Neurosciences and History 2019; 7(4): 122-136

HISTOLOGISCHE

UND

HISTOPATHOLOGISCHE ARBEITEN

ÜBER DIE

GROSSHIRNRINDE

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE DER GEISTESKRANKHEITEN

HERAUSGEGEBEN

VON

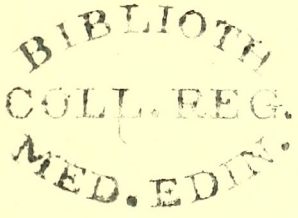
FRANZ NISSL
PROFESSOR DER PSYCHIATRIE
IN HEIDELBERG

UND

ALOIS ALZHEIMER
PROFESSOR DER PSYCHIATRIE
IN MÜNCHEN

DRITTER BAND.

MIT 35 TAFELN UND 29 TEXTFIGUREN.



JENA.
VERLAG VON GUSTAV FISCHER.
1910.

© 2019 Sociedad Española de Neurología

Inhalt.

Seite

1. Untersuchungen über die Morphologie und Biologie der Abräumzellen im Zentralnervensystem. Von Ludwig Merzbacher. (Mit Tafel I—VII und 6 Textfiguren) 1
2. Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems bei Tollwut. Von Nicolás Achúcarro. (Mit Tafel VIII—XV) 143
3. Die Zerebrospinalflüssigkeit. Von O. Rehm. (Mit Tafel XVI und 5 Textfiguren) 201
4. Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. Von Gaetano Perusini. (Mit Tafel XVII—XXIII und 7 Textfiguren) . . . 297
5. Circa le alterazioni della corteccia cerebrale conseguenti ad intossicazione sperimentale da carbonato di piombo (Encefalite produttiva). Von Francesco Bonfiglio. (Mit Tafel XXIV—XXVII) 359
6. Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Von Alois Alzheimer. (Mit Tafel XXVIII—XXXV und 11 Textfiguren) 401

Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems bei Tollwut.

Von Nicolás Achúcarro.

(Mit Tafel VIII—XV.)

Auf Anregung von Dr. Alzheimer habe ich es unternommen, die verschiedenen Veränderungen, welche sich bei der Lyssa im Zentralnervensystem finden, mittels der neueren Methoden der Histologie zu untersuchen.

Seit den 70er Jahren hat die histologische Pathologie des Zentralnervensystems bei Lyssa die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt. Durch Auffindung zahlreicher und diffuser, rundzelliger, um die kleinen Gefäße gelagerter Infiltrate ist zuerst die entzündliche Natur der Lyssaveränderungen erkannt worden. Kleine Blutungen und Wucherungen der eigentlichen Elemente der Gefäßwände im Rückenmark und Gehirn, neben diffusen perivaskulären Infiltraten, sind also die ersten histologischen Befunde bei Lyssa gewesen.

Erst später erkannte man, wie die nervösen Elemente unter Bildung großer Vakuolen und einer körnigen Entartung des Kernes erkrankten, und noch später wurde auf die Veränderungen der Neurogliaelemente aufmerksam gemacht. Nach Auffindung der sog. Lyssaknötchen durch Babes, welcher diese für pathognomonisch und bei Lyssa regelmäßig vorkommend hielt, begann das Studium der pathologischen Anatomie dieser Gebilde ein reges diagnostisches Interesse zu bieten. Alle weiteren Veränderungen, die später verschiedene Forscher gefunden haben, wurden dann auch besonders von dem Standpunkte des pathognomonischen Wertes aus betrachtet und ihnen mehr oder weniger die Bedeutung von spezifischen Veränderungen zugeschrieben: so die Entdeckung der Wucherung der Kapselelemente in den Spinalganglien durch Van

Gehuchten und Nelis, die Leukocytose, welche von Courmont und Lessieur beschrieben wurde. Die Auffindung einer bequemen und sicheren Methode der Neurofibrillendarstellung ermöglichte Cajal, auffallende Veränderungen des neurofibrillären Apparates in den Ganglienzellen festzustellen, denen er auch wieder einen großen diagnostischen Wert zuschrieb. In der letzten Zeit noch hat Siciliano auf Veränderungen der Ganglienzellen im Ammonshorn des Kaninchens hingewiesen und dabei die Frage aufgeworfen, ob diese Veränderungen nicht spezifisch für die Lyssa seien.

Viele Arbeiten, welche die meisten der erwähnten Veränderungen bestätigt haben, zeigten aber, daß diese nur teilweise einen diagnostischen Wert besitzen, und daß eine sichere histopathologische Diagnose der Lyssa sich auf Berücksichtigung mehrerer histologischer Merkmale stützen muß.

Das Streben nach der Auffindung und histologischen Darstellung des parasitären Erregers der Krankheit hat zu Forschungen nach einer von der bisherigen etwas abweichenden Richtung geführt.

Schon vor der Entdeckung der Negrischen Körperchen erschienen Berichte über histologische Befunde, in denen man den parasitären Erzeuger der Lyssa zu erblicken glaubte. In der Gegenwart werden die Negrischen Körperchen von einer Anzahl von Forschern für Formen des Lyssaparasiten gehalten, wogegen andere betonen, daß noch ein strenger Beweis für diese Annahme fehlt. Der Streit um das Wesen dieser Gebilde hat aber viele Arbeiten veranlaßt, welche die verwickelte Struktur der Negrischen Körperchen beschreiben und über ihren diagnostischen Wert einigen Aufschluß geben. Da die charakteristischen Formen der Negrischen Körperchen die endozellulären sind, können wir sie, solange ihre parasitäre Natur nicht bewiesen wird, als Veränderungen der Ganglienzellen betrachten.

Jedenfalls sehen wir also schon aus den bisherigen Arbeiten, daß bei der Lyssa verschiedenartige Veränderungen der Ganglienzellen zustande kommen, sowie, daß die Glia und der Gefäßapparat einen beträchtlichen Anteil an der Erkrankung nehmen. Wenn man neben der Art der Veränderungen auch die Verbreitung des Krankheitsprozesses im Gehirn und Rückenmark verfolgt, so sieht man, ein wie großes Interesse für die Kenntnis der allgemeinen Histopathologie des Zentralnervensystems das Studium der Lyssa bietet. Die Tatsache einer gewissen Ähnlichkeit der Gefäßinfiltrate bei Lyssa, progressiver Paralyse und Schlafkrankheit erhöht noch dieses Interesse,

so daß auch vom Standpunkte der allgemeinen histologischen Pathologie des Zentralnervensystems der Versuch, die vielseitigen Veränderungen bei Lyssa mit den neueren Methoden zu untersuchen, gerechtfertigt schien. Die wenig umständliche experimentelle Erzeugung der Lyssa erleichtert in mancher Beziehung diese Aufgabe.

Unser Untersuchungsmaterial bestand hauptsächlich aus Kaninchen, welche mit Virus fixe subdural nach Schädeltrepanation geimpft worden sind. Wie bekannt, verläuft dann die Krankheit so, daß am 6. bis 7. Tage die ersten Lähmungserscheinungen bemerkbar werden. Die Tiere können sich nicht mehr gut auf den Beinen halten, sie liegen flach auf dem Boden mit gestreckten Gliedern; schließlich werden sie ganz gelähmt, liegen auf einer Seite, magern stark ab und sterben am 10., in selteneren Fällen auch erst am 11. oder sogar am 12. Tage nach der Impfung.

Von 12 erkrankten Kaninchen sind 1 am 3., 1 am $6\frac{1}{2}$., 3 am 8., 4 am 9., 2 am 10., 1 am 12. und das letzte am $12\frac{1}{2}$. Tag nach der Impfung entweder getötet worden oder gestorben.

Es wurden Groß- und Kleinhirn, Oblongata, Brücke, Rückenmark und Spinalganglien sowie bei vereinzelten Kaninchen auch das Ganglion Gasseri und Ganglion nodosum untersucht.

Außer diesem Material haben wir noch das Ammonshorn eines an Lyssa gestorbenen Hundes besonders auf Verbreitung und Struktur der Negrischen Körperchen hin studiert; auch hat sich uns Gelegenheit geboten, eine solche Untersuchung am Großhirn und Kleinhirn, der Oblongata, der Brücke und dem Ganglion Gasseri eines 26jährigen an Lyssa verstorbenen Menschen auszuführen.

Aus Arbeiten von Kraus und Clairmont ist bekannt, daß bei Vögeln die Erkrankung langsam verläuft, eine Erscheinung, welche dem histopathologischen Bilde einige besondere Merkmale geben dürfte. Um eigene Erfahrung über diesen Punkt zu gewinnen, haben wir zwei Hühner subdural nach Schädeltrepanation geimpft. Von beiden Tieren ist nur das eine erkrankt. Am 30. Tage nach der Impfung wurden die ersten Zeichen der Erkrankung in einem Zittern der Beine bemerkt. Außerdem wurde der Gang unsicher und ataktisch. Dieser Zustand verschlimmerte sich ziemlich rasch durch Hinzutreten von Lähmungserscheinungen, so daß drei Tage nachher das Tier nicht mehr stehen konnte und, abgesehen von einem beständigen krampfartigen Zucken des Kopfes, bewegungslos auf einer Seite lag. Auf den Rücken gelegt, verharrte das Tier in dieser abnormen Lage und machte keinen Versuch sich umzudrehen. Eine vollkommene Lähmung war jedoch nicht vorhanden, denn man konnte durch Kneifen des Kammes abwehrende Bewegungen der Flügel und Füße hervorrufen. Dieser Zustand verschlimmerte sich in der Folge, ohne jedoch zu einer vollständigen Lähmung zu führen. Das Huhn konnte keine Nahrung mehr zu sich nehmen und magerte stark ab. Wir töteten

es 12 Tage nach dem Ausbruch der ersten Krankheitserscheinungen, d. h. 42 Tage nach der Impfung.

Bei der Beschreibung unserer Resultate werden wir zunächst auf die Infiltrate um die Gefäße und in der Pia zu sprechen kommen. Der Reihe nach werden wir darauf die Veränderungen der Ganglienzellen, der Glia, die fettigen Abbauprodukte, die Negrischen Körperchen und endlich die Veränderungen der Neurofibrillen behandeln.

Seit den ersten Arbeiten ist die Lyssa als eine diffuse Entzündung des Zentralnervensystems betrachtet worden. Benedikt beschreibt (1875) in der Wand der Gefäße und an der Pia eine „Wucherung entzündlicher Kerne". Das perivaskuläre Exsudat, in dem sich die vielen Kerne vorfanden, sollte nach Meinung dieses Forschers unter den Prozeß der Granulardesintegration von Lockhart-Clarke eingeordnet werden. Perivaskuläre Infiltrate wurden auch von Balzer, Meynert und anderen gefunden. Die Beschreibung des vaskulären Teiles des Vorganges wurde weiter von Schaffer und Babes vervollständigt. Schaffer konnte wichtige Befunde beschreiben, welche auf die Verbreitung des Prozesses hindeuteten. Er stellte nämlich fest, daß die größten Infiltrate in dem Teile des Rückenmarkes zu finden waren, welcher in nervösen Beziehungen mit der Gegend der Bißwunde stand. Wir können aus unseren Untersuchungen die Tatsache bestätigen, daß der Gefäßapparat an dem Lyssavorgange einen beträchtlichen Anteil nimmt; die Größe und Ausdehnung der Infiltrate hängt aber nicht nur von der Gegend der Eintrittspforte, sondern auch von der Dauer der Krankheit und von der Tierart ab. Beim Huhn, welches 42 Tage nach der Impfung lebte, konnten wir massenhafte Infiltrate feststellen. Wie gesagt erfolgte die Impfung subdural nach Schädelbohrung. Trotzdem konnte man hinsichtlich der Größe der Infiltrate keine Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Teilen des Zentralnervensystems feststellen. Sowohl die Hemisphären, als auch die Lobi optici, die Brücke, das Kleinhirn und das Rückenmark waren außerordentlich stark mit Infiltraten durchsetzt. Die Pia war auch überall stark infiltriert. Die Mikrophotographie Tafel XII, Fig. 1, gibt eine Vorstellung von den perivaskulären Infiltraten und der Beteiligung der Pia. Das Präparat ist nach Alkoholfixierung und Zelloidineinbettung mit Thionin gefärbt worden. Es stellt einen frontalen Schnitt durch die Hemisphären dar. Ein Gefäß ist in der Längsrichtung durchschnitten und von zahlreichen Kernen umgeben. Sowohl diese Infiltrate als

auch diejenigen, welche man am Kaninchen und am Menschen beobachtet, bestehen aus Lymphoziten und Plasmazellen, nur vergrößert sich die Menge dieser letzteren Elemente beim Huhn. Außer der schönen Darstellung, welche die Toluidinblaupräparate geben, haben wir eine gute Färbung dieser Elemente mit der Methylgrün-Pyroninmischung nach Pappenheim-Unna erhalten. Eine scharfe Differenzierung der Plasmazellen ließ sich auch dadurch erzielen, daß Paraffinschnitte aus in Zenckerscher Flüssigkeit fixierten Stücken mit Toluidinblau und nachher mit Chromotrop gefärbt wurden. — Auch das panoptische Triazidgemisch nach Pappenheim gibt, auf Alkohol Zelloidinschnitte angewandt, gute Ergebnisse. Mit dieser Färbung erschien das Protoplasma blau und nur der helle Hof, wenn vorhanden, war rot gefärbt.

Sehr merkwürdig war in diesem Falle die große Neigung der Plasmazellen, ins Gewebe einzudringen. Überall waren Plasmazellen auch außerhalb der Lymphräume zu finden.

Von der Ausbreitung der Infiltrate gibt Mikrophotographie Tafel XII, Fig. 2, ein Bild. Der Schnitt stammt ebenfalls aus den Hemisphären des Huhnes. Wenn man die Schnitte durchmustert, findet man nicht selten Ganglienzellen, welche so von Plasmazellen umgeben sind, daß sie bei dem ersten Blick das Bild einer Trabantzellenwucherung vortäuschen. Diese große Diffusion der Plasmazellen bildet eine Verschiedenheit der Infiltrate bei Lyssa und bei der progressiven Paralyse. Durch die neueren Untersuchungen von Mott und Spielmeyer ist bekannt geworden, daß bei der Schlafkrankheit die Infiltrate besonders aus Plasmazellen bestehen. Spielmeyer hebt die Tatsache hervor und stellt sie den Beobachtungen bei der Paralyse entgegen, daß die Plasmazellen bei der Schlafkrankheit reichlich in das Gewebe einzudringen pflegen. In dieser Beziehung werden also hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und Verbreitung die perivaskulären Infiltrate bei Lyssa mit denen bei Schlafkrankheit große Ähnlichkeit aufweisen. Andererseits werden von Spielmeyer noch verschiedene andere klinische und pathologisch anatomische Merkmale erwähnt, welche die Bilder der progressiven Paralyse und der Schlafkrankheit ähnlich gestalten. Unter anderem wäre bei der Schlafkrankheit die Anwesenheit von Stäbchenzellen zu erwähnen. Weiter wurde von Spielmeyer durch die experimentelle Hervorrufung von tabischen Veränderungen (Degeneration der Hinterstränge und der Sehnerven) bei Hunden durch Impfung mit Trypa-

nosomen eine gewisse Übereinstimmung zwischen metasyphilitischen Nervensystemerkrankungen und Trypanosomenveränderungen des Zentralnervensystems nachgewiesen.

Wir werden später auf die tiefen Störungen zu sprechen kommen, welche die nervösen Elemente bei der Lyssa erleiden, sowie auf die progressiven und regressiven Veränderungen der Glia, welche zur Bildung von stäbchenartigen Elementen Anlaß geben. So finden sich neben den erwähnten Gefäßveränderungen noch mancherlei andere Befunde, die zur größeren Ähnlichkeit des Bildes mit dem der oben erwähnten Krankheiten beitragen.

Bei der Lyssa des Kaninchens und des Menschen gelangen die vaskulären Infiltrate keineswegs zu einer solchen Verbreitung und Massenhaftigkeit wie beim Huhn. Hier finden sich in der Medulla oblongata, dem Rückenmark und der Brücke die am stärksten infiltrierten Stellen. Im Großhirn dagegen, wo besonders beim Kaninchen die Veränderungen und die an gewissen Stellen stattfindende Gliawucherung beträchtlich sind, treten die Gefäßveränderungen wenig hervor. An den Spinalganglien, in denen die Infiltrate beim Kaninchen gering sind, haben wir Plasmazellen beobachten können. Merkwürdigerweise war dieses nicht der Fall an den Spinalganglien des Huhnes, die von der Erkrankung sehr wenig oder gar nicht betroffen schienen.

Zuletzt möchten wir noch erwähnen, daß beim Kaninchen, wenn auch vereinzelt, kleine Körnchenzellenherde zu finden sind, welche in unseren Fällen entweder mit der pialen Oberfläche oder mit dem Ventrikelependym in Verbindung zu stehen schienen. Mikrophotographie Tafel XII, Fig. 3, stellt einen solchen Herd dar. Das Präparat, nach Nissl gefärbt, stammt aus der Vierhügelgegend eines Lyssakaninchens. Der Herd liegt nahe der pialen Oberfläche, und die starke Infiltration der Pia ist aus der Photographie leicht ersichtlich.

Andere herdförmige Veränderungen bei Lyssa stellen die Babesschen Knötchen dar. Sie entstehen aber wahrscheinlich durch Wucherung der Gliaelemente und ganz besonders der sogenannten Trabantzellen. Solche Babesschen Knötchen, welche in der Brücke und Oblongata beim Menschen leicht zu finden sind, fehlen dagegen gewöhnlich beim Kaninchen. Das Zustandekommen dieser Veränderungen hat aber wahrscheinlich mit den Gefäßveränderungen nichts zu tun, denn man kann leicht die unveränderten oder leicht infiltrierten Gefäße in nächster Nähe des Herdes beobachten. Die Mikrophotographie

Tafel XII, Fig. 4, eines nach Nissl gefärbten Präparates aus der Brücke eines 26jährigen Menschen zeigt ein solches Knötchen, welches jedoch hier nicht zur größten Ausbildung gekommen ist. Die dickeren Klumpen stellen die Ganglienzellen dar.

Wir kommen jetzt auf die Veränderungen zu sprechen, welche die Ganglienzellen erleiden.

Von den mannigfachen Erkrankungsformen, welche die Ganglienzellen zeigen, haben wir ganz besonders diejenigen Zellstörungen verfolgt, welche mit einer bestimmten und für den Prozeß in gewisser Hinsicht charakteristischen Kernentartung einhergehen. Der Umstand, daß diese Kerndegenerationen sich vorzüglich in jenen Teilen des Nervensystems zeigen, in welchen besonders die Negrischen Körperchen beobachtet werden, verleiht diesem Studium ein besonderes Interesse.

Diese Veränderungen sind bisher nur beim Kaninchen aufgefunden worden, und zwar stets im Ammonshorn und in der Kleinhirnrinde. Im mit Virus fixe infizierten Kaninchen findet man nur selten ausgebildete Negrische Körperchen, diese aber auch an denselben Stellen, an welchen beim Hund und beim Menschen diese vermutlichen Parasiten in reichlichster Menge auftreten. Die gleichen Kernveränderungen finden sich auch vereinzelt in Ganglienzellen anderer Teile des Nervensystems, und selbst regressive Formen der Gliazellen können ähnliche Kerndegeneration aufweisen.

Veränderungen der Ganglienzellenkerne beim Lyssaprozeß sind von mehreren Forschern beschrieben worden; so fand Schaffer (1889) im Rückenmark eine körnige Entartung der Kerne. Die entstandenen Körner waren zum Teil mit Eosin oder Karmin, zum Teil mit Hämatoxylin färbbar. Auch Babes hat Veränderungen der Kerne beschrieben. Golgi fand neben seltenen kariokinetischen Bildern Veränderungen der Ganglienzellenkerne, von welchen er nicht bestimmt zu sagen wagte, ob dieselben als unregelmäßige Mitosen oder als eine besondersartige Veränderung aufzufassen seien.

In der letzten Zeit (1905) wurden von Siciliano bestimmte Veränderungen im Ammonshorn und in der Fascia dentata des lyssakranken Kaninchens beschrieben, welche bei anderen Tieren in anderen Teilen des Zentralnervensystems, besonders auch im Kleinhirn, nicht festzustellen waren. Die Präparate wurden mit Thioninfärbung und mit Biondi-Heidenhainscher Mischung behandelt. Bei

den Thioninpräparaten erschienen die veränderten Kerne in der Form eines großen, stark gefärbten Kornes, welches mitten in einer ungefärbten Vakuole lag. Um die Vakuole waren Andeutungen von Protoplasma sichtbar. Andere Formen, welche der Verfasser mit den erwähnten in Beziehung bringt, bestehen aus geschrumpften Kernen, die mehrere oder viele stark chromatische Granula enthalten. Bei Anwendung des Biondischen Gemisches erschienen die chromatischen Körner tief grün gefärbt, während die bei Thioninfärbung bleiche umgebende Substanz die saueren Farbstoffe des Gemisches band. Siciliano deutete den Vorgang als einen regressiven, ohne weiter in seine Entstehung einzudringen.

Solche Veränderungen sind stets im Ammonshorn unserer lyssainfizierten Kaninchen vorhanden. Sie stellen offenbar nur ein Stadium eines verwickelten Krankheitsvorganges dar, dem sehr verschiedenartig gestaltete Formen zugehören, und der aus einem progressiven und einem regressiven Teile zu bestehen scheint. In anderen Gegenden des Zentralnervensystems (Großhirnrinde, Thalamus) und ganz besonders im Kleinhirn haben wir sehr ähnliche Veränderungen gefunden; aber wie die von Siciliano beschriebenen Formen fanden sich solche Kernveränderungen weder beim Hund noch beim Menschen.

Der Vorgang zeigt an verschiedenartigen Zellen ein etwas abweichendes Gepräge, so daß die Kerndegeneration bei den Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns nicht ganz mit der Reihe der Veränderungen an den Pyramiden des Ammonshorns übereinstimmt, obwohl die Gleichartigkeit des Prozesses nicht wohl bezweifelt werden kann.

Wir wollen unsere Beschreibungen mit diesen Entartungen im Kleinhirn beginnen, und uns dabei auf unsere mit der panoptischen Triazidmischung nach Pappenheim hergestellten Präparate stützen. Dünne Zelloidinschnitte wurden mit der Stammlösung einige Sekunden gefärbt, hierauf rasch abgewaschen, einige Sekunden in essigsaures Wasser gehalten, und dann in 95%igem Alkohol differenziert, bis die Farbe rot wurde. Eine längere Differenzierung entfernt die blaue Farbe und die Schnitte werden dadurch unbrauchbar. Die normalen Kerne zeigen das Kernkörperchen hellblau gefärbt, das Liningerüst wird rot dargestellt und ebenso die Kernmembran. Am Kerngerüste findet man auch andere kleine Chromatinkörner. Als sehr wichtig für die Beurteilung der pathologischen Verhältnisse ist zu bemerken, daß durch diese Färbung der Grund

des Zelleibes einen Mischfarbenton annimmt, auf dem sich die Nisslsche Substanz blau gefärbt abhebt. (Tafel VIII*A*, Fig. 1.)

Die Kernveränderung beginnt damit, daß, während die Membran und das Kernkörperchen noch unverändert erscheinen, das Lining-erüst aufgelöst wird. An Stelle des letzteren findet sich der Kern mit kleinen Körnern gefüllt, welche zum Teil mit dem saueren, zum Teil mit dem basischen Farbstoffe gefärbt sind. (Tafel VIII*A*, Fig. 2.) Später geht die Membran ganz verloren, und das Kernkörperchen löst sich auf, so daß an Stelle des Kernes nur ein rundlicher Haufen basophiler und acidophiler Brocken tritt, welcher infolge der verschiedenartigen Struktur trotz der Auflösung der Kernmembran immer noch eine Abgrenzung von dem Protoplasma der Zelle erkennen läßt. In diesem Stadium der Kernveränderungen kann auch die Nissl-Substanz nicht mehr dargestellt werden. Die ganze Zelle zeigt eine einheitlich rote Farbe, welche mit der nun eintretenden Schrumpfung immer intensiver wird. (Tafel VIII*A*, Fig. 3.) Die Schrumpfung schreitet immer mehr voran, wobei die Zelle der Kugelform zustrebt. Dabei wird die Abgrenzung zwischen Kernbestandteilen und Protoplasma immer undeutlicher, bis die ganze Zelle eine rotgefärbte Kugel geworden ist, in deren Innern basophile Klümpchen eingeschlossen sind. (Tafel VIII*A*, Fig. 4, 5 u. 6.) Die umgebenden und gewucherten Gliazellen passen sich diesen runden Körpern an und behandeln sie als Fremdkörper, indem sie sie umschließen. (Tafel VIII*A*, Fig. 7 u. 8.)

An den Ganglienzellenkernen des Kleinhirns werden solche Formen der Entartung, wie sie Siciliano im Ammonshorn beschrieben hat, und die wir für die Endphasen der Zellentartung jener Gegend halten, vermißt. Wir meinen jene geschrumpften Körner, bei denen das Chromatin zu einem großen Klumpen im Zentrum des Gebildes geworden ist.

Was die Beziehungen der Gliazellen zu den Endprodukten der Kerndegeneration und deren Einschließung betrifft, so geben hierüber die Thionin- und Toluidinblaupräparate manchen Aufschluß, doch vermögen sie für die Erkennung der verschiedenen Formen des Vorganges nicht so gute Dienste zu leisten, wie die Pappenheimsche Mischung.

Dieselbe Mischung haben wir ganz besonders bei den Untersuchungen des Ammonshorns angewandt, doch lassen sich hier auch sehr gute Resultate mit einer Fuchsin-Lichtgrün-Doppelfärbung gewinnen.

Gewisse Formen haben bei Anwendung der Cajalschen Silberreduktionsmethode und Nachtönung mit Platinchlorid die schärfsten Bilder dargeboten. Auch die mit einem rotstichigen Toluidinblau gefärbten Präparate, welche einige Bestandteile der Kerne ausgesprochen metachromatisch färben, haben sich als sehr wertvoll gezeigt.

Die Pyramidenschicht des Ammonshornes ist der hervorragendste Sitz der hier zu besprechenden Kernveränderungen, und nur selten findet man dieselben unter den Körnern der Fascia dentata. Wie bekannt, bildet die Pyramidenschicht beim Kaninchen einen schmalen Streifen, in dem die einzelnen Ganglienzellen sehr nahe beieinander liegen, teils infolge der geringen Ausdehnung des Protoplasmas, teils auch infolge der wenigen Stützsubstanz. Dieser Streifen, welcher aus drei oder vier Reihen von Ganglienzellen besteht, zeigt nach beiden Seiten, nämlich in der Richtung des Subikulums einerseits und der Fascia dentata andererseits, eine große Erweiterung der Zwischenräume zwischen den Ganglienzellen. Im zentralen Teile, wo die Zellen näher beieinander liegen und wo der Streifen sich am meisten dem Seitenventrikel nähert, finden sich die meisten und ausgesprochendsten Kernveränderungen. In der Ausbreitungszone der protoplasmatischen Fortsätze dieser am meisten betroffenen Zellen ist die größte Gliawucherung und die beträchtlichste Ablagerung von fettigen Abbauprodukten bei der Lyssa nachzuweisen.

Die normalen Kerne dieser Zellen zeigen in den Toluidinblaupräparaten eine bläschenförmige Gestalt. Im Innern des Kerns liegt das Kernkörperchen. Obwohl der übrige Inhalt des Kernes körnige, besonders an der Peripherie anhaftende Massen zeigt, sind bei dieser Fixierung und Färbung nur selten Andeutungen eines Liningerüstes zu erkennen. Die Kernkörperchen dagegen zeigen in den guten Präparaten eine deutliche Struktur, welche aus einer zentralen größeren Kugel besteht, an deren Oberfläche zwei oder drei kleinere Schollen anliegen. Die guten Toluidinblaupräparate zeigen diese zwei Bestandteile des Kernkörperchens ausgesprochen metachromatisch gefärbt, indem die innere größere Kugel rötlich-violett und die peripheren Schollen blaugrünlich erscheinen. Diese Metachromasie ist kein zufälliger Befund, sondern erscheint konstant in den meisten Zellen gut gelungener Präparate, so daß eben bei dieser einfachen Methode nach Alkoholfixierung, welche die färberischen Affinitäten des Gewebes am wenigsten beeinträchtigt, die Auffassung Levis über die Zu-

sammensetzung der Kernkörperchen vollständig mit den histologischen Befunden übereinzustimmen scheint. Die Levischen Arbeiten, welche die Struktur des Kernkörperchens behandeln, stützen sich besonders auf Material, welches in Hermannscher Flüssigkeit fixiert und nach Paraffineinbettung mit Biondi-Heidenhainscher Mischung gefärbt worden ist. Auf die Ergebnisse dieser Methode sich stützend behauptet Levi, das Kernkörperchen der Ganglienzellen bei höheren Wirbeltieren bestehe aus zwei morphologisch und färberisch trennbaren Substanzen, von denen die eine im Kernkörperchen zentral gelegene azidophile Eigenschaften zeige, während die andere, welche in Form kleinerer Schollen der Peripherie der ersteren anliegt, das eigentliche Nuklein des Ganglienzellenkernes darstelle. Andere Forscher und besonders Cajal meinten dagegen auf Grund mit einfachen Farben hergestellter Präparate, daß das ganze Kernkörperchen aus dem gesamten Chromatin der Ganglienzelle bestehe, wobei sich jedoch Abweichungen in der Färbbarkeit zeigten, wohl wegen der geringen Teilnahme der Ganglienzellen an den Teilungsvorgängen, wodurch das Nuklein in einen beständigen Ruhezustand versetzt sei. Die Zentralisierung und die Abweichung der Färbbarkeit des Nukleins wurden also auf Rechnung der Inaktivität der Ganglienzellen in bezug auf ihre Vermehrungsfähigkeit gesetzt. Die betreffenden Abweichungen seien auch kein den Ganglienzellenkernen eigentümliches Merkmal, sondern auch Zellen in anderen Körpergeweben, wie z. B. im Stratum Malpighi der Haut zeigten ähnliche Abweichungen vom normalen Verhalten. Auch bei Karzinomen seien diese zentralen Chromatinkörper zu sehen. Inwieweit der Vergleich mit den beiden zuletzt erwähnten Fällen berechtigt ist, bei denen womöglich regressive Prozesse mitspielen dürften, soll hier nicht entschieden werden. Auf jeden Fall verliert die von Levi festgestellte Tatsache, daß im Kernkörperchen zwei strukturell und färberisch verschiedene Substanzen enthalten sind, durch die vorhererwähnten Erwägungen keineswegs an Wert. Allerdings wird dadurch nicht bewiesen, daß die morphologische Differenzierung und Anordnung dieser Substanzen, wie sie Levi beschreibt, einer präexistierenden Struktur des Kernkörperchens entspricht. Die verschiedenartige Darstellung der Kernkörperchen durch verschiedene Methoden spricht einigermaßen gegen diese Annahme.

Schon Simarro beschrieb an Hand einer ursprünglichen Bromsilbermethode für die Fibrillendarstellung, daß die Kernkörper-

chen der Ganglienzellen 5—15 tiefer gefärbte Körnchen zeigten. Dieser Befund wnrde von CAJAL mit seiner verbesserten Silbermethode bestätigt und erweitert, indem er eine größere Anzahl von Körnchen im Kernkörperchen konstatierte. Eigentliche LEVIsche Schollen wurden durch die Silbermethode nicht dargestellt, aber man konnte sogenannte akzessorische Kernkörperchen im Kern differenzieren. Diese letzteren sind nach Färbbarkeit und Größe von den intranukleolaren Körnchen verschieden. Die Silberbilder der Kernkörperchen weichen also von der LEVIschen Darstellung weit ab.

Nun haben wir bei Färbung von Paraffinschnitten aus nach FLEMMING fixiertem und mit Fuchsin-Lichtgrün behandeltem Material in Spinalganglienzellen Kernkörperchen gefunden, welche dieselbe Struktur wie bei Silberbehandlung zeigten. Die Kernkörperchen waren hier rot gefärbt und zeigten viele kleine, gut differenzierte, blaue Körnchen im Innern der roten Masse. In anderen Teilen des Nervensystems dagegen haben wir Kernkörperchen gefunden, welche die typischen LEVIschen Schollen an der Oberfläche trugen oder die aus einem Ring roter und grüner Körner gebildet waren. Aus allen diesen Beobachtungen läßt sich nur folgern, daß durch die verschiedenen Reagenzien das Kernkörperchen als ein nicht gleichartiges, sondern aus verschiedenen Substanzen, die verschiedene färberische Qualitäten haben, zusammengesetztes Gebilde anzusehen ist. Was weiter die morphologische Anordnung dieser Substanzen betrifft, so kann keine Methode als sicher für die Darstellung einer präexistierenden Struktur gelten, und es scheint, daß man von dem Bestreben, alle diese Formen als besondere Gebilde der Kernkörperchen zu betrachten, nicht allzu viel erwarten darf. Vielleicht ist es richtiger, diese verschiedenen Bilder für das Ergebnis der Einwirkung verschiedener Reagenzien bei der Differenzierung zweier chemisch verschiedener Substanzen zu halten. Ob dabei die basophile Substanz in der Tat das Nuklein des Kernes darstellt, ist nicht leicht zu sagen. Es stellt sich als immer sicherer heraus, daß die basophilen Eigenschaften für die Erkennung des Nukleins nicht als genügend angesehen werden können (GURWITSCH).

Tafel VIII *B*, Fig. 1 u. 2, stellt zwei normale Kerne aus der Pyramidenschicht des Ammonshorns dar. Wie man sieht, kann der Kernkörperchenapparat auch doppelt sein. Eine Eigentümlichkeit der beiden durch diese Methode dargestellten Substanzen besteht

darin, daß sie während des Kernentartungsprozesses trotz der vor sich gehenden Veränderungen ihre Selbständigkeit bewahren.

Die leichtesten Veränderungen der Kerne sind dadurch erkennbar, daß beide Bestandteile des Kernkörperchens sich vermehren, unter Bildung mehrerer Körner, die jedoch die spezifische Färbbarkeit beibehalten. Der azidophile Teil scheint eine stärkere Vermehrung zu zeigen, so daß des Öfteren aus rotgefärbten Kügelchen bestehende Ketten gebildet werden, an deren Enden die zwei ursprünglichen blauen Schollen anhaften.

Man findet aber die Kernbestandteile nicht nur als kugelförmige Gebilde, sondern begegnet auch hantelförmigen oder stäbchenförmigen Bildungen. Bei Anwendung der Toluidinmethode sehen wir weitere Formen, die sich durch beträchtliche Schrumpfung und Umbildung der Kernform auszeichnen, wodurch diese schmäler und länger wird. Die roten Körner scheinen bei dieser Methode seltener zu werden, und die blaugefärbte Substanz zeigt sich als größere Klumpen; die Kernmembranfalten werden viel deutlicher und zahlreicher und dringen scheinbar tiefer in den Kern ein, so daß dieser dadurch wie geteilt scheint. In solchen vorgeschrittenen geschrumpften Formen sind die blauen Klumpen viel größer als in den früheren Phasen, dagegen zeigen sich nur selten Klumpen der rotgefärbten Substanz. Tafel VIII *B*, Fig. 3—7, stellen frühere Stadien des Vorganges, Fig. 8—12 dagegen vorgeschrittene dar. Diese letzteren Formen jedoch treten viel deutlicher hervor bei Anwendung des panoptischen Triazidgemisches nach Pappenheim. Auch die Fuchsin-Lichtgrün-, die Fuchsin-Toluidinblau- und die Fuchsin-Methylgrün-Doppelfärbungen geben sehr gute Resultate. Diese Färbungen haben gegenüber der einfachen Toluidinblaubehandlung den Vorzug, daß sie die neben den Kernveränderungen einhergehenden Veränderungen des Protoplasmas gut darstellen.

Schon nach den ersten Veränderungen erscheint bei der Pappenheimschen Färbung der Kerninhalt mit roten und blauen Körnern gefüllt, ähnliche Bilder darbietend, wie die bei den Purkinjeschen Zellen gefundenen. Die azidophile Substanz des Kernes wird im Kernsaft aufgelöst und erfährt wahrscheinlich nebenbei auch Veränderungen in der Zusammensetzung, welche eine tiefere rote Färbung bedingen. Die Kernmembran läßt sich nicht mehr darstellen, der geschrumpfte Kern ist homogen rot gefärbt und zeigt im Innern die verschiedenartig gestalteten Chromatinschollen. Gleichzeitig tritt eine Schrumpfung der ganzen Zelle ein; der apikale Fortsatz wird

körnig und geschlängelt und die Färbbarkeit des Zellenleibes wird derartig verändert, daß er stark mit dem sauren Farbstoff gefärbt erscheint. Eine Grenze zwischen Kern und Protoplasma ist nicht mehr zu sehen. Nur eine Anschwellung des Protoplasmas und die Anwesenheit der basophilen Reste des Kernes zeigen seinen früheren Sitz an. Tafel VIII*A*, Fig. 9—17, stellen neben einer normalen Pyramide die veränderten Kerne und Zellen dar.

In manchen Fällen sind die basophilen Körner rund und dick und liegen vereinzelt im Innern der Zelle, häufiger bleiben mehrere kleine Kügelchen zurück, manchmal auch ist die basophile Substanz staubförmig verteilt. In diesen geschrumpften Zellen findet man nicht selten in der Gegend des Kernes Vakuolen, an deren Oberflächen die basophilen Körper in Form von Ringen, Halbmonden oder Kappen haften. (Fig. 12—15.) Die halbmondförmige Gestalt ist die häufigste.

Bei Anwendung der Silberreduktionsmethode nach CAJAL färben sich die basophilen Einschlüsse tief schwarz, und die Präparate zeigen gewisse Kernbilder mit großer Schärfe.

Tafel XIII, Fig. 5, stammt von einem Präparat aus dem Ammonshorn eines an Lyssa gestorbenen Kaninchens. Nach der gewöhnlichen Reduktion mit Pyrogallussäure sind die Stücke in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Platinchlorid getönt worden. Bei den Zellen, die sehr wenig oder gar nicht verändert sind, zeigt sich der Kerninhalt als eine körnige Substanz, welche an Stelle des Liningerüstes tritt. Außerdem findet man 3—5 schwarze Klumpen, welche wahrscheinlich den Kernkörperchen entsprechen. Die Kernmembran hebt sich deutlich hervor. *A*—*F* stellen solche normale oder wenig veränderte Zellen dar, welche sich auch noch dadurch von den schwerer veränderten Formen unterscheiden, daß sie einen starken, geraden apikalen Fortsatz in das Stratum radiatum entsenden. Einige Neurofibrillen sind in diesen Zellen angedeutet. In derselben Figur findet man bei *G* und *H* zwei Zellen, bei welchen die Größe und Form des Protoplasmas vom normalen nicht abweichen, jedoch die Kernstruktur wesentliche Unterschiede zeigt. Der Grund des Kernes ist hell und durchsichtig und zeigt keine Spur von der körnigen Substanz, welche dem Liningerüst in der normalen oder wenig veränderten Zelle entspricht. Die Kernstruktur hat sich in einen Haufen von kugeligen Körpern verschiedener Größe (2—7 μ) verwandelt. Diese Kugeln erscheinen durch das reduzierte Silber

verschieden stark gefärbt. Bei den kleineren ist die Farbe tiefer oder sogar schwarz, während einige der größeren blaß und von einem schwarzen Ring umgeben erscheinen. Fig. *I—P* zeigen fortgeschrittene Formen der Veränderung: der Zelleib ist stark geschrumpft und der apikale Fortsatz ist krumm und nur auf kurze Strecken sichtbar. Die Kernmembran ist verschwunden und es besteht keine Abgrenzung zwischen Kern und Protoplasma. Es finden sich Vakuolen, an denen tief gefärbte schwarze Körper halbmond- oder ringförmiger Gestalt haften. Es bedarf keiner weiteren Beschreibung dieser Formen, um die Ähnlichkeit mit den in Tafel VIII *A*, 12—15 wiedergegebenen Zellen erkennen zu lassen. Trotz der Schärfe der Bilder vermag die Silbermethode in der Darstellung der vorgeschritteneren Formen nicht mehr als die Pappenheimsche Methode zu leisten; wir haben aber zu unserer Beschreibung die mit der ersteren Methode erzielten Resultate verwandt, weil die wenig veränderten Kernformen, bei denen die Gestalt der Zellen und des Kernes sowie die Kernmembran ungestört erscheinen, besser dargestellt werden.

Diese Kernveränderungen, welche mit geringen Abweichungen voneinander sich besonders im Ammonshorn und im Kleinhirn des Lyssakaninchens finden, sind, wenn auch vereinzelt, auch in der Hirnrinde, seltener noch im Rückenmark, anzutreffen.

Aber nicht nur die Ganglienzellen, sondern auch die gliösen Elemente machen einen regressiven Prozeß durch, welcher teilweise mit dem beschriebenen übereinstimmt. Wenn wir uns später mit den Gliaveränderungen beschäftigen, werden wir auf diese Störungen zurückkommen müssen.

Wenn wir nun versuchen, aus den beschriebenen Einzelheiten einen Überblick über den ganzen Vorgang zu gewinnen und die verschiedenen Stadien desselben festzuhalten, so kann dies kaum ohne eine gewisse Schematisierung geschehen.

Der erste Teil des Prozesses scheint einen progressiven Charakter zu tragen, indem die Bestandteile des Kernkörperchens sich teilen und vermehren unter gleichzeitigem Verschwinden des Liningerüstes bei Bestehenbleiben der Membran und der Form des Kernes sowohl als des Protoplasmas. Beide Bestandteile des Kernkörperchens behalten ihre färberische Elektivität und morphologische Schärfe. Eine chemische Veränderung gibt sich zunächst nur durch eine intensivere Färbbarkeit kund. Dieser Umstand spricht auch gewissermaßen für die Annahme des progressiven Charakters der ersten Phase des Vor-

ganges, insofern als es feststeht, daß das Nuklein physiologische Veränderungen erfährt, welche sich durch mehr oder minder stark hervortretende basophile Eigenschaften zeigen, deren Intensität abhängig ist von dem Stadium des Teilungsprozesses, in welchem sich der Kern jeweils befindet. Während der reproduktiven Tätigkeit färbt sich das Nuklein tiefer als während der vegetativen ruhenden Phase (Wilson). Natürlich kann man aus diesen färberischen Eigenschaften nicht einwandsfrei auf eine wesentliche Ähnlichkeit beider Vorgänge schließen. Morphologisch ist die Frage sehr schwer zu lösen, und wir werden später wieder auf eine ähnliche Schwierigkeit bei der Beurteilung der Natur der Negrischen Körperchen stoßen.

Mit der Auflösung der azidophilen Teile in den veränderten Kernen beginnt aber dann ein Stadium von unzweideutig regressiver Natur. Hier besteht, mit Bezug auf die Färbung der Grundsubstanz des Kernes, ein gewisser Widerspruch zwischen den Ergebnissen der Toluidinblau- und den nach Pappenheimscher Methode hergestellten Präparaten. Mit der Auflösung der azidophilen Teile im Kernsafte gehen wahrscheinlich gewisse Veränderungen der Zusammensetzung einher, welche die ausgesprochene Metachromasie, die diese Substanz bei den guten Toluidinpräparaten der normalen und wenig veränderten Zellen zeigt, aufheben, so daß der Grund des Kernes hell erscheint, wogegen die Pappenheimsche Färbung den Grund stark rot färbt. Mit diesen Veränderungen fällt das Verschwinden der Kernmembran zusammen. Gleichzeitig macht sich eine wesentliche Störung der morphologischen und färberischen Eigenschaften des Zellprotoplasmas bemerkbar.

Ein weiteres Stadium stellen die Formen dar, welche eine vollkommene Homogenisierung zwischen Protoplasma und Kerninhalt zeigen, und die des weiteren durch Schrumpfung der ganzen Zellen und das Auftreten von kleinen Vakuolen mit mehreren Chromatinkörpern charakterisiert sind.

Als Endpunkte des degenerativen Vorganges sind dann solche Formen anzusehen, die aus einer roten Kugel bestehen, in der ein dicker oder mehrere kleine blaugefärbte Klumpen enthalten sind. Wir können diese als Endprodukte betrachten, weil wir gesehen haben, wie sie von den Gliazellen umgeben und eingeschlossen werden; über weitere Veränderungen im Innern der Gliazellen können wir jedoch keine Ausknnft geben.

Diese eigentümliche Art der Kernveränderungen ist von anderen Kernveränderungen, wie sie bei anderen Prozessen und selbst bei Lyssa auftreten, zu trennen. Man findet nämlich bei Lyssa in den Spinalganglien und im Rückenmark eine Vermehrung der Kernkörperchen, Sklerose des Kernes und Seitenstellung desselben, Erscheinungen, welche mit anderen Veränderungen an der Zelle einhergehen. Diese Formen können aber mit der beschriebenen Entartung nicht in Zusammenhang gebracht werden. Die Vermehrung und Auflösung der azidophilen Substanz, das Verschwinden der Membran sowie die nachträgliche tiefgehende Umwandlung des Zellprotoplasmas lassen diesen Vorgang als einen eigenartigen erscheinen, bei dem es sich wohl um primäre Störungen des Kernes handelt, welche erst sekundär die Veränderungen der gesamten Ganglienzellen nach sich ziehen. Warum dieser Vorgang besonders in der Pyramidenschicht des Ammonshorns und ganz speziell im Mittelteil dieser Schicht lokalisiert ist, und warum das Vorkommen dieser Kerndegeneration mit der Verbreitung der Negrischen Körperchen übereinstimmt, läßt sich nicht sagen.

Die beschriebenen Ganglienzellenveränderungen rufen nun ganz besondere Gliaveränderungen hervor, welche natürlich in ihrer Lokalisation von den ersteren abhängig sind.

Die Beziehungen zwischen beiden Arten von Veränderungen sind so enge, daß wir hier im Anschluß an die einen auch gleich die anderen besprechen wollen, um uns dann erst später mit den anderen Erkrankungsformen der Ganglienzellen, besonders soweit sie die Negrischen Körperchen und die Neurofibrillen betreffen, zu beschäftigen. Die Veränderungen der Nisslschen Substanz sind allerdings sehr tiefgehende, doch zeigen sie keine für den Prozeß charakteristischen Eigentümlichkeiten. Dennoch werden wir einige von diesen beschreiben. Endlich werden wir auch über einige Veränderungen berichten, welche die fuchsinophile Granula der Ganglienzellen erfahren.

Auf eine Wucherung der gliösen Elemente bei Lyssa ist besonders von Golgi, Germano und Capobianco hingewiesen worden. Diese Wucherung und auch regressive Veränderungen sind an allen Stellen des veränderten Zentralnervensystems mehr oder weniger zu finden. Wie wir schon gesehen haben, ist auch die Bildung der Babesschen Knötchen wahrscheinlich auf Gliawucherung zurückzuführen. Die van Gehuchtensche Läsion der Spinalganglien kann

nach Meinung Cajals auch so gedeutet werden, daß sie ein Ergebnis der Wucherung der intrakapsulären Elemente darstellt. Wie bekannt, würden diese letzteren Elemente den Trabantzellen des Zentralnervensystems entsprechen (Cajal, Oloriz). An den Stellen jedoch der größten Kern- und Ganglienzellenveränderung gelangen auch die Gliastörungen zur größten Entwicklung. Nicht nur ist die Wucherung im Ammonshorn und Kleinhirn sehr beträchtlich, sondern es treten im ersteren auch besonders ausgebildete und für diese Gegend charakteristische Gliaformen auf, die eine besondere Besprechung erfordern.

Es handelt sich um die Bildung gewisser langgestreckter, stäbchenartiger Zellen, die mit den seit Nissl als „Stäbchenzellen" bekannten Elementen große Ähnlichkeit oder mit gewissen Formen selbst eine vollkommene Übereinstimmung aufweisen. Das Studium der bei Lyssa vorkommenden stäbchenartigen Zellen verdient dadurch besonderes Interesse, daß der Ursprung und die pathologische Bedeutung der Stäbchenzellen, wie sie von Nissl und Alzheimer beschrieben worden sind, noch Gegenstand des Streites ist. Wir werden die Gegend des Ammonshorns als eine für dieses Studium besonders geeignete Struktur kennen lernen.

Zunächst ist es notwendig, auf einige Einzelheiten des anatomischen Baues einzugehen. Das Ammonshorn besteht an der Stelle, wo es an den Seitenventrikel angrenzt, aus folgenden Schichten: 1. Die epitheliale Schicht des Ventrikelependyms, welche direkt in die Masse des Alveus, das eigentliche Mark der Ammonsrinde, übergeht. 2. Das sogenannte Stratum oriens, welches der polymorphen Zellenschicht der gewöhnlichen Rinde entspricht. 3. Die Pyramidenschicht. Wir haben früher gesehen, daß gerade in dieser Schicht die schweren Ganglienzellenerkrankungen sich finden, die wir auf eine primäre Kerndegeneration zurückgeführt haben. Diese Pyramidenzellen entsenden weiter nach der Oberfläche der abnormen Windung hin lange, gerade, starke protoplasmatische Fortsätze, deren Hauptäste besonders im zentralen Teil der Schicht in untereinander streng paralleler Richtung verlaufen. 4. Diese Schicht wird Stratum radiatum genannt. Nach außen grenzt sie an das 5. Stratum lacunosum an. 6. Das Stratum moleculare bildet die letzte Schicht der Ammonsrinde.

Im Stratum radiatum nun findet die stärkste Wucherung statt; hier spielen sich auch die Veränderungen ab, welche zur Bildung der stäbchenartigen Zellen führen.

Die Wucherung der Gliazellen kann als eine Reaktion auf die tiefgehende Erkrankung der Pyramidenzellen angesehen werden. Die eigentliche Schicht der Pyramiden weist eine starke Anhäufung der Nervenelemente auf, so daß nur sehr spärliches Protoplasma um die Kerne zu sehen ist. Dagegen findet eine große Ausbreitung des Protoplasmas in den dicken Fortsätzen des Stratum Radiatum statt. Die lebhafte Gliawucherung, welche hier im Anschluß an die Ganglienzellenwucherungen erfolgt, zeigt sich zunächst in zahlreichen Teilungsvorgängen. Weiter gelangt das Gliaprotoplasma zu einer großen Ausdehnung unter Einschließung basophiler Granula und fettiger Abbauprodukte. Dabei zeigt die Form der Zellen und ihr Verhalten zu den Ganglienzellenfortsätzen sehr charakteristische Merkmale (Tafel VIII *D*, Fig. 1—7).

Mit Ausnahme von kleinen Elementen, welche sternförmige Gestalt aufweisen, sind alle Gliazellen in der Richtung der protoplasmatischen Hauptfortsätze langgestreckt, so daß auch ihre Hauptrichtung untereinander parallel und senkrecht zur Oberfläche der Ammonshornwindung verläuft. So entstehen stäbchenartige Zellen, welche jedoch mit den eigentlichen Stäbchenzellen nicht vollständig übereinstimmen. Es fehlen nämlich unter den gliösen Elementen des Ammonshornes jene nadelförmigen Gebilde, wie sie unter den Stäbchenzellen bei progressiver Paralyse häufig zu finden sind. Dagegen sind die Stäbchenzellen der Paralyse, welche ein reichliches Protoplasma besitzen, gewissen unserer Elemente viel ähnlicher, und in manchen Fällen läßt sich sogar ein Unterschied zwischen beiden Zellarten nicht feststellen (Tafel VIII *D*, Fig. 7). Häufiger jedoch begegnen wir einer größeren Ausdehnung und verwickelteren Anordnung des Protoplasmas. Aus den in der Längsrichtung verlaufenden Ästen entspringen senkrechte Verzweigungen, aus denen häufig wieder im rechten Winkel sekundäre Äste ihren Ursprung nehmen (Tafel VIII *D*, Fig. 1).

Einige Formen zeigen an einem Ende eine kolbige protoplasmatische Anschwellung, wie eine solche in Fig. 4 abgebildet ist. Ebenso zeigt Tafel IX, welche die Fetteinschlüsse der Gliazellen darstellt, in Fig. 15 eine beinahe kugelige Ausbreitung des Protoplasmas eines den Stäbchenzellen sehr ähnlichen Elementes. Andere Zellen sind noch verwickelter in der Form und entfernen sich dadurch weit von den typischen Stäbchenzellen. Besondere Aufmerksamkeit verdienen gewisse nicht allzuseltene Formen, welche aus

der Gegend des Kernes nach der erwähnten Richtung hin nicht nur einen, sondern zwei Fortsätze entsenden. Manchmal entspringen diese beiden Fortsätze spitzwinkelig aus dem Zellkörper wie in Taf. VIII, Fig. 2. Im weiteren Verlaufe jedoch ist die Richtung beider Fortsätze wieder parallel. Es kommt, wenn auch selten, vor, daß solche Gliazellen mehrere zur Richtung der Ganglienzellenfortsätze des Stratum Radiatum parallel laufende Zweige bilden. Fig. 3, Tafel VIII *D* zeigt eine solche Zelle. Ein wurstförmig gebogener Kern entsendet aus beiden Polen nach oben zu je einen Zweig, welche wiederum in der bekannten Richtung zu einander parallel laufen. Aus dem einen dieser Zweige entspringt aber nach kurzem Verlauf ein hammerförmiger Fortsatz, dessen Kopf, um beim Bilde zu bleiben, wiederum parallel zur Richtung der Hauptäste der Zelle liegt. So entsteht eine Zelle mit dreifachen parallel laufenden Verästelungen. Ein solcher hammerförmiger Fortsatz ist in Zelle 16 in Tafel IX abgebildet. Sehr oft zeigt sich in dem Teile des Stratum Radiatum, welcher der Pyramidenschicht am nächsten liegt, die langgestreckte einfache oder doppelte Ausbildung des Protoplasmas nur auf einer Seite des Kernes. In diesen Fällen behält der Kern die runde Gestalt (Tafel IX, Fig. 1 u. 2), wogegen die länglichen Zellen des zentralen Teiles des Stratum Radiatum einen länglichen, manchmal wurstförmigen Kern aufweisen. Bei all den beschriebenen Formen findet man öfters im Kern Teilungsvorgänge mitotischer und amitotischer Natur (Tafel VIII *D*, Fig. 5, 6 u. Tafel IX, Fig. 14). Auch in Mikrophotographie Tafel XIII, Fig. 6 sind bei einer stäbchenartigen Zelle Teilungserscheinungen wahrzunehmen. Das Bild stammt aus dem Ammonshorn eines Lyssakaninchens. Links sieht man die Kerne der Pyramidenschicht, nach rechts zu die protoplasmatische Fortsätze der Pyramiden und die beträchtliche Gliawucherung im Stratum Radiatum (Thioninpräparat).

Die starke Wucherung der Glia im Stratum Radiatum gibt also zur Bildung sehr verschiedenartig gestalteter Elemente Anlaß. Alle diese Gliaformen haben aber gemeinsam, die Neigung zur Ausbildung ihres Protoplasmas in der Richtung der protoplasmatischen Fortsätze der Ganglienzellen. So entstehen Zellformen, welche von den Stäbchenzellen kaum zu unterscheiden sind (Tafel VIII, Fig. 7) und andere, welche durch die doppelte Verästelung gewissermaßen von denselben abweichen. In gewissen Fällen entsenden sie sogar drei parallele Äste. Eine andere Abweichung stellen diejenigen

Formen dar, welche infolge ihrer Nähe zur Pyramidenschicht nur einen Fortsatz aufweisen. Bei diesen letzteren bleibt der Kern rund. Andere endlich zeigen große Anschwellungen an den Enden der stäbchenartigen Fortsätze. Wir halten es für wahrscheinlich, daß alle diese erwähnten Gliaelemente nur Ausdrucksformen desselben Vorganges sind, und zwar der Anpassung der gewucherten Gliazellen an die zerfallenden nervösen Strukturen, d. h. in diesem Falle an die protoplasmatischen Fortsätze der Pyramidenzellen.

Infolge der großen Ähnlichkeit mit den Stäbchenzellen drängt sich die Frage auf, welche Beziehungen zwischen beiden Formen bestehen, und ob die Versuche zur Erklärung der Entstehung der einen Gruppe auch für die andere gelten können. Wir werden später sehen, daß von CERLETTI eine ähnliche Erklärung für die Bildung der Stäbchenzellen gegeben worden ist, wie die, welche wir für die Ammonshorngliazellen bei Lyssa gaben. Bevor wir diese Erklärung zu begründen versuchen, möchten wir erwähnen, daß auch beim normalen Kaninchen, wenn schon selten, in der erwähnten Gegend weit kleinere Gliazellen zu finden sind, die eine längliche Form aufweisen. Ihre Anwesenheit beweist nur, daß auch unter normalen Verhältnissen die Gliaanordnung von der Anordnung der nervösen Elemente beeinflußt wird.

Für die Annahme, daß die erwähnten pathologischen Gliazellen Formen der Anpassung an zerfallende nervöse Strukturen darstellen, spricht außer der allgemeinen Form und der streng parallelen Richtung auch noch der Umstand, daß man nicht selten einen protoplasmatischen Fortsatz einer Pyramide sieht, auf dem ein länglicher Gliakern so sitzt, daß eine Unterscheidung zwischen Gliaprotoplasma und Ganglienzellenprotoplasma infolge der innigen Beziehung beider Elemente nicht möglich ist. Natürlich sind solche Beziehungen nicht häufig festzustellen, besonders infolge des Umstandes, daß die protoplasmatischen Fortsätze der Pyramiden nicht immer genügend gefärbt werden. Wir haben schon gesehen, wie die Färbbarkeit dieser Fortsätze durch pathologische Verhältnisse modifiziert wird. Weiter spricht für unsere Annahme die Tatsache, daß die Form der Gliazellen bei jedem Wechsel der nervösen Struktur infolge des Überganges in eine andere Gewebeschicht in entsprechender Weise sich verändert. Für die genaue Ergründung dieser Verhältnisse bildet die Rinde des Ammonshornes durch die Vereinfachung und strenge Abgrenzung der einzelnen Schichten ein sehr günstiges Objekt.

Die den Stäbchenzellen am ähnlichsten erscheinenden Elemente, welche im mittleren Teile des Stratum Radiatum vorkommen, stehen mit dem enggefügten Zaun der protoplasmatischen Fortsätze der Pyramiden in struktureller Übereinstimmung. Besonders sind hier die Gliazellen zu erwähnen, aus denen zwei oder drei parallel laufende Verästelungen ihren Ursprung nehmen, und die den Eindruck der Anpassung eines und desselben Elementes an verschiedene nebeneinander verlaufende protoplasmatische Fortsätze hervorrufen. Die Gliazellen dagegen, welche sehr nahe der Pyramidenschicht liegen, oder sogar in dieser Schicht ihren Sitz haben, zeigen vielmehr eine birnförmige mehr den Ganglienzellen ähnelnde Gestalt. Die Gliazellen weisen eine plötzliche Umwandlung der Form auf, wenn wir sie im Stratum oriens betrachten. Hier sind sie entsprechend der verschiedenen Gestaltung der nervösen Strukturen im großen ganzen sternförmiger Gestalt. Zum Vergleich der Elemente der verschiedenen Schichten, müssen wir auf Tafel IX, in der die fettenthaltenden Gliazellen des Ammonshornes abgebildet sind, verweisen. Diese fettigen Einschlüsse bilden ebenfalls, wie wir später sehen werden, einen Grund zu unserer Annahme.

Was nun die Frage anbetrifft, in wie weit die beschriebenen zum Teil stäbchenartigen Elemente mit den Stäbchenzellen Nissls verwandt sind, so glauben wir uns auf keine Weise berechtigt, auf Grund der morphologischen Übereinstimmung einzelner Elemente beide Zellenarten als identisch hinzustellen.

Wir halten es aber für möglich, daß unter den Stäbchenzellen Nissls sich Formen finden, die mit den hier beschriebenen Elementen große genetische Ähnlichkeiten aufweisen. Als Nissl zuerst die Stäbchenzellen in der paralytischen Rinde beschrieb, hielt er sie für veränderte Formen der Gliazellen, und erst später wurden sie von Alzheimer und von Nissl selbst als Abkömmlinge der Adventitialzellen der Gefäße betrachtet, und zwar sowohl auf Grund ihres topographischen Verhaltens in der Hirnrinde, welches der Gefäßrichtung entsprach, als besonders auf Grund ihrer Ähnlichkeit mit den Adventitialzellen. Weiterhin betont Alzheimer, daß viele Stäbchenzellen „mit dem einen Ende ihres Protoplasmaleibes der Gefäßadventitia anliegen, während sie mit dem übrigen Teil von den Gefäßen wegstreben".

Cerletti hebt in seiner Arbeit die Beziehungen der Stäbchenzellen zu den Ganglienzellen ausdrücklich hervor. Er bestätigt, daß

sich eine größere Anzahl von Stäbchenzellen in senkrechter Richtung zur Windungsoberfläche vorfinden. Auch gibt er an, daß die betreffenden Zellen besonders in jenen Gehirnen vorkommen, welche tiefe Veränderungen der Ganglienzellen aufweisen, und im besonderen eine Schrumpfung des Protoplasmas mit Umbildung der chromatischen Substanz in grobe Körner zeigen, welche Veränderungen den vorgeschrittenen Formen der chronischen Erkrankung Nissls entsprächen. Viele Stäbchenzellen zeigen nach der Beschreibung Cerlettis einen engen Zusammenhang mit den protoplasmatischen Apikalfortsätzen der Pyramidenzellen. Es sind dieses ähnliche Verhältnisse, wie sie zwischen Trabantzellen und Ganglienzellen bestehen. In vielen Fällen würde es sogar sehr schwierig sein, zu bestimmen, ob das Protoplasma zur Ganglienzelle oder zur Stäbchenzelle gehört. Cerletti konnte diese engen Beziehungen nicht in allen Fällen konstatieren, denn er fand öfters Stäbchenzellen, welche keine Lagebeziehungen zu Ganglienzellen hatten. Er betrachtet aber die Stäbchenzellen als Gliazellen, deren eigentümliche Form er auf mechanische Einwirkungen zurückzuführen versucht. Durch langsam fortschreitende tiefgehende pathologische Prozesse, wie die chronische Erkrankung einen solchen darstellt, schrumpfen die Ganglienzellen. Zwischen Ganglienzellenoberfläche und perizellulärem Gewebe bleibe auf diese Weise ein enger Raum frei, welchen die Gliazellen durch Hypertrophie ihres Leibes ausfüllen. Die Gliazellen, welche an den geschrumpften apikalen Fortsätzen hypertrophieren, würden durch die Enge des Raumes in ihrem Wachstum begrenzt und zu Stäbchenzellen geformt. Man sieht, daß die Deutung Cerlettis von der Entstehung der Stäbchenzellen ein Zurückkommen auf die erste Annahme Nissls von der gliösen Natur der erwähnten Elemente darstellt. Die Verhältnisse, welche Cerletti zwischen Ganglienzellen und Stäbchenzellen nachweist, sprechen allerdings für seine Annahme. Auf jeden Fall ist eine Verallgemeinerung dieser Entstehungstheorie kaum möglich, angesichts der von Alzheimer festgestellten Tatsache des direkten Zusammenhanges der Stäbchenzellen mit den Adventitialzellen der Gefäße. Es ist nicht undenkbar, daß beide Entstehungsarten möglich sind, so daß die Bezeichnung „Stäbchenzellen“ nur ein morphologischer Sammelname für Elemente verschiedener Herkunft wäre. Jedenfalls möchten wir hervorheben, daß bei Lyssa im Ammonshorne stäbchenartige Elemente auftreten, welche offenbar veränderte an die Ganglienzellenfortsätze angepaßte Gliazellen darstellen. Die morpho-

logische Ähnlichkeit mit den Stäbchenzellen, sowie der Umstand, daß für die Entstehung dieser letzten Elemente ein Erklärungsversuch vorliegt, ähnlich demjenigen, den wir auf die Entstehung der Gliaformen des Ammonshornes anwandten, berechtigt zu der Frage, ob zwischen beiden Elementen wesentliche Verwandtschaften bestehen. Wir halten aber in unserem Falle die Anpassung der Gliazellen an die verfallenden nervösen Strukturen für einen aktiven und wahrscheinlich zur Verarbeitung der Abbauprodukte der Ganglienzellen in Beziehungen stehenden Vorgang. Diese Auffassung ist von der Cerlettis, welcher die Stäbchenform der Elemente als eine Folge der Ausfüllung der durch Schrumpfung der Ganglienzellen entstandenen Lücken betrachtet, wesentlich verschieden.

Die Gliazellenwucherung ist in der Kleinhirnrinde den tiefgehenden Störungen der Purkinjeschen Zellen entsprechend sehr beträchtlich. Auch hier findet man die Erscheinung der Anpassung der Trabantzellen an die Ganglienzellen, wie wir sie bei der Besprechung der Einschließung der Endprodukte der Kernentartung erwähnt haben.

Einer Gliawucherung begegnet man in mehr oder minder ausgesprochenem Maße in allen Teilen des Zentralnervensystems, ohne daß sie jedoch charakteristische Merkmale aufwiese. Ein großer Gehalt an basophilen Granula ist in den gewucherten Gliazellen der Brücke bei dem von uns am Menschen beobachteten Falle festzustellen. Von den Anpassungserscheinungen und fettigen Ablagerungen der Trabantzellen in der Hirnrinde wird später die Rede sein.

Die Gliazellen weisen außen den progressiven Veränderungen, die uns bis jetzt beschäftigt haben, auch regressive Störungen auf, die sich durch ein abnormes Verhalten der Kerne besonders kennzeichnen. Mit Hilfe der Pappenheimschen Triacidmischung werden diese am deutlichsten dargestellt. Wir haben schon einmal auf die Ähnlichkeit der Gliakernveränderungen mit der Kernentartung der Ganglienzellen hingewiesen. Die Kerne schrumpfen unter Verlust der Kernmembran, wobei sich der Grund rot färbt. Die auf diese Weise gebildete Kugel enthält mehrere Chromatinkörner verschiedener Größe. In seltenen Fällen enthält sie nur ein einziges großes Chromatinkorn. Solche entartete Kerne sind sehr häufig bei den Trabantzellen zu sehen, und wenn ein solcher Entartungsvorgang an Kernen sich abspielt, welche auf oder in Ganglienzellen liegen, so entstehen aus ihm Gebilde, die von den Negrischen Körpern un-

möglich unterschieden werden können. Wir werden auf diesen Punkt später zurückkommen. Tafel VIII *A*, Fig. 18—23 stellen regressive Veränderungen der Gliazellen und besonders der Trabantzellen dar. Für die Darstellung dieser Bilder regressiver Kerne ist die Pappenheimsche Mischung der Nisslschen Methode weit überlegen. Wir möchten auf Fig. 19 aufmerksam machen, bei welcher der Trabantkern nicht mehr erkennbar ist; an seiner Stelle sind drei blaue und ein roter Brocken zu sehen.

Im Anschluß an die beschriebenen Gliaveränderungen wollen wir uns mit den fettigen Ablagerungen, welche bei Lyssa und ganz besonders in den Gliazellen zu finden sind, beschäftigen. Unsere Untersuchung über diesen Punkt wurde mit der Herxheimerschen Scharlachmethode an Gefrierschnitten ausgeführt. Auf diese Weise haben wir in der Hirnrinde und besonders im Ammonshorn des Kaninchens reichliche Mengen fettiger Substanzen gefunden. Dieser Befund wird noch interessanter durch die gegengesetzlichen Ergebnisse der Osmiumsäureanwendung als Fettreagens. Wir haben bei Anwendung der Flemmingschen Lösung nur sehr spärliche Mengen Fett darstellen können. Auch frühere Untersuchungen von Grigorjew und Iwanow mittels der Marchischen Methode ergaben ebenso negative Resultate. Der Unterschied zwischen den mit beiden Reagenzien erzielten Resultaten ist so auffallend, daß der Gedanke an eine Verschiedenheit der dargestellten Produkte naheliegt. Unsere Beschreibung behandelt also nur die mit der Scharlachmethode gewonnen Resultate.

Die größte Menge fettiger Stoffe findet man im Ammonshorn, und zwar in der Gegend der stärksten Gliawucherung. Auch die Großhirnrinde enthält, wenn auch nicht in so starkem Maße, fettige Abbauprodukte. Dabei ist besonders bemerkenswert, daß sich die fettigen Stoffe fast ausschließlich in Gliazellen und Adventitialzellen eingeschlossen finden. Unter den Gliazellen sind es besonders die Trabantzellen, die das Fett aufspeichern. Dagegen sind die Ganglienzellen unserer Versuchstiere, selbst bei tiefgehenden Störungen, fast frei von Fettkörnchen. Nur sehr selten haben wir in den Pyramidenzellen des Ammonshornes Spuren von fettigen Substanzen nachweisen können. Hier enthalten die stäbchenartigen Elemente die größte Menge Fett. Diese Elemente finden sich, wie wir aus dem Vorhergegangenen wissen, im mittleren Teile des Ammonshornes und können insofern als Trabantzellen betrachtet werden,

als sie Erscheinungen der Anpassung der Gliazellen an die Ganglienzellen darstellen. Die fettigen Stoffe erscheinen in Form größerer Tropfen, welche reihenförmig in der Richtung der Fortsätze angeordnet sind (Tafel IX, Fig. 13—16). In seltenen Fällen sind die Fettkörnchen kleiner (Tafel IX, Fig. 17). Durch die besondere Anordnung der fettigen Körner kann man leicht jene Formen, welche zwei längliche Fortsätze besitzen, erkennen (Tafel IX, Fig. 16).

Wenn wir uns der Pyramidenschicht nähern, erkennen wir auch leicht jene Gliaelemente, die nur nach einer Richtung hin einen Plasmafaden entwickelt haben. Solche Formen treten auch in der eigentlichen Pyramidenschicht auf und sind reichlich mit Fett beladen (Tafel IX, Fig. 2). Sie besitzen einen runden Kern, und manche entsenden in das Stratum Radiatum zwei parallele Reihen von Fettkörnchen (Tafel IX, Fig. 1). Die Fett enthaltenden Zellen befinden sich zuweilen in Teilungsvorgängen. Fig. 14 zeigt eine solche Teilung. Fig. 3 ist ebenfalls eine Gliazelle der Pyramidenschicht, welche in karyokinetischer Teilung begriffen ist. Der Umstand, daß solche fettige Zellen mitotische regelmäßige Teilungen zeigen, dürfte für die Annahme sprechen, daß das Fett nicht infolge einer einfachen regressiven fettigen Entartung des Zellprotoplasmas entstanden ist. Die Zellen des Stratum oriens (Tafel IX, Fig. 4, 5, 6) zeigen eine ihrer runden oder sternförmigen Gestalt entsprechende Anordnung der fettigen Tropfen.

Die Gliatrabantzellen der Hirnrinde verhalten sich, was die fettigen Ablagerungen betrifft, in ganz ähnlicher Weise. Ja nach der Stelle der Ganglienzellen, an welcher die Trabantzellen liegen, ist das Protoplasma dieser letzteren und demgemäß die Anordnung der fettigen Körner verschieden gestaltet. Wenn die Trabantzellen auf dem Ursprung des apikalen Fortsatzes sitzen, so reihen sich die Körner oft in der Form dreier aus der Kerngegend entspringenden Zweige (Fig. 8). Man findet viele verschiedenartige Gestaltungen. Fig. 7—11 stellen einige dieser Formen dar. Die fettigen Körner scheinen überall in Beziehung mit den Gliakernen zu stehen und sich nicht im Innern der Ganglienzellen vorzufinden.

Die Adventitialzellen sowohl der Hirnrinde (Fig. 20) als auch des Ammonshornes (Fig. 18 u. 19) zeigen reiche Ablagerungen fettiger Körnchen, die größte Menge derselben ist aber sicherlich in den Trabantzellen enthalten.

Die mit Scharlachrot gefärbten Stoffe sind nicht die einzigen Abbauprodukte, die sich im Zentralnervensystem der an Lyssa gestorbenen Tiere finden. Im menschlichen, mit Zenkerscher Flüssigkeit fixiertem Material, dessen Paraffinschnitte mit Kupferazetat gebeizt und mit Weigertschem Hämatoxylin gefärbt waren, fanden wir in den Gliazellen des Ammonshornes verschieden gestaltete Körner, die mit dem Hämatoxylin tief blauschwarz gefärbt erschienen. Diese Körner, welche zu dem Gliakern in Beziehung stehen und die nach Alzheimer unter die protagonoiden Substanzen einzuordnen sind, zeigen entweder bohnenförmige, kugelförmige oder ringförmige Gestalt. Zuweilen schließen sich mehrere dieser Körner zu kleinen Ketten zusammen. Die Größe der Körner schwankt von ungefähr 1—4 μ im Durchmesser. Seltener begegnet man größeren Körnern (Tafel IX, Fig. 21).

Aus dem Vorhergesagten ergibt sich die Schlußfolgerung, daß bei Lyssa verschiedene Abbauprodukte und besonders fettige Substanzen in großer Menge auftreten, welche beinahe ausschließlich in den Gliazellen und in den Adventitialzellen der Gefäße eingeschlossen sind. Verschiedene Umstände sprechen aber gegen die Annahme, daß dieses Fett infolge eines einfachen Entartungsprozesses der Gliazellen entsteht, vielmehr dürfte es aus einer Verarbeitung der infolge der Degeneration der Ganglienzellen gebildeten Abbauprodukte hervorgehen. Dafür sprechen zunächst die engen Lagebeziehungen, welche die Trabantzellen zu den entarteten Ganglienzellen, und zwar nicht nur zu dem Zelleibe, sondern auch zu den weitreichenden protoplasmatischen Fortsätzen zeigen, und dann die Tatsache, daß gerade in diesen Trabantzellen die fettigen Produkte in größter Menge und mit der größten Regelmäßigkeit auftreten. Man könnte denken, daß durch die nahe Nachbarschaft zu den Ganglienzellen die Trabantzellen den Stoffwechselprodukten der Entartung der Ganglienzellen besonders ausgesetzt seien, ein Umstand, der die fettige Degeneration der Begleitzellen hervorrufen könnte. Gegen die Annahme der einfachen degenerativen Natur der fettigen Substanzen spricht aber die Abwesenheit regressiver Merkmale in Kern und Protoplasma der Fett enthaltenden Zellen. Sie können sogar mitotische Teilungsvorgänge aufweisen. Viel wahrscheinlicher wird damit die Deutung, daß die Gliazellen eine aktive Rolle spielen und die Abbauprodukte der entarteten Ganglienzellen zu einfacheren Fettkörpern verarbeiten.

Diese Verhältnisse wären im wesentlichen denen ähnlich, welche Alzheimer in der Hirnrinde bei der amaurotischen Idiotie nachgewiesen hat. Auch hier enthalten die Glia- und Adventitialzellen viel Fett. Dagegen sind die stark veränderten Ganglienzellen nur „bestaubt mit feinsten Fettkörnchen", aber mit protagonoiden Körpern reichlich angefüllt. Nun sind die funktionellen Beziehungen der Trabantzellen zu den Ganglienzellen bei pathologischen Prozessen noch zu wenig bekannt, wie dieses aus der Verschiedenheit der herrschenden Meinungen über den Begriff der Neuronophagie hervorgeht, so daß man sich über die Tragweite der Rolle, welche die Glia in solchen Fällen spielt, noch keine bestimmte Vorstellung machen kann.

Immerhin würden wir auf Grund unserer Untersuchungen geneigt sein, der Glia eine größere Rolle bei der Aufnahme von Ganglienzellenprodukten zuzuschreiben, als es Cerletti tut, selbst wenn die Gliazellen die Ganglienzellen nicht „auffressen", wie Marinesco einmal dachte. Dieser Forscher ist später von seiner Meinung abgekommen, und in neuerer Zeit schreibt er nur im Zentralnervensystem den Gitterzellen Nissls phagozytäre Eigenschaften zu. Daß die Gliazellen sich an die entarteten Ganglienzellen anpassen und unter Umständen Teile der letzteren in sich aufnehmen, scheint jedenfalls sicher. Wir erinnern nur an die Aufnahme und Einschließung der Kernentartungsprodukte im Kleinhirn. Bei der Beurteilung der Fettbildung im Innern der Trabantzellen liegen die Sachen insofern anders, als die Art des Vorganges eine direkte Beobachtung der Aufnahme der Ganglienzellenprodukte durch die Gliazellen nicht gestattet. Auf jeden Fall aber sprechen die erwähnten Beobachtungen für eine aktive Beteiligung der Gliazellen an der Bildung dieser Substanzen.

Wie sich aus unseren Untersuchungen ergibt, liegt kein zwingender Beweis dafür vor, daß die Negrischen Körperchen als Parasiten angesehen werden müssen. Die endozellulären Formen der Negrischen Körper werden als die charakteristischen angesehen, und manches spricht dafür, daß sie zum Teil als Umwandlungen von Ganglienzellenbestandteilen, zum Teil auch als Veränderungen der in die Ganglienzellen eingedrungenen Trabantzellen aufzufassen sind.

Von dieser Auffassung ausgehend, erscheint es berechtigt, an dieser Stelle im Anschluß an die Ganglienzellen- und Gliazellenveränderungen von den Negrischen Körpern zu sprechen.

Im Jahre 1903 wurden von Negri im Zentralnervensystem lyssakranker Tiere und besonders in den Zellen des Ammonshornes und des Kleinhirnes Körperchen verschiedenster Größe beschrieben, die sich besonders durch eine acidophile Färbung auszeichneten. Die charakteristischen Körper waren intrazellulär und gelangten im Innern der Ganglienzellen zur größten Ausbildung. An den ganz winzigen, mit den stärksten Systemen eben sichtbaren Gebilden konnte man keine Struktur erkennen, während an den größeren und größten eine komplizierte innere Organisation zu sehen war. Die Körper besaßen, je nach der Größe, eine oder mehrere sogenannte Innenformationen, welche als doppelt konturierte, hellglänzende Gebilde zu erkennen waren. In einigen dieser Innenformationen waren bei Anwendung der damals sehr gebräuchlichen Mannschen Färbung basophile Einschlüsse zu sehen. Diese Entdeckung Negris und das Vorhandensein der Negrischen Körper in den Ganglienzellen der an Lyssa gestorbenen Tiere ist von allen Forschern, die sich mit der Frage beschäftigt haben, in zahlreichen Fällen bestätigt worden. Negri hielt die Körperchen für die Parasiten der Lyssa und erklärte sie, obwohl zunächst mit einigen Vorbehalten, für Protozoen und die verschiedenen Formen für Entwicklungsphasen derselben. Inzwischen sind von vielen Forschern neuere und verfeinerte Methoden zum Studium der Negrischen Körper angewandt worden, was zur Auffindung neuer struktureller Einzelheiten geführt hat.

Nach Meinung des Entdeckers haben die neueren Befunde immer mehr seine frühere Annahme über die parasitäre Natur der Körperchen bestätigt, so daß, was schon von Volpino und Bertarelli versucht worden ist, die letzten Arbeiten Negris sogar den Lebenszyklus des parasitären Protozoen bis zur Phase der Sporenbildung beschreiben. Die Methode, deren sich Negri zuletzt zur Darstellung der Körperchen bediente, besteht in der Verfertigung von Strichpräparaten und Färbung mit der Romanowskischen Methode. Nach Negri soll diese Methode die besten Resultate ergeben, und in der Tat sind die von ihm auf diese Weise hergestellten Mikrophotographien sehr anschaulich.

Schon in der ersten Zeit hat Negri die Körperchen an Zupfpräparaten ohne Färbung nachweisen können, was für die schnelle

Untersuchung wertvoll war, wodurch aber die Kenntnis der Struktur selbst nicht sehr gefördert werden konnte. In der letzten Richtung erwies sich die Eosin-Methylenblau-, die Giemsa- und die Romanowskische Methode von Vorteil. Es liegt auch eine Arbeit von Maresch vor, der die Struktur der Negrischen Körperchen mittelst der Bielschowskischen Silbermethode zu ergründen versuchte. Die letzte Arbeit von Babes behandelt den Gegenstand auf Grund von Untersuchungen mittelst der Cajalschen Silbermethode mit einer Giemsa Nachfärbung. Außerdem hat dieser Forscher auch die Mannsche Methode angewandt.

Wenn wir der Frage der Negrischen Körper nähertreten, so stoßen wir auf zwei Hauptfragen. Die erste besteht in der Entscheidung darüber, ob die betreffenden Körper im Zentralnervensystem aller wutkranken Tiere und nur bei solchen sich vorfinden, was für die diagnostische Verwertbarkeit des Befundes von größter Bedeutung ist. Das zweite Problem betrifft die eigentliche Natur der Körperchen. Seine Lösung konnte bisher nur auf rein morphologischem Wege versucht werden, da die künstliche Züchtung des als Parasiten angenommenen Körperchens sich als unmöglich erwiesen hat.

Die Art unserer Untersuchung erlaubt uns nicht, über den ersten Punkt irgend einen Aufschluß zu gewinnen, denn nur die Beobachtung eines sehr umfangreichen Materials würde dieses ermöglichen. Bei den meisten Forschern aber scheint die Ansicht obzuwalten, daß regelmäßig bei Lyssatieren, die mehr als 15 Tage nach der Infektion gelebt hatten, Negrische Körperchen im Zentralnervensystem zu finden sind, und daß durch den vorzugsweisen Sitz der Körperchen im Ammonshorn die Untersuchung des Ammonshorns auf solche Körperchen die schnellste und sicherste Art der Lyssadiagnose darstelle. Volpino meint, daß bei 98 % der Lyssatiere Negrische Körperchen im Nervensystem aufzufinden seien. Auch die Statistik Abbas und Bormans spricht für die Brauchbarkeit dieses Verfahrens. Nicht alle Forscher jedoch stimmen diesen Angaben zu, und in seiner letzten Arbeit meint Babes, daß die Negrischen Körperchen häufiger fehlen, als Negri und die meisten Forscher voraussetzen. Es liegen auch vereinzelte Angaben über das Vorkommen von den Negrischen Körpern sehr ähnlichen Gebilden bei anderen Erkrankungen vor. So hat Babes bei Arsenikvergiftungen ähnliche Gebilde in den Spinalganglien aufgefunden.

Schiffmann soll bei Hühnerpest ähnliche Formationen beobachtet haben. Man sieht also, daß bei dieser Frage die Meinungen der Forscher noch geteilt sind. Nur eines scheint allgemein anerkannt zu sein: die große Häufigkeit der Körperchen in vielen Fällen bei lyssakranken Tieren, sowie das vorzugsweise Vorkommen bei subdural nach Schädelbohrung infizierten Tieren im Ammonshorn, bei Ischiatikusimpfung in den Spinalganglien.

Was die Natur der Körperchen angeht, so lassen die histologischen Befunde eine doppelte Deutung zu. Die erste Ansicht, daß die Körperchen rein parasitärer Natur seien, gründet sich auf rein morphologische Feststellungen. So meint Ernst, die Struktur der Wutkörperchen genüge zur Feststellung ihrer parasitären Natur. Jedoch spricht sich Negri schon in seiner ersten Arbeit über den Gegenstand dahingehend aus, daß die Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sei, daß regressive Produkte des Protoplasmas sich azidophil zu der Mannschen Mischung verhielten, wodurch sich die Unterscheidung von den echten Wutkörperchen schwierig gestalten würde.

Eine zweite Deutung wäre also die, daß auch die Negrischen Körper Entartungsprodukte des Zellprotoplasmas seien. Eine weitere Deutung, die einen Mittelweg zwischen den schon erwähnten darstellt, gibt Babes in seiner letzten Arbeit, indem er die Negrischen Körper als aus zwei Bestandteilen zusammengesetzt ansieht, und zwar aus den ganz winzigen Parasiten der Lyssa und aus einer Kapsel, die durch eine Reaktion des Protoplasmas der Nervenzellen zur Isolierung derselben gebildet wird. „Das Wesen des geschilderten Prozesses“, sagt Babes, „ist also wohl das Eindringen eines reizenden Elementes in die Zelle, welches zu einer hyalinen metachromatischen Entartung, zu einer Art Koagulationsnekrose des Protoplasmas führt, wobei aber die Zelle selbst ihre Lebensfähigkeit bewahrt und sich durch die Einkapselung und die Sequestration desselben vor dem schädlichen Eindringling schützt.“ Zur weiteren Begründung seiner Auffassung, daß die Negrischen Körper nicht die eigentlichen Lyssaerreger sind, führt Babes folgende Gründe an: Erstens die Größe dieser Körper, die man nicht für die Krankheitserreger halten kann, wenn man bedenkt, daß durch Berkefeld-Filter filtriertes Virus immer noch virulent bleibt. Dieser Einwand würde nicht stichhaltig sein gegenüber der Meinung Negris, daß der Parasit zu den Protozoen gehört, dessen Sporen außerordentlich klein und filtrierbar

sein könnten. Das Wutvirus passiert andererseits die gewöhnlichen Chamberland-Kerzen nicht, so daß Babes zu dem Schluß gelangt, die Größe des vermuteten Parasiten müsse nicht viel geringer als 0,1 μ sein, da er sich dem Filter gegenüber so verhalte, wie die kleinsten sichtbaren Bazillen. Auch der Umstand, daß die Negrischen Körper sich vorzugsweise in Gegenden, wie Ammonshorn und Kleinhirn ausbilden und verbreiten, wo der Prozeß nicht so tiefgreifend ist, als in der Oblongata und Brücke, in welch letzteren Gegenden die Negrischen Körper nur selten vorgefunden werden, soll, nach Babes, gegen die Annahme sprechen, daß die Negrischen Körper die eigentlichen Wuterreger sind. An den am meisten betroffenen Stellen des Zentralnervensystems findet man aber, bei Anwendung der Silbermethode Cajals und der Giemsa-Färbung, gewisse Pünktchen, die öfters von einer Vakuole umgeben sind und deren Größe mit der auf Grund der Filtrierversuche vermuteten übereinstimmt.

Die Annahme von Babes, daß diese Pünktchen die Lyssaerreger darstellen, muß aber mit großer Vorsicht aufgenommen werden, wegen der Häufigkeit, mit der ähnliche Pünktchen auch in den Ganglienzellen nicht Lyssakranker bei Anwendung der Silberreduktionsmethode erscheinen. Es kann sich hier nicht nur um einfache Silberniederschläge, sondern auch um Darstellungen feiner Zellgranula oder Abbaukörnchen handeln.

Wir haben die Negrischen Körper beim Hund im Ammonshorn untersucht, und wir haben sie auch bei einem menschlichen Falle im Kleinhirn und im Ammonshorn gefunden; auch konnten wir sie hier, wenn auch in geringerer Menge, in der Hirnrinde nachweisen. Bei den Kaninchen, die mit Virus fixe geimpft waren, kamen echte Negrische Körper nur sehr selten vor. Dagegen fanden wir beim Kaninchen im Ammonshorn, in der Brücke und besonders in den Spinalganglienzellen häufig verschieden gestaltete Bildungen, die sich azidophil verhielten, die aber nicht ohne weiteres als Negrische Körperchen betrachtet werden konnten, und zwar wegen ihrer unregelmäßigen Gestalt und wegen ihres Mangels an basophilen Einschlüssen.

In Tafel XIII, Fig. 7 sind vier Zellen aus den Spinalganglien des Wutkaninchens dargestellt. Die Präparate sind in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert, in Paraffin geschnitten, mit gesättigtem S-Fuchsin warm behandelt und darauf mit Lichtgrün nachgefärbt worden. Die Nisslsche Substanz erscheint grünlich, die Kernkörperchen rot und

die Zelleinschlüsse ebenfalls rot gefärbt. Außerdem sind feine rote Pünktchen im Zellprotoplasma zu sehen, die wir als Zellgranula betrachten. Bei *x* sieht man ein großes Gebilde, ungefähr von der Größe des Kernes, welches neben dem letzteren im Protoplasma liegt und eine verwickelte netzartige Struktur aufweist. Es handelt sich hier um eine Entartungsbildung im Innern des Protoplasmas, die vielleicht aus der Degeneration eines zweiten Zellkernes entstanden ist. In anderen Zellen sind andere Bildungen zu finden, die ungefähr die Größe und das Aussehen von Kernkörperchen haben. Sehr oft erscheinen sie als einfache runde Kugeln mit ganz homogenem tiefgefärbten Inhalt, in anderen Fällen zeigen sie wie die Nukleolen eine oder mehrere hellglänzende Vakuolen. Bei *3* sind einige solche Bildungen in der Nähe des Kernes zu sehen. Bei *4*, welche Figur eine stark veränderte Zelle darstellt, findet man drei solche Körper in dem durch die erhaltene Nisslsche Substanz gebildeten peripheren Kranz (bei *x*). Es ist dieses die übliche Art des Vorkommens dieser Körper. Der Umstand, daß bei Lyssa die Kernkörperchen stark vermehrt erscheinen (*2*) und ihre große Ähnlichkeit mit den beschriebenen protoplasmatischen Bildungen führt von selbst zu der Frage, ob eine Verwandtschaft zwischen beiden besteht. Wie wir hier schon erwähnt haben, und wie aus der vorhergehenden Darstellung der Entartung der Kernkörperchen hervorgeht, weisen die Ganglienzellenkernkörperchen bei Lyssa beträchtliche Störungen auf, und zwar meistens in Form einer Vermehrung. Auch unter anderen pathologischen Verhältnissen zeigen die Kernkörperchen Abweichungen vom normalen Verhalten. So beobachtete Marinesco Teilung und Vermehrung derselben bei Strychnin- und Morphinvergiftungen bei neugeborenen Tieren. Auch Lugaro wies auf eine beträchtliche Hypertrophie des Kernkörperchens der Spinalganglienzellen nach Durchschneidung des entsprechenden Nerven hin.

Andere größere knollenartige Bildungen, wie sie Tafel XIII, Fig. 7, *3* bei *y* dargestellt, zeigen eine unregelmäßige Form und verschwommene Struktur. In Fig. 7 bei *n* findet sich dazu noch eine Bildung, die man an ihrer Struktur ohne weiteres als Negrischen Körper erkennt. Sie zeigt nämlich eine glänzende größere Innenformation und mehrere um die letztere kranzartig angeordnete kleinere Bildungen.

Wenn wir jetzt zu der Besprechung der eigentlichen Negrischen Körper übergehen, müssen wir einige Einzelheiten über die Verteilung derselben vorausschicken.

Die Anwendung der Cajalschen Methode, verbunden mit Fuchsinnachfärbung bewirkt, außer der Darstellung der Negrischen Körper, ein vollständigeres Hervortreten der protoplasmatischen Ausläufer der Ganglienzellen, so daß die Beziehungen zwischen Negrischen Körpern und Ganglienzellenprotoplasma selbst in großer Entfernung von dem Kerne noch wahrzunehmen sind. Diese Beziehungen lassen sich besonders schön an den Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns verfolgen. Nicht nur findet man Negrische Körper in dem Zelleibe und in den großen Verästelungen, sondern auch in den feineren der Kleinhirnoberfläche nahen Verzweigungen, so daß man den Eindruck gewinnt, daß die Zahl der Negrischen Körper, welche einer einzigen Purkinjeschen Zelle angehören, größer sein muß, als für gewöhnlich angenommen wird.

Die meisten und größten Formen sind in dem Zelleibe eingeschlossen. In Tafel XIII, Fig. 8, *2* ist eine Purkinjesche Zelle abgebildet, die acht solcher Körper, darunter einige sehr große, enthielt. In den breiten Ursprüngen der Fortsätze sitzen die Negrischen Körper regellos an irgend einem Punkte des Verlaufes, doch scheinen sie vorzugsweise eine periphere Stellung zur Achse des Fortsatzes anzunehmen (Tafel XIII, Fig. 7, *1* und *3*). In den entfernteren Fortsätzen, die nur spärliches Protoplasma aufweisen, sitzen die Körper stets an den Verzweigungsstellen, an welchen sich eine Verbreiterung des Protoplasmas findet (Tafel XIII, Fig. 8, *3*).

Wenn auch für das Studium der Verteilung der Negrischen Körper diese Methode gute Resultate ergibt, so genügen ihre Ergebnisse doch nicht für eine Feststellung der Struktur. Bessere Resultate für diesen Zweck sind mit der Mannschen Methode und ganz besonders mit Giemsa-Färbung und bei Anwendung der Alzheimerschen Methode der Granulafärbungen zu erzielen.

Die mit Hilfe dieser Methoden erhobenen Befunde zeigen jedenfalls, daß kein zwingender Beweis für die Annahme der parasitären Natur der Körperchen vorliegt, einfach aus dem Grunde, weil aus Gliazellenkernen im Innern der Ganglienzellen Gebilde entstehen können, welche keinen Unterschied von den typischen Negrischen Körpern aufweisen.

Tafel VIII *C* stellt die Negrischen Körper in den Ganglienzellen des Ammonshornes eines Hundes bei Giemsa-Färbung dar. Tafel XIV, Fig. 9 zeigt die Negrischen Körper im Ammonshorn des an Lyssa verstorbenen Menschen nach Hämatoxylinfärbung.

In fast allen Fällen sieht man in den Negrischen Körpern basophile Einschlüsse; die Form und Anordnung derselben ist aber sehr verschieden. Wenn wir von sehr typischen Formen ausgehen, wie die Tafel XIV, Fig. 9, *8* eine solche zeigt, so sehen wir die basophilen Einschlüsse in runder Form, und zwar im Innern von Vakuolen, die ihrerseits im Innern des Körperchens symmetrisch angeordnet erscheinen. Auch Tafel VIII *C*, Fig. 4 stellt ein solches typisches Körperchen dar. Andere größere Formen (Tafel VIII *C*, Fig. 1) zeigen eine homogene periphere rotgefärbte Schicht, welche nach dem Mittelpunkte des Gebildes zu an eine ebenso gefärbte Masse von mehr körniger Struktur, in der sich feine basophile Körner befinden, angrenzt. Schon bei diesen Formen ist eine große Ähnlichkeit mit gewissen Phasen der Ganglienzellen- und Gliakernentartung, wie wir sie beschrieben haben, auffallend. In anderen Fällen zeigen die Negrischen Körper zentrale Vakuolen, an denen ring- oder halbmondförmige basophile Körperchen haften, wie dieses bei der Kernentartung gezeigt worden ist (Tafel VIII *C*, Fig. 2, 3).

Die gesamte basophile Substanz bildet in anderen Fällen eine dicke Kapsel, welche um eine zentrale hellerscheinende Vakuole liegt (Tafel XIV, Fig. 9, *6* u. *9*). Noch größere Ähnlichkeiten mit leicht veränderten Gliakernen zeigen jene Formen, bei denen die chromatische Substanz brockenartig angeordnet ist. Bei Tafel XIV, Fig. 9, *3*, *4* u. *7* findet man kleinere Formen der Körperchen, unter denen von den Gliakernen schwer unterscheidbare Gebilde sich befinden. Tafel VIII *C*, Fig. 5 zeigt ein endozelluläres Körperchen, welches im Zentrum die chromatische Substanz in Form eines richtigen Zellkernes aufweist. Endlich liegt bei Tafel VIII *C*, Fig. 6 eine veränderte Trabantzelle, die große Ähnlichkeit mit einigen der beschriebenen Formen aufweist, in einer Einbuchtung der Ganglienzelle. Wir möchten noch gewisse wurstförmige, zu den Negrischen Körperchen zu rechnende Gebilde erwähnen, welche an den protoplasmatischen Fortsätzen der Ganglienzellen haften. Sie erinnern in gewisser Beziehung an die stäbchenartigen Kerne des Stratum radiatum beim Kaninchen und stellen vielleicht degenerierte Formen solcher Kerne dar.

Es ist hervorzuheben, daß die Nisslsche Substanz sich stets in einer bestimmten Weise um die Negrischen Körper angeordnet findet. Gewöhnlich zeigt sie sich in Form zweier, an zwei gegenüberliegenden Punkten der Oberfläche des Körperchens anliegenden

kegelförmigen Bildungen, welche sehr an die Kernkappen erinnern (Tafel VIII *C*, Fig. 3 u. 4). Diese Struktur wird am besten mit der GIEMSA-Färbung dargestellt, die metachromatische Reaktion des umgebenden Ganglienzellenprotoplasmas, wie sie BABES beschreibt, hat nicht konstatiert werden können.

Wir haben aus dieser Darstellung gesehen, daß die als NEGRI-sche Körperchen bekannten endozellulären Gebilde mannigfaltige Formen aufweisen, von denen viele mit entarteten Gliakernen große Ähnlichkeit und sogar in manchen Fällen eine vollständige Übereinstimmung zeigen. Andererseits wissen wir bereits, daß die Trabantzellen sich bei Lyssa an die Ganglienzellen anpassen und sogar in dieselben eindringen. Der Gedanke konnte also naheliegen, daß von den NEGRIschen Körperchen viele als eingedrungene und entartete Gliazellen aufzufassen sind. Ob alle azidophilen Ganglienzelleneinschlüsse, welche eine komplizierte Organisation mit basophilen Körnern besitzen, denselben Ursprung haben, läßt sich nicht entscheiden. Gewisse Bedenken gegen diese Annahme ruft das Auftreten von ganz großen und ganz kleinen Bildungen hervor. Vielleicht sind die NEGRIschen Körperchen Gebilde verschiedenen Ursprunges. Wir möchten uns deswegen, was diese Frage angeht, nur mit größter Vorsicht äußern. Nur eines wäre zu betonen, nämlich, daß die Mannigfaltigkeit der inneren Bildungen der NEGRIschen Körperchen nicht in genügender Weise das Vorhandensein des Lebenszyklus eines Protozoen beweist, da degenerative Kernveränderungen jedenfalls sehr ähnliche Bilder darbieten können.

Für die Untersuchung der Neurofibrillen haben wir ganz besonders die CAJALsche Silberreduktionsmethode angewandt. Zum Vergleiche sind auch, wenn schon nur in vereinzelten Fällen, andere Methoden (BETHE, DONNAGIO, BIELSCHOWSKY, JORIS, LUGARO) zu Hilfe genommen worden.

Wir haben stets die Fixierung in leicht ammoniakalischem 96%igem Alkohol, Imprägnation in 2—3%iger Silbernitratlösung, Reduktion mit Pyrogallol und Parraffineinbettung gebraucht. Bei den ganz gut gelungenen Präparaten hat sich eine Nachvergoldung als unnötig erwiesen. Selbst die Bilder, welche durch ihre Schärfe für die Mikrophotographie gut geeignet waren, stammten aus unvergoldeten Präparaten. Bei mangelhaften Präparaten kann jedoch die Vergoldung durch Hervorbringung eines ausgesprocheneren Kontrastes als gute Hilfsmethode gelten. In Fällen, bei denen es sich darum handelte, den Grund der Zellen stark zu entfärben, um die Silbermethode mit

anderen zu kombinieren, hat sich ein Nachtönen mit Platinchlorid als vorteilhaft erwiesen. Wir haben bei der Besprechung der Negrischen Körper auf diese Weise hergestellte Präparate beschrieben. Die komplizierte Silbervorbehandlung beeinträchtigt die elektive Färbbarkeit der Kernbestandteile und der Negrischen Körper nur sehr wenig. Schon Simarro hat bei der Beschreibung der ersten Silberreduktionsmethode den Umstand hervorgehoben, daß die durch die Methode dargestellten Strukturen, wie z. B. die Nisslschen Schollen, sehr wenig beeinflußt wurden, wie an nachgefärbten Präparaten leicht zu ersehen war.

In den letzten Jahren ist eine reiche Literatur über die pathologischen Veränderungen der Neurofibrillen entstanden, die sich besonders auf die Anwendung der Methoden Cajals, Bielschowskys und Donnagios stützt. Doch ist allen Neurofibrillenmethoden noch immer eine gewisse Launenhaftigkeit eigen, so daß viele als pathologisch geschilderte Veränderungen der Neurofibrillen nur mit Vorbehalt als solche angenommen werden können. Die erwähnte Unsicherheit der Methoden gestattet nicht, negative Resultate als Äquivalentbilder zu betrachten, so daß Erscheinungen wie Körnelungen der Neurofibrillen, Abnahme der Intensität der Färbung, Darstellung der peripheren Fibrillen bei gleichzeitiger Nichtfärbung der innern Fibrillen für die Beurteilung pathologischer Zustände nur von recht geringem Werte sind, weil eben solche Abweichungen von dem typischen Neurofibrillenbilde auch bei unvollkommenen, normalen Präparaten vorkommen. Nur positive, scharfe Bilder, die deutliche Abweichungen von dem normalen Verhalten zeigen, können als pathologisch angesehen werden. Die Bilder der von Cajal bei Lyssa entdeckten Fibrillenhypertrophie erfüllen diese Bedingungen. Die Neurofibrillen zeigen schon zur Zeit der ersten Krankheitserscheinungen stellenweise Verdickungen, welche mit dem Fortschreiten der Krankheit immer allgemeiner und ausgesprochener auftreten, so daß die gesamte argentophile Substanz unter beträchtlicher Vereinfachung der netzartigen Anordnung in eine Anzahl dicker, die ganze Zelle durchziehende Stränge verwandelt wird. Diese Hypertrophie der Neurofibrillen wurde von Marinesco bestätigt, welcher Forscher außerdem eine Anzahl von Neurofibrillenveränderungen bei anderen pathologischen Störungen beschrieb. Die von Cajal sowie von Tello beschriebenen physiologischen Abweichungen des neurofibrillären Apparates zeigten gewisse Ähnlichkeiten mit dieser Hypertrophie. Auch Donnagio wies eine Verdickung der Neurofibrillen beim Kaninchen nach, wenn diese den

Einflüssen von Hunger und Kälte ausgesetzt wurden. Schaffer hat offenbare Veränderungen der Fibrillen bei der amaurotischen Idiotie der Säuglinge beschrieben, Spielmeyer bei der der späteren Jahre. Sehr beträchtliche als pathologisch anzusehende Fibrillenveränderungen sind in letzter Zeit von Alzheimer bei gewissen tiefgehenden Geistesstörungen beschrieben worden. Die Neurofibrillen wurden auch hier dicker und vereinfacht und bildeten endlich lange Züge, die im Zellenleibe in mehrfacher Windung spiralartig verliefen. Diese merkwürdige morphologische Veränderung des neurofibrillären Apparates ging mit einen tiefgehenden chemischen Umwandlung einher, infolge welcher die Neurofibrillen sehr widerstandsfähig wurden, so daß sie selbst nach dem Untergange der Zelle an deren Stelle liegen blieben. Sie färbten sich auch mit Farbstoffen, welche die normalen Fibrillen nicht annehmen.

Die „Hypertrophie“ der Fibrillen, welche den Kernpunkt der von Cajal geschilderten Veränderungen darstellt, ist leicht nachzuweisen; unsere Befunde beim Kaninchen stimmen vollkommen mit der Beschreibueg Cajals überein. Den höchsten Grad der Fibrillenverdickung haben wir bei einem Falle in den Spinalganglienzellen gefunden, bei dem eine längere Lebensdauer zu konstatieren gewesen war, als dieses für gewöhnlich bei mit Virus fixe infizierten Kaninchen der Fall ist. Das betreffende Tier starb am 12 Tage nach der Impfung. Die Mikrophotographie Tafel XIV, Fig. 10, welche eine solche Ganglienzelle darstellt, kann von der Dicke der Fibrillen eine Vorstellung geben. Der Grund der Zelle erscheint ganz farblos und die dicken Neurofibrillen sind nicht als einfache Stränge zu sehen, sondern weisen Verzweigungen und Andeutungen einer netzartigen Struktur auf. Auch die auf Tafel X, Fig. 1 dargestellten Zellen stammen aus einem Spinalganglion desselben Falles. Die immer noch deutliche Hypertrophie der Neurofibrillen erreicht aber nicht den Grad der in der Mikrophotographie Tafel XIV, Fig. 10 dargestellten. Eine Beziehung zwischen den hypertrophischen Veränderungen der Neurofibrillen und der von van Gehuchten als für den Lyssaprozeß charakteristisch angesehenen Wucherung der Kapselelemente konnten wir nirgends konstatieren. Überhaupt ist die van Gehuchtensche Störung in den Spinalganglien unserer Kaninchen ein viel zu seltener Befund, als daß man erwarten könne, die erwähnten Beziehungen vorzufinden.

Die fibrillären Veränderungen der Ganglienzellen sind so mannigfach, daß fast jedes neue Bild eine neue Art derselben darstellt. Cajal hat von einem dichten Netz, einem lockeren, einem faserigen, einem bandförmigen und sogar von einem krausen Netz gesprochen. Gewöhnlich zeigt sich die Verdickung früher und stärker am peripheren Teile der Zelle, doch findet man, wenn auch selten, Fälle, die gerade das entgegengesetzte Bild zeigen. Die Tafel X, Fig. 2 zeigt eine Ganglienzelle aus dem Ganglion Gasseri des an Lyssa verstorbenen Menschen. Man sieht hier einige ganz große Neurofibrillenbündel im zentralen Teil, die einen freien Raum abschließen. Die peripheren Neurofibrillen zeigen eine viel geringere Hypertrophie. Auch die in Tafel X, Fig. 3 dargestellte Zelle, die ebenfalls aus dem Ganglion Gasseri des Menschen stammt, zeigt starke Neurofibrillenhypertrophie, welche jedoch hier am ausgesprochendsten an der Peripherie ist.

Die gefensterten Zellen sind beim Kaninchen nicht sehr häufig, dagegen haben wir sie nicht selten in dem Ganglion Gasseri des Menschen gefunden. Diese Ganglienzellenformen, die sich dadurch kennzeichnen, daß sie an der Stelle des Ursprunges des Achsenzylinders durchlöchert erscheinen, wobei sich in diesen Löchern gewucherte Kapselzellen finden, wurden von Cajal und Garcia in ihrer ausführlichen Arbeit über Lyssaveränderungen beschrieben und damals als für die Lyssa charakteristisch angesehen. Später hat Cajal selbst die Zellen in normalen Tieren gefunden und eine genaue Beschreibung derselben sowie vieler anderer Eigentümlichkeiten der Spinalganglien gegeben. Die Fensterung der Spinalganglienzellen wird also jetzt von Cajal als eine normale Bildung angesehen, obwohl er der Ansicht ist, daß sie infolge pathologischer Prozesse stärker hervortreten kann. Da in den Spinalganglienzellen sich bei Lyssa gar nicht selten eingedrungene Gliazellen vorfinden und die eingedrungenen Elemente häufig in einer Vakuole des Protoplasmas liegen, erscheinen die Ganglienzellen gefenstert und bekommen dadurch große Ähnlichkeit mit den auf andere Weise entstandenen Fensterbildungen der normalen Ganglienzellen. Tafel X, Fig. 6 zeigt eine solche Fensterung bei Lyssa. In dieser Abbildung sind außerdem die verwickelten Verzweigungen des Achsenzylinders zu sehen. Die kleinen dornartigen Fortsätze, welche in verschiedenen Teilen des Achsenzylinders zu sehen sind, sind wahrscheinlich Teile der ursprünglichen normalen Verästelung, welche durch die Wucherung

der Kapselelemente gestört worden sind. Außer den gefensterten findet man auch im menschlichen Ganglion Gasseri solche Zellen, wie sie Cajal in den Spinalganglien bei Senilen beschrieben hat, und die er zerrissene Zellen nannte. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß ihre Umrisse wie zerfetzt aussehen durch Einbuchtungen und Fortsätze, welche den stark gewucherten endokapsulären Elementen angepaßt sind. Solche Zellen sind nicht nur im Senium zu finden, vielmehr hat sie Rossi auch bei anderen pathologischen Prozessen beschrieben, und wir finden sie hier wieder bei der Lyssa.

Wie gesagt, zeigen nicht alle Zellen die hypertrophischen Veränderungen der Neurofibrillen; es finden sich viele, an denen die Fibrillen nicht mehr nachgewiesen werden können, wie bei den in Tafel X, Fig. 4 und 5 dargestellten Zellen.

Diese Zellen zeichnen sich dadurch aus, daß sie eine reichliche Ablagerung einer Substanz aufweisen, welche sich in Form kleiner Körner niederschlägt und eine starke Färbbarkeit bei der Silberbehandlung aufweist. Die schwarzgefärbte Ansammlung hat dieselbe Stellung im Zelleibe, welche gewöhnlich das helle Pigment einzunehmen pflegt, so daß wir sie für eine ungewöhnliche Färbung des pathologisch vermehrten Pigmentes halten. Sehr oft findet man zwei Anhäufungen an zwei sich gegenüberliegenden Stellen innerhalb der Ganglienzelle. Auch die Fälle sind nicht selten, bei denen die Anhäufung besonders um den Kern herum gelagert ist. Nur selten findet man das Pigment am Ursprung des Achsenzylinders, und zwar in ringförmiger Anordnung.

Für die Beurteilung dieser Befunde ist wichtig, daß der Patient erst 26 Jahre alt war, also noch keine senile Fettentartung der Zellen erwarten ließ.

In der erwähnten Arbeit Cajals über die Spinalganglienzellen ist zum ersten Male auf gewisse Fortsätze der Zellen hingewiesen worden, die in geringerer oder größerer Entfernung von der Zelle durch eine kolbige Anschwellung endeten.

Die Endkolben blieben manchmal unter der Zellenkapsel, aber oft erstreckten sie sich weit von der ursprünglichen Zelle weg, wobei der Kolben nicht frei im Gewebe lag, sondern von einer Art Zellenkapsel umgeben wurde, so daß Cajal eine Ähnlichkeit zwischen diesen Apparaten und den von Krause in der Bindehaut beschriebenen Endorganen finden wollte. Da er sie in normalen Tieren fand, erklärte er diese Befunde für normale Bildungen. Andere

starke Anschwellungen, welche mit den beschriebenen große Ähnlichkeit zeigten, wurden von CAJAL in der Kleinhirnrinde gefunden. Sie lagen am Ende eines fadenförmigen Fortsatzes, welcher in Beziehungen zu den PURKINJEschen Zellen zu stehen schien. Bei unserem menschlichen Lyssafall fanden sich im Ganglion Gasseri viele Zellen, welche die CAJALschen Kolben zeigten. Manchmal jedoch waren sie von einer sehr ungewöhnlichen Größe, beinahe so groß wie Ganglienzellen. Diese übermäßige Ausdehnung scheint pathologisch.

Daß unter pathologischen Umständen, wie sie die Nervendurchtrennung bietet, solche Kolben am Ende der regenerierten Fasern vorkommen können, haben CAJAL, LUGARO, PERRONCITO und MARINESCO gezeigt. Auch die Auffindung solcher Anschwellungen der kollateralen Verzweigungen der hinteren Wurzeln bei Tabes durch NAGEOTTE, und die neulich von CAJAL bei der traumatischen Entartung der Achsenzylinder der PURKINJEschen Zellen aufgefundenen Kolben zeigen, daß unter abnormen Verhältnissen die Achsenzylinder leicht zur Bildung solcher Anschwellungen Anlaß geben können. Ich habe auch in Gemeinschaft mit Dr. CATOLA große runde Anschwellungen der Achsenzylinder beschrieben, welche sowohl mit der CAJALschen Methode als auch mit der von STRÖBE, sowie der von KAPLAN darstellbar sind, die den oben beschriebenen Kolben CAJALS sehr ähnlich sahen, und aus denen wir die im zentralen Nervensystem häufig vorkommenden Amyloidkörperchen ableiteten. Es ist immer schwierig, auf Grund der Achsenzylinderbilder pathologische Befunde von einfachen Artefakten zu unterscheiden, wie es besonders von PERUSINI in letzter Zeit auf Grund zahlreicher Versuche betont worden ist. Diese Achsenzylinderanschwellungen aber, welche zu einer Reaktion der umgebenden Glia- oder Kapselzellen Anlaß geben, sind einwandfrei als pathologisch zu betrachten. Wenn auch vereinzelt, konnten wir im Ganglion Gasseri Amyloidkörperchen finden, wobei sich die Frage aufwerfen läßt, ob auch hier Beziehungen zwischen diesen Körpern und den erwähnten Endkolben bestehen.

Es wäre vielleicht hier angebracht, gewisse Veränderungen zu erwähnen, welche durch andere Methoden an den Spinalganglienzellen nachgewiesen werden können, und die zusammen mit den erwähnten Fibrillenveränderungen auftreten.

Der Veränderungen der NISSLschen Substanz sind für Lyssa nicht spezifisch, aber doch so tiefgehend, daß wir sie, wenn auch

nur flüchtig, erwähnen möchten. Die Zellen, welche in der Tafel XIV, Fig. 11 abgebildet sind, zeigen die Randstellung des Kernes und Auflösung der chromatischen Substanz unter Bildung von kleinen Pünktchen. Bei der kleineren Zelle hat sich die übrig gebliebene Chromatinsubstanz um den Kern herum netzartig darstellen lassen.

Auf Anregung Dr. Alzheimers haben wir untersucht, ob die fuchsinophilen Granula bei Lyssa pathologische Veränderungen aufweisen. Von Held und Levi sind diese Strukturen in den Ganglienzellen dargestellt worden und haben besonders die Untersuchungen dieses letzteren Forschers diesem Studium ein spezielles Interesse verliehen. Levi hat nämlich nach elektrischer Reizung des Ischiatikus Veränderungen der fuchsinophilen Granula in den betreffenden Ganglienzellen beschrieben.

Für unsere Untersuchungen haben wir das Material in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert. Die Färbung erfolgte durch ein ungefähr 15 Minuten langes Erwärmen der Paraffinschnitte in gesättigter S.-Fuchsinlösung, und durch Nachbehandlung mit einer gesättigten Lichtgrün- oder Methylgrün-Lösung. Auf diese Weise haben wir das Verhalten der fuchsinophilen Granula in den normalen und kranken Spinalganglien des Kaninchens vergleichen können.

Unter pathologischen Verhältnissen zeigt die fuchsinophile Substanz eine starke Vermehrung. Außerdem gibt die Methode noch eine gute Darstellung der Nisslschen Substanz, so daß die Verhältnisse zwischen beiden Zellbestandteilen sehr klar zu erkennen sind. Unter normalen Umständen sind die Körner zwischen den Nisslschen Schollen angeordnet, manchmal in kettenförmigen Reihen. Durch die starke Veränderung der Nisslschen Substanz, welche häufig durch eine beträchtliche zentrale Chromatolyse gekennzeichnet ist, werden die fuchsinophilen Körnchen im Zentrum angehäuft. Außerdem scheinen sie vermehrt, und man findet auch dicke Körnchen manchmal bis zur Größe eines Kernkörperchens. Ob diese größeren Körperchen mit den fuchsinophilen Granula verwandt sind, können wir nicht entscheiden. Ein Umstand spricht gegen diese Annahme, nämlich, daß sich in nach Zenker fixierten Präparaten die größeren Körperchen darstellen lassen, während die fuchsinophilen Granula nicht auftreten. An einer Stelle dieser Arbeit haben wir auf die Schwierigkeiten aufmerksam gemacht, welchen die Unterscheidung zwischen Negrischen Körpern und den verschiedenen fuchsinophilen Bildungen begegnet. Auf jeden Fall ist eine Zu-

nahme der Größe und Zahl der eigentlichen fuchsinophilen Granula des lyssakranken Kaninchens zu konstatieren und außerdem noch eine Veränderung in der Anordnung der Körner im Protoplasma, welche durch die tiefe Störung der Nisslschen Substanz hervorgerufen wird.

Aus allen unsern Fibrillenpräparaten und auch aus denjenigen, welche die Nisslsche Substanz und die Granula darstellen, läßt sich die Tatsache erkennen, daß bei Lyssa die Ganglienzellen in den Spinalganglien tief gestört werden können, ohne daß die Kapselelemente eine entsprechende Wucherung zeigen.

Die Zellen des Rückenmarkes, der Oblongata und der Brücke zeigen die Cajalschen Veränderungen der Neurofibrillen in sehr ausgesprochenem Maße. Die Vereinfachung und Verdickung der fibrillären Substanz erreicht an der in Tafel XI, Fig. 4 dargestellten Zelle einen hohen Grad. Trotz guter Imprägnation sind hier in der Zelle nur wenige Fasern zu sehen. Der Kern ist stark an die Peripherie gedrängt. Die Zelle stammt aus dem Rückenmark eines Kaninchens, welches nach der Impfung 12 Tage am Leben geblieben ist. Auch die Fig. 7 auf Tafel X zeigt eine Rückenmarkszelle von demselben Falle, welche sich durch die fortgeschrittenere Veränderung der Neurofibrillen kennzeichnet. Hier ist besonders die Quellung der Zelle und die beträchtliche Schlängelung, welche die Neurofibrillen in ihrem Verlaufe annehmen, bemerkenswert. Die Quellung der Zellenfortsätze bewirkt ein gewisses Auseinandergehen der Fibrillen. Die Schlängelung ist nicht so ausgesprochen wie in der in Tafel XI, Fig. 3 dargestellten Zelle, von der die Mikrophotographie Tafel XIV, Fig. 12 ein weiteres Bild gibt. Die Zelle stammt aus der Brücke eines lyssakranken Kaninchens, welches bis zum elften Tage nach der Impfung gelebt hat. Das Protoplasma zeigt hier nicht die vorher erwähnte Quellung, aber die Neurofibrillen sind sehr verdickt und teilweise geschlängelt. Sie verlaufen vereinzelt, und keine Andeutung netzartiger Struktur ist wahrzunehmen.

Wie bekannt, werden die Endfüßchen oder Endknöpfe, welche die Endigung perizellulärer Achsenzylinder darstellen sollen, durch die Silbermethoden, und zwar besonders durch die Cajalsche sehr gut dargestellt. An dieser Bildung sind von Cajal und Garcia pathologische Veränderungen bei Lyssa nachgewiesen worden. Wie Cajal schon früher angegeben hat, sind die Endknöpfchen sehr leicht ver-

änderliche Strukturen, so daß Abweichungen von dem typischen Bilde nur unter Vorbehalt als pathologisch angesehen werden können.

Bei Lyssa bestanden diese Veränderungen in beträchtlichen Vergrößerungen, zu denen noch Abweichungen in der Form und Struktur hinzutraten. Die normalen Endknöpfchen werden von Cajal als kleine runde oder birnförmige Anschwellungen am Ende der perizellulären Fäden beschrieben. Bei denselben zeigt sich keine Struktur, sondern sie erscheinen homogen gefärbt. Es ist nicht selten zu beobachten, daß die Knöpfe nur in ihrem peripheren Teil gefärbt erscheinen, so daß sie ringförmig aussehen, welche Formen von Cajal auf unvollkommene Imprägnation zurückgeführt werden. In den durch pathologische Einflüsse veränderten Endfüßchen sind dagegen Zeichen einer Struktur wahrzunehmen, welche öfters einen unbestimmten netzartigen Charakter aufweist, dabei ist die Form der Bildungen nicht mehr rund, sondern eckig. Die Fig. 1 u. 2 der Tafel XI stellen zwei Ganglienzellen aus dem Rückenmark eines Lyssakaninchens dar. Obwohl die braungefärbten Fibrillen keine Veränderungen aufweisen, sind die tiefschwarz gefärbten Endknöpfchen vergrößert. Ihr Inneres weist Zeichen einer Struktur auf, und ist besonders der Verlauf der Fäden, bevor sie an die Zelle gelangen, unregelmäßig und gewunden. Hier sehen wir also Veränderungen der Endknöpfe auch bei normalem Verhalten der neurofibrillären Struktur der Zelle auftreten. Auch das Gegenteil, nämlich tiefgehende Veränderungen der Zelle bei vollständig normaler Beschaffenheit der Endknöpfe, haben wir bei dem menschlichen Lyssafall konstatieren können. Wie wir später sehen werden, zeigen viele Ganglienzellen in diesem Falle eine starke fettige Entartung. Eine Verdickung der Neurofibrillen ist jedoch nur in den Ganglien von Gasser beobachtet worden. Unter den Zellen der unteren Olive waren sehr viele von der fettigen Entartung so stark befallen, daß nur ein peripherer Saum von Fibrillen bestehen geblieben war. Bei diesen Zellen erschienen jedoch die Endknöpfchen vollkommen normal.

Wir haben auch bei Zellen des Rückenmarkes sowie der Oblongata und der Brücke die Methoden für die Darstellung der Zellengranula angewandt und möchten einige Resultate erwähnen. An Tafel XV, welche einen Oberflächenschnitt durch eine große Zelle der Brücke darstellt, kann man verschiedene Strukturen voneinander unterscheiden. Im Innern der Zelle ist eine äußerst feine netzartige fibrilläre Struktur sichtbar. Die einzelnen Maschen des

Netzes sind teilweise mit großer Deutlichkeit zu sehen und ebenso gewisse kleine Pünktchen, die an den Knotenpunkten des Netzes auftreten. Die einzelnen Fädchen sind nur auf kurze Strecken sichtbar, und nur in den Fortsätzen kann man sie auf größere Strecken verfolgen, wobei ihr Verlauf jedoch durch kleine körnchenförmige Anschwellungen unterbrochen wird. An der Oberfläche der Zelle, welche nur zum Teil an den Rändern und Fortsätzen sichtbar ist, sind die von HELD beschriebenen Haufen von Neurosomen wahrzunehmen. Sie bestehen aus zwei bis fünf kleinen Körnern, und an den Stellen, an denen man sie in größerer Anzahl wahrnehmen kann, findet man sie voneinander durch gleiche Abstände getrennt. Man findet, wenn auch nur vereinzelt, an der Peripherie der Zelle gewisse Bildungen, welche ohne weiteres als Endknöpfchen anerkannt werden müssen, da sie im Zusammenhange mit perizellulären Fasern stehen und dicht an die Zelle gelagert sind. Sie sind rund und zeigen keinerlei Struktur, sondern sind ganz homogen gefärbt. Aus einigen solchen Endknöpfchen kann man kleine Fädchen entspringen sehen, welche in die Zelle hineinwachsen. Durch diese Methode und in diesem pathologischen Falle konnte man also in den größeren Zellen der Brücke dreierlei Strukturen zum Vorschein bringen, nämlich große perizelluläre Bildungen, welche in Verbindung mit perizellulären Fasern stehen (bei *a*), und die ohne weiteres als Endknöpfchen angesehen werden können, ferner die Neurosomenhaufen, welche in unserm Falle von den vorher beschriebenen Strukturen unterschieden werden müssen (*b*), und schließlich eine netzartige Bildung im Innern der Zelle, an deren Knotenpunkten kleine fuchsinophile Körnchen anhaften und die wahrscheinlich mit den durch die Silbermethode dargestellten Fibrillen nichts gemeinsam hat, sondern die man vielleicht als pathologische Veränderungen der fuchsinophilen Substanz ansehen kann (*c*).

Die Neurofibrillen der Großhirnpyramiden zeigten bei unseren Lyssakaninchen die bekannte Hypertrophie und Vereinfachung. In einigen Fällen sieht man außerdem eine ausgeprägte Quellung des apikalen Fortsatzes, durch welche die einzelnen Neurofibrillen voneinander getrennt werden, wie an Tafel XI, Fig. 5 ersichtlich ist.

In der menschlichen Hirnrinde waren die Neurofibrillen nicht pathologisch verdickt, im Innern der Ganglienzellen fanden sich aber große Pigmentanhäufungen, die besonders im Verlauf des apikalen Fortsatzes auftreten, wodurch sie eine Anschwellung des letzteren

hervorrufen. Die Zelle, welche in Tafel XI, Fig. 6, dargestellt ist, gehört zu den großen Betzschen Zellen. An dem Ursprung des Achsenzylinders und ebenso seitlich am Stammfortsatze findet man fettige Ablagerungen. Wie gesagt, sind dabei die Fibrillen nicht hypertrophiert. Nur an der Stelle der Fettansammlung zeigen sie geringe Abweichungen von dem normalen Verhalten.

Die großen Anhäufungen fettiger Substanzen, welche in den Ganglienzellen unseres menschlichen Falles vorkommen, stehen in Widerspruch zu unsern Befunden beim Kaninchen. Dort waren die Ganglienzellen frei von Fett, während die Glia- und Adventitialzellen mit fettigen Stoffen reichlich beladen erschienen. Wir halten es trotz dieser Verschiedenheit für sehr wahrscheinlich, daß die fettigen Ablagerungen im menschlichen Falle eine Folge des Lyssavorganges darstellen, und zwar deswegen, weil der von uns untersuchte Fall einen bis dahin gesunden 26jährigen Menschen betraf. Aus den perivaskulären Infiltraten an der Brücke und Oblongata, aus dem Vorhandensein von Babesschen Knötchen in der Brücke und von zahlreichen Negrichen Körpern im Ammonshorn und im Kleinhirn, sowie aus der Verdickung der Neurofibrillen im Ganglium Gasseri konnte man die Diagnose Lyssa mit Sicherheit folgern.

Schlußfolgerungen:

1. Der beträchtliche Anteil, den der Gefäßapparat an dem Lyssavorgang nimmt, hat von jeher zu der Auffassung Verlassung gegeben, daß es sich bei diesem pathologischen Prozeß um eine diffuse Entzündung des Zentralnervensystems handelt. Je länger die Dauer der Krankheit, um so stärker treten die Gefäßinfiltrate auf, wie sich dieses sehr deutlich beim Huhn zeigt. Die Infiltrate bestehen hier zum großen Teile aus Plasmazellen und aus Lymphozyten. Dieser Umstand, sowie das starke Auftreten der Infiltrate läßt auf eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Gefäßveränderungen bei Lyssa und denen bei Paralyse und Schlafkrankheit schließen. Die Ähnlichkeit mit der letzteren Krankheit tritt noch stärker hervor angesichts der großen Neigung der Plasmazellen, ins Gewebe einzudringen. Außer den diffusen Infiltraten findet man vereinzelte Herde von Körnchenzellen, welche bei den von uns untersuchten Eällen in der Gegend der

Hirnventrikel sowie auch in Verbindung mit der Pia konstatiert worden sind.

2. Die Ganglienzellen erfahren bei der Lyssa beträchtliche Veränderungen. Eine besondere Erkrankungsform findet man beim Kaninchen, wenn auch nicht ausschließlich in den Pyramydenzellen des Ammonshornes und in den PURKINJEschen Zellen des Kleinhirnes, welche wahrscheinlich auf eine primäre Kernentartung zurückzuführen ist. Die Kernveränderungen zeichnen sich dadurch aus, daß unter Verschwinden des Liningerüstes eine Vermehrung der basophilen und der azidophilen Substanz der Kernkörperchen stattfindet. Vorgeschrittenere Formen der Kernentartung zeigen Anhäufungen von basophilen und azidophilen Kugeln im Kerne, wobei die Kernmembran sowie die färberischen Eigenschaften der Zelle erhalten bleiben. Mit der Auflösung der azidophilen Teile des Kernes und mit der Schrumpfung und dem Verlust der Membran gehen Veränderungen im Zellkörper einher, welche sich durch Schrumpfung und starke azidophile Färbbarkeit kundgeben, so daß die Abgrenzung zwischen Kerninhalt und Protoplasma nicht mehr möglich ist. Die Endformen des Entartungsvorganges stellen runde azidophile Kugeln dar, welche mehrere Nukleinkörner verschiedener Gestaltung enthalten. Solche Endformen können von Gliazellen umgeben und aufgenommen werden.
3. Den Ganglienzellenveränderungen entsprechen lebhafte reaktive Umwandlungen der gliösen Elemente. Die Intensität der Ganglienzellenveränderungen im Ammonshorne des Kaninchens und die besondere Struktur dieses Rindenteiles verursachen die Entstehung gewisser Gliaformen, welche wir als stäbchenartige Elemente beschrieben haben und die durch Anpassung der Gliazellen an die apikalen Fortsätze der Pyramiden im Stratum Radiatum zustande kommen.
4. Durch die Lyssa werden im Hirne des Kaninchens in beträchtlichen Mengen fettige Substanzen gebildet, welche sich nur sehr selten und spärlich im Ganglienzellenprotoplasma finden, dagegen aber in großer Menge in den Gliazellen und den Adventitialzellen angehäuft sind. Die größte Fettmenge findet sich in den Trabantzellen der Hirnrinde und besonders in den stäbchenartigen Zellen des Ammonshornes.

Im Ammonshorne des Menschen haben wir außer Fett protagonoide Substanzen in den Gliazellen nachweisen können.

5. Die Gliazellen erfahren auch regressive Veränderungen, welche mit Bildung azidophiler Klumpen mit einem oder mehreren basophilen Einschlüssen enden.

Wenn Trabantzellen ins Innere der Ganglienzellen gelangen und dort regressive Veränderungen erleiden, kommt es zur Bildung von endozellulären Gebilden, welche von typischen Negrischen Körpern nicht unterschieden werden können. Möglicherweise entstehen viele Negrische Körper auf diese Weise. Jedenfalls beweist diese Beobachtung, daß die bisherige Kenntnis der Morphologie der Negrischen Körper nicht hinreicht, um die parasitäre Natur derselben als sicher gelten zu lassen.

6. Was die Neurofibrillen anbetrifft, so erfahren diese im Lyssaprozeß beträchtliche Veränderungen. Die von Cajal aufgefundene Verdickung ist beim Kaninchen in den Spinalganglien, im Rückenmark, Oblongata, Brücke und Großhirn zu finden. Bei unseren Fällen hat sich die größte Hypertrophie an den Spinalganglienzellen gezeigt. In vorgeschritteneren Stadien finden sich die Fibrillen stark geschlängelt und durch Quellung und Zerstörung des Protoplasmas auseinandergehalten. Diese Lockerung des Zusammenhanges ist besonders an den apikalen Fortsätzen der Hirnpyramiden beim Kaninchen zu bemerken. Im menschlichen Falle zeigte sich Fibrillenverdickung im Ganglion Gasseri, wo außerdem gefensterte und zerrissene Zellen gefunden wurden. Einige keulenartige Endigungen der Fortsätze der Ganglienzellen waren in so starkem Maße gequollen, daß wir sie als pathologisch betrachten müssen. Beim Menschen waren die Neurofibrillen in der Brücke und in der Hirnrinde nicht verdickt, jedoch zeigte ihre Anordnung infolge großer Pigmentablagerungen ein abnormes Verhalten.

Die perizellulären Endfüßchen sind nicht im Verhältnis zu den Zellenstörungen verändert. Um die menschlichen Olivenzellen, die von einer starken Verfettung befallen sind, finden sich unveränderte Endknöpfchen gelagert, dagegen finden sich im Rückenmark des Kaninchens pathologische

Endfüßchen um Ganglienzellen gruppiert, deren Fibrillenapparat ein normales Verhalten aufweist.

7. Auch die fuchsinophilen Zellengranula werden durch den Prozeß verändert. In den Spinalganglienzellen bilden sie große Anhäufungen um den Kern. Auch nimmt die Größe der einzelnen Granula zu. Bei der Anwendung der Granulamethode in der Brücke des Lyssakaninchens fand sich in den großen Zellen eine netzige Struktur, an deren Knotenpunkten kleine fuchsinophile Körnchen auftraten. Diese Struktur scheint nicht dem mit der Silberreduktionsmethode dargestellten Fibrillenapparat zu entsprechen, sondern muß wohl als eine pathologische Umgestaltung der Granulasubstanz betrachtet werden.

Außerdem finden sich an der Oberfläche der Zelle Neurosomenhaufen und Endfüßchen, welche in diesem pathologischen Präparate als zwei verschiedene Strukturen auftreten.

Literatur.

Abba et Bormans, Sur le diagnostique histologique de la rage. Ann. de l'Institut Pasteur 1905.

Alzheimer, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. 1904.

Ders., Über den Abbau des Nervengewebes. Zeitschr. f. Psychiatrie 1906, Bd. LXIII.

Babes, Ann. de l'Institut Pasteur 1892.

Ders., Les nodules rabiques et le diagnostique rapide de la rage. Presse med. 1900.

Ders., Untersuchung über die Negrischen Körper und ihre Beziehung zu dem Virus der Wutkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. 1907.

Balzer, Lésions cérébrales et bulbaires dans la rage. Soc. Anatom. 1874.

Benedikt, Wiener med. Presse 1875.

Cajal, Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Madrid 1899.

Ders., Coloracion selectiva del reticulo protoplasmático. Trab. del lab. de inv. biol. 1903, Fasc. II.

Ders., Variaciones normales y patológicas del reticulo protoplasmático. Trab. del lab. de inv. biol. 1904, Fasc. III.

Ders., Mecanismo de la regeneracion de los nervios. Trab. del lab. de invest. biol. 1905, Fasc. IV.

Ders., Note sur la dégénérescence traumatique des fibres nerveuses du cervelet et du cerveau. Trav. du lab. de rech. biol. 1907, Tome V.

Cajal y Garcia, Las lesions del reticulo de las células nerviosas en la rabia. Trab. del lab. de inv. biol. 1904, Fasc. III.

Cajal y Oloriz, Los ganglios sensitivos craneales de los mamiferos. Rev. Trim. micrográfica 1897, Fasc. II.

Catola u. Achúcarro, Über die Entstehung der Amyloidkörperchen im Zentralnervensystem. Virchows Archiv 1906, Bd. CLXXXIV.

Cerletti, La Neuronofagia. Riv. sperimentale di freniatria 1907.

Ders., Sopra alcuni rapporti tra le „cellule a bastoncello" (Stäbchenzellen) etc. Riv. sperimentale di freniatria 1905.

Donnaggio, Effeti dell' azione combinata del digiuno e del freddo nei centri nervosi di mammiferi adulti. Riv. sperimentale di freniatria 1906.

Ernst, Demonstration der Negrischen Wutparasiten aus dem Zentralnervensystem des Hundes. Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie München 1906.

Germano et Capobianco, Contribution à l'histologie de la rage. Ann. de l'Institut Pasteur 1895.

Golgi, Archives italiennes de biologie 1887.

Grigorjew u. Iwanow, Pathologisch-anatomische Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem bei experimenteller Lyssa. Zentralbl. f. allg. Path. 1898.

Kraus u. Clairmont, Über experimentelle Lyssa bei Vögeln. Zeitschrift f. Hyg. 1900.

Levi, Su alcune particolaritá di struttura del nucleo dell cellule nervose. Riv. di pat. nerv. e ment. 1896.

Ders., Ricerche citologiche comparate sulla cellula nervosa dei vertebrati. Riv. di pat. nerv. e ment. 1897.

Ders., Contributo alla fisiologia della cellula nervosa. Riv. di pat. nerv. e ment. 1896.

Maresch, Über die feinere Struktur der Negrischen Körper. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

Marinesco, Recherches sur le noyau et le nucléole. Journ. f. Psychologie u. Neurologie 1905, Bd. V.

Ders., Nouvelles recherches sur les neurofibrilles. Revue neurol. 1904.

Ders., Quelques recherches sur la morphologie normale et pathologique des cellules des ganglions spinaux et sympathiques. Le Nevraxe 1906, Vol. VIII.

Meynert, Klinik der Nervenkrankheiten 1875.

Mott, Histological observations on the changes in the nervous system in trypanosome infections, especially sleeping-sickness. Arch. de Neurology 1907, Vol. III.

Negri, Zur Ätiologie der Tollwut. Zeitschr. f. Hyg. 1903.

Ders., Sulla morfologia e sul ciclo evolutivo del parasita della rabbia. Rendiconti della R. accademia dei Lineei 1907.

Nissl, Über einige Beziehungen zwischen Nervenzellenerkrankungen und gliösen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. Archiv f. Psychiatrie 1899, Bd. XXXIII.

Ders., Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. Histol. u. histopathol. Arbeiten 1904, Bd. I.

Rossi, Intorno ad alcune particolaritá morfologiche delle cellule dei gangli spinali dei mammiferi. Pavia 1906.

Simarro, Nuevo método histológico de impregnacion por las sales fotográficas de plata. Revista Ibero-Americana de Ciencias Médicas 1900.

Schiffmann, Zur Kenntnis der Negrischen Körperchen bei der Wut krankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

Ders., Wiener klin. Wochenschr. 1906.

Siciliano, Una speciale alterazione nucleare nella rabbia. Riv. di pat. nerv. e ment. 1905.
Schafeer, Ann. de l'Institut Pasteur 1889.
Spielmeyer, Experimentelle Tabes bei Hunden (Trypanosomentabes). Münch. med. Wochenschr. 1906.
Ders., Schlafkrankheit und progressive Paralyse. Münch. med. Wochenschr. 1907.
Tello, Las neurofibrillas en los vertebrados inferiores. Trab. del lab. de inv. biol. 1904, Fasc. III.
Van Gehuchten et Nélis, Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique 1900.

Tafelerklärung.

Tafel VIII.

A. Darstellung der regressiven Veränderungen der Ganglienzellen und Gliakerne bei an Lyssa gestorbenen Kaninchen. Panoptisches Triazidgemisch nach PAPPENHEIM. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1 Normale PURKINJEsche Zelle. Das Kernkörperchen ist hellblau gefärbt; das Liningerüst und die Kernmembran sind rot. Der Zelleib zeigt die NISSLsche Substanz blau gefärbt. *2* Veränderte Zelle. Die Kernmembran ist nur teilweise zu sehen. Das Kernkörperchen ist unverändert. Das Liningerüst ist nicht mehr deutlich; es ist durch rot gefärbte Brocken, die den Kern ausfüllen, ersetzt. Außerdem enthält der Kern eine große Anzahl basisch gefärbter Körner. Das Protoplasma zeigt die NISSLschen Schollen nicht. Es ist mit den saueren Farben des Gemisches stark gefärbt. Links oben zwei Trabantkerne. *3* Stark geschrumpfte PURKINJEsche Zelle. Keine Spur von Kernmembran. Kernkörperchen nicht mehr zu sehen. Reichliche Chromatinkörner auf rot gefärbtem, brockenartigem Grund in der Gegend des Kernes. Trotzdem, daß die Kernmembran fehlt, ist die Abgrenzung zwischen Kern und Protoplasma eine scharfe. Der Zelleib ist rot gefärbt. Links ein Trabantkern. *4*, *5* u. *6* stellen vorgeschrittene Formen der Zellendegeneration dar. Von den PURKINJEschen Zellen sind nur rot gefärbte Kugeln übrig, die eine Anzahl Chromatinkörner verschiedener Form enthalten. Diese liegen im Zentrum des Gebildes, die Abgrenzung mit der peripherischen Zone ist sehr unregelmäßig. *7* u. *8* kleinere Kugeln mit Chromatinkörnern, die aus PURKINJEschen Zellen stammen und von Gliabegleitzellen umgeben und aufgenommen werden. *9*—*16* stellen Ganglienzellen aus der Pyramidenschicht des Ammonshorns dar. *9* Normale Zelle. Das Protoplasma ist bläulich gefärbt, die Kernmembran rot, das Kernkörperchen erscheint hellblau. An dem Kernkörperchen haften zwei tiefblau gefärbte Chromatinschollen. *10* Die Kernmembran ist zu sehen.

13*

Der Grund des Kernes ist unregelmäßig mit den saueren Farben gefärbt. In der Mitte des Kernes befindet sich ein dickes Chromatinkorn. *11*, *12*, *13*, *14*, *15* Sklerotische Zellen. Eine Trennung zwischen Kernbestandteilen und Protoplasma ist nicht zu sehen. In den mit den saueren Farben stark gefärbten Zellen findet man eine Anzahl von Chromatinkörnern. Die Größe, Zahl und Form dieser Körner ist sehr verschieden. Bei *12*, *13*, *14* u. *15* sieht man Vakuolen, welchem die halbmond- oder ringförmigen Chromatinkörperchen anliegen. *16*, *17* sind vorgeschrittene Formen der Degeneration. *18*—*23* stellen regressive Formen der Trabantzellen in der Hirnrinde dar. *18* Pyramidenzelle, an welcher rechts eine Trabantzelle sich befindet. Auf dem apikalen Fortsatz liegt ein rundes Gebilde, das mit den saueren Farben stark gefärbt ist. Es enthält drei große Chromatinkörner. Das Gebilde ist als eine Degenerationsform eines Gliatrabantzellenkernes anzusehen. *19* Pyramidenzelle mit degeneriertem Trabantkern. *20* stellt ein ähnliches Bild dar. *21*, *22*, *23* Regressiv veränderte Gliazellen in der Nähe von Pyramidenzellen.

B. Darstellung der regressiven Veränderungen der Ganglienzellenkerne in der Pyramidenschicht des Ammonshorns von an Lyssa gestorbenen Kaninchen. Toluidinblau. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1, *2* Normale Kerne. Das Kernkörperchen ist rötlich gefärbt und an seiner Oberfläche haften zwei chromatinreiche Schollen. In Fig. 2 finden sich zwei solche Kernkörperchen. *3*—*7* Veränderte Kerne. Die Kerne sind nicht mehr so groß wie bei normalen Zellen, auch die Form ist unregelmäßiger geworden. Zu gleicher Zeit zeigt sich eine Vermehrung der Kernkörperchenkomponenten und besonders der rötlich gefärbten Substanz. Durch diese Vermehrung kommt es zur Bildung von Ketten (*4*, *5*). *8*—*12* Vorgeschrittene Formen desselben Vorganges. Hier ist von dem Liningerüst nichts mehr zu sehen. Die Kerne sind länglicher geworden. Der Grund ist ganz hell. In der Mitte finden sich große Klumpen von chromatischer Substanz. Teilweise auch *(10)* rot gefärbte Schollen.

C. Ganglienzellen aus der Pyramidenschicht des Ammonshorns eines an Lyssa gestorbenen Hundes. ZENKERsche Fixierung. Giemsafärbung. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1 Ganglienzelle, die zwei NEGRIsche Körperchen enthält. Das größere eiförmige Körperchen zeigt einen zentralen Teil, der sich vom peripheren Teil durch eine verschiedene Grundstruktur unterscheidet. Außerdem liegen im zentralen Teil sechs basophile Einschlüsse. Das kleinere Körperchen zeigt auch in der Mitte einen basophilen Einschluß. *2* Die Ganglienzelle zeigt ein Körperchen. In der Mitte desselben findet man eine Vakuole, die von einem blau gefärbten Ring unvollständig umgrenzt ist. *3* stellt die Verhältnisse zwischen den endozellulären NEGRIschen Körperchen und der NISSLschen Substanz

dar. Die Nisslsche Substanz ist in der Form von kegelartigen Gebilden in die Längsrichtung eines protoplasmatischen Fortsatzes angeordnet. *4* Ganglienzelle mit zwei Negrischen Körperchen. Das größere Körperchen hat zwei Vakuolen, die basophile Einschlüsse enthalten. Das Kleinere hat auch eine solche Vakuole mit einem basophilen Einschluß. 5 Endozelluläres Negrisches Körperchen. Der zentrale Teil zeigt hier keine Vakuole, sondern vielmehr die Gestalt eines Zellkernes. *6* Veränderte Trabantzelle beim Eindringen in eine Ganglienzelle.

D. Darstellung langgestreckter Zellen (sehr wahrscheinlich Gliazellen) aus dem Stratum radiatum des Ammonshorns von an Lyssa gestorbenen Kaninchen. Die gegenseitige parallele Richtung der Zellen entspricht der wirklichen Stellung. Thioninpräparat. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1 Außer durch die längliche Form zeichnet sich diese Zelle durch den mächtigen senkrecht zur Längsrichtung entspringenden Fortsatz aus. *2* Die Zelle sendet nach oben zu zwei Fortsätze. *3* Sehr merkwürdige Form; der gebogene Kern sendet zwei parallel laufende Fortsätze. Aus dem einen entspringt bald eine senkrechte Verzweigung, die sich bald wieder in zwei längsgerichtete Arme teilt. *4* Längliche Zelle mit einer großen Protoplasmaauftreibung. *5*, *6* Kern und Zellteilungsfiguren. *7* Stäbchenzelle?

Tafel IX.

Fig. 1—20 Darstellung von fettenthaltenden Glia- und Adventitialzellen von der Hirnrinde und vom Ammonshorn bei an Lyssa gestorbenen Kaninchen. Fettfärbung nach Herxheimer. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1, *2* Gliazellen aus der Pyramidenschicht des Ammonshorns. *3* Fettenthaltende Gliazelle aus der Pyramidenschicht, die eine Kernteilungsfigur zeigt. *4*, *5*, *6* Gliazellen mit Fetteinlagerung aus dem Stratum oriens. *7*, *8*, *9*, *10*, *11* Pyramidenzellen mit Trabantzellen aus der Hirnrinde. Während die Ganglienzellen wenig oder kein Fett enthalten, zeigen die an den Ganglienzellen liegenden Gliazellen reichliche Mengen Fett. *12* Gliazelle aus der zellenfreien Schicht der Hirnrinde. *13*, *14*, *15*, *16*, *17* Langgestreckte Zellen aus dem Stratum radiatum des Ammonshorns. Sie entsprechen den auf Tafel I abgebildeten Zellen. *14* Geteilte Zelle. *15* Die große stäbchenartige Zelle zeigt am oberen Ende eine protoplasmatische Auftreibung. *18* Adventitialzelle aus einem Gefäße vom Ammonshorn. *19* Kapillare aus dem Stratum radiatum.

20 Kapillare aus der Hirnrinde.

21 stellt einige Gliazellen, welche protagonoide Substanzen enthalten, dar. Ammonshorn eines 26jährigen lyssakranken Menschen. Hämatoxylinmethode nach Alzheimer. Die tiefblau gefärbten unregel-

mäßig gestalteten Körner, die um die Gliakerne liegen, bestehen aus protagonoiden Substanzen.

Tafel X.

CAJALsche Silbermethode. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1 Teil eines Spinalganglienschnittes von einem an Lyssa gestorbenen Kaninchen. In drei Zellen ist die Verdickung der Neurofibrillen sehr deutlich zu sehen.

2, 3 Zwei Ganglienzellen aus dem Ganglion Gasseri des lyssakranken Menschen. *2* Starke Hypertrophie und Veränderungen der Neurofibrillen. Besonders im zentralen Teile sind sie verdickt. An einer Stelle sieht man einige stark gefärbte Körner. *3* Hier sind unter den peripheren Fibrillen einige, die sehr große Dicke erreicht haben.

4, 5 Ganglienzellen aus dem Ganglion Gasseri des lyssakranken Menschen. Die Abbildungen zeigen die Ablagerung eines mit Silber stark gefärbten Stoffes in der Zelle.

6 Ganglienzelle mit Kapsel aus dem Ganglion Gasseri des lyssakranken Menschen. Nur ein Teil der gefensterten Zelle ist zu sehen. In den Lücken finden sich Kapselelemente. Zwischen den gewucherten Kapselelementen verläuft der Achsenzylinder, welcher verschiedene Verzweigungen und geweihartige Fortsätze aufweist.

7 Rückenmarkszelle eines an Lyssa verstorbenen Kaninchens. Verdickung und ausgesprochener geschlängelter Verlauf der Neurofibrillen.

Tafel XI.

CAJALsche Silbermethode. Zeiss' Homog. Immers. 1,30.

1, 2 Vorderhornzellen eines an Lyssa verstorbenen Kaninchens. Die Neurofibrillen zeigen keine merkliche Veränderung. Die Endknöpfe sind dicker als im normalen Zustand. Der unregelmäßige Verlauf der einzelnen Endknöpfe und die Verschiedenheit ihrer Struktur weisen auf pathologische Veränderungen hin.

3 Zelle aus der Brücke eines an Lyssa gestorbenen Kaninchens. Größte Verdickung der Neurofibrillen. Einige Neurofibrillen zeigen einen sehr geschlängelten Verlauf.

4 Zelle aus dem Rückenmark eines an Lyssa gestorbenen Kaninchens. Die Neurofibrillen sind auf wenige spärliche derbe Bänder vermindert. Seitliche Stellung des Kernes.

5 Ganglienzelle aus der Hirnrinde eines Lyssa-Kaninchens. Quellung des Stammfortsatzes. Die einzelnen dicken geschlängelten Neurofibrillen sind durch die Quellung weit auseinander gebracht worden. Im Zelleib sind spärliche Neurofibrillen in der Gegend des Kernes zu sehen. Zahlreiche schwarz gefärbte Körner in dem Kern.

6 Große Pyramidenzelle der Hirnrinde eines an Lyssa verstorbenen 28jährigen Menschen. Fettansammlung in der Gegend des Achsenzylinderursprunges und seitlich auf dem apikalen Fortsatz. Die Neurofibrillen zeigen keine merkliche Veränderung außer in den Gegenden der Fettansammlung, wo sie in ihrem Zusammenhang gelockert sind.

7 Ganglienzelle aus der Brücke desselben lyssakranken Menschen. Obwohl die Zelle sehr verändert erscheint, hat hier die Dicke der Neurofibrillen nicht in bemerkbarer Weise zugenommen. Die hellen Lücken zwischen den Fibrillen entsprechen wahrscheinlich in den Zellen abgelagerten Stoffen.

Tafel XII—XV.

(Erklärung auf den Tafeln.)

Errata:

S. 26 zweite und dritte Zeile von oben, lies: die Figur 2*a* und *b—d* der Tafel II.

Druck von Ant. Kämpfe in Jena.