

Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing
(Vorstand: Prof. Dr. LUDWIG SINGER).

Die histologischen Veränderungen des Rückenmarkes beim Fleckfieber.

Ein Beitrag zur Histopathologie des Fleckfiebers.

Von

DIETRICH VOEGT,

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Mai 1947.)

Im Zusammenhang mit den Ereignissen bei Kriegsende trat in München und seiner Umgebung eine gehäufte Zahl von Fleckfiebererkrankungen auf. Ein Teil der Kranken wurde im Städtischen Krankenhaus München-Schwabing aufgenommen und behandelt. Die Todesfälle kamen am dortigen Pathologischen Institut zur Sektion; dadurch wurde es mir möglich, mich eingehender mit dem pathologisch-anatomischen Bild dieser Krankheit zu beschäftigen, nachdem ich ihre Klinik während des Krieges bei der Truppe und im Lazarett kennengelernt hatte.

In der umfangreichen Literatur über die Histopathologie des Fleckfiebers findet sich keine systematische Untersuchung über die im Rückenmark auftretenden Veränderungen. Daher wurde ich von Herrn Prof. Dr. L. SINGER angeregt, an den in unserem Institut sezierten Fällen eine eingehende mikroskopische Untersuchung des Rückenmarkes durchzuführen.

Die vorliegende Arbeit soll vornehmlich folgende Fragen erörtern:

1. Sind die histopathologischen Veränderungen im Rückenmark von gleicher Beschaffenheit, wie die von den verschiedenen Autoren im übrigen Zentralorgan gefundenen?
2. Gibt es innerhalb des Rückenmarkes bestimmte Prädilektionsorte für die spezifischen Veränderungen, und wie ist ihr Zahlenverhältnis zu denen in der Medulla oblongata?
3. Lassen sich Beziehungen zwischen dem mikroskopisch-anatomischen Befund und dem klinischen Verlauf nachweisen?

Von den zahlreichen seit FRÄNKELS grundlegenden Untersuchungen erschienenen Arbeiten über die pathologische Anatomie des Fleckfiebers will ich nur einige wenige, die sich vorwiegend mit dem Zentralnervensystem befassen, anführen.

Bereits im Jahre 1913 fand FRÄNKEL als anatomisches Substrat für die Hautroseolen beim Fleckfieber partielle, meist sektorenförmige Wandnekrosen an kleinen

Arterien mit knötchenförmiger perivasculärer Zellwucherung. Er sah in der meist auf umschriebene Stellen beschränkten Intimapunktkrose das Grundlegende des Prozesses. Das Gros der Zellen der Knötchen sind nach ihm Abkömmlinge adventitieller und periadventitieller Bindegewebsszellen. 1914 weist er Veränderungen prinzipiell gleicher Art auch in inneren Organen, so besonders im Gehirn, Herzfleisch, Leber und Magen-Darmkanal nach; KYRLE, BENDA, BAUER, CEELEN bestätigten während des ersten Weltkrieges seine Angaben. FRÄNKEL hatte das Fehlen von Leukocyten ausdrücklich hervorgehoben, dagegen betonte ASCHOFF wohl als erster, daß sich namentlich in den Frühstadien auch Leukocyten in den Knötchen finden, was zahlreiche andere Untersucher bestätigten.

CEELEN stellte fest, daß die Herde im Gehirn besonders häufig gefunden werden und wies nach, daß die Entwicklung der spezifischen Prozesse an alterative Vorgänge im Lumen kleinsten Hirngefäßes gebunden ist. Die von FRÄNKEL gefundene Wandnekrose bestätigte er jedoch nicht in demselben Ausmaß. Nach seiner Ansicht bestehen die Knötchen aus gewucherten Gliazellen, neben denen sich Lymphocyten und Plasmazellen und in den Frühstadien auch Leukocyten finden. Im Bereich der Knötchen fand er eine hochgradige, bis zum völligen Zerfall führende Schädigung der Ganglienzellen.

In seiner sehr ausführlichen Arbeit bezeichnete SPIELMEYER die tiefen Abschnitte der Brücke und des verlängerten Markes als Prädispositionsorte; weiter nennt er oberste Kleinhirnrinde, das Höhlengrau, die Rinde des Großhirns und endlich das Rückenmark als Fundstellen für die charakteristischen Veränderungen. In Hirn und Hirnstamm fand er eine starke Bevorzugung der grauen Substanz. Am Rückenmark, das er aber nur in einigen wenigen Fällen untersuchte, sah er die Knötchen hauptsächlich in der weißen Substanz an der Grenze zum Grau. Als zweiten Hauptfaktor betonte er die Infiltration der Gefäßscheiden, auf die auch CEELEN hingewiesen hatte. Drittens beobachtete er Zelleneinlagerungen in die weichen Hirnhäute. Als Modifikation der gewöhnlichen Knötchenform beschrieb er „Rosettenherde“, „Gliastrachwerk“ und „Gliasterne“. Der in seinem Material nur in einem kleinen Teil der Fälle gefundenen Endothelschädigung schreibt er keine pathogenetische Bedeutung für die Herdbildung zu. Die Herde bestehen nach seiner Ansicht ganz vorwiegend aus Gliazellen, die Beteiligung von mesenchymalen Gefäßwandzellen lehnt er scharf ab. Neben den Gliazellen fand er Lymphocyten und Plasmazellen und besonders in den Frühstadien auch Leukocyten. Die Infiltratzellen in den Gefäßscheiden sind nach ihm in der Mehrzahl Plasmazellen; in der Pia fand er neben diesen reichlich Makrophagen. Im nervösen Parenchym sah er nur leichtere degenerative Veränderungen der Ganglienzellen und nur im Bereich der Knötchen Aufhellungen im Markscheidenpräparat. Unmittelbar in der Umgebung von Gefäßen sah er mit Fett beladene Gliazellen als Zeichen für den Zerfall nervöser Substanz. Die reinen Gliaherde, die nach ihm die Mehrzahl der Knötchen ausmachen, faßt er als nicht entzündliche Proliferationen auf und stellt sie den diffusen entzündlichen Veränderungen und umschriebenen exsudativen Herden gegenüber.

Von den Arbeiten aus letzter Zeit ist für uns besonders die von F. ROTH beachtenswert. Er stimmt weitgehend überein mit den von CEELEN im ersten Weltkrieg gefundenen Ergebnissen. Neben den gewöhnlichen Knötchen, bei denen er nur eine mehr oder weniger starke Endothelialeränderung sah, fand er in einigen Fällen auch kokardenähnliche Herde mit Nekrose der Gefäßwand, Thrombose des Gefäßes sowie Nekrose des von diesem Gefäß versorgten Parenchyms. Die Knötchen bestehen nach ihm aus Adventitia- und Gliazellen, zwischen denen Lympho- und in vielen Fällen auch Leukocyten liegen. Er spricht von Vasculitis granulomatosa, Endovasculitis proliferans, Thrombovasculitis verrucosa und Thrombovasculitis necroticans, die er nebeneinander fand. Nur die letztere entspricht der

FRÄNKELSchen Trias von Wandnekrose, hyaliner Thrombose und Knötchenbildung, wurde aber von ihm nur selten gefunden.

Die unterschiedlichen Befunde in bezug auf die Pathogenese und Zusammensetzung der Herde bei den verschiedenen Autoren beruhen, wie auch E. DORMANNS und F. ROTH annehmen, wohl zum großen Teil auf qualitativen und quantitativen Unterschieden des untersuchten Materials. Daraus ergibt sich die Forderung, Fälle aus vielen verschiedenen Epidemien zu untersuchen. Die Ansicht, daß der anatomische Befund in den verschiedenen Epidemien stärker variiert, wird gestützt durch die klinische Erfahrung, nach der auch der Krankheitsverlauf in den verschiedenen Gegenden und Zeitschnitten, sowie abhängig vom Alter und äußeren Verhältnissen der Erkrankten stark wechselt.

Untersuchungsmaterial.

Ich habe das Rückenmark von insgesamt sechzehn an Fleckfieber verstorbenen Menschen untersucht. Sie waren zwischen 15 und 55 Jahre alt und sind zwischen dem 9. und 37. Tag nach Auftreten der ersten Krankheitsscheinungen gestorben.

Ich möchte noch bemerken, daß es sich nur bei dreien meiner Fälle um komplikationsloses Fleckfieber handelte, während bei elf Fällen durch die Obduktion eine meist doppelseitige Pneumonie, bei einem eine begleitende Ruhr und bei einem eine Parotisphlegmone festgestellt wurde. Von den Pneumoniefällen ist einer besonders hervorzuheben, da er erst am 37. Krankheitstage an der abscedierenden Pneumonie starb, nachdem das Fleckfieber klinisch schon abgeklungen war.

Zu der angewendeten Untersuchungstechnik ist Folgendes zu sagen. Aus jedem Rückenmark wurden die Segmente cervicale zwei und vier, thoracale eins, fünf und zehn, lumbale zwei und vier, sowie ein Sakralsegment herausgeschnitten, nach Alkoholfixation in Celloidin eingebettet und drei bis zehn Schnitte von jedem Block nach NISSL gefärbt. Außerdem habe ich von den Fällen, die im NISSL-Bilde besonders starke Veränderungen aufwiesen, Markscheiden- und Fettfärbungen (SPIELMEYER bzw. Scharlachrot) angefertigt. Zum Vergleich wurde ein Stück aus der Medulla oblongata (in Höhe der Oliven) ebenso behandelt.

Histologische Befunde.

Schon bei der Betrachtung der nach NISSL gefärbten Präparate mit schwacher Vergrößerung (Abb. 1) fallen die auch für das übrige Zentralnervensystem typischen knötchenförmigen Zellinfiltrate auf. Die Herde sind zwar im Rückenmark im allgemeinen nicht so häufig wie in der Medulla oblongata, finden sich aber doch vom Hals- bis zum Sacralmark fast in jedem Schnitt. Auch in meinem Material ist in der Medulla oblongata die von den verschiedenen anderen Autoren beschriebene Bevorzugung der grauen Substanz insbesondere des Olivenkerns sofort ersichtlich. Im Rückenmark ist die Bevorzugung der grauen Substanz nicht so deutlich, dagegen zeigt sich schon bei flüchtiger Durchsicht der Präparate, daß das mittlere Hals- und Lendenmark besonders stark betroffen ist.

Neben diesen knötchenförmigen Herden fand ich in allen Fällen sowohl in der Medulla oblongata als auch im ganzen Rückenmark die auch von SPIELMEYER und anderen Autoren beschriebene zellige Infiltration der Gefäßscheiden. Diese perivasculäre Infiltration scheint ziemlich unabhängig von den knötchenförmigen Herden zu sein, es finden sich nämlich Fälle, bei denen die perivasculäre Infiltration sehr ausgeprägt, die Zahl der Knötchen jedoch verhältnismäßig gering ist. In den meisten Fällen mit zahlreichen Herden ist aber auch die Infiltration der Gefäßscheiden eine besonders starke. Es ist noch zu bemerken, daß sich die perivasculäre Infiltration im Gegensatz zu den Knötchen vorwiegend an den etwas größeren Gefäßen findet.

Als dritter mit den Erscheinungen am übrigen Zentralnervensystem übereinstimmender Befund ist die zellige Infiltration der Pia mater spinalis zu erwähnen. Diese ist zwar nicht so konstant wie die beiden vorher beschriebenen Veränderungen, sie läßt sich aber doch in fast allen Fällen an mindestens einigen Präparaten nachweisen.

Über die Verteilung der typischen Fleckfieberknötchen im Rückenmark läßt sich ein genaues Bild nur gewinnen, wenn man die Knötchen in der grauen und weißen Substanz zählt. Durch diese Auszählung ergibt sich, daß auch im ganzen Rückenmark die graue Substanz stärker als die weiße betroffen ist. Setzt man die Zahl der Knötchen zur Querschnittsfläche der grauen und weißen Substanz in den verschiedenen Segmenten in Beziehung, so zeigt sich, daß die Herde im Bereich der Hals- und Lendenanschwellung besonders dicht stehen. Gerade in diesen beiden Gebieten ist auch die Bevorzugung der grauen Substanz besonders deutlich. Weitaus am dichtesten stehen die Knötchen im Grau der Medulla oblongata, während sie in ihrer weißen Substanz relativ nicht häufiger sind, als im mittleren Brustmark. Untenstehende Kurve (Abb. 2) zeigt diese Verhältnisse mittels der genauen Durchschnittszahlen, die ich durch Auszählen der typischen Knötchen in allen Präparaten (etwa 500) erhielt.

Über die Größe und Gestalt des einzelnen Fleckfieberknötchens können natürlich nur Serienschnitte Aufschluß geben. Diese zeigen sofort,

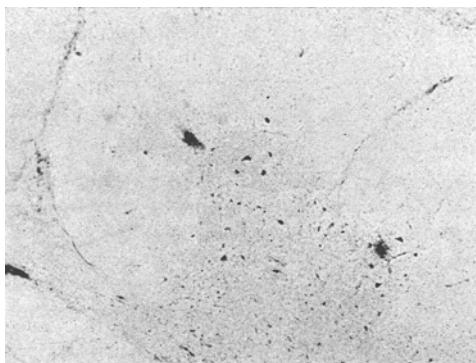


Abb. 1. 24jähriger Mann. 10. Krankheitstag; 2. Cervicalsegment; Vergr. 20/1. Zwei typische Knötchen am Rande der grauen Substanz des Vorderhorns. Nur geringe perivasale Infiltration.

daß sich die Knötchen im Rückenmark nicht von denen in der Medulla oblongata unterscheiden. Die Mehrzahl von ihnen läßt sich durchschnittlich über sieben bis acht aufeinanderfolgende Schnitte von 15μ verfolgen, d. h. ein Herd hat durchschnittlich einen Durchmesser von 0,1 bis 0,12 mm. Größere Herde sieht man im Rückenmark selten, dagegen finden sich recht zahlreiche kleine und kleinste Herdchen, die sich nur ein bis drei Schnitte verfolgen lassen. Diese kleinen Herde dürften den von SPIELMEYER beschriebenen „Gliasternen“ und „Rosettenherden“ entsprechen. Das von ihm geschilderte „Gliastrachwerk“ konnte ich dagegen weder im Rückenmark noch in der Medulla oblongata finden. Die gewöhnlichen Herde sind kugel-, halbkugel- oder spindelförmig um ein mehr

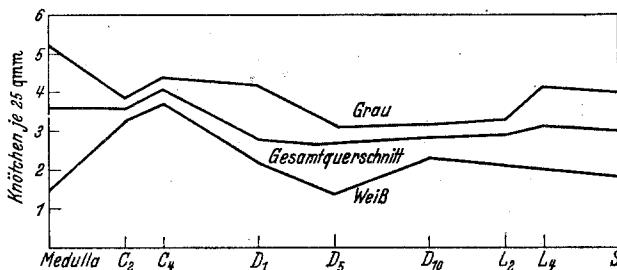


Abb. 2. Dichte der typischen Knötchen in der weißen und grauen Substanz sowie im Gesamtquerschnitt der verschiedenen Segmente.

oder weniger zentral liegendes kleines Gefäß angeordnet, das sich mittels der Serienschnitte in fast jedem Falle nachweisen läßt.

Betrachten wir nun die verschiedenen Veränderungen mit stärkerer Vergrößerung (Abb. 3 bis 5), so zeigt sich zunächst, daß sich die knötchenförmigen Herde auch im Rückenmark immer um kleine und kleinste Gefäße insbesondere Präcapillaren und Capillaren finden. Eine große Zahl der Knötchen zeigt eine so dichte zellige Zusammensetzung, daß sich das zentrale Gefäß am Einzelschnitt nicht nachweisen läßt. Wo man aber ein klares Bild über das zentrale Herdgefäß gewinnen kann, zeigt dessen Wand meist geringe regressive Veränderungen. In diesen Fällen scheinen die Zellkerne der Intimazellen leicht krümelig und blaß, das feinere Chromatingerüst fehlt. Andere Endothelzellen sind verquollen und schlecht gefärbt. Besonders in Frühstadien findet man im Scharlachrotpräparat manchmal eine Verfettung der Endothelzellen in den Herdgefäß. Die Gefäßlichtungen enthalten oft weiße Blutkörperchen, abgestorbene geblähte Endothelien und eine feinkörnige amorphe Masse. Eine völlige Zerstörung der Gefäßwand wie sie FRÄNKEL fordert, habe ich jedoch in meinen Fällen nicht sicher nachweisen können.

Neben diesen mehr oder weniger stark ausgeprägten regressiven Wandveränderungen fand ich im Gegensatz zu SPIELMEYER an einer größeren

Zahl von Herdgefäßen auch eine Zellwucherung der Gefäßwand und insbesondere der Adventitia. Diese Gefäßwandwucherung läßt sich allerdings am voll ausgebildeten Herdchen nur selten nachweisen, da dort die zellige Zusammensetzung so dicht ist, daß sich die Zellen mesenchymaler und ektodermaler Herkunft nicht voneinander trennen lassen.

Neben diesen gewucherten Adventitiazellen, die sich vor allem im Zentrum der Herdchen finden, bestehen die Knötchen hauptsächlich aus Gliazellen, die in offenbar jungen Herden häufig Mitosen erkennen lassen; in alten Herden dagegen überwiegen die regressiven Veränderungen wie Pyknose und Kernzerfall.

Ferner beteiligen sich am Aufbau des Fleckfieberknötchens auch im Rückenmark weiße Blutelemente. In den jungen Herden sind Leukozyten nicht selten, häufiger finden sich Lymphocyten und vereinzelt Plasmazellen. Makrophagen konnte ich innerhalb der Herde nicht nachweisen. Die Infiltration der Gefäßscheiden, die sich auch im Rückenmark in fast allen Fällen findet, besteht ebenso wie im übrigen Zentralnervensystem vorwiegend aus großen, polyedrischen, einkernigen Zellen, die offenbar aus Gefäßwandzellen entstanden sind. Daneben finden sich zahlreiche Lymphocyten und Plasmazellen, dagegen sind Leukocyten in der perivasalen Infiltration äußerst selten.

Die Zellinfiltration, die sich in der Pia mater des Rückenmarkes in einzelnen Fällen findet, setzt sich aus Makrophagen, Lymphocyten und vereinzelten Leukocyten zusammen. Diese Zellen finden sich meist im

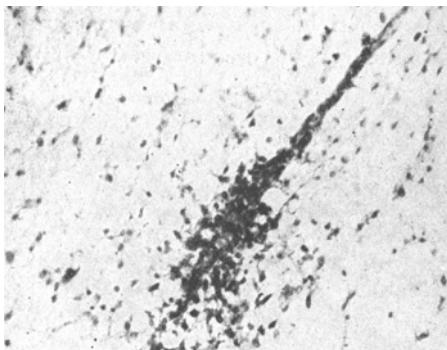


Abb. 3. 45jährige Frau. 16. Krankheitstag; 2. Cervicalsegment; Vergr. 150/1. Relativ kleines spindelförmiges Knötchen in der weißen Substanz, das vorwiegend aus Gliazellen besteht.

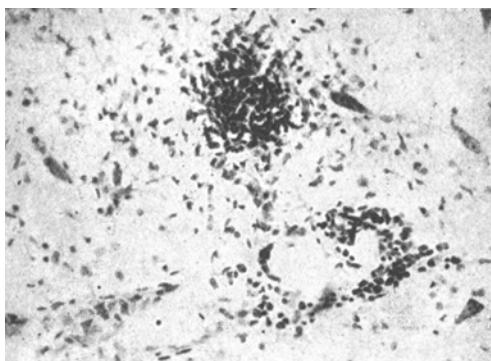


Abb. 4. 33jähriger Mann. 11. Krankheitstag; 4. Cervicalsegment; Vergr. 150/1. Oben zellreiches Knötchen, darunter ein größeres Gefäß mit großzelliger Infiltration seiner Lymphscheiden.

der Umgebung von Gefäßen besonders in der Gegend der Fissura anterior locker im Gewebe der Pia verstreut. Knötchenförmige Infiltrate fand ich in den Rückenmarkshäuten nicht.

Am spezifischen Parenchym des Rückenmarks sind die mikroskopisch sichtbaren Veränderungen sehr gering. Die ganz vereinzelten Ganglienzellen, die innerhalb der knötchenförmigen Herde liegen,

zeigen starke Auflösungsscheinungen und gehen wohl im allgemeinen zugrunde. Dagegen zeigen schon die Ganglienzellen in nächster Umgebung der Knötchen meist keine Veränderungen, höchstens erscheint in einzelnen Fällen die Nissl-Substanz etwas verwaschen. Gröbere Veränderungen oder gar Zerstörungen von Ganglienzellen konnte ich außerhalb der Herde nicht finden. Dementsprechend finden sich auch im Markscheidenpräparat nur innerhalb der

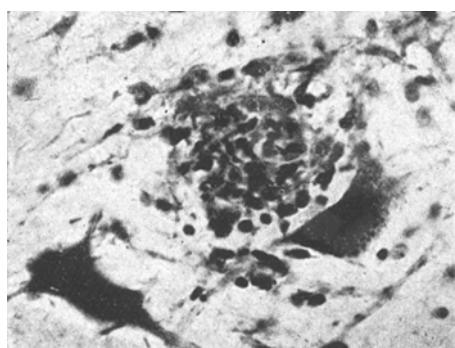


Abb. 5. 37jähriger Mann. 15. Krankheitstag; 4. Cervicalsegment. Vergr. 350/1. Typisches Knötchen, das innen aus ringförmig gelagerten Gefäßwandzellen, außen aus Gliazellen besteht. Unmittelbar daneben völlig intakte motorische Vorderhornzellen.

Herde Aufhellungen, die den Markscheidenzerfall anzeigen. Die Markscheiden außerhalb der Herde dagegen sind völlig intakt. Nur die in Fettfärbungen in den Gefäßlymphscheiden vereinzelt zu findenden Fettkörnchenzellen lassen auf einen Abbau nervöser Substanz schließen.

Die Beziehungen des histologischen Bildes zum klinischen Verlauf.

Noch weniger als im übrigen Zentralnervensystem lassen sich im Rückenmark direkte Beziehungen zwischen dem Krankheitsverlauf und den histologischen Veränderungen nachweisen, was um so verständlicher ist, als im klinischen Verlauf sichere spinale Symptome fast nie nachweisbar sind. Jedenfalls zeigen die Fälle, die unter besonders starken nervösen Erscheinungen zugrunde gegangen sind, weder besonders zahlreiche Knötchen und perivasculäre Infiltrationen noch stärkere Schädigungen des nervösen Parenchyms.

Dagegen besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen dem histologischen Bild und der Krankheitsdauer. Es zeigen nämlich die zehn von meinen sechzehn Fällen, die innerhalb der ersten vierzehn Krankheitstage starben, verhältnismäßig starke perivasale Zellinfiltration und meist

ziemlich zahlreiche Knötchen; an den Gliazellen finden sich zahlreiche Mitosen; die Beteiligung von weißen Blutelementen ist recht groß. Bei den erst am Ende der zweiten Woche oder später gestorbenen Fällen ist die perivasale Infiltration meist schwächer; in den knötchenförmigen Herden finden sich kaum noch Mitosen, dafür sieht man umso mehr regressive Veränderungen wie Kernschrumpfung und Zerfall der das Knötchen aufbauenden Zellen. Leukocyten finden sich in den späteren Stadien kaum noch. Soweit überhaupt noch weiße Blutkörperchen nachweisbar sind, handelt es sich um Lymphocyten und Plasmazellen.

Rückenmark und Medulla oblongata eines erst am 37. Krankheitstag an einer abscedierenden Pneumonie gestorbenen 41 jährigen Mannes zeigen fast überhaupt keine Veränderungen mehr. Es finden sich in beiden lediglich vereinzelt kleinste lockere Gliauicherungen um einige gut erhaltene Gefäße. Die Gliazellen dieser Herdchen zeigen meist pyknotische Kerne. Die Wand der zentralen Gefäße erscheint hier und da etwas verdickt, ihr Lumen ist jedoch überall frei. Eine perivasale Zellinfiltration fehlt in diesem Falle völlig. Die Ganglienzellen und Markscheiden zeigen keinerlei Veränderungen. Dieser Befund scheint mir zu beweisen, daß sich die Fleckfieberveränderungen im Rückenmark und wohl auch im übrigen Zentralnervensystem völlig zurückbilden, wenn die Krankheit überlebt wird. Allerdings scheint diese vollständige Rückbildung doch recht lange zu dauern, was durchaus im Einklang steht mit der bekannt langen Rekonvaleszenz der Fleckfieberkranken.

Zusammenfassung.

Wie wir sahen, sind die histopathologischen Veränderungen beim Fleckfieber in meinem Rückenmarksmaterial nach Form, Ausdehnung und zelliger Zusammensetzung nicht wesentlich verschieden von denen, die andere Autoren im übrigen Zentralnervensystem gefunden haben.

Ich fand als wesentlichste Veränderung ebenfalls knötchenförmige Zellanhäufungen um kleine Arteriolen und Capillaren. Diese Herde entsprechen, abgesehen von den durch die besondere Struktur des Zentralnervensystems bedingten Eigentümlichkeiten, in Gestalt und Bedeutung durchaus denen, die wir auch in fast allen übrigen Organen Fleckfieberkranker finden. Sie sind also aufzufassen als gliomesodermale Abwehrreaktion auf umschriebene, mehr oder weniger starke, durch das Fleckfiebervirus hervorgerufene Endothelschädigungen.

Daneben fand ich in fast allen Fällen mehr oder weniger starke zellige Infiltrationen der Gefäßscheiden.

Nicht so ganz häufig war eine Infiltration der Pia Mater nachzuweisen.

242 D. VOGT: Histologische Veränderungen des Rückenmarkes bei Fleckfieber.

Auch im Rückenmark fand ich die typischen Veränderungen vorzugsweise in der grauen Substanz insbesondere des Hals- und Lendenmarkes.

Die sichtbaren Schädigungen des nervösen Parenchyms waren sehr gering.

Einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf und dem Rückenmarksbefund konnte ich nicht nachweisen.

Auf Grund eines erst in der sechsten Krankheitswoche gestorbenen Falles halte ich die Restitutio ad integrum bei Überstehen des Fleckfiebers für äußerst wahrscheinlich.

Literatur.

CEELIN, W.: Erg. Path. 19, 1 (1919). — DORMANNS, E. u. F. ROTH: Veröff. Konstit.- u. Wehrpath. H. 54. — PETTE, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems, S. 327. Leipzig: GEORG THIEME 1942. — SCHITTENHELM: Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 1, S. 965. 1935. — SPIELMEYER, W.: Z. Neur. 47 (1919).
