

II.

(Aus der Pflegeanstalt Rheinau: Director Dr. Ris.)

Zur Histopathologie der tuberculösen Meningitis.

Von

K. Gehry,

Assistenzarzt.

(Hierzu Tafel I.)

~~~~~

Der Antheil, welcher der Grosshirnrinde bei der tuberculösen Meningitis zukommt, hat in der umfangreichen Literatur dieser Erkrankung bisher weniger Beachtung gefunden, als er verdient. Die Befunde einiger älterer Autoren werden wir im Folgenden Gelegenheit haben kennen zu lernen.

In der letzten Zeit wurden bei der tuberculösen Meningitis [von Luisada (1), Spielmeyer (2)] ähnliche Bilder beschrieben, wie sie neuerdings von Alzheimer und Nissl (3) in auf sehr umfassenden Untersuchungen beruhenden und mit reichlichen Abbildungen documentirten Publicationen bei der progressiven Paralyse festgestellt wurden. Der gesammte Befund der Veränderungen bei der progressiven Paralyse ist eine complicirte Combination von Läsionen der verschiedenen Gewebsantheile der Hirnrinde. Einzelne Elemente dieses Befundes werden von einem Theil der späteren Autoren als pathognomonisch für die progressive Paralyse angesehen, während sich gerade Alzheimer und Nissl in dieser Hinsicht vorsichtig ausdrücken. Es handelt sich im Wesentlichen um Infiltrate der Gefässcheiden, in denen Plasmazellen eine wichtige Rolle spielen, um regressive Veränderungen an den nervösen Elementen und regressive und progressive Veränderungen an der Neuroglia. Vor kurzem wurden entsprechende Beobachtungen bei der Schlafkrankheit gemacht; Spielmeyer (4) nennt als die wichtigsten unter den gemeinsamen Merkmalen der Trypanosomiasis und der progressiven Paralyse: die diffuse Infiltration der Meningen und Gefässe mit Plasmazellen und lymphocytären Elementen, vor allem die Auskleidung der Rindenkapillaren mit Plasmazellen, die Wucherung der

Intima- und Adventitiazellen, Gefässsprossbildungen, das Vorkommen zahlreicher Stäbchenzellen und die degenerativen Veränderungen an der functionstragenden Nervensubstanz mit entsprechender Vermehrung der Neuroglia. Man hat daraus den Schluss gezogen, dass die genannten Erscheinungen allen chronischen Entzündungen des Gehirns eigen sind und bei genauer Kenntniss dieser Processe nicht mehr zu einer Differentialdiagnose verwendet werden können. Es ist aber einleuchtend, dass der Begriff des „Pathognomonischen“ hier nicht zu eng gefasst werden darf. Man würde sicher fehlgehen, wollte man aus dem Vorhandensein einer bestimmten Kategorie von Zellen oder Zellveränderungen (etwa der Plasmazellen, Stäbchenzellen, Gliarasen) schon allein die Diagnose stellen; das Pathognomonische liegt für diese Art Hirnkrankheiten in der Combination der Merkmale, und es wird eine lohnende und reizvolle Aufgabe sein, nachzuforschen, welche Combination für jede der verschiedenen in Betracht fallenden Infectionen die charakteristische ist. Unter diesem Gesichtspunkt möchte ich den Beitrag betrachtet wissen, in welchem ich in einigen Zeichnungen die bedeutendsten Befunde in einem Fall von tuberculöser Meningitis wiedergebe und analysire; daneben ist beschrieben, was sich an nicht gezeichneten Stellen Besonderes findet. Der Fall schien durch die ziemlich seltene, starke Betheiligung der Convexität des Gehirns sehr geeignet zur Vergleichung mit Paralysebefunden und darum zur Illustration der soeben erwähnten Fragestellung.

### Krankengeschichte.

M. E., 58 Jahre alt, befand sich wegen Dementia paranoides seit 1889 in der Pflegeanstalt Rheinau. Sie litt 1899 an klimakterischen Beschwerden, war seit 1900 körperlich gut. Am 14. August 1905 erkrankte sie mit Husten und Fieber bis 38,5. Die Auscultation ergab überall saccadirtes Athmen, die Percussion deutliche Dämpfung beiderseits. Man erhielt geringe Mengen von gelbem, bodenständigem Sputum, dem hie und da mässige Mengen Blut beigemischt waren. Vom 23. August an war Patientin beständig delirios, wachte nur selten und für ganz kurze Zeit auf. Da sie fast nichts mehr genoss, trat rascher Kräfteverfall ein. Am 3. September erlitt Patientin einen apoplektischen Insult, der Parese der linken Körperseite, der rechtseitigen Augenmuskeln und der Zunge zur Folge hatte. Der Puls war am Abend klein, frequent, ca 100 pro Minute. Cheyne-Stokesches Athmen war deutlich. Im Lauf der nächsten 2 Tage schwand die Parese bis auf die der Zunge. Patientin blieb somnolent bis zum Tod am 7. September 1905. Die Hirnkrankheit hatte also vom 23. August bis 7. September, 15 Tage gedauert.

Die Section ergab im allgemeinen Milliartuberculose beider Lungen und der Nieren; Tuberculose des 3. und 4. Brustwirbelkörpers mit Senkungsabscess.

## Gehirnsection nach Meynert, am 8. September 1905.

Das Schädeldach zeigt sich beim Abnehmen dünn und leicht; es besteht eine nicht bedeutende Asymmetrie durch Abflachung des linken Oparietale. Die Diploe ist reichlich vorhanden. Alle Nähte sind gut erhalten. Die Gefässfurchen sind mittelreif. Tiefe Gruben bestehen für die Pacchionischen Granulationen. Die Oberfläche der Dura mater erweist sich trocken; im Verlauf der Arteriae meningeae mediae, über den beiderseitigen Stirnlappen erscheint sie gelblich verfärbt und verdickt; sie lässt sich leicht abziehen. Die Innenfläche ist feucht, glatt, glänzend. Der Sinus longitudinalis und die Sinus der Basis enthalten wenig Blutserum. Die Pia mater der Basis ist über beiden Stirn- und Schläfenlappen, rechts stärker, über Pons und Medulla oblongata fleckig gelbroth injicirt; im Gebiet der stärksten Injection erscheint sie auch leicht graulich getrübt. An diesen Stellen sitzen sehr zahlreiche, etwas abgeflachte, graulich durchschimmernde runde Knötchen, die alle unter 1 mm gross sind. Ueber beiden Fossae Sylvii, die rechte Seite ist wieder stärker afficirt, zeigt die Pia starke Trübung; sie ist durchsetzt von einer Menge etwas grösserer, grauer Knötchen. Diese finden sich auch in der Tiefe der Sulci an der Convexität des Gehirns. Die Gefässe der Basis sind zartwandig. Das Hirngewicht ist 1185 g.

Sofort nach der Section wurden zur mikroskopischen Untersuchung kleine Stücke in Alkohol und Formol eingelegt, und zwar aus dem Operculum, der obern Stirnwindung vorn, mittlern Stirnwindung hinten, vorderer Centralwindung oben, hinterer Centralwindung Mitte, Fissura calcarina und Kleinhirn sowie von der Pia des linken Stirnlappens, der Spitze des rechten Schläfenlappens und der Fossa Sylvii.

Die hauptsächlichsten Beobachtungen wurden an alkoholfixirten Präparaten gemacht, die mit Methylenblau oder Toluidinblau nach Nissl gefärbt waren. Zu Controlpräparaten kamen Färbungen mit Hämatoxylin, Saffranin und nach van Gieson in beschränktem Maasse zur Anwendung, geben sie doch fast durchwegs weniger instructive Bilder als sie mit der Nissl'schen Methode erzielt werden.

Unsere Untersuchung wird umfassen: 1. die Pia mater mit den sie durchsetzenden Knötchen, 2. die Gefässe der Hirnrinde, 3. die Ganglienzellen, 4. die Neuroglia.

1. Die Pia erscheint schon makroskopisch und an ungefärbten Präparaten bis zu 1 mm und darüber verdickt. Eingelagerte runde oder etwas abgeflachte Knötchen geben ihr ein eigenartiges Gepräge. Das mikroskopische Bild eines solchen im linken Schläfenlappen, wo sie besonders gut abgegrenzt sind, ist auf Fig. 1 in der grösseren Parthie rechts wieder gegeben. Die Peripherie dieses Tumors wurde in der Zeichnung etwas vernachlässigt, damit der kleine Tumor links vollständig in das Gesichtsfeld falle. Sie wird gebildet von massenhaften Lymphocyten und ziemlich reichlichen Plasmazellen; als solche bezeichnen wir Zellen, die sich durch reichliches, mit Methylenblau oder Toluidinblau metachromatisch gefärbtes Protoplasma in grobkörniger oder

scholliger Structur, durch Radspeichenstructur des Kerns und einen hyalinen Hof zwischen Kern und Protoplasma auszeichnen. Als ganz vereinzelte Bestandtheile notiren wir polynucleäre Leukocyten. Weiter gegen das Centrum zu finden wir protoplasmareiche Zellen mit ziemlich grossem ovalem, seltener rundem Kern, die wir als epitheloide Zellen betrachten müssen. Gewisse Formen mit 2—3 Kernen werden Uebergänge darstellen zu den Riesenzellen, die 20 bis 30 Kerne in kranz- oder hufeisenförmiger Anordnung enthalten. Eine Zone mit zahlreichen tief dunkelblau tingirten Kernen schliesst das Centrum des Knötchens ein; dieses ist von einer diffus gefärbten hyalinen Masse gebildet, worin in geringer Zahl runde, blassblaue Kerne und eine Menge tiefblauer Krümel liegen. Gefässe fehlen in dem Tumor vollständig. Dieses Bild lässt nur 2 Deutungen zu: in erster Linie denken wir an Epitheloidzellentuberkel mit Langhans'schen Riesenzellen und beginnender centraler Verkäsung. Es sollen aber auch miliare Gummiknoten genau so aussehen können. Kuss (5) hat in seinem Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen der Tuberculose und der Lues des Centralnervensystems auf die weitgehende Uebereinstimmung aufmerksam gemacht und gleiche Urtheile von anderen Autoren beigebracht.

Wir verfügen indessen nicht über eigenes Material, bei dem eine solche Verwechslung möglich wäre. Was unsern Fall anbetrifft, so war die Patientin M. E. 16 Jahre unter ärztlicher Controle in der Anstalt, ohne dass je etwas von einer luetischen Affection beobachtet wurde; dagegen ergab die Section unzweifelhaft Tuberculose verschiedener Organe ausser dem Gehirn. Vor Allem waren durch die Caries der Brustwirbelsäule die Bedingungen zur hämatogenen Entstehung einer tuberculösen Meningitis gegeben. Es scheint diese dadurch sichergestellt, trotzdem in grossen Serien von Schnitten Tuberkelbacillen weder mit den gebräuchlichen Methoden noch nach dem Vorgehen Hoche's (6) (1—2 Tage Färben in Fuchsin-Carbolsäurelösung) nachgewiesen werden konnten. Der Nachweis ist nicht nur hier misslungen: Villaret und Tixier (7) haben speciell die tuberculöse Meningitis auf das Vorhandensein von Tuberkelbacillen geprüft und oft bei der directen Untersuchung sowie beim Thierversuch negative Resultate erzielt. Sie schliessen daraus, dass die entzündlichen Erscheinungen in diesen Fällen auf Rechnung der Toxinwirkung zu setzen seien. Was ich daraus ableite, ist nur das, dass die Bacillen, welche immer im Tuberkel sind, nicht immer sich finden lassen.

Kehren wir, nachdem die Diagnose der tuberculösen Meningitis gesichert ist, zu den Bildern zurück, die sie hervorbringt. Der oben beschriebene Tumor geht in einem verhältnissmässig schmalen Band ohne jede erkennbare Grenze in einen kleineren über, der die Partie links auf Fig. 1 einnimmt. Zu beiden Seiten des Verbindungsstückes sehen wir eine ganz schmale zellarme Zone mit spärlichen Bindegewebsfasern. Was unmittelbar links daran anschliesst, hat die gleiche Structur wie der Tumor rechts. Gegen die Peripherie wird das Gewebe lockerer; es treten auffallend grosse Zellen durch gute Sichtbarkeit und scharfe Umgrenzung des sehr protoplasmareichen Leibes hervor. Zu äusserst vermischen sich die Tumorzellen ohne bestimmte Abgrenzung mit nervösen Elementen und Gliazellen der Rinde. Links unten ist ein Gefäss an-

geschnitten, auffällig durch reichliches, stark tingirtes Protoplasma. Es handelt sich um ein Uebergreifen des pialen Tuberkels auf die plexiforme Schicht der Hirnrinde [für die Bezeichnung der Hirnschichten schliesse ich mich Ramon y Cajal (8) an]. Durch Wucherung der epitheloiden Zellen zwischen den Bälkchen der Pia und Einlagerung von Infiltratzellen wird das bindegewebige Stroma an der Grenze gegen die Gehirnoberfläche rareficirt und schliesslich durchbrochen. Die Tumorzellen dringen in die Rinde ein, lagern sich aber nicht mehr so eng aneinander, wie im Stammtuberkel, so dass sie runder und grösser erscheinen. Die in der Figur wiedergegebene Stelle macht wie manche andere unserer Präparate in frappanter Weise den Eindruck des Durchbrechens einer Schranke durch die tuberculöse Wucherung.

Fig. 2 giebt einen Ausschnitt aus der Peripherie des vorigen Präparates bei stärkerer Vergrösserung wieder. Plasmazellen mit grösseren Mengen Protoplasma sind ausserhalb der Pia selten geworden; Lymphocyten stellen ein grosses Contingent an die Zellenmassen. In der Hauptsache finden wir epitheloide Zellen; eine äussere Zone ist fast ausschliesslich von ihnen gebildet. Es ist hier deutlich, dass sie durch den lockeren Bau des Tumors an Grösse zugenommen haben und sich abrunden. Sie stossen mit Elementen zusammen, die gleiche Kerne und ähnlichen Zelleib besitzen, jedoch durch zackige Contourirung sich unterscheiden. Je mehr wir gegen die Rinde hinaus gehen, um so ausgesprochener finden wir die Zacken als spinnenartige Protoplasmafortsätze. Sehr schöne Exemplare dieser Art liegen im eigentlichen Rindengewebe, zwischen zu Grunde gehenden, durch Kerne mit wenig dunkel gefärbtem, unregelmässig angeordnetem Plasma repräsentirten Ganglienzellen. Wir haben es mit wuchernden, zu Spinnzellen gewordenen Gliaelementen zu thun. Wo sie mit den epitheloiden Zellen sich mischen, kann man vielfach die einzelnen Exemplare nicht bestimmt dem einen oder andern Typus zuweisen. Es macht den Eindruck, dass die Gliazellen durch den Reiz des auf die Hirnrinde übergreifenden Tuberkels in Wucherung gerathen und seinem weiteren Vordringen einen Wall entgegenzusetzen suchen. Gelegentlich wird das färbbare Protoplasma an solchen Zellen so umfangreich, dass man fast von der Bildung von Gliarasen sprechen kann.

Es erübrigt noch, auf vereinzelt auftretende Zellen mit feiner Gitterzeichnung des grossen Leibes einzugehen; es sieht aus, wie wenn sie aus lauter kleinen Vacuolen bestehen würden. Sie liegen vorzüglich im Grenzgebiet zwischen Tumor und Rinde. Die Kerne, excentrisch gelegen, sind verhältnissmässig klein, häufiger oval als rund. Wir müssen diese Zellen als „Gitterzellen“ bezeichnen, ohne damit etwas Bestimmtes über ihre Function oder ihr Zustandekommen sagen zu wollen. Nissl (3) hat Gitterzellen, stark regressiv verändert, in der Umgebung älterer tuberculöser Herde gesehen und fasst sie als Producte einer lebhaften Wucherung von Gefässwandzellen (Endothelien der Intima oder Adventitialelemente) auf, die aus Gebieten zerstörter centraler Substanz mit Zerfallsproducten beladen zu den adventitiellen Scheiden der Gefässe wandern. Andere Erklärungen sind ihm nicht ausgeschlossen; ich bin nicht in der Lage, dies zu discutiren.

Nur in wenigen Präparaten finden sich wie in der Mitte rechts auf Fig. 2 intensiv blau gefärbte Körner zu regelmässigen Häufchen angeordnet. Diese haben die Grösse von Leukocytenkernen und repräsentiren wohl auch Leukocyten in einem Zerfallsstadium, wo allein noch das Chromatin des Kerns in stark chromophilem Zustand vorhanden ist. Ganz entsprechende Gebilde hat Berger (9) bei einem Fall von acuter Encephalomyelitis auf dem Boden einer Influenza (?) gezeichnet; sein Fall hat mit dem unsrigen insofern eine engere Beziehung, als bei beiden Bacillen und ihre Toxine die pathologischen Erscheinungen verursachen. An den von Berger reproducirten Stellen treten die zu Körnergruppen degenerirten Leukocyten nicht so isolirt auf, sondern zeigen alle Uebergänge zu typischen Leukocyten.

Nach Stroebe (10) können sich oberflächliche oder auch etwas in der Tiefe liegende anscheinend discontinuirliche Herde im Gehirn entwickeln, welche graurothes, tuberculöses Gewebe mit Verkäsungen und ödematöse, hämorrhagische, erweichte, von zellig-fibrinösem Exsudat durchsetzte Gehirnsubstanz umfassen. In allen von uns untersuchten Präparaten fehlt ein Herd im Gehirn ohne Zusammenhang mit Tuberkeln der Pia. Oefters wurden Tuberkel in den Wandungen der pialen Gefässe beobachtet; auch solche waren hier nicht zu eruiren. In der Nähe eines Tumors freilich stossen wir meist auf ein Gefäss, zum Zeichen, dass wir es mit einer Verbreitung der Tuberculose auf dem Blutwege zu thun haben. Die Gefässe sind ziemlich weit, von rothen Blutkörperchen erfüllt. Dicke Mäntel von Lymphocyten und Plasmazellen umgeben sie, und zwar ist die Adventitia der Arterien und Venen gleichermaassen von der Infiltration betroffen. Die Intima der gröberen Stämme ist unverändert; an den feineren Aesten, die zur Rinde abzweigen, sind mancherorts die Endothelzellen gewaltig vergrössert und zeigen vielfach zwei Nucleolen als Vorbereitungserscheinung zur Theilung. Von Verschluss der Lumina durch Endarteriitis oder Thrombose wie öfters erwähnt wird, ist hier nichts zu constatiren.

Wie zu erwarten war, zeigt die Pia auch ausserhalb der ausgebildeten Tuberkelknötchen nicht normalen Befund. Wo die Pia dem unbewaffneten Auge intact erscheint, fassen wenigstens die parallel der Hirnoberfläche sich hinziehenden Bindegewebszüge ein paar Reihen grösserer und kleinerer Lymphocyten in sich. Anderswo liegt weniger Infiltration als vielmehr starke Wucherung des Bindegewebes vor, so dass es bei Gieson-Färbung mit seinem leuchtenden Roth das Bild beherrscht. Der Wiedergabe eines eigenthümlichen, häufigen Befundes in der Pia abseits von der Reactionszone eines Tuberkels ist Fig. 3 gewidmet. (Auf die Bildung von Spinnenzellen und Zerfall von Ganglienzellen in der angrenzenden plexiformen Schicht möge nebenbei geachtet werden.) Eine ziemlich derbe Lamelle von Bindegewebe schliesst das Präparat gegen die Dura mater ab; in dieser Zone sind spärliche Lymphocyten eingelagert. Bindegewebige Bälkchen von geringerer Dicke bilden die Scheidewand gegen die Rinde; hier finden sich neben den Lymphocyten Plasmazellen, mehrfach in Exemplaren, bei denen der Zelleib den Kern an Grösse bei weitem übertrifft. Die beiden Lagen von Bindegewebe fassen in Reihen angeordnete

Zellen von besonderem Typus zwischen sich: sie fallen sofort durch bedeutenden Umfang auf, der durch einen sehr protoplasmareichen Zelleib bedingt ist. Ihre Peripherie ist fast durchweg dunkel gefärbt, so dass sie gegen die Umgebung gut abgegrenzt erscheinen. Den Kern umgibt eine hellere Zone. In der überwiegenden Mehrzahl der Zellen findet sich ein runder Kern in excen-trischer Lage. Einzelne enthalten zwei Kerne, und zwar treffen wir diese vor-wiegend in der Nähe von Tuberkeln. Ein Uebergangstypus ist durch Zellen mit einem gelappten Kern gegeben. Die Tinction der Kerne variiert von hell-bis dunkelblau. Ein grösseres Kernkörperchen und wenige gegen den Rand des Kerns liegende kleinere Chromatinkörperchen sind die Regel. Wenn wir näher an den Tuberkel herangehen, nimmt die Zahl solcher Zellen zu; sie wer-den dabei kleiner, verlieren in Folge des gegenseitig auf einander ausgeübten Druckes ihre runde Gestalt und werden abgeflacht. Wir haben oben gesehen, wie umgekehrt die epitheloiden Zellen des Tuberkels gross und rund werden, wo sie in den auf die Hirnrinde übergreifenden Partien ihren Zusammenhang gelockert haben. Mit ihnen zeigen die eigenthümlichen Infiltratzellen der Pia so weitgehende Uebereinstimmung in Form und Structur, dass der Schluss nahe liegt, sie gehören beide der gleichen Kategorie von Zellen an. Die besprochenen Zellen der Pia werden also, wie für die epitheloiden Zellen allge-mein angenommen ist, aus den fixen Bindegewebszellen entstammen. Dr. Ranke hat, wie Nissl in der citirten Arbeit (3) ausführt, diese Zellform im Laboratorium des letzteren speciell studirt und in allen Fällen von tuber-culöser Meningitis gefunden. Nissl spricht die Ansicht aus, dass sie Abkömmlinge der Belegzellen der Pialbalken seien und durch Kernvermehrung ohne nachfolgende Zelltheilung zu Riesenzellen werden. Friedmann (11) hat jedenfalls diese Zellen auch gesehen, wenn er sagt, dass bei der tuberculösen Form der Meningoencephalitis in den oberflächlichen Hirnschichten besondere Zustände vorkommen, Auftreten ansehnlich grosser, zum Theil mehrkerniger und etwas polymorpher, doch wohl epitheloider Elemente. Zwischen derartigen Zellen finden sich einzelne Exemplare, die den Typus der Gitterzellen tragen; besonders schön ist er ausgeprägt bei Zellen in der Nähe von Gefässen, die mit einer stark infiltrirten, trichterförmigen Scheide in die Rinde sich ein-senken.

2. Die Gefässe der Hirnrinde zogen am frühesten die Aufmerksamkeit derer auf sich, welche sich mit der Untersuchung von tuberculösen Meningitiden beschäftigten. Ich gebe die im Wesentlichen übereinstimmenden Resultate von Hüttenbrenner (12), Hoche (6), Huguenin (13), mit den Worten des letztern wieder: „Im Ependymsaum der Rinde findet man weisse Blutkörperchen in grösster Zahl, welche wohl von der Pia eingedrungen sein mögen. Aber viel wichtiger ist die Auswanderung, welche sich aus den Gefässen, die die Rinde durchziehen, bis in die weisse Substanz der Hemisphären hinein etablirt. Allent-halben farblose Blutkörperchen in den Gefässwänden, der perivascularä Lymph-raum mit ihnen angefüllt, im unmittelbar angrenzenden Gliagewebe dichtge-drängte Massen letzterer, weiter nach aussen dieselben an Zahl und Dichtigkeit schnell abnehmend, so dass an dem Wege, den die Zellen von der Gefässwand

in das Gewebe hinein beschrieben haben, kein Zweifel mehr bleiben kann<sup>4</sup>. Mit näherer Präcisirung der Art der Infiltratzellen lässt sich dies auf gewisse Parteen der Rinde in unserm Fall übertragen. Fig. 4 zeigt ein entsprechendes Bild: ein Gefäss mit ziemlich weitem Lumen zieht von der Pia in den linken Schläfenlappen hinein; wir treffen es in der Schicht der kleinen Pyramidenzellen. Die Endothelkerne sind etwas vermehrt; denn sie liegen, stellenweise wenigstens, näher beisammen als in normalen Gefässen. Die adventitielle Lymphscheide ist mit Zellenmassen erfüllt; gut drei Vierteile davon tragen Protoplasmakappen ein- oder beidseitig; zum Theil sind es wohl ausgebildete Plasmazellen mit allen angeführten charakteristischen Attributen, zum Theil handelt es sich um Lymphocyten mit mehr oder weniger reichlichem Protoplasma. Dazu kommen kleine Lymphocyten und Leukocyten. Die Dicke des Infiltratmantels übertrifft den Durchmesser des Gefässes. Eine Ganglienzelle ist mitten darin eingeschlossen; ob einige Gliakerne darunter sind, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Die Gliakerne im angrenzenden Gebiet sind durch einen deutlichen Plasmaleib ausgezeichnet.

Das Verhältniss der Plasmazellen zu den Lymphocyten ändert sich zu Gunsten der ersteren bei Gefässen geringeren Kalibers. Ein Vergleich von Fig. 4 mit Fig. 5 lässt das sehr gut erkennen. Die beiden Präparate zeigen im Princip die gleichen Veränderungen; doch lässt dasjenige aus dem Operculum rechts, das Fig. 5 zu Grunde liegt, die Plasmazellen schöner studiren. Das violett gefärbte Protoplasma umgiebt die Kerne bald regelmässig, bald in der Weise, dass es wie eine Kappe dem Kern einseitig aufsitzt und nur feine Ausläufer an die Seiten des Kerns schickt. Dann wieder ist es zu beiden Seiten des Kerns aufgebäuft und fasst ihn durch kaum sichtbare Verbindungstreifen zwischen sich. Immer besteht eine oft schmale, hellere Zone. Mehrfach ist der Zelleib viel grösser als der Kern. Die Kerne sind rund bis oval, von mittlerer bis starker Tinction. Sie besitzen meist einen Nucleolus, seltener deren zwei, und eine Reihe von Chromatinkörperchen an der Peripherie. In das gezeichnete Gesichtsfeld fallen mehrere in Zerfall begriffene Ganglienzellen und Gliazellen, die bis auf zwei Exemplare einen sichtbaren Protoplasmaleib vermissen lassen; sie werden in eigenen Abschnitten eingehendere Beachtung finden.

Niemandem kann die Uebereinstimmung dieser Bilder mit solchen, die wir in der Hirnrinde bei progressiver Paralyse zu sehen gewohnt sind, entgehen; die Identität ist eine vollständige. Dennoch werden wir einer Verwechslung der beiden Krankheitsprocesse entgehen, wenn wir die Vertheilung derartig veränderter Gefässe über die Hirnrinde beachten: Bei unserm Fall finden wir sie völlig an die Nähe von Tuberkeln gebunden. Wo deren relativ schmale Einflusszone sowohl in tangentialer als in radialer Richtung zur Hirnoberfläche zu Ende ist, finden wir sie nicht mehr; während sie sich bei der progressiven Paralyse in beiden Richtungen diffus auf die Rinde zerstreuen und nur allmählich an den Grenzen grösserer Rindengebiete sich verlieren, sofern nicht die ganze Rinde gleichmässig von dem paralytischen Process befallen ist. Die Wirkung der Tuberkel in tangentialer Richtung ist sehr deutlich; nur die



Gefässe, die in ihrer unmittelbaren Umgebung aus der Pia abgehen, und ihre Zweige sind infiltrirt; ihnen direct benachbarte demonstrieren im gleichen Schnitt den normalen Befund. Ebenso deutlich nimmt die Wirkung der Tuberkelbacillen und ihre Toxine in der Tiefenrichtung ab; am stärksten erkrankt sind die Gefässe der plexiformen Schicht; diejenigen in der Schicht der kleinen Pyramidenzellen nehmen noch wesentlichen Antheil an dem pathologischen Process. Die Capillaren in der Schicht der mittelgrossen Pyramiden sind in der überwiegenden Anzahl normal. Was wir tiefer in der Rinde an infiltrirten Gefässen finden, sind solche grossen Kalibers, die wir von massenhaften Infiltratzellen umgeben in der Nähe von miliaren Knötchen die Pia verlassen sahen; diese können wir zum Theil an einzelnen, zum Theil an Serien von Schnitten bis in den Markstrahl hinein krankhaft verändert verfolgen. Eine Vermehrung der Gefässe irgendwelcher Art vermochten wir ebenso wenig wie Ansätze dazu aufzufinden. Die Fahndung auf eventuelle Karyokinesen in den adventitiellen Zellen blieb auch erfolglos. Es bleibt uns noch eine eigenthümliche Erscheinung zu betrachten: Zwischen den Intima- und Adventitialzellen mehrerer mässig stark infiltrirter Gefässe sind tiefblau tingirte Kerne von der Grösse kleiner Lymphocyten eingelagert; sie zeigen scharfe Conturen. Von dem dunkeln Kern heben sich undeutlich grobe Krümel von unregelmässiger Anordnung ab. Den Kernen zum Theil hart anliegend, zum Theil etwas von ihnen entfernt, sieht man in grösserer Anzahl schwarz erscheinende, punktförmige Körner ohne bestimmte Gruppierung. Anderswo haben wir statt eines Kerns zackig conturirte, dunkle Substanzbrocken ohne erkennbare Structur und um diese herum Körner der genannten Art. Sie sind nicht nothwendig grössern Substanzmassen attachirt, sondern kommen auch für sich allein vor; mehrfach wurden sie in Reihen längs eines Gefässes angetroffen. An den gleichen Stellen, unmittelbar neben dunkelblauen Brocken oder allein, präsentiren sich Schollen von ungeformtem Pigment; ihre Farbe ist hellgelb bis bräunlich. Wir werden auf die Deutung dieser Befunde bei den Ganglienzellen, wo wir entsprechende treffen, zu reden kommen.

Die Gefässe der Basis cerebri erschienen makroskopisch ohne Veränderung; sie wurden deshalb nicht aufbewahrt, und eine Untersuchung, ob sie in ähnlicher Weise wie die Rindengefässe erkrankt seien, unterblieb.

3. Die Ganglienzellen sind stark in Mitleidenschaft gezogen; sie zeigen in der Intensität der Erkrankung die gleiche Abhängigkeit von den Tuberkeln, wie die Gefässe; es ist auch a priori nicht anders anzunehmen. Das Sectionsprotokoll gab schon (oben S. 61) Auskunft, wie im Groben die gesammte Oberfläche des Gehirns von der Tuberkeleruption betroffen wurde; von den mikroskopisch untersuchten Hirnstücken folgen sich nach der Intensität der Affection Stirnlappen, Schläfenlappen, Operculum, dann die übrigen ziemlich gleichmässig. Allzu schematisch darf man sich das selbstverständlich nicht vorstellen. Aus der Fissura calcarina kann man Reihen von Präparaten durchmustern, ohne auf pathologische Befunde zu stossen; es trug hier die Pia auch keine Tuberkel, die zur Rinde Beziehungen gewonnen hatten; das kann man sagen, obwohl sie an diesem Stück nicht erhalten ist; denn in

jenem Fall wären beim Abziehen der Pia Lücken in die Rinde gerissen worden, was hier an keinem untersuchten Schnitt beobachtet ist.

An Uebersichtsbildern aus den verschiedensten Gebieten lernen wir vor Allem, dass die Architectur der Rinde sich völlig ungestört erweist. Die radiäre Anordnung der Pyramidenzellen ist überall in der Regelmässigkeit erhalten, wie sie die normale Hirnanatomie vorschreibt. Eine Verminderung der nervösen Zellen ist nicht aufgetreten, die bestehenden Veränderungen treffen die einzelnen Zellindividuen. Wir beginnen die Detailschilderung mit einer Partie, die schon makroskopisch durch dunkle Färbung hervortritt und den Eindruck eines nekrotischen Herdes macht. Man denkt an kleine Hämorrhagien, wie sie häufig als Folge der tuberculösen Alteration der Gefässe auftreten sollen; beim näheren Zusehen bestätigt sich diese Ansicht nicht, denn es fehlen rothe Blutkörperchen oder Reste von solchen. Inmitten weniger veränderten Gewebes des rechten Operculum liegt der Herd nahe dem Markstrahl. Das Centrum bildet ein Gefäss mit ganz mässig infiltrirter Adventitia und unversehrter Intima. Die Ganglienzellen sind in einem Umkreis von  $1-1\frac{1}{2}$  mm diffus dunkel gefärbt, indem auch die nicht chromophile Substanz Farbstoff aufgenommen hat. Bei den meisten Zellen fehlt eine sichtbare Kernmembran; der Kern geht ohne deutliche Grenzcontour in den Zelleib über. Er lässt, stark tingirt, keine Structur erkennen; nur das schwarze Kernkörperchen ist zu unterscheiden. Benachbarte Zellen präsentiren sich ähnlich, nur dass der ausgesprochen längsovale Kern scharf conturirt ist. Andere Zellen fallen durch ihren grossen Leib auf; bei ihnen sind die Fortsätze nicht sichtbar; der Kern hat ein deutliches Chromatingerüst und einen Nucleolus. Die färbbare Substanz des Leibes ist in der Hauptmasse an der Basis der Pyramiden aufgehäuft; ein kleiner Theil liegt in einem schmalen Saum an der Peripherie der Zelle. Zarte Maschenräume um den Kern sind mit hellgelbem Pigment erfüllt. Das Zustandekommen dieser mehrfach in unseren Präparaten vorhandenen kleinen Herde beginnender Nekrose ist wohl mit dem jeweiligen in ihrer Mitte zu beobachtenden Gefäss in Zusammenhang zu bringen. Es fehlt uns indessen das Mittel, nachzuweisen, welcher Art die Störung sei, ob Einschleppung grösserer Massen von Tuberkelbacillen an diese Stellen und dadurch bedingte intensivere Toxinwirkung oder nur mechanische Störung der Circulation durch Thrombosen, deren directe Beobachtung in unseren Schnitten nicht möglich war. — Da jegliche Reactionsvorgänge in der Glia dieser Stellen fehlen, scheint es sich um ganz frische Processe zu handeln.

Eine interessante Veränderung zeigt Fig. 6; die gezeichnete Partie findet sich in der Schicht der mittelgrossen Pyramiden der hinteren Centralwindung. Oben haben wir Ganglienzellen mit kleinem Leib, in denen die chromatische Substanz sehr stark tingirt ist. Die Kerne sind rund, diffus gefärbt. Eine Kernmembran ist nicht sichtbar. Die Zellconturen bei den beiden äusseren Zellen scheinen durch angelagerte Gliazellen beeinflusst, besonders bei der Zelle rechts; wir erinnern uns an Befunde bei der progressiven Paralyse, wo wir öfters den Eindruck haben, dass massenhafte Gliazellen eine Ganglienzelle geradezu erdrücken. In so extremer Weise kommt die Veränderung hier nicht

vor, wohl aber in Anfängen. — Das Hauptaugenmerk richten wir auf die vier Zellen in der Mitte der Figur. Sie sind in der Grösse und der Tinction des Zellleibes von den normalen Exemplaren dieser Schicht nur wenig verschieden. Die Kerne sind etwas dunkel gefärbt, ohne Kernmembran; sie enthalten ein grosses, fast schwarzes Kernkörperchen. Der Spitzenfortsatz ist bei zweien weithin sichtbar; die übrigen Fortsätze sind nur auf sehr kurze Strecken zu verfolgen, wohl weil sie in dem betreffenden Schnitt abgeschnitten sind. Den Zellen angeschmiegt finden wir Körner, die das Methylenblau intensiv aufgenommen haben; sie variiren in der Grösse von feinem Staub bis zu derben Brocken. Manche sind schön rund, punktförmig, in kurzen Reihen angeordnet. Die meisten bilden regellose Haufen, in einem farblosen Raum, der die Pyramidenzellen einschliesst; nennen wir ihn pericellulären Raum. Wir beabsichtigen damit nicht, zu der Frage des Vorhandenseins der pericellulären Räume um die Ganglienzellen Stellung zu nehmen, sondern bedienen uns dieses Ausdruckes nur zur Beschreibung der am fertigen Präparat zu beobachtenden Erscheinungen; für diese ist seine Anwendung wohl berechtigt. Viele von den feinsten Körnchen nun und wenig gröbere liegen am peripheren Rand des pericellulären Raumes und markiren ihn dadurch besonders. Bei der Capillare in der Mitte der Fig. 6 fällt eine Gruppe von drei massigen Schollen auf, umgeben von wenig Protoplasma; auch um sie herum trifft man in Häufchen die dunklen Körner. Sie fehlen nicht bei einem Kern links unten im Bild, wo sie ein Protoplasmanetz um sich haben. Diese Zustände müssen nicht mühsam gesucht werden, existiren im Gegentheil reichlich. Viele Zellen sind nicht nur im optischen Schnitt mit Krümeln besetzt, sondern auf ihrer Schnittfläche geradezu mit ihnen übersät. Bei Zellen, in den der Kern nicht vom Schnitt getroffen ist, kommt eine derartige Lagerung von Körnern vor, dass Kerntheilungsfiguren vorgetäuscht werden; erst ein Vergleich mit der Umgebung zeigt, dass es sich nicht um progressive Erscheinungen an den Ganglienzellen handelt. Wir haben wahrscheinlich das Auftreten dieser Zerfallsproducte der „peripheren Chromatolyse“ zuzurechnen, wie sie nach van Gehuchten (14) einer langsam einwirkenden Schädigung entspricht. In den chromatolytisch veränderten Ganglienzellen ballt sich die Chromatinsubstanz zu feineren und gröberen Klumpen zusammen, und diese sammeln sich in der Zelle oder, was in ausgedehnterem Maasse der Fall ist, in den pericellulären Räumen. Die Auffassung der chromophilen Körner als Zerfallsproducte von Ganglienzellen ist durch ein Beispiel aus der Literatur zu belegen; Nissl (15) hat einen dem unsrigen ähnlichen Zustand der Ganglienzellen nach Phosphorvergiftung abgebildet und beschrieben: „Unmittelbar um den Kern sind die aus der Umwandlung der gefärbten Theile entstandenen Körnchen intensiv gefärbt und bilden mit den Resten der gefärbten Substanzportionen einen unentwirrbaren stark gefärbten Substanzbrocken, der sich nicht weiter zerlegen lässt. Gegen den sich theilenden Fortsatz zu wird das Bild wieder klarer. Sehr schön sehen wir hier, dass die intensiv gefärbten Körnchen, die krümeligen Massen und anderseits wieder die staubähnlichen Producte thatsächlich von der gefärbten Substanz herrühren, denn namentlich auf der einen Seite des

Fortsatzes vermögen wir deutlich zu erkennen, dass die Umwandlungsproducte um einzelne noch erhaltene Strassenreste der ungefärbten Substanz gruppiert sind. Ein weiteres Bild zeigt uns zwei Zellen unmittelbar vor dem völligen Zerfall. Der ehemalige Zelleib stellt nur mehr einen Haufen tiefgefärbter Körner dar, die hier dichter, dort weiter von einander entfernt stehen.“

An den Orten des Zerfalls werden die Chromatinkörner wahrscheinlich von Wanderzellen aufgenommen und den Gefässen zugeführt; wir sehen diesen Vorgang direct nicht, schliessen ihn aber daraus, dass wir die gleichen, dunkel gefärbten, unregelmässig geformten Körner in den adventitiellen Lymphräumen wieder antreffen, sei es in lymphocytenartigen Zellen oder allein. (Vgl. S. 67). In den betreffenden Adventitialscheidungen finden wir keine Anzeichen, dass die Körner durch Zerfall von Zellen an Ort und Stelle entstanden wären; vielmehr werden wir zu der Ansicht gedrängt, dass der adventitielle Lymphraum ein Depot für die Abbauprodukte aus der Rinde bildet. Wir nehmen an, dass auch das darin gefundene Pigment (v. S. 67) auf dem gleichen Wege wie die Chromatinbrocken aus der Rinde eingeschleppt wurde; denn es entstand jedenfalls nicht hämatogen in der Gefässscheide, weil nirgends Blutextravasate mit erkennbaren Resten von rothen Blutkörperchen zu sehen sind; dagegen kann es wohl aus der Rinde stammen, wo in der Nähe von in Auflösung begriffenen Ganglienzellen unregelmässige Schollen von hellgelbem bis braunem Pigment sich öfters finden. Die Grösse der Schollen entspricht ungefähr einem Gliakern.

Der Reichthum der Veränderungen der nervösen Zellen ist mit den genannten nicht erschöpft. Ein weiterer Typus von Zellen ist dargestellt durch solche, bei denen alle Fortsätze besser und weiterhin sichtbar sind als in der Regel; der Kern ist unverhältnissmässig gross, durch eine Membran scharf von dem dunkel gefärbten Leib abgehoben; er besitzt einen Nucleolus und von diesem ausgehend einige septenähnliche Streifen von Chromatinsubstanz. Das Chromatin des geschwellten Leibes ist an der Seite zu Brocken zusammengeballt. — Im übrigen gleich structurirte Ganglienzellen sind an einer Stelle des Randes eingekerbt; die so gebildete Bucht ist markirt durch einen dicken Wall von fast schwarz gefärbter Chromatinsubstanz. Anderswo sieht man einen tiefblauen Kern, absolut ohne erkennbare Structur; die färbbare Substanz ist zu einem feinsten Netzwerk um ihn geordnet und nur ganz schwach tingirt; ein paar kleine Körner in unregelmässigen Abständen haben den Farbstoff etwas besser aufgenommen. Es lassen sich alle Uebergänge von derartig veränderten Zellen bis zu einem extremen Zustand euriiren, bei dem ein Zelleib nur als blasser Schatten angedeutet ist. Betrachtet man diese Zellindividuen für sich allein, so kann man kaum sagen, ob es Ganglien- oder Gliazellen sind; der Entscheid wird durch die Beziehungen zur Umgebung gegeben. Häufig bietet sich der Befund, dass 2—3 Gliazellen von einem zarten Protoplasmanetz umschlossen werden, welches durch die Gestalt als Pyramidenzelle charakterisirt wird; meistens ist von ihrem Kern nichts mehr zu sehen; seltener ist neben den Gliakernen der Kern der Ganglienzelle zu treffen. Eine helle Zone zwischen den Gliakernen und dem Protoplasma der invadirten Zelle dürfte dem ungefärbten Leib der Gliazelle entsprechen.

Sehr reichlich tritt in allen afficirten Gebieten eine Veränderung der nicht chromophilen Substanz auf, nämlich Vacuolisirung des Protoplasmas; oft begleitet sie die beschriebenen Erkrankungen, ebenso oft betrifft sie sonst normale Zellen. Hie und da sitzen nur 3—4 kleine Höhlen in einer Ecke des Protoplasmaleibes; manchmal besteht eine ganze Zellhälfte nur aus einem Netz von Plasma um eine Menge von Vacuolen. Diese können, durch Zugrundegehen des interkalirten Protoplasmas jedenfalls, in eine oder wenige grosse Höhlen zusammenfliessen. Auch die Fortsätze sind da und dort vacuolisirt. Wir wollen den leichtern dieser Veränderungen kein zu grosses Gewicht beilegen, da manches davon auch in nicht pathologisch veränderter Gehirnrinde oder sonst bei den verschiedensten Processen zu finden ist, und es noch lange nicht feststeht, wieviel nicht einer Veränderung der Zelle im Leben, sondern postmortalen Einflüssen, von der Zersetzung der Leiche bis zu den Wirkungen der Präparationsmethoden zuzuschreiben ist.

Jedenfalls ist aber der Standpunkt älterer Autoren zu verlassen, z. B. von Huguenin, der angiebt, dass Veränderungen der nervösen Zellen durch die tuberculöse Meningitis nicht beobachtet werden können.

4. Die Neuroglia tritt in unsern Bildern in den verschiedensten Verhältnissen auf; wir können uns nur an sie halten, um alle vorkommenden Zustände zu besprechen. Es gelingt überall ohne Mühe, normale Gliazellen zu finden, repräsentirt durch einen runden, hellgefärbten Kern mit einigen intensiv tingirten Kernkörperchen. Noch zum normalen Befund zählen wir Zellen mit einem solchen Kern, der einen kleinen, schwach gefärbten, an der Grenze der Sichtbarkeit befindlichen Protoplasmasaum besitzt. In der Umgebung des Gefässes auf Fig. 4 umgiebt ein reichlicherer Plasmahof den Kern; er ist stärker gefärbt, so dass unregelmässig zackige Conturirung deutlich sichtbar ist. Damit beginnt die Wucherung der Gliazellen, die in der plexiformen Schicht unter der Einwirkung der Tuberkel die höchsten Grade erreicht (v. Fig. 2). Der Zellleib überwiegt dabei den Kern an Masse bedeutend, obwohl auch er vergrössert ist; seine Form ist häufiger oval als kreisrund. Nach allen Seiten gehen mehr oder weniger derbe Fortsätze aus, so lang oder länger als der übrige Zellleib Durchmesser hat. Solche Formen sind unter dem Namen „Spinnenzellen“ vielfach beschrieben. Die Wucherung der einzelnen Individuen geht Hand in Hand mit einer Vermehrung der Elemente. Beide Vorgänge haben ihr Intensitätsmaximum in der Nähe von Tuberkeln; in den tiefen Lagen der Rinde fehlen sie. Diesen Umwandlungen der Glia dürfen wir wohl die Bedeutung zuschreiben, dass sie die Tuberkel im Vordringen aufhalten sollen. Die Function hat nichts Befremdendes an sich, finden wir doch entsprechendes Verhalten der Glia, wo es nekrotische Herde irgendwelchen Ursprungs abzugrenzen gilt, oder wo wie bei der Paralyse Infiltrationen der Gefässscheiden toxisch-infectiösen Ursprungs des Gehirns auftreten. Zur Bildung von Gliarasen kommt es, wie gesagt, nur andeutungsweise, indem Spinnenzellen sich eng aneinander legen, ohne zu verschmelzen.

Einige Gliakerne fallen dadurch auf, dass sie diffus sattblau gefärbt sind. Andere sind ausserdem kleiner als benachbarte Kerne. In manchen Exemplaren

ist die Chromatinsubstanz zu groben Körnern zusammengeballt und an die Peripherie des Kernes gelagert. Ein sichtbarer Plasmaleib geht diesen Typen ab. Es handelt sich bei ihnen um Gliazellen im Stadium der Rückbildung; diejenigen, bei welchen sich Chromatinschollen gebildet haben, werden nahe am Zerfall sein. In aufgelöstem Zustand treffen wir sie nirgends an. Auf Fig. 6 lernen wir die Neuroglia als Begleitzellen der nervösen Zellen (Trabanzellen) kennen. Sie sind in der Hauptsache ohne Besonderheit, zu 2—3 in der Nähe einer Ganglienzelle vorkommend. Oben rechts umfasst sie eine solche theilweise mit ihrem Protoplasma. An andern Stellen finden sie sich mitten in einer zerfallenden Ganglienzelle, wie bereits erwähnt. Man hat aus ähnlichen Bildern geschlossen, dass sie sich als Phagocyten in die Ganglienzellen einfressen und sich mit Detritus beladen. Der Umstand, dass von allen aus dem Ektoderm stammenden Zellen einzig und allein die Gliazellen phagocytäre Eigenschaften haben sollen, lässt mich die Richtigkeit dieses Schlusses bezweifeln. Mir scheint vielmehr Alzheimer(3) recht zu haben, der durch seine Beobachtungen zu der Ansicht kam, dass die Begleitzellen einfach den Raum ausfüllen müssen, der durch Zerfall von Ganglienzellen frei wird.

Um unsere Untersuchungen abzuschliessen, kommen wir auf die Ergebnisse anderer Färbungen zu sprechen als der Nissl'schen, auf der alle unsere bisherigen Beobachtungen basirten. Wir haben nur einen neuen Befund zu verzeichnen: die Färbung mit Hämatoxylin bringt uns tiefblau gefärbte Kugeln zu Gesicht, die in der Grösse zwischen Leukocyten- und Gliakernen stehen, hie und da auch letztere übertreffen. Sie sind zum Theil homogen, zum Theil lassen sie ein etwas dunkleres Centrum unterscheiden. Sie liegen in Reihen längs einigen aus der Pia kommenden Gefässen und bei ein paar Capillaren. Ohne Zweifel haben wir es mit Amyloidkugeln zu thun. Da die Patientin E. M. bereits 58 Jahre alt war, ist es nicht ausgeschlossen; ja sogar ziemlich wahrscheinlich, dass sie rein senil sind und mit der tuberculösen Erkrankung nichts zu thun haben. Weitere senile Veränderungen sind nicht zu constatiren, und es ist immerhin zu bemerken, dass Amyloidkugeln auch in jugendlichen Gehirnen vorkommen können, wo Hirnsubstanz zerfällt.

Wie verhält sich nun, was wir gefunden haben, zu den Beobachtungen anderer Autoren? Die älteren unter ihnen, wie Schulze (16), Hüttenbrenner (12), Hoche (6), Huguentin (13), Kölpin (17) haben mit Carmin, Hämatoxylin und nach Weigert hauptsächlich untersucht. Dabei fanden sie Tuberkel längs den Gefässen der Pia bis zu den feinsten Verzweigungen in der Rinde; auch in der Rinde fehlten sie nicht, wo sie sich um die Gefässe als Reihen von „spindelförmigen Dingen“ darstellten. Die Entzündung der weichen Häute documentirte sich in einer hochgradigen Rundzelleninfiltration, wobei der entzündliche Process sich in erster Linie um die Gefässe localisirte. Es kann soweit kommen, dass die Pia nirgends mehr in ihrer Structur kenntlich ist. Die Gefässe der Rinde bieten das Bild der Peri- und Endovascu-

litis; oft zeigen sich die Lumina bis zur Obliteration angefüllt mit Rundzellen. Während die übrigen Autoren angeben, dass bei der tuberculösen Vasculitis die Arterien in stärkerem Maasse theilhaftig zu sein pflegen als die Venen, betont Kölpin (17), dass dies für seinen Fall nicht zutrifft, sondern dass die Arterien sich widerstandsfähig erwiesen; wir konnten einen solchen Unterschied auch nicht machen. An Ganglienzellen ist glasiges Aussehen, Pigmentreichthum und Vacuolisirung notirt; dass Huguenin (13) das Vorkommen von Veränderungen negirt, wurde früher erwähnt. Als die Anwendung der Nissl'schen Methylenblau-methode gebräuchlich wurde, kamen wir auch in der Kenntniss von den Veränderungen der tuberculösen Meningitis einen guten Schritt weiter. Die Massen der sog. Rundzellen in der Pia und in den Gefässen wurden in ihre zahlreichen Bestandtheile zerlegt, wie wir sie im Verlauf dieser Arbeit kennen lernten. Die Ganglienzellen und die Neuroglia wurden jetzt erst in ihrem feineren Bau bekannt. Luisada (1), dessen Arbeit mir leider nur im Referat zugänglich ist, fand nun bei der tuberculösen Meningitis perinucleäre und peripherische Chromatolyse der Ganglienzellen, Vermehrung der Kerne der Neuroglia sowie Verdickung der fibrösen Bündel in der Pia. Von grösserer Bedeutung ist für unsere Frage Spielmeyer (2). Die Kranke, von der sein Untersuchungsmaterial stammte, zeigte etwa 8 Tage lang schwere Bewusstlosigkeit und Reizerscheinungen von Seiten der Hirnrinde. Er constatirt Wucherungserscheinungen an den Zellen der Gefässhöhlen, besonders der Endothelien und der Elemente der Adventitia, die mit solcher Intensität auftraten, dass sie vielfach zum Verschluss von Gefässen führten. Andererseits waren an Stellen stärkerer reaktiver Proliferation in der Umgebung älterer Tuberkelknoten Gefässsprossen und neugebildete Gefässe vorhanden. In diesen Gebieten wurden Stäbchenzellen von wurstförmiger bis sehr schlanker Gestalt beobachtet. Die Gliakerne sind vergrössert und chromatinreich; ihre plasmatische Substanz lässt sich besonders gut färben. Einige Eisenhämatoxylinbilder berechneten Spielmeyer zu der Annahme, dass die Faserproduction gegenüber der Vermehrung der zelligen Elemente gering ist. An den Ganglienzellen treten acute Schwellung, schaumiger Zerfall und die sogenannte schwere Zellerkrankung auf. Wenn wir unsere Resultate mit denjenigen der älteren und neueren Autoren zusammenhalten, sehen wir, dass principiell Unterschiede zwischen ihnen nicht bestehen. Die abweichenden Befunde Spielmeyer's scheinen mir mit der Intensität der Erkrankung im Zusammenhang zu stehen, die in seinem Fall grösser gewesen sein wird, da sie Wucherungen hervorrief, die sogar Gefässe zum Obliteriren brachten. Gefässneubildungen wurden nur an Stellen stärkerer Proli-

feration beobachtet, und Stäbchenzellen nur in ihrer Nähe. Wir können das Ergebniss unserer Untersuchungen in folgende Sätze zusammenfassen:

Die tuberculöse Meningitis erhält ein typisches Gepräge durch spezifische miliare Knötchen in der Pia, die völlig den Tuberkeln in anderen Organen gleich stehen. Sie können die Pia durchbrechen und auf die Hirnrinde übergreifen, wobei sie ihre Structur in dem Sinne modificiren, dass die Tumorzellen lockerer an einander schliessen und grösser werden.

Die Pia reagirt auf den Reiz der Tuberkelknötchen mit Wucherungserscheinungen am Bindegewebe und an den Gefässen. Sie wird infiltrirt mit Lymphocyten, Plasmazellen und, was vor allem bemerkenswerth ist, mit grossen, runden, protoplasmareichen Zellen, deren Analogie mit den Epitheloidzellen des Tuberkels und Abstammung aus dem fixen Bindegewebe wahrscheinlich ist; bis jetzt hat man diese Zellen nur bei der tuberculösen Meningitis in gleicher Form gefunden. Der Grad der Alteration der Pia ist abhängig von der Entfernung von einem Tuberkel.

Die Gefässe der Rinde zeigen vielfach Zustände, wie wir sie völlig identisch bei der progressiven Paralyse zu sehen gewohnt sind; die adventitiellen Lymphscheiden sind erweitert und mit Lymphocyten und Plasmazellen infiltrirt. An den kleinen Gefässen überwiegen die Plasmazellen über die Lymphocyten. Die Endothelzellen sind theilweise stark vermehrt und vergrössert. Neben den gewöhnlichen Infiltratzellen finden sich in den Lymphscheiden Chromatinbrocken und Pigmentschollen, die aus Zerfallsproducten von Rindenelementen stammen werden. Vermehrung der Gefässe liegt nicht vor.

Neben den Gefässen präsentiren sich Reihen von Amyloidkugeln, deren Zugehörigkeit zu dem tuberculösen Process aber durchaus fraglich ist.

Die Ganglienzellen sind nicht erheblich vermindert. Immerhin trifft man solche, die in Auflösung begriffen sind, und vereinzelt Gebilde, die mit Wahrscheinlichkeit als formlose Reste zerstörter Ganglienzellen aufzufassen sind. Die Hauptveränderungen bestehen in partieller und totaler Chromatolyse. Es ist eigenartig und findet sich bei keinen Vergleichspräparaten von anderen Erkrankungen, dass manche Zellen in ihrer Schnittfläche mit intensiv blau tingirten Chromatinkörnern und -Schollen übersät erscheinen und solche in ihren pericellulären Räumen liegen haben. Die regelmässige radiäre Anordnung der Pyramidenzellen ist nirgends gestört.

Die Neuroglia zeigt hauptsächlich progressive Veränderungen, indem



viele Gliazellen vergrößert sind und einen mehr oder weniger plasma-reichen, gut färbbaren Leib besitzen (Spinnzellen). Andeutungsweise kommen Gliarasen vor. Besonders in der plexiformen Schicht, wo die Gliazellen den eindringenden Tuberkeln einen Wall entgegenstellen müssen, sind die Elemente stark gewuchert und bedeutend vermehrt. Unter den Trabantzellen gehen einige dem Zerfall entgegen. Viele werden gebraucht, um die durch Zerstörung der Ganglienzellen entstehenden Lücken auszufüllen.

Für alle die genannten Veränderungen ist zu betonen, dass sie streng an das Auftreten von Tuberkeln gebunden sind. Ihre Wirkung macht sich sowohl in tangentialer als auch in radialer Richtung zur Hirnoberfläche geltend, indem die Intensität der Krankheitserscheinungen mit der Entfernung von den Tuberkeln abnimmt. Wo diese fehlen, bietet das Gewebe normale Verhältnisse. Das Gebundensein der Veränderungen aller in Betracht kommenden Gewebe an die Localisation der Tuberkel ist das für die tuberculöse Meningitis Charakteristische.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch hier Herrn Director Ris für den Rath zu dieser Arbeit und sein stetes Interesse daran zu danken.

### Literatur.

1. Luisada, Die nervöse Zelle bei den Meningitiden. *Rivista di clinica pediatrica*. No. 7. 1903. Ref. im Jahrbuch für Kinderheilkunde. 61. Bd.
2. Spielmeyer, Zur anatomischen Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. *Centralbl. f. Nervenheilk. und Psych.* XXIX. No. 214.
3. Nissl und Alzheimer, Histologische und histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde. Bd. I. 1904.
4. Spielmeyer, Schlafkrankheit und progressive Paralyse. *Centralbl. für Nervenheilk. und Psych.* XXX. 1907.
5. Kuss, Zur Differentialdiagnose zwischen der Tuberculose und der Syphilis des Centralnervensystems. *Archiv f. Psych.* 39. Bd. 1. Heft.
6. Hoche, Zur Lehre von der Tuberculose des Centralnervensystems. *Archiv f. Psych.* XIX. 1887.
7. Villaret und Tixier, Dissociation des réactions cliniques et bactériologiques dans certaines formes de méningite tuberculeuse. *Semaine méd.* XII. 1905.
8. Ramon y Cajal, Studien über die Hirnrinde des Menschen. 1900—1906. Uebersetzt von Bresler.
9. Binswanger und Berger, Anatomie der postinfectiösen Psychosen. *Archiv f. Psych.* XXXIV. 1898.
10. Stroebe, Krankhafte Veränderungen der Hüllen des Gehirns; im Handbuch der pathol. Anatomie des Nervensystems von Flatau. 1904.

11. Friedmann, Zur pathologischen Anatomie der Encephalitis. Archiv für Psych. XXI. 1890.
12. Hüttenbrenner, Hirnrinde bei tuberculösen Entzündungen der Pia. Zeitschr. f. Heilkunde. VIII. 1887.
13. Huguenin, Acute und chronische Entzündungen des Gehirns und seiner Häute. Ziemssens Handbuch XI. 1876.
14. van Gehuchten, Pathologische Anatomie der Nervenzelle. Handbuch der pathol. Anatomie des Nervensystems von Flatau. 1904.
15. Nissl, Beiträge zur Anatomie und Histopathologie der Nervenzelle. Allg. Zeitschr. f. Psych. 54. Bd. 1. Heft.
16. Schultze, Leptomeningitis acuta tuberculosa cerebrospinalis. Virchow's Archiv Bd. 63.
17. Kölpin, Ein Fall von tuberculöser Erkrankung des rechten Atlanto-Occipitalgelenks. Archiv f. Psych. und Nervenkrankh. XXXIX. 1903.

### Erklärung der Abbildungen (Tafel I).

Figur 1 ist mit Leitz Obj. 5, Ocul. 1 gezeichnet; alle übrigen mit Leitz Immersion 1/12, Ocul. 1. Zur Färbung kam bei allen Präparaten Methylenblau zur Anwendung.

Figur 1. Tuberkel der Pia, auf die Hirnrinde übergreifend. V. p. 61.

Figur 2. Randpartie aus 1; links hauptsächlich gewucherte Glia, rechts abgerundete epitheloide Zellen; dazwischen Gitterzellen. V. p. 63.

Figur 3. Pia, infiltrirt mit „epitheloiden Zellen“, Lymphocyten und Plasmazellen. In der Rinde Spinnenzellen und degenerirte Ganglienzellen. V. p. 65.

Figur 4 und 5. Gefäße der Hirnrinde mit Infiltration der adventitiellen Lymphscheiden und gewucherten Endothelien. V. p. 66.

Figur 6. Partie aus dem linken Schläfenlappen; zu Grunde gehende Ganglienzellen mit reichlichen Chromatinkörnern und -Brocken in den pericellulären Räumen. V. p. 69.

Eingang des Manuscripts im December 1907.