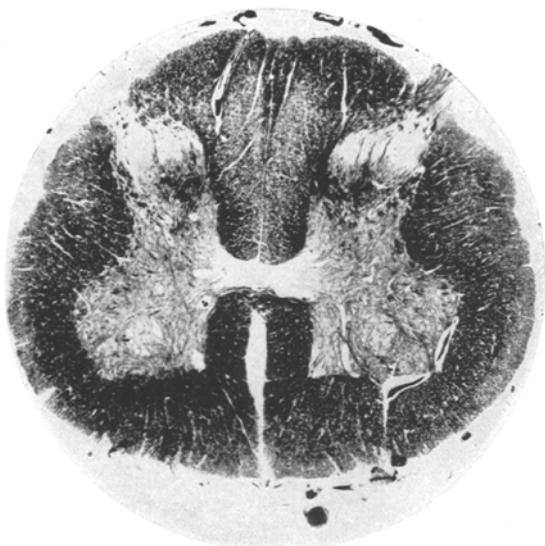


Abb. 13. Fall 2. Lichtung in den lumbalen Hintersträngen. Loyer-Präparat. Lupenvergrößerung.

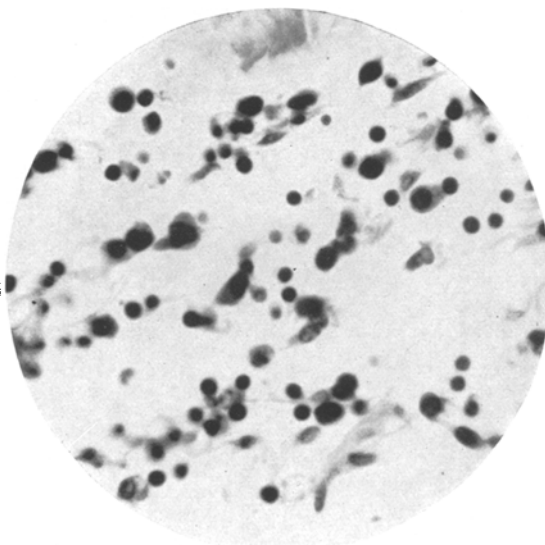


Abb. 14. Fall 2. Infiltration in den Rückenmarksmeningen. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 527fach.

präparat Axonschwellungen, wie auch in den Wurzelnerven (Abb. 18). Mit *Nissl*- und Häm.-Eos.-Färbung wurden mehrere Ganglien (linkes L 5, L 3, T 6; rechtes

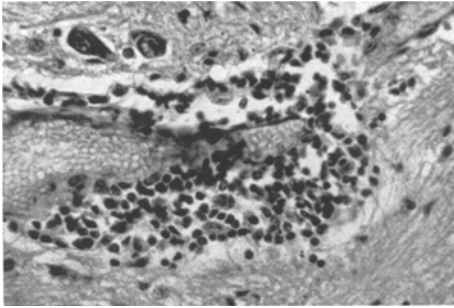


Abb. 15. Perivaskuläre Lymphocyteninfiltration in der Brücke. Fall 2. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

S 2, L 3, C 8; rechter Wurzelnerv T 8) in fortlaufenden Paraffinserien untersucht. Die bereits bekannten Infiltrationen haben wir oft in einer sehr schweren Form nachgewiesen (Abb. 19), sie bestehen vorwiegend aus Leukocyten, doch kommen zwischen diesen auch Rundzellen vor (Abb. 20). Manchmal haben wir keine kompakten Zellansammlungen, sondern nur in den bindegewebigen Lücken diffus verstreute Elemente angetroffen. Kleine Blutergüsse. — Die Spinalganglienzellen befinden sich in dem Zustand der hochgradigen Tigrolyse und weisen mitunter einen körnigen Zerfall auf (Abb. 21); ziemlich oft treffen wir

daneben regressiv-homogen angefärbte, gleichzeitig auch geschrumpfte Kerne an, so daß rings um den Kern ein ringförmiger Spalt entsteht. — In der bindegewebigen Umhüllung öfters Extravasate, von denen es schwer zu entscheiden

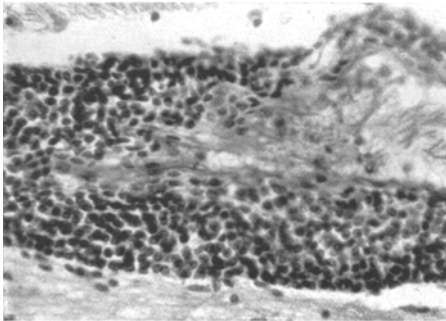


Abb. 16.

Abb. 16. Perivaskuläre Lymphocyteninfiltration im Thalamus. Fall 2. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

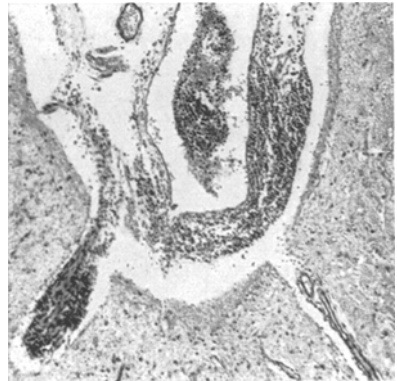


Abb. 17.

Abb. 17. Fall 2. Meningeale Lymphocyteninfiltration in der Tiefe des Sulc. centr. ant.; die Infiltration dringt längs der Gefäße auch in die Rinde ein. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 36fach.

ist, ob sie pathologische Veränderungen oder während der Sektion zustande gekommene Kunstprodukte sind.

Im Rückenmark keine Markscheidenzerfallserscheinungen. Die Meningen sind insbesondere bei der Fissura ant. infiltriert (Abb. 22), hier kommen neben Lymphocyten Leukocyten und deren Frühformen vor; einzelne Erythrocyten werden dazwischen ebenfalls angetroffen; keine größeren Extravasate. Motorische Vorderhornzellen außer einer mäßigen Tigrolyse o. B. — Dieselben Infiltrationen haben wir auch in den weichen Hirnhüllen des verlängerten Markes, der Brücke, des Kleinhirns (Abb. 23) und des Großhirns nachgewiesen; die Zellansammlung dringt längs der

Gefäße zuweilen in die Hirnsubstanz selbst ein. Mäßige Hyperämie, keine einwandfreien Blutergüsse; es findet höchstens eine Transsudation von Blutplasma statt. An einer kleinen Arterie der Oblongataoberfläche haben wir innerhalb des Ringes der *Elastica interna* ganz frische Intimawucherungserscheinungen gesehen. In der Großhirnrinde keine größeren Läsionen.

*Fall 4. Auszug aus der Krankengeschichte.* Der 11-jährige J. M. wurde am 26. 6. 35 in das St. Ladislaus-Krankenhaus eingeliefert. Etwa vor 10 Tagen wurde seine rechte Sohle durch einen Dorn verletzt; vor einem Tage traten Krämpfe in der Schulter- und Rückenmuskulatur auf, darauf hat er Tetanusserum erhalten. Status: An der rechten Sohle eine bereits bedeckte Wunde, aus welcher ein  $\frac{1}{2}$  cm langer Dornsplitter entfernt wird. Pupillen eng, erhaltene Lichtreaktion. Trismus, Nackenstarre, Opisthotonus, brettharte Bauchmuskulatur. Fast in jedem Moment treten kleine Krämpfe auf. — Therapie: Verabreichung von Tetanusserum, je 12500 I.E. intralumbal, intramuskulär und intravenös (nebst Sodalösung). Hyperthermie (40,1°). Exitus am 30. 6. 35. Inkubation etwa 9 Tage, Krankheitsdauer 5 Tage.

*Sektionsbefund.* Cyanosis diffusa organorum internorum. Hypostasis pulmonum. Suffusiones subendo- et pericardiales.

*Histologischer Befund.*

Die peripheren Nerven (Nn. ischiadici, femorales, Zweige der Pl. brach.) sind an Fett-, Markscheiden- und Häm.-Eos.-Präparaten o. B. Im Imprägnationsbild diffus geringfügige perlschnurartige Axonverdickungen.

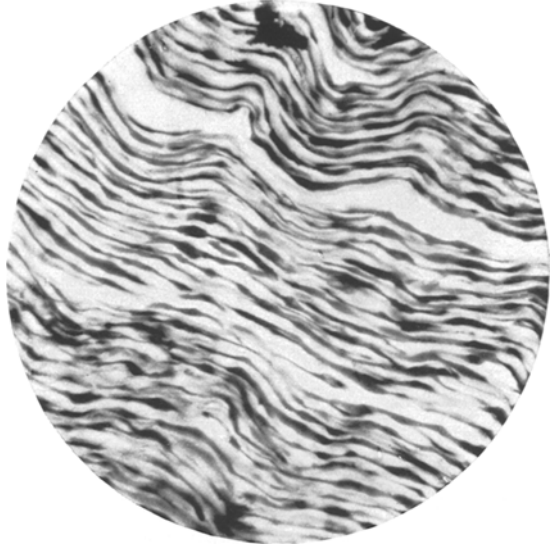


Abb. 18. Fall 3. Axonschwellungen in einem sacralen Wurzelnerv. *Schulze-Großsche* Imprägnation. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

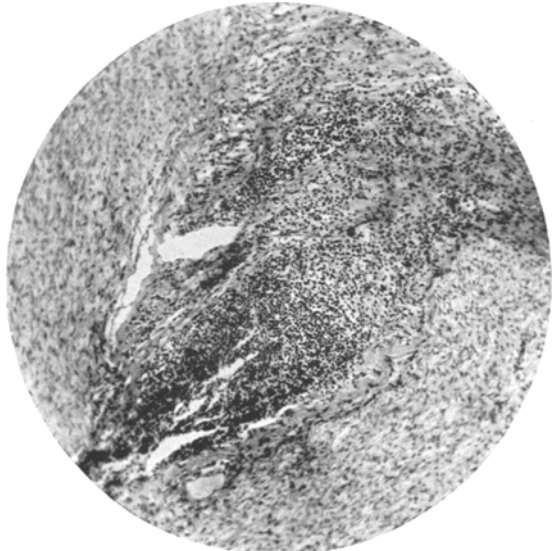


Abb. 19. Fall 3. Leukocytäre Infiltration im Mesenchym des Wurzelnerven S 2 rechts. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 126fach.

Fett- und Markscheidenpräparate eines lumbalen Spinalganglions außer einer mäßigen Zellverfettung o. B.; im Imprägnationspräparat öfters perlschnurartige Axonschwellungen. In den nach *Nissl* und mit Häm.-Eos. gefärbten Paraffinserien

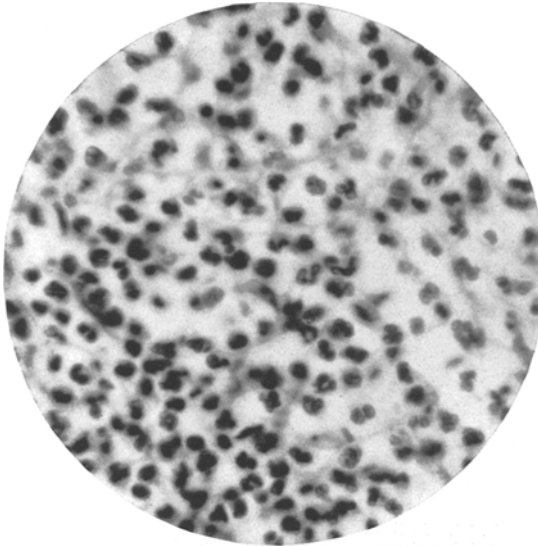


Abb. 20. Fall 3. Eine Stelle der vorigen (Abb. 19) Infiltration mit starker Vergrößerung. Mikrophotogr. Vergr. 527fach.

der Spinalganglien (linkes S 1, L 5, L 4, T 8; rechtes S 2, L 5, T 11, C 7) gelangen die Infiltrationen in einer weit geringeren Intensität als bei den vorigen Fällen zur Sicht. Es handelt sich nunmehr eher um kleine in den Bindegewebslücken vergrabene Ansammlungen von Leukocyten und von einigen Lymphocyten (Abb. 24 und 25), welche in einzelnen Schnitten der Serien angetroffen werden. In den Wurzelnerven S 2, L 5 rechts und L 5, L 4 links kommen nicht einmal solche vor, sondern es konnte nur diffus verstreuten aleinstehenden Exemplaren begegnet werden. Die Spinalganglienzellen sind ausgebreitet auf der bereits bekannten Weise befallen:

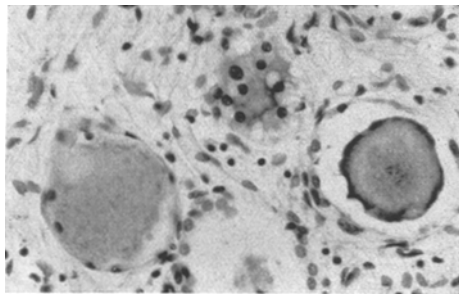


Abb. 21. Fall 3. Tigrolyse und körniger Zerfall der Spinalganglienzellen (S 2 rechts). *Nissl*-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

In dem tigrolytischen Zellkörper tritt ein dunkel gefärbter und geschrumpfter Kern, in den ausgeprägten Fällen ein recht charakteristisches Bild bietend (Abb. 26), hervor, seltener handelt es sich scheinbar um die Auflösung des Plasmas in den mittleren Abschnitten des Zellleibes (Abb. 27), oder um einen körnigen Zerfall.

Hintere Wurzeln o. B. Meningen des Rückenmarks, der höheren Abschnitte bis zur Großhirnrinde vollständig frei; mitunter kleine Blutergüsse. Rückenmarksvorderhornzellen praktisch vollständig erhalten.

*Fall 5. Auszug aus der Krankengeschichte.* Der 63jährige Patient J. Z. wurde am 11. 6. 37 in das St. Ladislav-Krankenhaus aufgenommen. Vor 2 Wochen hat er seine linke Hand mit einer Axt verletzt, seit 2 Tagen erschwertes

Mundöffnen. Status: An dem linken Zeigefinger eine mit einer Kruste bedeckte Wunde. Nackenstarre, Rigidität, Trismus, lebhafte Reflexe, Krämpfe in den Abdominalmuskeln und im Zwerchfell. — Therapie: Öfters intravenöse Tetanusserumverabreichung mit Soda- und Magnesiumsulphatlösung kombiniert; Lobelin. — 14. 6. Die Krämpfe bleiben aus, Patient spürt bloß mehr eine Spannung in den

Muskeln des Schultergürtels. Über die Lungen viele katarrhalische Ronchien. Temperatur bis 39°, Schlafsüchtig, verfallen, eitriges Sputum. Exitus am 24. 6. 37. Inkubation 12 Tage, Krankheitsdauer 15 Tage.

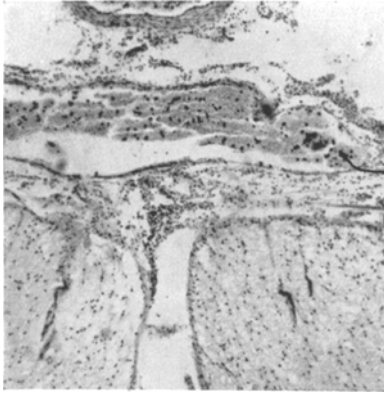


Abb. 22. Fall 3. Infiltration der Rückenmarksmeningen. Nissl-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 47fach.

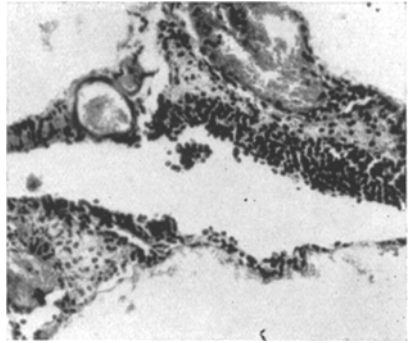


Abb. 23. Fall 3. Infiltration der Kleinhirnmeningen. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 117fach.

Sektionsbefund. Bronchopneumonia peribronchialis diss. lorum omnium pulmonum. Tuberculosis fibr. chron. apicum pulm. Emphysema vicarians in vicinitate et pleuritis chron. adhaesiva ibidem. Arteriosclerosis universalis mediocris gradus. Hypertrophie et dilatatio cordis totius. Induratio cyanoticaliens hepatis et renum.

*Histologischer Befund.* In den Fettpräparaten der peripheren Nerven (Nn. ischiadici, femorales, Zweige der Oberarmgeflechte) und eines lumbalen Spinalganglions keine Markscheidendestruktionen; im Imprägnationsbild verstreut spindelförmige Axonverdickungen. In den Häm.-Eos.-Präparaten haben wir im rechten N. ischiadicus im interstitiellen Bindegewebe aus abgerundeten Zellen (hauptsächlich Lymphocyten) bestehende Infiltrate angetroffen (Abb. 28); die übrigen peripheren Nerven o. B.

Fortlaufende Paraffinserien der Spinalganglien (ein cerv., thor., lum. und sac. Ganglion). In den Wurzelnerven haben wir mit Ausnahme des sacralen Segmentes die infiltrativen Elemente (Leuko- und Lymphocyten gemischt) angetroffen; es ist seltener, daß noch Leucocyten dominieren (Abb. 29). Manchmal sind die Spinalganglien selbst durch Lymphocyten leicht infiltriert. Prallgefüllte Gefäße, mehrere Blutungen in der bindegewebigen Kapsel (ihre artefizielle Herkunft ist sehr schwer auszuschließen). Die Spinalganglienzellen haben eine ziemlich ausgebreitete Tigrolyse erlitten; der Zellkern ist seitwärts gedrückt (Abb. 30), ein andermal ist er geschrumpft und färbt sich dunkler an.

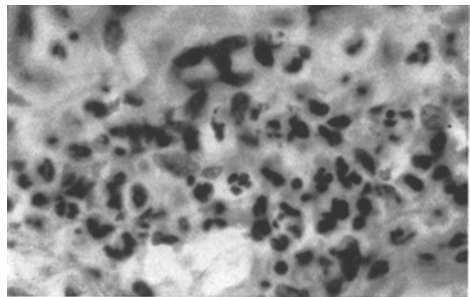


Abb. 24. Fall 4. Leukocytäre Infiltration im Bindegewebe des Wurzelnerven T8 links. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 525fach.

Rückenmark. Meningen frei, keine Markscheidendestruktionen; die motorischen Vorderhornzellen enthalten viel Fett (63jähriges Individuum!), die Tigroidschollen sind besonders in den äußeren Abschnitten gut erkennbar; manchmal haben wir den Eindruck, daß ein gewisser Tigroidverlust besteht. Die Hirnhüllen der höheren

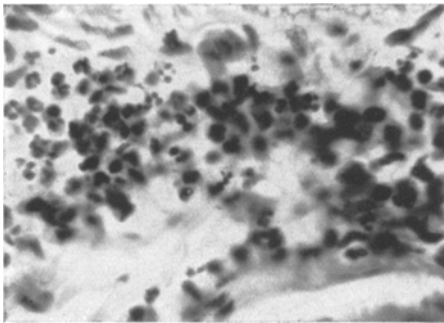


Abb. 25. Fall 4. Leukocytäre Infiltration im Bindegewebe des Wurzelnerven C 7 rechts. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 405fach.

Anteile sind, abgesehen vom Kleinhirn (Lymphocytenansammlungen), ebenfalls o. B.; mehrere Blutergüsse.

*Fall 6. Auszug aus der Krankengeschichte.* Die 9jährige A. D. wurde am 4. 6. 37 in das St. Ladislaus-Krankenhaus aufgenommen. Vor 2 Wochen hat ein Dorn ihren linken Fuß verletzt. Seit 3 Tagen bestehen Mundsperrre und „Streckkrämpfe“. Status: Opisthotonus, Nackenstarre, Rigidität, lebhaft Reflexe, etwas harte Bauchmuskulatur; sich häufig wiederholende Krämpfe von kurzer Dauer. — In den nächsten Tagen treten die Krämpfe ebenfalls häufig auf, die Kranke hat insgesamt 50000 I.E. Tetanusserum intravenös

und 12500 I.E. intralumbal erhalten. 9. 6. Temperatur bis 39°. — 12. 6. Die Krämpfe sind nur vorübergehend, Puls 126; Cardiotonica. Nachmittags treten Krämpfe in der Atmungsmuskulatur auf; rascher Verfall der Herztätigkeit. Exitus. Inkubation 12 Tage, Krankheitsdauer 10 Tage.

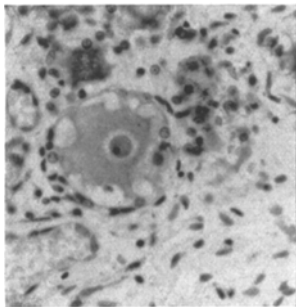


Abb. 26. Fall 4. Zerfallende, tigrolytische Ganglienzelle mit stark geschrumpftem Zellkern (S 2, rechts). Nissl-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

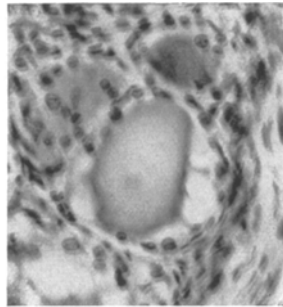


Abb. 27. Fall 4. In Verflüssigung begriffene Spinalganglienzelle (L 4, links). Nissl-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

Sektionsbefund. Hypostasis pulmonum. Hyperaemia passiva pulmonum, myocardii, lienis et renum, musc. sceletoriis. Dilatatio cordis totius.

*Histologischer Befund.* Fett-, Marchi- und Markscheidenpräparate der peripheren Nerven o. B., im Imprägnationsbild verstreut geringere Axonverdickungen. In den Häm.-Eos.-Präparaten selten kleine Lymphocytenansammlungen.

Fett-, Marchi- und Markscheidenpräparate eines lumbalen Spinalganglions o. B. In den nach Nissl und mit Häm. Eos. gefärbten fortlaufenden Paraffinserien (drei sacrale, ein thoracales, zwei cervicale Ganglien) werden in den Wurzelnerven ganz verstreut hauptsächlich aus Lymphocyten bestehende Infiltrationen beobachtet

(Abb. 31); in einem sacralen Ganglion war eine solche selbst zwischen den Ganglienzellen anwesend. Die zwei cervicalen Ganglien und Wurzelnerven erwiesen sich als frei von Infiltrationen. In den sacralen und thoracalen Ganglien besteht nicht selten eine Tigrolyse; die Zellkerne sind entweder seitwärts gedrückt oder färben sich dunkler an. Diese Veränderungen sind in den cervicalen Segmenten ausgesprochen seltener.

Rückenmark o. B., motorische Vorderhornzellen erhalten. Erhebliche Hyperämie der Meningen und des Großhirnparenchyms; kleine verstreute Extravasate. In den Meningen verstreut spärliche lymphoide Elemente.

*Fall 7. Auszug aus der Krankengeschichte.* Der 20jährige S. K. wurde am 16. 5. 33 in das St. Ladislaus-Krankenhaus aufgenommen. Am 8. 5. hat er seinen rechten Fuß mit einem Dorn verletzt, am Tag vor der Aufnahme traten Trismus, Schmerzen im Rücken und Hals auf; Patient hat 12500 I.E. erhalten. — Status: Wunde der rechten Zehe. Schwerer Trismus und Opisthotonus, Halsbewegungen schmerzhaft und beschränkt. Reflexe auslösbar. — Therapie: Patient hat 12500 I.E. intralumbal, intramuskulär und intravenös (nebst Sodalösung) erhalten. In den nächstfolgenden Tagen traten öfters Krämpfe auf, Trismus und Opisthotonus unverändert; Schlucken und Atmung frei. Am 20. und 22. 5. Temperaturanstieg zuletzt bis 39°; Puls am 23. 5. 132; öfters kleine Krämpfe und erschwerte Atmung. Trotz Cardiotonica rasche Verschlechterung, Exitus am selben Tag. Inkubation 7 Tage, Krankheitsdauer 8 Tage.

Sektionsbefund. In der Tiefe der Fußwunde wird ein 1,5 cm langer Holzsplitter angetroffen. Degeneratio haemorrhagica cerea musculorum psoadis bilateralis. Hyperaemia passiva musculorum omnium. Cyanosis organorum internorum. Volumen pulmonum auctum acutum. Bronchitis catarrhalis acuta. Degeneratio parenchymatosa adiposa hepatis.

*Histologischer Befund.* In den untersuchten peripheren Nerven keine Markscheidenzerfallserscheinungen; auch im Häm.-Eos.-Präparat sind sie, abgesehen vom linken N. ulnaris (lympholeukocytaire Infiltration längs eines Gefäßes), o. B. In den an fortlaufenden Serien untersuchten sacralen, lumbalen, thorakalen und cervicalen Ganglien sind wir insgesamt 2mal leichten lymphocytären Infiltrationen begegnet, sonst sind sie wie auch die Wurzelnerven frei. Die Spinalganglienzellen sind besonders in den lumbalen und sacralen Segmenten öfters betroffen; es besteht eine Tigrolyse und die mit Schrumpfung verbundene homogen-dunkle Tinktion des Zellkerns, außerdem

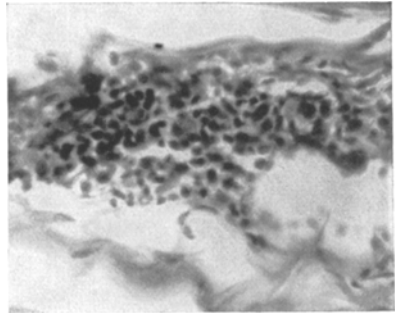


Abb. 28. Fall 5. Infiltration im rechten N. ischiadicus. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

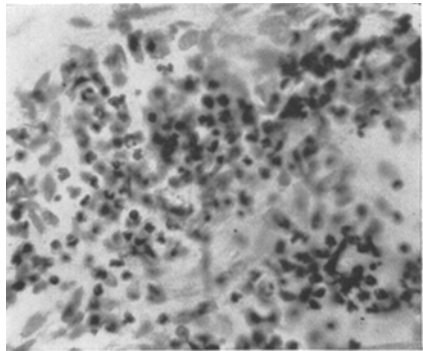


Abb. 29. Fall 5. Vorwiegend leukocytaire Infiltration im Bindegewebe eines thorakalen Wurzelnerven. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 374fach.

kommen noch an primäre Reizung erinnernde Bilder vor. Mehrere Extravasate in der bindegewebigen Kapsel.

In den weichen Hirnhüllen des Rückenmarks und des Großhirns sind Blutergüsse ziemlich häufig; mitunter trifft man zwischen den verstreuten roten Blutkörperchen Lymphocyten und Plasmazellen an. Die Tigroidstruktur der Rückenmarksvorderhornzellen ist im allgemeinen erhalten; einige Zellen sind etwas angeschwollen. Die Betzschen Riesenpyramidenzellen scheinen ebenfalls einen gewissen Tigroidverlust erlitten zu haben.

Da die nächsten 3 Fälle bezüglich der vorliegenden Fragestellung ein einförmiges Bild bieten und die bereits beschriebenen Befunde nicht ergänzen, fassen wir sie nur ganz kurz zusammen.

*Fall 8.* J. H., 15jähriges Mädchen; schwerer, typischer Tetanus. Inkubation 13 Tage, Krankheitsdauer 2 Tage. Sektionsbefund: Hypostasis pulmonum, suffusiones pericardiales degeneratio parenchymatosa renum et hepatis. Die typischen

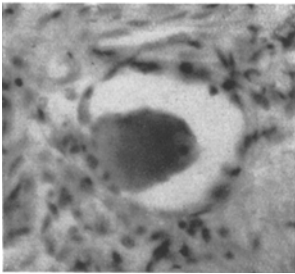


Abb. 30. Fall 5. Tigrolytische Ganglienzelle mit seitwärts gedrücktem Zellkern aus einem cervicalen Spinalganglion. Nissl-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

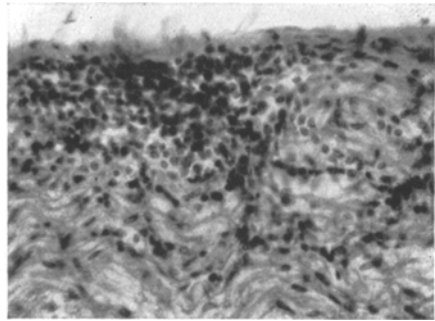


Abb. 31. Fall 6. Lymphocyteninfiltration in einem Wurzelnerv. Häm.-Eos.-Präparat. Mikrophotogr. Vergr. 234fach.

Muskelveränderungen fehlen. — Histologisch sind Infiltrationen nirgends nachweisbar; die Spinalganglienzellen sind ziemlich häufig tigrolytisch und weisen seitwärts gedrückte oder dunklere Kerne auf. Die motorischen Rückenmarkszellen sind auch heller und etwas abgerundet, im Vergleich zu den Spinalganglienzellen aber besser erhalten. Hämorrhagien und prall gefüllte Gefäße in den Meningen.

*Fall 9.* K. T., 25jähriges Mädchen. Tetanus und konsekutive Bronchopneumonie. Inkubation 7 Tage, Krankheitsdauer 7 Tage. Sektionsbefund: Bronchopneumonia hypostatica incipiens. Cyanosis org. intern. Splenitis hyperplastica septica. Degeneratio parench. myocard. renum et hepatis. Deg. cerea musc. abd. rect. Histologischer Befund: In zwei der untersuchten peripheren Nerven kleine lymphocytäre Ansammlungen, keine Markscheidenzerfallserscheinungen. In den Spinalganglien öfters Tigrolysen und regressive Kernveränderungen. Blutungen in der bindegewebigen Kapsel (Kunstprodukt der Sektion?) und in den Meningen.

Völlig abweichend vom Bilde des Tetanus finden wir in einem Oberschenkelmuskel eine starke Verminderung und Atrophie der quergestreiften Muskelfasern vor; es wird eine chronische fortgeschrittene Bindegewebsvermehrung beobachtet. Im Rückenmark sind die Vorderhornzellen in chronischer Weise geschrumpft, die Fortsätze färben sich nur stellenweise an; es besteht das Bild der Zellsklerose mit Übergang in einfache Atrophie. Leichte — in einem cervicalen Vorderhorn jedoch schwere — diffuse Gliawucherung. Der Muskelbefund scheint also für das Bestehen eines — vielleicht eben beginnenden — amyotrophischen Prozesses zu sprechen und



dies wird durch die symmetrische chronische, mit Gliawucherung begleitete Vorderhornläsion unmißverständlich unterstützt.

*Fall 10.* J. B., 13jähriger Patient. Tetanus nach Verletzung der linken Soble. Inkubation 3 Tage, Krankheitsdauer 8 Tage. Sektionsbefund: Bronchopneumonia confluens. Nirgends Infiltrationen, in den Spinalganglien manchmal Tigrolysen, Rückenmarksvorderhorn o. B. In den Meningen Blutungen.

### Besprechung.

Das vorliegende Material besteht aus 10 Fällen, welche in der Prosektur des Städtischen St. Ladislaus-Krankenhauses gesammelt und uns in liebenswürdiger Weise überlassen wurden; wofür wir Herrn Prof. I. Bézi, Direktor des Krankenhauses, unseren besonderen Dank aussprechen. Das klinische Bild war in jedem Fall eindeutig und ließ bezüglich der Richtigkeit der Tetanusdiagnose nicht den leisesten Zweifel zu: Die Extremitäten haben immer gewisse Verletzungen — Dornstiche, in die Cutis eindringende Splitter usw. — erlitten, so daß die Ansiedlung und Proliferation der anaeroben Tetanusbacillen unter günstigen Bedingungen erfolgen konnte. Im Krankenhaus wurden dann charakteristische Symptome (meningeale Reizerscheinungen: Opisthotonus, Nackenstarre; erhöhte reflektorische Erregbarkeit: Mundsperrre, Rigidity, Krämpfe) immer beobachtet und die Diagnose konnte ohne Schwierigkeiten gestellt werden.

Das Nervensystem haben wir einer eingehenden histologischen Untersuchung unterworfen: Die peripheren Nerven wurden hinsichtlich des Verhaltens der Markscheiden, der Axone und der Anwesenheit etwaiger Infiltrate geprüft und bei der Bearbeitung der Spinalganglien wurden neben den erwähnten Methoden fortlaufende, nach Nissl und mit Häm.-Eos. gefärbte Paraffinserien angefertigt. Ferner haben wir, um den Zustand der Markscheiden, der motorischen Vorderhornzellen und der weichen Hirnhüllen beurteilen zu können, verschiedene Rückenmarksegmente untersucht und endlich wurden aus mehreren Abschnitten des Großhirns (verlängertes Mark, Brücke, Kleinhirn, Stammganglien und Rinde) Nissl- und Häm.-Eos.-Präparate angefertigt, so daß die Ausbreitung der Infiltrationen im gesamten Nervensystem festzustellen war. Das Verhalten der Ganglienzellen wurde in diesen letzteren Hirnteilen, da wir in dieser Arbeit das Hauptgewicht auf die Erforschung der spinalen Segmente und insbesondere der Spinalganglien und Wurzelnerven legten, nur zur Ergänzung, nebenbei beachtet.

Die histologische Untersuchung führte bei unseren Fällen öfters zu einem überraschenden Erfolg und die Befunde erwecken den Eindruck, daß zwischen Qualität, Intensität und Ausbreitung der Prozeßerscheinungen einerseits und der Krankheitsdauer andererseits ein gewisser Zusammenhang besteht. Betrachten wir zuerst das histologische Substrat derjenigen Fälle, in denen die Krankheitsdauer eine kürzere (Fälle 1—4 und 8; Dauer der tetanischen Erscheinungen 2—5 Tage) war, so besteht

dieses aus schweren entzündlichen und degenerativen Veränderungen. Auf die Sonderstellung des Falles 8 kommen wir später noch zurück. Im Zusammenhang mit der entzündlichen Komponente sei erwähnt, daß wir in den peripheren Nerven nennenswerte Infiltrationen nicht gesehen haben. Im scharfen Gegensatz dazu sind die untersuchten Wurzelnerven ganz erheblich infiltriert; in den Lücken des Bindegewebsstromas sammeln sich Leukocytengruppen an, gelegentlich kommen auch Lymphocyten vor. Im Fall 3, der bereits eine längere, 5tägige Krankheitsdauer erreicht hat, sind die Verhältnisse umgekehrt, hier dominieren die Lymphocyten. Falls der infiltrative Prozeß der Wurzelnerven sich als etwas milder erweist, werden die an dem gelappten oder runden Kern leicht erkennbaren Entzündungszellen in den bindegewebigen Lücken nur verstreut angetroffen. Seltener ist der Fall, daß die Leukocyten und Lymphocyten zwischen die Markscheiden in das ektodermale Parenchym eindringen, und selten gelangt auch die Anwesenheit von Infiltrationen in den Spinalganglien zur Sicht. Wenn auch die Intensität dieser Infiltrationen im Wurzelnerv eine stets wechselnde ist, *steht es doch über alle Zweifel, daß es sich nicht um eine symptomatische Entzündung, sondern um eine echte inflammatorische Zellvermehrung handelt.*

Die weichen Hirnhüllen des Rückenmarks sind besonders nahe der Fissura mediana anterior fast beständig infiltriert; hier nimmt die Zahl der Lymphocyten selbst bei den perakuten Fällen unverkennbar zu und beim Fall 3 werden ausschließlich die späteren Elemente der Entzündung angetroffen. Ganz auf diese Weise sind die Meningen der höheren Segmente ergriffen und wir haben die Leukocyten und die gemischten Zellansammlungen bis zum Großhirn hinauf verfolgen können. Perivaskuläre Infiltrationen sind in der Oblongata, in der Brücke, in den Stammganglien und in der Großhirnrinde (hier selten) anwesend. — Die einfachen Blutergüsse spielen in diesen perakuten Fällen eine untergeordnete Rolle und wir hatten nicht selten das Gefühl, daß die Möglichkeit eines künstlichen Zustandekommens mit Sicherheit nicht auszuschließen war.

Unter der Parenchymveränderungen verdient zu allererst die Erkrankung der Spinalganglienzellen eine Erwähnung. Es besteht eine schwere Tigrolyse; die Ganglienzellen sind bedeutend heller angefärbt und die charakteristischen basophilen Schollen werden vollständig vermißt. Die autolytischen Vorgänge können den Zelleib selbst ergreifen, so daß der Zellkern nur schattenhaft tingiert ist. Es tritt am besten in den Häm. Eos.-Präparaten hervor, daß der Kern häufig homogen dunkel angefärbt wird; diesem Vorgang schließt sich regelmäßig noch eine Schrumpfung an, so daß der Nucleus vom Zelleib durch einen hellen ringförmigen Spalt getrennt ist. Nicht selten ist der leidlich erhaltene Zellkern seitwärts gedrückt und dieses Bild erinnert an eine typische primäre Reizung; körnig-ringelige Plasmazerfallserscheinungen werden mitunter ebenfalls

beobachtet. Auffällige Satellitenwucherungen oder Fenestrationen gehören zu den Seltenheiten. Im scharfen Gegensatz dazu sind die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark fast vollständig erhalten und es wird nur nebenbei die Andeutung einer beginnenden Tigrolyse und einer Abrundung beobachtet; der Zellkern ist immer vollständig normal. *Auf Grund der vorliegenden Befunde weisen wir darauf hin, daß zwischen dem Verhalten der Spinalganglienzellen und der motorischen Elemente des Rückenmarks eine unzuverlässige Diskrepanz besteht.* — In den untersuchten Präparaten der höheren Segmente kamen grobe Läsionen nicht vor.

Eine Entartung der Markscheiden wurde recht selten, insgesamt 2mal beobachtet. Beim Fall 1 haben wir einen im Neutralfettstadium angelangten Markscheidenzerfall im rechten N. ischiadicus festgestellt (die initiale Verwundung lag am linken Fuß); der Prozeß war derartig fortgeschritten, daß man bereits vollentwickelte Körnchenzellen sehen konnte. Im Fall 3 war derselbe Markscheidenzerfall etwa von den mittleren lumbalen Segmenten aufwärts in den hinteren Wurzeln vorhanden und hat im Markscheidenbild zu erheblichen Lichtungen geführt; die Degeneration setzte sich auf die Wurzeleintrittszonen und auf die Hinterstränge fort. Daß diese Markscheidendestruktionen sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes (3 bzw. 5 Tage) ausbilden konnten, ist allerdings beachtenswert; ein ähnliches Verhalten wurde in Zusammenhang mit den Landryartigen Polyganglioradiculitiden bereits öfters beschrieben. Was das Fortschreiten der Abbauvorgänge im Rückenmark und in den Wurzeln der entsprechenden Segmente betrifft, so können keine wesentlichen zeitlichen Diskrepanzen verzeichnet werden. Bekannterweise kommt die Verzögerung der Abbauerscheinungen in Bereiche des Rückenmarkparenchyms öfters vor; eine ähnliche verzögerte Dekomposition wurde aber von *Spielmeyer* auch in den peripheren Nerven beschrieben. Es liegt auf der Hand, daß hierbei den eigentlichen bedingenden, wie auch den konstellativen Momenten eine große Bedeutung zukommt. Bezüglich der bekannten Differenzen bei den Entartungsvorgängen im peripheren und im zentralen Nervensystem verweisen wir auch auf die Arbeiten von *A. Jakob, Stroebe* u. a.

In den Imprägnationspräparaten haben wir sehr oft eine in wechselnder Intensität ausgeprägte Axonschwellung beobachtet; diese Läsionen können — wenn sie auch nirgends zu Zerfallserscheinungen führen — fast ubiquitär sein. All dies spricht dafür, daß die Axone im Gegensatz zu den Markscheiden beim tetanischen Prozeß häufiger getroffen werden.

Fassen wir die Art und Ausbreitung des histologischen Prozesses bei unseren „akuten“ und „perakuten“ Fällen zusammen, so steht fest, daß einerseits schwere — über die Grenzen der symptomatischen Inflammation weit hinausreichende — entzündliche und andererseits auch parenchymatöse Läsionen im Gange sind. Wir machten die Beobachtung,

daß die Infiltration der Wurzelnerven zumeist eine erhebliche ist und daß auch die Meningen sich in der Mehrzahl der Fälle beteiligen. Daß sie aber von dem Zeitfaktor ziemlich stark abhängig sind, geht aus den folgenden Befunden hervor: Während die Infiltrate bei den Fällen 1 und 2 (3- und 2tägige Krankheitsdauer) in schwerer Form erscheinen, treten sie beim Fall 4 (5tägige Krankheitsdauer) merklich zurück und wenn auch im Fall 3 (ebenfalls 5tägige Krankheitsdauer) die Abnahme der Intensität der entzündlichen Komponente nur angedeutet und die Einschränkung der Ausbreitung überhaupt nicht zu beweisen war, ist es immerhin erwähnenswert, daß hier im Gegensatz zu den vorigen Fällen Lymphocyten und Plasmazellen, also die Elemente einer späteren Entzündungsphase, dominieren. — Unter den parenchymatösen Veränderungen steht die Läsion der Spinalganglienzellen am meisten im Vordergrund, welche im Vergleich mit den Rückenmarksvorderhornzellen tiefgreifender betroffen sind. Es ist von großer Wichtigkeit, daß nie eine Bevorzugung bestimmter spinaler Segmente nachgewiesen werden konnte; dies spricht dafür, daß zwischen der segmentären Lokalisation der initialen Hautverletzung und der Verteilung der Prozeßerscheinungen anscheinend kein Zusammenhang besteht. Ebenso wenig konnten wir im entsprechenden peripheren Nerv auf die Aszension der Noxe hinweisende Veränderungen im Sinne einer „Neuritis ascendens“ entdecken.

Auf Grund der Befunde der zweiten Gruppe, der „*chronischeren*“ Fälle mit 7—15tägiger Krankheitsdauer, müssen wir die obigen Ausführungen wie folgt ergänzen: Die Infiltrationen wurden hier nicht gesetzmäßig, sondern nur in einer Anzahl der Fälle (Fall 5, 6, 7) angetroffen, so daß in 3 sonst typischen Tetanusefällen Zellansammlungen infiltrativer Natur vollständig fehlten. Auch die vorhandenen entzündlichen Erscheinungen unterscheiden sich von denjenigen der akuten Gruppe in mehreren Punkten: Erstens werden meningeale Infiltrationen, abgesehen vom Fall 5, nahezu ganz vermißt, und Zellansammlungen begegnet man nur im Bereiche der Wurzelnerven. Zweitens sind die Infiltrationen beschränkt und kommen ausgesprochen selten vor; manchmal bestehen sie aus ganz verstreuten, einzeln gelegenen Elementen. Endlich haben wir in ihnen nur einmal (Fall 5) mehrere Leukocyten angetroffen; sie bestehen ausschließlich aus den Zelltypen der späten Entzündungsphase. Übrigens haben wir derartige Rundzellenansammlungen auch in den peripheren Nerven öfters angetroffen. — Die Erscheinungen der Zellschädigungen der Spinalganglien sind ebenfalls seltener geworden; trotzdem begegnet man den verschiedenen Phasen der Tigrolyse in der Mehrzahl der untersuchten Ganglien, und Kernveränderungen (Auflösung, Schrumpfung, Lateralisation) kommen auch in diesen Fällen vor. Die motorischen Vorderhornzellen sind besser erhalten; indem hier tigroidlose oder regressive Kernveränderungen aufweisende Zellen so gut wie überhaupt nicht zu sehen sind; man kann

höchstens von einer geringfügigen Zellkörperanschwellung und leichter, beginnender Tyrolyse sprechen.

Auf Grund des vorliegenden Materials sind wir also zu der zuerst paradox klingenden Schlußfolgerung gelangt, daß bei den länger bestehenden Fällen vor allem die entzündlichen Erscheinungen, an zweiter Stelle aber auch die Spinalganglienzellläsionen im Vergleich zu der akuten Gruppe ausgesprochen spärlicher sind. In Zusammenhang mit den Infiltrationen haben wir bereits bei den akuten Fällen auf die Bedeutung des Zeitfaktors hingewiesen; die bei den länger bestehenden Fällen gemachten Erfahrungen sprechen ebenfalls dafür, daß die beim Tetanus auftretenden entzündlichen Erscheinungen rascher Änderungen und Rückbildungen fähig sind; freilich können gewisse konstellative Momente (spezielle Eigenarten des Virus, individuelle Reaktionsfähigkeit) auch eine Rolle spielen. Es ist vielleicht von großer Bedeutung, daß in sämtlichen chronischeren Fällen eine energische antitoxische Serumbehandlung durchgeführt wurde, ein Umstand, der unseres Erachtens die „Genesung“ (im histologischen Sinne) ebenfalls fördern kann. Hierfür bietet ja die rasche Besserung der Pleocytose im Liquor serum behandelter Meningitis cerebrospinalis epidemica-Fälle gute Anhaltspunkte. Unterstützt wird die obige Vermutung auch dadurch, daß zuweilen die Besserung der schweren tetanischen Symptome bereits klinisch konstatiert werden konnte und es führten mehr interkurrente Komplikationen dazu, daß die Spuren der Besserung durch den Tod unterbrochen wurden. — Diese Ausführungen können mutatis mutandis auch auf die Parenchymläsion der Spinalganglien bezogen werden mit der Ergänzung, daß zweifellos Veränderungen hier länger anzutreffen sind.

Im Zusammenhang mit den obigen, sich auf die Bedeutung des Zeitfaktors und der Immuntherapie beziehenden Vermutungen werden wir aber durch gewisse Momente zur äußersten Vorsicht gemahnt. Erstens haben wir einen Fall histologisch untersucht (Fall 8), in dem trotz der kurzen Krankheitsdauer (2 Tage) überhaupt keine entzündlichen Reaktionen anwesend waren. Andererseits haben wir in einem Fall mit 15tägiger Krankheitsdauer noch leukocytaire Infiltrationen angetroffen; all dies spricht dafür, daß bei den negativen und atypischen Fällen auch eine andere Erklärungsmöglichkeit berechtigt erscheint. Der durch das völlige Ausbleiben der zelligen Reaktionen gekennzeichnete areaktive Zustand kann ja gleichfalls die Erschöpfung oder die vollständige Funktionsunfähigkeit der Abwehrapparate bedeuten, so daß der Organismus der Infektion wehrlos preisgegeben ist.

Aus unseren sich auf die auffälligsten Veränderungen, auf die Infiltrationen und auf das Verhalten des Mesoderms beziehenden Befunden möchten wir im allgemeinen folgende Momente hervorheben. Die Infiltrationen sind vor allem aus Abkömmlingen des myeloiden Systems, aus neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten zusammengesetzt, daneben

war auch (s. insbesondere Fall 2 usw.) das Auftreten der großen und kleinen „naktkernigen“ Lymphocyten zu beobachten. Diese Erscheinungen finden sich am häufigsten im Wurzelnerv, aber auch in dem Interstitium der Spinalganglien und in den weiteren Mesodermanlagen des Zentralnervensystems. Der segmentierte Zellkern der neutrophilen Leukocyten fällt (auch bei den Jugendformen) durch seinen reichen Basichromatingehalt auf; wir hatten den Eindruck, daß das Chromatingerüst etwas gröbere Konturen aufweist und die dem Oxychromatin entsprechenden lichterem Felderungen seltener sind. Große mononukleäre Zellen oder an Übergangsformen erinnernde Elemente konnten nur selten beobachtet werden. „Radkern“-Plasmazellen oder lymphoblastische Plasmazellen kamen in den Infiltrationen ebenfalls seltener vor, basophile Mastformen wurden vollständig vermißt.

Wie bekannt, tritt die unitaristische Auffassung dafür ein, daß aus den im Organismus überall anwesenden „Stammzellen“ sich gelegentlich sowohl Granulocyten als auch Lymphocyten differenzieren können; in unseren Fällen liegen nicht einmal Anhaltspunkte dafür vor, daß eine Entwicklung von „Leukocytoiden“ aus histiocytären Elementen im Gange ist. Ferner erscheint es uns auf Grund unserer Befunde unwahrscheinlich, daß die Entstehung der Infiltrationen mit Bindegewebsnekrobiosen zusammenhängt: Nekrosen wurden ja sowohl in dem Bindegewebsapparat des Wurzelnerven als auch im Mesoderm überhaupt (aber auch in den infiltrierenden Leukocyten- und Lymphocytenansammlungen) vollständig vermißt. Um eine lokale reparative Leukocytose handelt es sich also sicherlich nicht. Es ist besonders wichtig, daß Bakterienkolonien und damit verbundene mesenchymale Phagocytoseprozesse an keiner Stelle zu finden waren. Unsere diesbezüglichen Feststellungen werden auch durch die auf unsere Bitte liebenswürdigerweise angestellten Untersuchungen des Pathologisch-Anatomischen Instituts unserer Universität (Direktor: Prof. *E. v. Balogh*) unterstützt: In den aus unseren Fällen stammenden Wurzelnervpräparaten konnte auch das Institut keine Tetanusbacillen nachweisen.

Mit Rücksicht auf das Verhalten des radikulären Bindegewebes steht es fest, daß die Verdichtung der Zellkerne, die vielleicht für die gesteigerte Aktivität dieser Elemente sprechen würde, nur äußerst selten vorkommt; dementsprechend sind Zeichen einer allgemeinen oder herdförmigen Hyperplasie in dem epi-, peri- und endoneuralen, in den perivaskulären Bindegewebsanteilen nicht vorhanden. Ähnlicherweise liegen auch in dem interstitiellen und umhüllenden Bindegewebe der Spinalganglien keine verwertbaren positiven Veränderungen vor. — Hämossiderinabkömmlinge, wie auch das normale Maß überschreitende Pigmentablagerungen blieben vollständig aus; es bestehen nur frische Blutungen. Da unsere vorliegende Arbeit nur pathologisch-anatomische Beobachtungen enthält, können wir die Befunde mit den Veränderungen

des Blutbildes, d.h. mit den numerischen und perzentuellen Schwankungen der „Kampf“- „Abwehr“- und „Heil“-Phase nicht vergleichen. Nach *Benecke* und anderen erreicht die auch von den Muskelkonvulsionen abhängige Leukocytose (in qualitativer Hinsicht die Neutrophilie) in den zum Exitus führenden Fällen den höchsten Grad. Ebenso wenig kann hier das Problem des *Hursts*chen „axonal spread“ und der „barrière haematoencephalique“ weiter verfolgt werden. [Im Zusammenhang mit den allgemeineren Fragen der Toxineschütztheit der einzelnen Zentralnervensystemabkömmlinge und mit der Giftdichtigkeit der „barrière“ verweisen wir neben älteren Mitteilungen vor allem auf die Arbeiten von *R. Doerr* und *U. Kon*: Z. Hyg. **119**, 269 (1937) und *Friedmann* und *Elkeles*: Lancet **1934I**, 719, 775. Neuere Untersuchungen sprechen dafür, daß die Neutralisierung des Virus im Zentralnervensystem von den Blutantikörperchen unabhängig verläuft; *Hallauer*: Z. Hyg. **119**, 505.]

Aus dem geschilderten pathologisch-anatomischen Material geht allerdings soviel hervor, daß die Leukocytenherde und die übrigen Infiltrationserscheinungen als Folgeerscheinungen eines gewissen formativen Reizes aufgefaßt werden können, der vom Tetanustoxin ausgeübt wird. Das Auftreten der zelligen Infiltrationen im Interstitium, im Perineurium und im subarachnoidealen Bindegewebe des Wurzelnerven spricht — da verschiedene naheliegende Erklärungsmöglichkeiten laut den bereit angeführten nicht zu passen scheinen — vielleicht dafür, daß im Laufe der Verbreitung des Tetanustoxins im Zentralnervensystem das Gebiet der Wurzelnerven und weiter gefaßt das ganze Mesoderm des Rückenmarks und Großhirns (s. die mit Meningitis und perivascularer Infiltration kombinierten Fälle) eine besondere Aktivität aufweist. Mit anderen Worten, es erscheint als nicht unwahrscheinlich, daß das Bindegewebe der Wurzelnerven, der mesenchymale Apparat der *Nageotteschen* Stelle und das Mesenchym überhaupt im Falle einer Tetanusinfektion sich durch eine hohe funktionelle Potenz auszeichnet: Die Vermehrung der zelligen Bestandteile dieser Systeme durch aktive Blutabkömmlinge erweckt den Eindruck, daß sie gegenüber Infektionen (vorliegend gegenüber dem Tetanustoxin) im Sinne der reticuloendothelialen Tätigkeit eine individuell variierende Reaktionsbreite besitzen. Wie z. B. während einer Streptokokkeninfektion die äußere Zone der Milzfollikel eine besondere Tätigkeit ausübt, so wird auch durch die vorliegende Untersuchung der Verdacht erweckt, daß beim Tetanus allererst das Bindegewebe der Nn. radicales als „Schlammfang“ dient.

Im Anschluß an diese Ausführungen verweisen wir auf die Resultate der mit Trypanblau durchgeführten experimentellen Untersuchungen von *Spatz*<sup>1</sup>, deren Konsequenzen unsere Annahmen weitgehend unterstützen. *Spatz* fand bei Kaninchen, denen mit der *Plautschen* Methode monatelang suboccipital Trypanblau verabreicht wurde, daß an gewissen

<sup>1</sup> *Spatz*: Z. Psychiatr. 80.

Stellen an der Oberfläche des Zentralnervensystems (besonders in der Nähe der basalen großen Zisternen; im allgemeinen der von *Goldmann* beschriebenen Verteilung entsprechend) Farbstoffdepots entstehen. „Mikroskopisch findet man an den intensiv gefärbten Stellen der äußeren Oberfläche in den subarachnoidealen Räumen eine teilweise sehr massive Zellinfiltration. Ein Teil der Zellen hat den Farbstoff aufgenommen . . .“ Diese Elemente waren bereits zu Lebzeit der Tiere in der Liquorflüssigkeit trotz sterilen Vorgehens anwesend. „Das subdural einverleibte Trypanblau ruft also . . . eine Meningitis von bestimmter Ausbreitung hervor, die man als Trypanblau-Meningitis bezeichnen kann . . . Die Adventitia der von den meningitisch veränderten Partien der weichen Häute aus einstrahlenden Gefäße zeigt ebenfalls Zellvermehrung.“

Aus den obigen Beobachtungen von *Spatz* geht also hervor, daß in der Speicherung der nervengiftigen Substanzen das Mesoderm im Sinne einer reticuloendothelialen Abwehrtätigkeit ganz besonders beteiligt ist; mit dieser Methode sollte man auch das Verhalten des Wurzelnerven, d. h. der hier gelegenen mesodermalen Apparatur eingehend nachprüfen. Die Form der Beteiligung, die Anwesenheit der tätigen Infiltrationen ist ebenfalls sehr wichtig, so daß man unbedingt annehmen muß, daß diese „sterile Meningitis“ als morphologischer Ausdruck der in ihrer Intensität gesteigerten Abwehrtätigkeit des Mesoderms zu betrachten ist. Nach all diesem kann die Analogie zu den von uns bei menschlichen Tetanusfällen geschilderten Verhältnissen leicht gefunden werden.

Zuletzt weisen wir darauf hin, daß in der klinischen Symptomatologie des Tetanus der Opistho-, Emprostho- und Pleurothotonus als Tonusreflexe, die konvulsivistischen Attaques, die radikulären Schmerzen und Hyperästhesien, wie auch die Spasmen der respiratorischen Muskulatur aus der infiltrativen Alteration der Wurzelnerven (vielleicht auch aus der Läsion der Spinalganglienzellen) leicht abgeleitet werden können. Ferner liegt es auf der Hand, daß — wenn auch zunächst die einzelnen Phasen der Pathogenese unklar sind — das Toxin anscheinend in die Liquorflüssigkeit übergeht, da sonst die ubiquitäre radikuläre und zum Teil auch meningeale Infiltration nicht zu erklären ist. Demzufolge können aus den obigen Befunden auch hinsichtlich der theoretischen Begründung der eingangs erwähnten Liquordrénage gewisse praktische Schlußfolgerungen gezogen werden.

---