

(Aus der Nervenabteilung des Städtischen St. Stephankrankenhauses
in Budapest [Oberarzt: Priv.-Doz. T. v. Lehoczky].)

Über die Gehirnveränderungen bei der Chorea minor (Sydenham).

Von
T. v. Lehoczky.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. September 1940.)

Im Schrifttum der Chorea infectiosa finden sich stark widersprechende Anschauungen. *Lhermitte-Pagniez* versuchten diese Widersprüche vor 10 Jahren in der Weise miteinander in Einklang zu bringen, daß sie die entzündliche Form von der degenerativen unterschieden. Bei der *ersten*, deren bezeichnende Beschreibung an die Namen *Delcourt-Sand*, *Pierre Marie-Trétiakoff*, *Ayala-Altschul*, *Spatz*, *Wimmer* geknüpft ist, steht die Entzündung im Vordergrund; die *zweite*, über welche besonders *Méry-Babonneix*, *Claude-Lhermitte*, *Tinel* und *F. H. Lewy* berichtet haben, ist durch die Entartung des Nervengewebes gekennzeichnet. Es gibt sodann auch Übergangsformen, bei denen — so z. B. nach der Beobachtung von *van Gehuchten* — in manchen Regionen der geringgradige Entzündungsvorgang mit starker Degeneration einhergegangen ist.

Zur Ergänzung der obigen Einteilung ist noch eine Gruppe zu erwähnen, in der nämlich der pathohistologische Prozeß im wesentlichen durch einen mehrfachen embolischen oder thrombotischen Gefäßverschluß verursacht wird. Auf die Bedeutung der Embolie haben vor 80 Jahren *Kirkes* und *Jackson*, sodann *Broadbent* aufmerksam gemacht; neuerdings haben *Winkelmann-Eckel* multiple Embolie beschrieben. Thrombose ist von *Bastian*, später von *Patella*, *Okada*, *Marie-Trétiakoff*, *Greenfield-Wolfsohn* und *v. Sántha* angetroffen worden.

Nachfolgend will ich über 3 Fälle berichten, in denen — abgesehen von geringen Abweichungen — das histologische Bild auch hinsichtlich aller Einzelheiten übereingestimmt hat. 2 von den 3 Fällen betreffen 21—22jährige weibliche Kranke, der 3. einen 17jährigen Knaben. Das klinische Krankheitsbild ist in allen 3 Fällen sehr bezeichnend: über den ganzen Körper verbreitete, äußerst starke choreatische Bewegungen, verminderte Sehnenreflexe, Muskelhypotonie, positives Gordon-Symptom, Sprach-, Schling- und Atmungsstörungen infolge unwillkürlicher Kontraktionen der entsprechenden Muskeln, ausgesprochene Endokarditis. Im Fall 1 betrug die Krankheitsdauer 6 Wochen, wovon die Pat. bloß die letzten 3 Tage auf unserer Abteilung verbrachte. Im Verlaufe der 6 Wochen zeigte sich 2 Wochen lang eine vorübergehende Besserung, so daß es sich hierbei im Grunde genommen um eine Chorea

recidiva handelt. Fall 2 begann plötzlich mit halluzinatorischer Verwirrtheit; der Krankheitsverlauf belief sich im ganzen auf 2 Wochen, wovon die Pat. in den letzten 5 Tagen unter Beobachtung stand. Fall 3 führte innerhalb von 16 Tagen zum Tode; die klinische Beobachtungszeit betrug 6 Tage. Anamnestisch sei bezüglich des 1. von mir beobachteten Falles hervorgehoben, daß die Mutter der Kranken im Alter von 16 Jahren gleichfalls an Veitstanz gelitten hatte; im 3. Fall war ein Vetter des Kranken einige Wochen zuvor an Chorea gestorben, den dieser 6 Tage vor dem Auftreten seiner Erkrankung besucht hatte.

Die Obduktion ergab in allen 3 Fällen Endocarditis verrucosa bicuspidalis mit Erweiterung des Herzens, einmal mit Bronchitis purulenta; jeder Fall zeigte eine mehr oder minder ausgesprochene septische Milz.

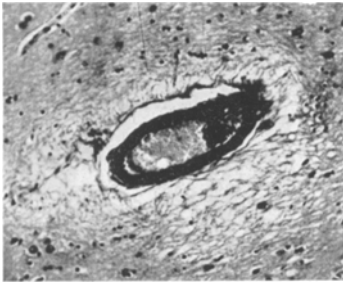


Abb. 1. Fall 1. Hämatoxylin-van Gieson-Färbung. Stirnhirnrinde. Mit Blutkörperchen vollgepfropft kleines Gefäß; spongiöse, perivaskuläre Auflockerung des Nervengewebes. Vergr. etwa 150mal.

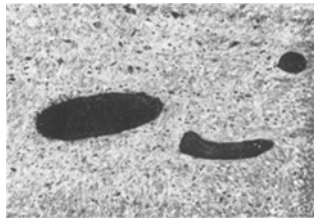


Abb. 2. Fall 1. Hämatoxylin-van Gieson. Großhirnschenkel. Stark erweiterte kleine Gefäße mit homogen zusammengeballten roten Blutkörperchen (Stase). Übersichtsbild. Vergr. 40mal.

Die *histologische Untersuchung des Gehirns* stimmte im wesentlichen so weitgehend überein, daß ich nur den 1. Fall ausführlicher bespreche und in den übrigen 2 Fällen bloß auf die Abweichungen verweise.

Fall 1. *Veränderungen des Gefäßsystems.* Die kleinen Gefäße und Capillaren sind von der Rinde bis an die Medulla oblongata sehr stark erweitert und mit roten Blutkörperchen vollgepfropft (s. Abb. 1); viele Stellen — so z. B. die weichen Hirnhäute und das Nervengewebe des Großhirns, die Basalganglien, das Kleinhirn, der Hirnschenkel und das verlängerte Mark — weisen eine homogene Zusammenballung der Erythrocyten, d. h. deren Stase auf (s. Abb. 2). Manche Gefäße sind durch eine stark gedrängte Leukocytenanhäufung (beginnende Thrombenbildung) gekennzeichnet; anderwärts ist an den Gefäßwänden leukocytaire Diapedese sichtbar. Die Wandelemente der kleinen Gefäße, insbesondere die der Capillaren, sind vermehrt (s. Abb. 3) und enthalten oft feine Fettkörnchen (s. Abb. 4). In den perivaskulären *Virchow-Robinschen* Räumen von Putamen und Thalamus geringe Blutung; Hirnhäute des Großhirns, Großhirnrinde, Kleinhirn, Nucleus dentatus und Basalganglien zeigen hin und wieder aus Lymphocyten und Poly-

blasten bestehende entzündliche Infiltration, die rings um ein größeres Gefäß der weißen Substanz des Zentralgebietes ausgesprochener ist

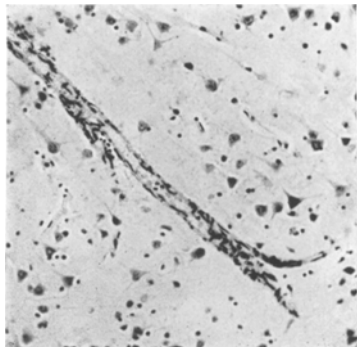


Abb 3. Fall 1. Nissl-Präparat. Stirnhirnrinde. Vermehrte Wandelemente der kleinen Hirngefäße. Zahlreiche Nervenzellschatten. Vergr. 150mal.

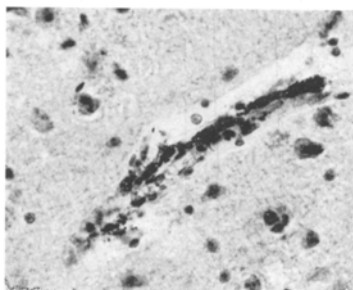


Abb. 4. Fall 1. Scharlach-Hämatoxylinfärbung. Großhirnrinde. Feine Fettkörnchen in den Wandzellen eines kleinen Gefäßes. Vergr. 240mal.

(s. Abb. 5). Um die Gefäße der subcorticalen Substanz herum lebhaft Gliavermehrung.

Von den Veränderungen des Gefäßsystems sind demnach Gefäß-erweiterung, Stase und Neigung zur Thrombenbildung am wichtigsten;

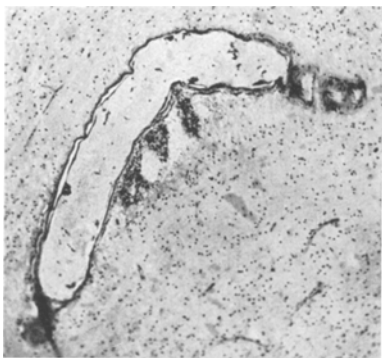


Abb 5. Fall 1. Nissl-Färbung. Großhirnrinde, zentrales Gebiet. Perivascularäre, aus Lymphocyten und Polyblasten bestehende Infiltration. Vergr. 70mal.

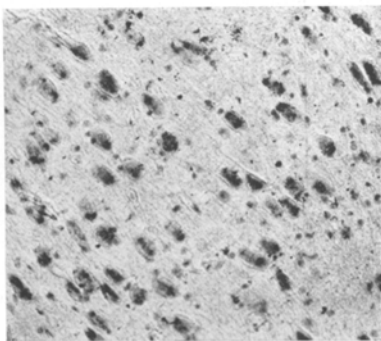


Abb. 6. Fall 1. Scharlach-Hämatoxylinfärbung. Gyrus frontalis I. Feinkörnige Nervenzellverfettung. Vergr. 200mal.

dagegen ist die Entzündung nur in geringem Maße angedeutet, obgleich sie ausgebreitet zu beobachten ist.

Veränderungen des Nervengewebes. Die Nervenzellen weisen den gleichen Typus der nichtspezifischen Nervenzellveränderung auf, namentlich der Zelleib ist aufgebläht, mehr oder minder feinporös, die Lücken sind mit feinen Fettkörnchen angefüllt (s. Abb. 6), die Nisslschen

Körperchen sowie die intracellulären Silberfibrillen sind körnig zerfallen, die Zellgrenze löst sich sehr oft schattenartig auf (s. Abb. 7), der Kern

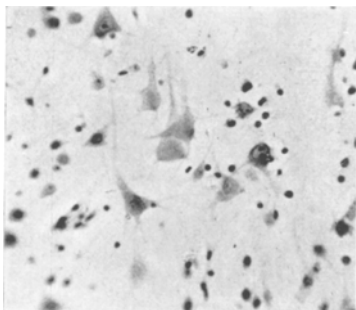


Abb. 7. Fall 1. *Nissl*-Färbung. Gyrus frontalis I. Schattenbildung (Chromatolyse) der Nervenzellen. Vergr. 200mal.

ist blaß, aufgebläht oder ganz verwaschen, fehlt an manchen Stellen oder erscheint pyknotisch. Infolge der ausgebreiteten Chromatolyse gibt es viele Zellschatten, besonders im Nucl. dentatus, Thalamus (s. Abb. 8, 9) und Hypothalamus. Wegen des Zellunterganges sind in der Rinde oft kleine Lichtungen sichtbar. Die beschriebenen Nervenzellveränderungen fanden sich an den folgenden Stellen: in Großhirnrinde, Striatum, Pallidum, Thalamus, von den subthalamischen Kernen in der Substantia innominata Reichert, im parvi- und magnocellulären Ab-

schnitt des Nucl. ruber, im Nucl. hypothalamicus, Corpus mamillare, in der Substantia nigra, in den *Purkinje*-Zellen und im Nucl. dentatus des Kleinhirns, im Hirnschenkel und zum Teil in den Nervenkernen der Oblongata. An der letztgenannten Stelle sind die motorischen Nerven-

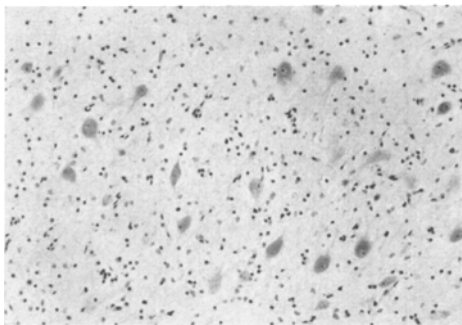


Abb. 8.

Abb. 8. Fall 1. *Nissl*-Färbung. N. dentatus cerebelli. Verflüssigungsprozeß der Nervenzellen (viele Nervenzellschatten). Vergr. 150mal.

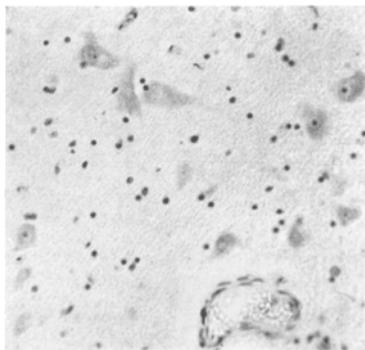


Abb. 9.

Abb. 9. Fall 1. *Nissl*-Färbung. Thalamus opticus. Verflüssigungsprozeß der Nervenzellen (schattenartige Zellen, Kern fehlt). Vergr. 240mal.

zellen des Nucl. hypoglossus von ganz normaler Struktur, wogegen die Nervenzellen des auf gleicher Höhe befindlichen Nucleus olivaris inferior stark entartet sind. Diese Abweichung läßt sich möglicherweise damit erklären, daß der letztgenannte Kern mit dem in hohem Maße entarteten Nucleus dentatus cerebelli in funktioneller Verbindung steht. In der motorischen Rinde beteiligen sich am Vorgang auch die *Betz*-

schen Riesenzellen, die jedoch numerisch nicht vermindert sind. Dasselbe gilt von den *Purkinje*-Zellen des Kleinhirns und den melaninhaltigen Nervelementen der Substantia nigra. *Es sei besonders hervorgehoben, daß sowohl die großen wie die kleinen Nervenzellen des Striatums schwer verändert sind; sie sind somit an der ausgedehnten Zellerkrankung gleicherweise beteiligt* (s. Abb. 10).

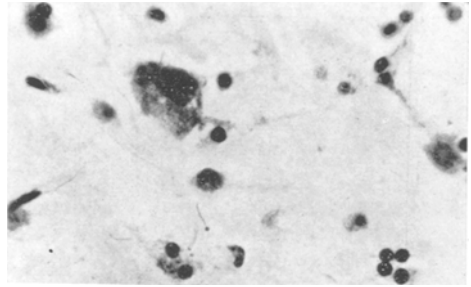


Abb. 10. Fall 1. Nissl-Färbung. Putamen. Ausgesprochene Veränderung der großen und kleinen Nervenzellen (Zelleib feinkörnig, Kern verdrängt, Neuronophagie). Vergr. 400mal.

Die Glia ist hypertrophisch und degenerativ (s. Abb. 11); im allgemeinen ist Neuronophagie bloß stellenweise vorhanden, etwas häufiger im Gyrus centralis, Striatum und Nucl. ruber. Im Gyrus centralis anterior der einen Seite ist eine ausgesprochene zellige und faserige randständige Gliavermehrung zu sehen; im Nucl. caudatus der einen Seite

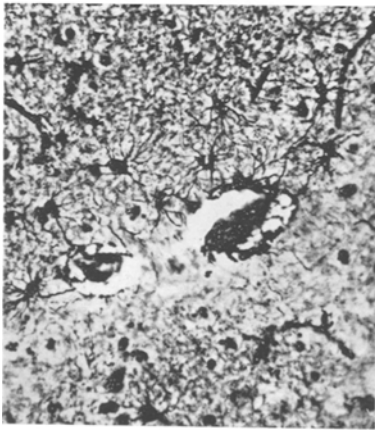


Abb. 11. Fall 1. Cajals Goldsublimat-Imprägnation. Putamen. Hypertrophie und Zerfall (Klasmotodendrose) der Gliazellen. Perivaskuläre Goldschollen. Vergr. 240mal.

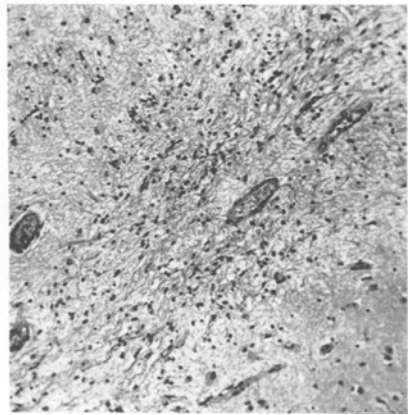


Abb. 12. Fall 1. Hämatoxylin-van Gieson. Nucl. caudatus. Faserig-gliöser, perivaskulärer Herd. Vergr. 70mal.

zeigt sich ferner innerhalb eines Gesichtsfeldes ein faserig-gliöser, perivaskulärer Herd, der aus amöboider Glia, Mikro- und Oligodendrogliazellen aufgebaut ist (s. Abb. 12).

Das histologische Bild des 2. Falles weicht von dem des 1. insofern ab, als die Wandelemente der kleinen Gefäße nicht vermehrt sind, ferner ist perivaskuläre Blutung sowohl im Putamen (s. Abb. 13) und

Thalamus wie in Rinde, Caudatum, Pallidum und Kleinhirn (s. Abb. 14) vorhanden, die Stase findet sich nicht nur in den Hirnhäuten und im

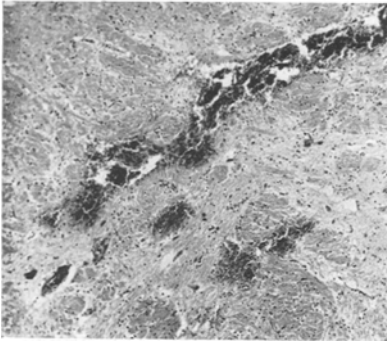


Abb. 13. Fall 2. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Putamen. Perivaskuläre Blutung. Vergr. 40mal.

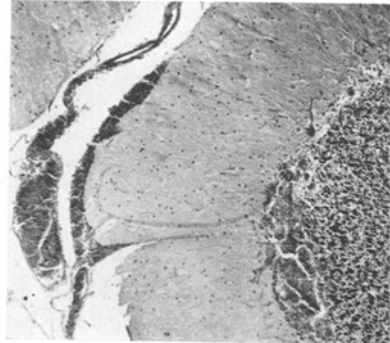


Abb. 14. Fall 2. Hämatoxylin-van Gieson. Kleinhirn, subarachnoidale und perivaskuläre Blutungen. Vergr. 40mal.

Nervengewebe, sondern auch in den Capillaren des Plexus choroideus der 4. Kammer (s. Abb. 15), die Entzündung ist so ähnlich wie im 1. Fall in der Rinde *angedeutet*, dagegen im Striatum *ausgesprochener*, fehlt

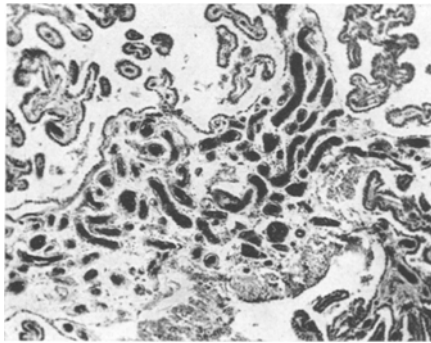


Abb. 15. Fall 2. Hämatoxylin-van Gieson. Plexus choroideus der 4. Kammer. In den Capillaren ist Stase zu sehen. Vergr. 25mal.

im Hirnschenkel, verlängerten Mark und Kleinhirn. Die Nervenzellen zeigen von der Rinde bis zur Medulla oblongata dieselbe nichtspezifische, akute Nervenzellveränderung wie im vorigen Fall; es besteht nur insofern eine Abweichung, als im kleineren Teil der Rindennervenzellen die intracelluläre, fibrilläre Struktur annähernd normal ist, ferner daß sich daselbst auch die motorischen Kerne des verlängerten Markes (N. XII) an der diffusen Veränderung beteiligen. In der Rinde ist perivaskulärer Gliazterfall (Klasmotodendrose) zu sehen, mit vielen Gold-

schollen (*Cajals* Goldsublimatimprägnation) im perivaskulären Raum. Im Corpus striatum gesellt sich auch noch eine stärkere Hypertrophie hinzu.

Im 3. Fall ist die perivaskuläre lymphocytär-polyblastische Entzündung gerade so *angedeutet* in Rinde, Basalganglien (s. Abb. 16) und Hirnschenkel wie im 1. Fall, *ausgesprochener* in den weichen Hirnhäuten. Im Nervengewebe findet sich an drei Stellen je ein kleiner perivaskulärer, hämorrhagisch-leukocytärer Herd: im Gyrus centralis anterior, Nucl. caudatus und Nucl. dentatus (s. Abb. 17).

Demnach stimmen die 3 Fälle histologisch im wesentlichen miteinander überein. *Das erste wichtige Ergebnis* ist, daß Entzündung kaum



Abb. 16. Fall 3. Hämatoxylin-van Gieson. Putamen. Starker erweiterte Gefäße mit Stase und mäßiger perivaskulärer Infiltration. Vergr. 40mal.

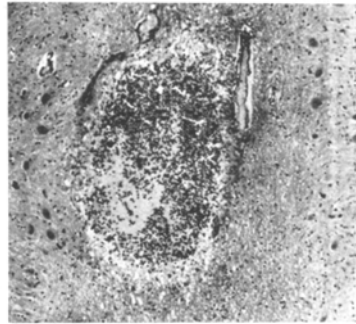


Abb. 17. Fall 3. Hämatoxylin-van Gieson. Nucl. dentatus cerebelli. Kleiner hämorrhagisch-leukocytärer Herd. Vergr. 150mal.

bzw. nur in ganz geringem Maße vorliegt. Von den mesodermalen Veränderungen sind vasculäre Kongestion, Stase, beginnender leukocytärer Thrombus und perivaskuläre Blutung am häufigsten; das sind somit lauter Veränderungen, die aus den Mitteilungen der meisten Forscher, so aus der in jüngster Zeit (1940) erschienenen Arbeit von *Calleraert*, bekannt sind. Bloß im 3. Fall war ein auch ins Nervengewebe eindringender hämorrhagisch-leukocytärer Herd anzutreffen. Wahrscheinlich stellt der faserig-gliöse Herd des 1. Falles (s. Abb. 12) den Überrest eines solchen Herdes dar.

Das zweite wichtige Ergebnis: Die Nervenzellen zeigen eine *diffuse*, nichtspezifische, akute Entartung, welche sowohl die Rinde als auch die Basalganglien, die subthalamischen Kerne und den Hirnstamm betrifft. Dieser ungemein ausgebreitete, degenerative Prozeß weist zwar in den einzelnen Gegenden geringe Abweichungen auf — so steht an manchen Stellen eher der Zellschatten, anderwärts die Verfettung im Vordergrund —, diese sind aber nicht so systematisch, daß sie zu

weiteren Schlußfolgerungen berechtigen würden. *Am auffälligsten sind die vielen Nervenzellschatten des Nucl. dentatus und Thalamus*, doch bedeuten sie den übrigen Gebieten gegenüber keine so starke Abweichung, daß sie als Stütze für eine Lokalisationstheorie dienen könnten.

Auf Grund des Vorstehenden gehören meine Fälle von den eingangs angeführten drei Gruppen zu der *sog. Übergangsform*, da sowohl degenerative wie entzündliche Veränderungen vorlagen, obgleich *der degenerative Faktor viel stärker ausgeprägt war*.

Eine Übersicht über die einschlägige Literatur ergibt, daß im Grunde genommen die Übergangsformen am häufigsten sind. Zum Beweis dafür seien folgende Beispiele angeführt: Unter *F. H. Lewys* 11 Fällen sind 10 degenerativ und 1 entzündlich; aus den Befunden geht jedoch hervor, daß auch in den degenerativen Fällen eine geringgradige Entzündung vorhanden ist. Dasselbe gilt von *Tkatscheffs* sowie *Maurys* Fällen. In bezug auf die entzündliche Gruppe ergibt sich, daß fast in jedem Fall eine mehr oder minder große Anzahl degenerativer Veränderungen vorhanden sind; davon zeugen u. a. die Beobachtungen von *Marie-Trétiakoff*, *Delcourt-Sand*, *Greenfield-Wolfsohn* und *van Gehuchten*. *Die Differenzierung der beiden Typen, nämlich der entzündlichen und der degenerativen Form, hat somit meines Erachtens problematischen Wert. Diesbezüglich pflichte ich also van Gehuchten bei, der gleichfalls für die Vereinheitlichung der verschiedenen Choreaformen eingetreten ist. van Gehuchten versucht die verschiedenen Erscheinungsformen mit dem Zeitfaktor, d. h. mit der Krankheitsdauer zu erklären; nach meiner Meinung ist aber überdies auch die Rolle anderer Umstände (Stärke der Infektion, angeborene oder erworbene Disposition des Organismus usw.) in Betracht zu ziehen.*

Schließlich will ich auf eine interessante histologische Erscheinung aufmerksam machen: In allen 3 von mir beobachteten Fällen waren die kleinen und großen Nervenzellen des Striatums, d. h. des Putamens und Caudatums, an dem diffusen degenerativen Vorgang *gleicherweise* beteiligt. *Tkatscheff* sowie *Globus* machten dieselbe Beobachtung, während nach *F. H. Lewy*, *Urechia-Michalescu* und *Callewaert* die striären Veränderungen mehr oder minder auf die kleinen Zellen beschränkt blieben. *Diese Feststellung, die übrigens auch bei der Huntingtonschen hereditären Chorea gemacht wurde (Bielschowsky, Clancy, Lewy), erschüttert die besonders von Vogt, Jakob und Ramsay-Hunt vertretene Anschauung, wonach die choreatische Bewegungsstörung im wesentlichen auf einer elektiven Schädigung der kleinen striären Nervenzellen beruhen soll.*

Wissen wir Sicheres über die anatomische Lokalisation der Bewegungsstörung bei der Chorea infectiosa? Die Frage wird — abgesehen von der postdiphtherischen Chorea — fast von jedem Forscher anders beantwortet. Als Beweis dafür will ich bloß einige Beispiele aus dem jüngsten

Schrifttum anführen. *Laederich*, *Mamon* und *Beauchesne* berichten über die *ausschließliche* Schädigung der Rinde, namentlich der Parietal-, Temporal- und Occipitalgegend; dagegen war nach *van Bogaert-Bertrand* und *Ayala-Altschul* neben der Rinde das Striatum und nach *Noto* auch das Kleinhirn krankhaft verändert. Nach *Lhermitte-Pagniez* ist die Veränderung diffus, betrifft aber hauptsächlich das cerebellare System und die subthalamische Gegend. *Gordon-Norman* sahen ausschließlich eine toxisch-degenerative Veränderung im Thalamus und Neostriatum, in geringerem Maße im Nucl. dentatus und ruber. *Fiore*, ferner *van Gehuchten* beobachteten die schwerste Veränderung am Thalamus; der erstere beschrieb außerdem noch in Parietalarinde, Striatum und Pallidum, der letztere auch im Corpus striatum geringfügige Veränderungen. Nach *F. H. Lewy* war die Veränderung diffus, doch im Striatum am deutlichsten ausgeprägt; *Callevaert* bezeichnete das Striatum, den Thalamus und die subthalamische Gegend als den Angriffspunkt der Krankheit. Nehmen wir noch meine eigenen Fälle hinzu, wo die degenerativen Veränderungen von diffuser Ausbreitung sind, unter geringer Bevorzugung von Nucleus dentatus und Thalamus, so können wir letzten Endes sagen, daß die anatomische Lokalisation der Bewegungsstörung der Chorea infectiosa bis heute noch als ungeklärt anzusehen ist.

Zusammenfassung.

Pathohistologische Untersuchung von 3 Fällen von Chorea minor infectiosa, mit typischem klinischen Bild, akutem Verlauf (2—3 Wochen), Endocarditis verrucosa.

1. *Gefäßsystem*. In allen 3 Fällen in diffuser Ausbreitung mit unbedeutender, regionärer Abweichung: Stase (im Fall 2 auch in den Capillaren des Plexus chorioideus), beginnende Thrombenbildung, Wandproliferation der kleinen Gehirngefäße und Capillaren, feinkörnige Verfettung der Gefäßwandzellen, geringe perivaskuläre Blutungen. Die von Lymphocyten und Polyblasten gebildete, mäßige perivaskuläre Infiltration ist ebenfalls diffus ausgebreitet (Großhirnrinde, Kleinhirn, N. dentatus, basale Ganglien), im Fall 2 intensivere Infiltration im Striatum, im Fall 3 in den Meningen. Im Fall 3 je ein hämorrhagisch-leukocytärer Herd im Gyrus centralis, N. caudatus und N. dentatus.

2. *Nervenparenchym*. Nichtspezifische, akute Nervenzellveränderung in der Großhirnrinde, im Striopallidum, Thalamus, in den subthalamischen Zentren, im Kleinhirn, Pedunculus, Oblongata; Glia inaktiv. Die diffus ausgebreitete Chromatolyse führt zu Zellschattenbildung, Zellausfällen. Es hat den Anschein, als ob diese Veränderungen im N. dentatus und Thalamus stärker ausgeprägt seien.

3. Da die pathologische Veränderung im Striatum die kleinen und großen Nervenzellen gleicherweise betrifft, ist die Lehre von der „elektrischen Schädigung der kleinen striären Zellen“ bei der akuten Chorea infectiosa nicht aufrechtzuerhalten.

4. Die anatomische Lokalisation der Bewegungsstörungen der Chorea minor ist als ungeklärt zu betrachten.

Literatur.

Ayala-Altschul: Bull. Accad. med. Roma **53** (1926/27). — *Babonneix-Lhermitte*: Revue neur. **1939**, 303. — *van Bogaert-Bertrand*: J. of Neur. **13** (1932). — *Callewaert*: J. belge Neur. **40**, 5 (1940). — *Fiore*: Riv. Clin. pediatr. **20**, 193 (1922). — *van Gekuchten*: Revue neur. **1931**, 490. — *Gordon-Norman*: J. of Neur. **15**, 313 (1935). — *Greenfield-Wolfsohn*: Lancet **203**, 603 (1922). — *Laederich, Mamon-Bauchesne*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1932**. — *Lhermitte-Pagniez*: Encéphale **25**, 24 (1930). — *Marie-Trétiakoff*: Revue neur. **1920**, 428. — *Noto*: Z. Neur. **159**, 781 (1937). — *Sántha*: Virchows Arch. **287**, 405 (1932). — *Spatz*: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11. — *Tinel*: Revue neur. **1920**, 438. — *Tkatscheff*: Zbl. Neur. **78**, 402 (1936). (Original russ.) — *Urechia-Michalescu*: Revue neur. **35**, 522 (1928). — *Wimmer*: Revue neur. **1931**, 431. — *Winkelman-Eckel*: Arch. of Neur. **21**, 863 (1929).
