

(Aus der Hirnhistologischen Abteilung der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. Karl Schaffer].)

Experimentelle B-Avitaminose des Kaninchens.

Von

Dr. L. v. Meduna.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. Januar 1926.)

Bei der heutigen großen Bedeutung der Vitaminprobleme ist es unbedingt nötig, als Einführung eine Übersicht zu geben, damit wir einerseits uns über die Probleme, welche bei dem heutigen Stand der Vitaminfrage auftauchen, orientieren, andererseits um bestimmen zu können, welche Probleme aus der Menge der auftauchenden durch unsere Experimente gelöst werden können.

Vor allem müssen wir wissen, daß nicht alle Klassen der Tierwelt sämtliche Vitamine, die bisher bekannt sind, benötigen, sondern einzelne, verhältnismäßig höheren Klassen angehörende Tiere ihre normalen Lebensfunktionen auch dann verrichten können, wenn nur 1 oder 2 Vitamine in ihrer Nahrung vorhanden sind. Durch diese Erscheinung können wir eine gewisse Klassifikation in der Reihe der Vitamine bestimmen. Selbstverständlich müssen wir die Wahrscheinlichkeit vor Augen behalten, daß weitere Forschungen die Klassifikation noch vervollkommen werden.

Wenn wir die bisher erkannten Vitamine und das Substrat der Veränderungen, die bei dem Mangel der einzelnen Vitamine bei den verschiedenen Tierrassen auftreten, überblicken, so bekommen wir folgende Tabelle:

Vitamin	Avitaminose							
	Mensch	Affe	Katze	Kaninchen	Ratte	Meerschweinchen	Huhn	Taube
A	Hungerödem		Rachitis		Xerophthalmie			
B	Beri-Beri	Ödemkrankheit	Beri-Beri	?	Blutungen		Beri-Beri	Beri-Beri
C	Skorbut	Skorbut				Skorbut		
D	Hefewachstum-Vitamin, ein ständiger Begleiter des Vitamins B							
E	Rachitis				Rachitis			

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, können wir die Vitamine in 2 Klassen einteilen. Zu einer derselben gehören die B- und wahrscheinlich auch die D-Vitamine, zur anderen Klasse gehören die A-, C- und E-Vitamine. Das Prinzip dieser rein empirischen Einteilung ist das anatomische Substrat der einzelnen avitaminotischen Veränderungen. Die B-Avitaminose ruft bei allen denjenigen Tierrassen, welche man in dieser Hinsicht untersucht hat, eine Erkrankung des Nervensystems hervor, dagegen gehören die übrigen, bisher als solche erkannte Avitaminosen, der Skorbut, die Rachitis, die Xerophthalmie, zu den Stoffwechselkrankheiten in strengem Sinne, bei welchen nach den bisherigen Untersuchungen die eventuelle Teilnahme des Nervensystems eine sekundäre ist.

Wenn wir aber die einzelnen B-Avitaminosen bei verschiedenen Tierrassen überblicken, so stellt sich heraus, daß sie bei verschiedenen Rassen nicht identisch sind. So entsteht infolge der B-Avitaminose bei Ratten und Affen ein Krankheitsbild, welches von der menschlichen B-Avitaminose abweicht, während das Kaninchen zur Hervorbringung einer B-Avitaminose als ganz ungeeignet betrachtet wird. Demgegenüber wird die B-Avitaminose des Menschen, des Huhnes und der Taube mit einem gemeinsamen Namen Beri-Beri genannt.

Diese Ungewißheit veranlaßt uns, daß wir einerseits durch strenge Kritik der bisherigen Angaben, andererseits aber durch neue Experimente bestimmen, ob die B-Avitaminose einen allgemeinen Charakter hat, welcher sich durch die ganze Tierwelt bewahrt.

Unser Ausgangspunkt ist die menschliche B-Avitaminose, die Beri-Beri, weil dieselbe als eine klinisch und pathologisch klargestellte Krankheit betrachtet werden kann. Nach *H. Dürck* sind die Veränderungen bei Beri-Beri mit denen der übrigen Polyneuritiden identisch, und deshalb spricht er von Beri-Beri-Neuritis. Er hat alle Stadien der Degeneration der peripheren Nerven beobachtet. Auch die Veränderungen im Rückenmark sind tiefgehend, „... diese stellen eine Kette von den leichtesten Alterationen der feineren Struktur der Ganglienzellen bis zur kompletten, symmetrischen Sklerose der beiden Hinterstränge in der ganzen Höhe des Rückenmarks bis zur ausgesprochenen Beri-Beri-Tabes dar“. Von Entzündung oder Endarteritis findet man nirgends eine Spur. Mit diesen Ansichten stimmen alle Beri-Beri-Forscher überein, insofern ein jeder Autor in dem peripheren Nervensystem das anatomische Substrat der Krankheit sieht. Die Forscher sind meistens Patholog-Anatomen und deshalb bekommen wir über die feineren cytopathologischen Veränderungen keine ausführlichen Berichte; so sprechen z. B. *Rumpf* und *Luce* von einer Zellveränderung im Rückenmark, welche an Zellatrophie erinnert. Dasselbe berichten *Ballet* und *Mendes*, während die Veränderungen, welche *H. Wright* beobachtet hat, mit

denen von *Dürck* übereinstimmen. Dieselben bestanden in einer „Chromatolyse und Kernverlagerung“. „Die Veränderungen gleichen ganz denen bei alkoholischer Polyneuritis.“ Zusammenfassend können wir sagen, daß die menschliche B-Hypovitaminose, die Beri-Beri, nach dem Gutachten aller Forscher eine Polyneuritis ist und als solche keine typischen Unterscheidungsmerkmale von anderen Polyneuritiden hat. Es ist als wichtiger Umstand zu betonen, daß alle Forscher besonders hervorheben, daß nirgends eine Spur von Entzündung vorhanden ist und außerdem, falls in den Muskeln Atrophien gefunden wurden, so sind diese nur sekundäre, den Veränderungen des Nervensystems folgende und von denselben abhängige Erscheinungen.

Bei Affen wurde eine reine B-Avitaminose noch nicht beschrieben, jedoch spricht *Schaumann* von einer Affen-Beri-Beri, welche er durch Fütterung mit gewaschenem Reis hervorgerufen hat und welche durch Gewichts- und Appetitsabnahme und eine Parese der Hinterbeine, die prämortal auftrat, charakterisiert wird. Trotzdem die histologischen Nervenbefunde (Ref. *Funk*) nicht für Beri-Beri typisch waren, möchten wir diese Diagnose annehmen, falls das Vitaminbedürfnis der Affen klargelegt wäre. Jedenfalls ist hier von einer absoluten Avitaminose die Rede, bei der jene Symptome fehlen, welche die B-Avitaminose charakterisieren. Wir könnten denken, daß die Symptome der absoluten Avitaminose (Gewichtsabnahme 27%) das Krankheitsbild der partiellen B-Avitaminose gedeckt haben, aber dies wäre irrig, weil bei der histologischen Untersuchung keine Spur von der Affektion der peripheren Nerven gefunden wurde.

Das Experiment von *Mc. Garrison* ist schon eher verwertbar. *Mc. Garrison* hat einen *Macacus simicus* mit autoklaviertem, geschältem, weißem Reis gefüttert (Absolute Avitaminose) und in einem Kontrollexperimente zu dieser Nahrung noch Butter gegeben (B- und C-Avitaminose). Weder *in vivo* noch bei der Obduktion wurden irgendwelche für die Beri-Beri typischen Veränderungen gefunden. Daher sind betriffs der Affen nur zwei Schlußfolgerungen möglich: entweder benötigt der Affe B-Vitamin überhaupt nicht, was unwahrscheinlich ist, oder die *B-Avitaminose bei dem Affen spielt sich nicht in der Form der menschlichen B-Hypovitaminose (Beri-Beri) ab, sondern hat andere Symptome*.

Die Vogelexperimente sind schon eher verwertbar. Bei den Tauben und Hühnern äußerte sich die B-Avitaminose in der Form einer Polyneuritis. Leider gelangten bei diesen Polyneuritiden die höheren Segmente des Zentralnervensystems selten zur Untersuchung. Aber wenn sie untersucht wurden, wie z. B. im Falle *H. Richters*, so konnten sehr eingreifende Veränderungen in denselben konstatiert werden.

Also schon aus den bisherigen Angaben stellt sich heraus, daß die B-Avitaminose der verschiedenen Rassen nicht identisch ist; sie ist

bei Menschen eine Polyneuritis ohne Teilnahme der höheren Segmente des Zentralnervensystems, dagegen ist sie bei Vögeln eine Polyneuritis, welche aber mit tiefgehender Schädigung des ganzen Zentralnervensystems einhergeht.

Die B-Avitaminose des Kaninchens.

Wir lesen im Buche von *C. Funk* folgendes vom Kaninchen: „Kaninchen wurden seltener zur Lösung von Vitaminfragen herangezogen; dies hat seinen Grund darin, weil diese Tiere gegenüber Vitaminmangel sehr wenig empfindlich sind.“

Aus den spärlichen Experimenten, welche beim Kaninchen zur Hervorrufung der B-Avitaminose (Beri-Beri) oder C-Avitaminose (Skorbut) angestellt wurden, können wir ersehen, daß alle mit Fiasko geendet haben. Dieses Fiasko hat eine einfache Erklärung: die Forscher, die die Vorbedingungen der B-Avitaminose geschaffen haben, erwarteten die Ausbildung der typischen Beri-Beri, und da sie ausgeblieben ist, kamen die Forscher zur Schlußfolgerung, daß das Kaninchen zum Zustandekommen der experimentellen Beri-Beri nicht geeignet ist. Dieser Satz ist richtig, aber das bedeutet noch nicht, daß diese Tierrasse keine experimentelle B-Avitaminose hat. Der Fehler liegt in der spekulativen Verallgemeinerung; da wir die menschliche B-Avitaminose in ihrer klinischen und pathologischen Geschlossenheit Beri-Beri nennen, so müssen wir auch bei anderen Tierrassen Beri-Beri erwarten, wenn wir die Vorbedingungen der B-Avitaminose geschaffen haben.

Überblicken wir nun die bisherigen Experimente über die B-Avitaminose des Kaninchens. Einer der ersten auf diesem Gebiete war *Schaumann* (1910). Er meinte nämlich, daß seine mit Mais (*Zea-Mais*) genährten Kaninchen einer experimentellen Beri-Beri anheimgefallen wären, wir wissen aber vom Mais, daß er an B-Vitamin so reich ist, daß ihn in dieser Beziehung nur die Hefe übertrifft. Der von *Schaumann* beobachtete Zustand konnte also weder Beri-Beri noch B-Avitaminose sein. In 1913 haben *Abderhalden* und *Lampe* auf diesem Gebiete experimentiert und haben in einem Falle bei einem Kaninchen, welches mit Reis gefüttert wurde, Parese auftreten gesehen. Es ist überflüssig zu betonen, daß dieser Fall, welcher ganz vereinzelt dasteht, zu weiteren Schlußfolgerungen ungeeignet ist. 1920 haben *Portier* und *Landois* Experimente ausgeführt, in welchen Kaninchen mit autoklaviertem Kohlkraut und Rüben gefüttert wurden. „Diese Tiere starben nach 11—17 Tagen unter Symptomen einer Avitaminose“, schreibt *C. Funk* wortkarg. Dieses Experiment hat jedoch bei der Wiederholung zu einem negativen Resultat geführt, aber es führte zur Entdeckung einer Erscheinung, welche auch wir in unseren Experimenten verwertet haben. Es ist nämlich während des Avitaminose-Experiments peinlich

darauf zu achten, was die Tiere fressen, weil das avitaminotische Tier, wenn es kann, seine eigenen Faeces auffrißt und auf solche Weise höchstwahrscheinlich durch Vermittlung von Bakterien Vitamine bekommt. Noch früher hat *Tasawa*, ein japanischer Autor, mit Kaninchen experimentiert, welche er teils mit Reis, teils mit Gerstengraupen gefüttert hat. Seine Experimente sind mustergültig, man könnte ihnen nur nach *C. Funk* das entgegenhalten, daß die Gerstengraupe sehr reich an B-Vitamin ist. Auf Grund unserer eigenen Experimente können wir sagen, daß davon keine Rede ist und daß die Gerstengraupe praktisch als B-vitaminfreie Nahrung gilt und deshalb zur Auslösung der sogenannten Tauben-Beri-Beri und der Kaninchen-B-Avitaminose geeignet ist. *Tasawa* hat bei vielen mit Gerstengraupen gefütterten Kaninchen nur in einem Falle eine motorische Lähmung auftreten gesehen. Bei den übrigen sowohl mit Gerstengraupe als auch mit Reis gefütterten Kaninchen hat er „... Widerwillen gegen Reis bzw. Gerstengraupe, Abmagerung, allgemeine Schwäche, subnormale Temperatur, Verlangsamung des Atmens und der Herzschläge“ beobachtet. Pathologisch-anatomischer Befund: „Die rechte Herzhälfte ist deutlich dilatiert, aber ihre Wand ist schlaff und gar nicht hypertrophisch, sondern eher verdünnt. Leberdegeneration. Im Urin Eiweiß.“ Es ist zu bedauern, daß der genannte Autor seine Untersuchungen nicht auch auf das Zentralnervensystem des Tieres ausgedehnt hat. Wenn wir Vollständigkeitshalber noch die interessanten Untersuchungen von *G. M. Findlay* 1921, welche unsere Behauptung, daß das Kaninchen kein C-Vitamin braucht, verstärken, erwähnen, haben wir die Reihe unserer Vorgänger geschlossen.

Wenn wir diese nicht befriedigenden Experimente überblicken, wird *C. Funks* Behauptung, daß das Kaninchen zu Avitaminose-Experimenten nicht geeignet ist, wohl verständlich.

Eigene Untersuchungen.

Nach dem bisher Erwähnten ist es evident, daß eine Kaninchen-Beri-Beri nicht existiert. Diese Tierrasse ist also besonders geeignet zur Lösung unserer Frage, d. h., ob es eine B-Avitaminose, welche keine Beri-Beri ist, gibt. *Bevor wir unsere Experimente schildern, müssen wir auf diese Frage, uns auf unsere Experimente stützend, mit einem entschiedenen Ja antworten.* Treten wir jetzt an unsere Experimente heran.

Da die Frage eine außerordentliche Wichtigkeit hat, müssen auch die Vorsichtsmaßregeln außerordentlich sein, welche Vorsicht mit dem Einkauf der Tiere beginnt und mit der histologischen Aufarbeitung endet. Wir haben folgende Vorsichtsmaßregeln durchgeführt:

1. Die Versuchstiere wurden aus 4 verschiedenen Quellen gekauft, und zwar aus jedem Wurf 2 Stück, von denen nur eins zu dem Experimente eingestellt wurde, dagegen wurde das andere sofort mit Aus-

blutung getötet und in Serienschnitten nach *Nissl* aufgearbeitet. Wenn wir in dem Zentralnervensystem des Kontrolltieres die kleinste Abweichung von dem Normalen gefunden haben, schalteten wir das Paralleltier aus den Experimenten aus und stellten den betreffenden Züchter auf den Index. Diese Maßregel benötigten wir deshalb, weil, wie wir wissen, das Kaninchen manchmal mit spontaner Encephalitis infiziert ist, welche bis zum plötzlichen Exitus symptomenlos sein kann und auf solche Weise das Endresultat des Avitaminose-Experimentes zweifelhaft macht.

2. Nachdem wir beobachtet haben, daß diejenigen Tiere, welche über 1000 g wiegen, in dem B-Avitaminose-Experiment binnen 60—100 Tagen verenden, dagegen diejenigen, welche 500—1000 g wiegen, innerhalb 30—60 Tagen zugrunde gehen, haben wir diejenigen Tiere, deren Lebensfrist von dieser Grenze bedeutend abwich (d. h. diese Zeit nicht erreichte), aus dem Experimente ausgeschlossen.

3. Die Tiere standen unter fortwährender Beobachtung, besonders gegen Ende des Experimentes und wenn die Zeichen der Agonie eintraten, haben wir das Tier durch Ausblutung getötet und seine Organe noch lebenswarm fixiert. Dies gelang nur in 2 Fällen nicht, da diese 2 Tiere zwischen der Abend- und Morgenvisite verendet sind.

Durch diese Vorsichtsmaßregeln haben wir erreicht, daß alle unsere Fälle im größten Maße übereinstimmen und unsere Befunde identisch sind. Die Abweichung zwischen den einzelnen Fällen betrifft nur die Intensität der einzelnen Veränderungen, dagegen sind die Fundorte der Veränderungen und die Qualität derselben identisch.

Wir haben unsere Experimente an 10 Tieren durchgeführt, welche wir in 2 Klassen einteilten. In die erste Klasse reihten wir die über 1000 g schweren Tiere ein, welche auch älter waren, dagegen kamen in die zweite Klasse Tiere unter 1000 g, welche auch jünger waren. Jede Klasse zählte je 5 Tiere. Aus der ersten Klasse haben wir 1 Tier ausgeschlossen, weil wir im Gehirn des Kontrolltieres Neuronophagien gefunden haben. Aus der zweiten Klasse mußten wir aus demselben Grunde 2 Tiere ausscheiden, und ein drittes Tier mußte deshalb aus dem Endresultat ausgeschlossen werden, weil es am 16. Tag des Experimentes verendete. Wir haben im Rahmen der ersten Klasse noch einen weiteren Unterschied gemacht, d. h. wir haben bei den Tieren Nr. 1 und Nr. 2 das Experiment mit geschältem und gewaschenem Reis durchgeführt, und da wir uns bei Taubenexperimenten überzeugt haben, daß Gerstengraupe praktisch als B-vitaminlose Nahrung gilt, verabreichten wir den übrigen Tieren ausschließlich gewaschene Gerstengraupen. Wir verfolgten damit verschiedene Ziele. Einerseits ist dem Kaninchen als einem Tiere der gemäßigten Zone die Gerste entsprechender als der Reis, andererseits ist es durch unsere Kaninchen- und Tauben-

experimente bewiesen, daß Gerstengraupe praktisch als B-vitaminfrei zu betrachten ist. Endlich dürfte es nicht ohne Interesse sein, daß es in Hinsicht auf Vitaminbedarf dem Tiere gleich ist, aus welcher Nahrung sie Vitamine schafft. Die Vitamine verhalten sich also in dieser Beziehung ganz ebenso wie die übrigen wichtigen Nährstoffe.

Mit der Einführung der Gerstengraupe wurde unsere Aufmerksamkeit noch auf einen eigentümlichen Umstand gelenkt. Wir wollten nämlich bestimmen, welche Teile der Gerste durch das Mahlen in Kleie übergehen, d. h. in welchen Teilen der Gerste das Vitamin lokalisiert ist. Zu diesem Zwecke haben wir sowohl aus der ungemahlenen Gerste als auch aus den Gerstengraupen Schnitte gemacht (Hämatoxylinfärbung) und bei denselben stellte sich heraus, daß beim Mahlen nicht nur die Fruchthülle und die Samenhaut (Perikarp) in Kleie übergehen, sondern auch die Aleuronschicht der Gerste. Dagegen beziehen sich alle Versuche zur Isolierung und chemischen Bestimmung der B-Vitamine auf die Kleie, welche also nicht nur aus dem Perikarp, sondern auch aus der Aleuronschicht besteht. Trotz alledem ist auch noch heute *Eijkmans* Ansicht akzeptiert, nämlich daß das B-Vitamin allein in das Perikarp zu lokalisieren ist. Mit Rücksicht darauf, daß die nach dem Malen zurückgebliebene Kleie sowohl das Perikarp als auch die Aleuronschicht enthält, müssen wir die Perikarplokalisation der B-Vitamine als eine unbewiesene Behauptung betrachten, weil die darauf hinzielenden Untersuchungen sich auf die Gesamtkleie, d. h. Perikarp plus Aleuronschicht beziehen. Wir wissen aber, daß die Vitaminwirkung einer Nahrung parallel geht mit ihrem P_2O_5 -Inhalt. Da wir aber wissen, daß die Aleuronschicht durch ihren Phitininhalt sehr reich an Phosphor ist, *besteht eine Wahrscheinlichkeit zur Lokalisation der B-Vitamine in die Aleuronschicht*.

Die Tiere haben wir in besonderen Steigen gehalten, welche mit doppeltem Fußboden versehen waren. Die Tiere standen unmittelbar auf einem kleinlöcherigen Gitter, dessen Löcher groß genug waren, um die Faeces der Tiere auf den unteren Boden durchzulassen. Dieser Boden konnte herausgenommen werden und diente zum Auffangen der Faeces und des Urins. Durch diese Vorrichtung konnten wir verhindern, daß die Tiere ihr eigenes Faeces auffressen und somit die Experimente vereiteln.

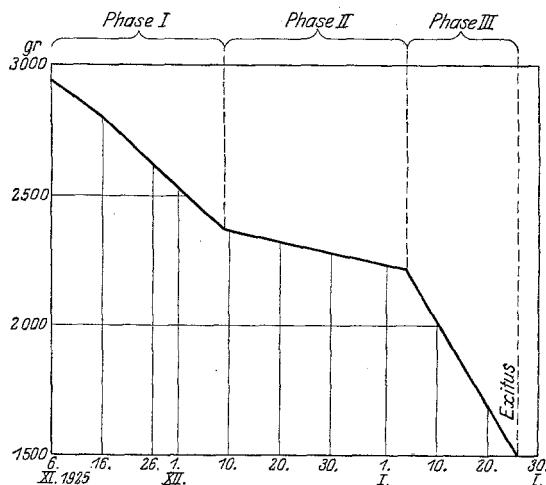
Die klinischen Symptome der B-Avitaminose des Kaninchens sind äußerst ärmlich. Während das Gewicht inmitten eigentümlicher Schwankungen fortwährend abnimmt, werden die Tiere immer bewegungsärmer, apathischer und gegen das Ende des Experimentes reagieren sie kaum auf die vor ihren Augen auflodernde Flamme. Wenn wir durch irgendwelche Reize die Tiere zur Bewegung bringen, ist ihr Gang unsicher, aber nicht ausgesprochen ataktisch. Die Extremitäten sind

schlaff, aber wir sehen keine ausgesprochene Parese. Die Haare sind abgewetzt und fallen aus. In der Regel bildet sich prämortal ein starker Opisthotonus, welcher ca. 1—2 Stunden dauert, und dann tritt der Tod unter Zuckungen ein. Die Gewichtstabelle der Tiere besteht aus 3 Phasen, welche durch folgendes Diagramm veranschaulicht sind:

In der ersten Phase nimmt das Tier bei avitaminotischer Ernährung allmählich ab, in der zweiten Phase verringert sich die Gewichtsabnahme oder steht auch still, in der dritten Phase fällt die Kurve steil ab bis zum Exitus. Folgende Hypothese gibt die wahrscheinliche Erklärung dieser Erscheinung. Das Tier, dem die nötigen Vitamine entzogen sind, magert ab, beginnt aber dann sich den veränderten Verhältnissen anzupassen (1. Phase). Dies kann es nur dadurch erreichen, daß es seine Reservevitaminvorräte aus seinen Muskeln, Knochen und anderen Geweben mobilisiert, und wenn dies gelingt, so verringert sich sein Abnahmetempo oder, was nur selten vorkommt, es bleibt einige Zeit bei demselben Gewicht (2. Phase). Wenn endlich das Tier seine mobilisierten stabilen Reservevitaminvorräte aufgebraucht hat, geht das Tier rapid dem Tode entgegen (3. Phase).

Nach unserer Ansicht ist diese Hypothese ausreichend, da wir in der Aufnahme des Begriffes der Reservevitamine keine Schwierigkeiten sehen, da wir dazu in der Physiologie hinreichende Analogien haben.

Die Tiere haben während der ganzen Experimentdauer eine stets wachsende Abneigung gegen ihre Nahrung. Es scheint auch eine Appetitlosigkeit zu bestehen, sie entschließen sich auch dann schwer, zu fressen, wenn man die Nahrung verändert. Es tritt jedoch eine sofortige Genesung mit wachsendem Appetit und damit parallelgehend eine Gewichtszunahme ein, wenn dem Tiere 1—2 g Hefe beigebracht wird. Das auf solche Weise vitaminisierte Tier beginnt aber nach einigen Tagen wieder abzumagern, wenn es nur avitaminotische Nahrung bekommt. In diesem Fall zeigt aber das Tier in seinem Gewichtsdiagramm nicht die oben geschilderten typischen Schwankungen. Wir



können mit den Tieren 2- oder 3mal dieses Experiment wiederholen, bis der Zustand eintritt, in dem die Veränderungen wahrscheinlich schon irreversibel sind und das Tier nicht mehr zu retten ist. Es sind noch zwei Symptome und zwar ein somatisches und ein psychisches zu erwähnen. Das somatische Symptom ist sehr interessant, jedoch im Bilde der B-Avitaminose schwer zu verwerten. Es ist eine Kopfschwankung, d. h. eine in der Minute ca. 50—60 mal wechselnde, in vertikaler Richtung oscillatorische Bewegung des Kopfes, ganz ähnlich wie wir sie bei dem vorgeschrittenen menschlichen Senium sehen. Diese Kopfschwankung besteht in der Regel während der ganzen zweiten Periode des B-Avitaminose-Experimentes. Anfangs waren wir geneigt anzunehmen, daß wir es mit dem Symptom der Erkrankung des striären Systems zu tun haben. Es widerspricht aber dieser Annahme, daß dieses Symptom in der dritten Phase des Experimentes verschwindet. Vielleicht steht dieses Symptom in Verbindung mit der bereits erwähnten Mobilisierung der Reservevitamine und dem parallelgehen den Zerfall des Organismus. Das psychische Symptom äußert sich in einer gewissen Reizbarkeit. Die Tiere nagen an dem Gefäß, welches ihre Nahrung enthält, werfen es öfters um, und wenn man ihnen frische Nahrung verabreicht, werfen sie es wieder um. Die Wut der Tiere richtet sich nur gegen die Nahrung, doch haben wir nie beobachtet, daß sie sich gegenseitig gebissen haben. Diese Reizbarkeit wird von völliger Apathie abgelöst.

Zur pathologischen Anatomie übergehend, werden wir unsere Schilderung nachfolgend gruppieren:

1. Die pathologische Anatomie der Organe, die Untersuchung der mesodermalen Elemente des Zentralnervensystems.
2. Die Veränderungen des Zentralnervensystems in Nissl-Bildern.
3. Gliöse Veränderungen mit Elektivmethoden.
4. Untersuchung des peripheren Nervensystems.
5. Ergänzende Untersuchung und Zusammenfassung.

I.

Die pathologische Anatomie der Organe und die Untersuchung der mesodermalen Elemente des Zentralnervensystems können deshalb zusammenfassend behandelt werden, weil sie in allen unseren Fällen die größte Übereinstimmung aufweisen. In den inneren Organen sehen wir in allen Fällen das Bild einer höchstgradigen Inanition. Fett ist nirgends zu finden. Der Rand der Leber ist dünn wie Papier und bei nahe durchsichtig. Die rechte Herzhälfte ist in allen Fällen dilatiert, aber nicht hypertrophisch, sondern ihre Wand ist verdünnt. In Lunge und Leber sind keine mikroskopischen Veränderungen. Die Nierenzellen geben mit van-Gieson-Färbung ein wenig getrübtes, undeutliches

Bild, ähnlich der Leichenveränderung, wovon natürlich in unserem Falle keine Rede sein kann. (Im Urin Eiweiß.)

Es wäre bei solch ärmlichen Befunden ganz einfach unverständlich, an was die Tiere zugrunde gegangen sind, hätten wir nicht das Zentralnervensystem der Tiere untersucht.

Auch die Untersuchung der mesodermalen Elemente des Zentralnervensystems bietet keine Aufklärung. In van-Gieson-Bildern — und folgendes bezieht sich auf alle Fälle, wo wir das Gegenteil nicht hervorheben — ist die Erweiterung der Gefäße auffallend. Diese Erscheinung ist besonders im Falle 1 und 5 prägnant. Diese Erweiterung der Gefäße ist im Zentralnervensystem nicht so sehr im Parenchym, sondern besser in den Meningen auffallend. Die Meningen selbst sind vollkommen rein, es ist in ihnen keine Spur einer Trübung, Infiltration oder Entzündung zu entdecken, ebenso fehlen in den Gefäßen entzündliche Erscheinungen. In 2 Fällen haben wir Blutungen gesehen, im Fall 1 und 5. Im ersten Fall befand sich diese Blutung unter der Pia an der Hirnbasis. Die Zahl der ausgetretenen Blutkörperchen war ganz gering und ihre Konturen gut erhalten. In demselben Falle wurde auch im Thalamus eine minimale Blutung angetroffen. Die Zahl der ausgetretenen Blutkörperchen in je einem Schnitte war ganz klein. Im 5. Falle war an einer Stelle der konvexen Oberfläche des Gehirns ebenfalls eine subpiale Blutung vorhanden, welche die Pia minimal abhob. In demselben Falle fanden wir auch in der weißen Substanz des Kleinhirns einen minimalen Blutaustritt. In Anbetracht dessen, daß 1. diese Blutungen qualitativ und quantitativ sehr gering waren (wir konnten sie nur nach eingehenden Untersuchungen entdecken), 2. diese Blutungen ganz frischen Ursprungs waren (gut erhaltene Konturen, keine Reaktion von seiten des Parenchyms), 3. die Blutungen nur in 2 Fällen vorhanden waren und gerade in diesen beiden Fällen der Exitus spontan war, müssen wir diese Blutungen als präagonale ansehen.

Die Gefäße klaffen und sind an vielen Stellen mit Blutkörperchen vollkommen gefüllt. Dieses Klaffen der Gefäße kann durch mehrere Umstände zustande kommen. Die nächstliegende Annahme wäre, daß der Prozeß selbst, die B-Avitaminose, die Gefäßwand schädigt und in ihrer Widerstandsfähigkeit angreift; hierfür spricht die Blutung, welche wir in 2 Fällen vgefunden. Andererseits müssen wir aber in diesem Falle eine Erkrankung des ganzen Gefäßsystems, eventuell Blutungen in den großen Drüsengangorganen, in der Leber, in den Nieren oder sonstwo voraussetzen — doch finden wir von alledem keine Spur. Ebenso wenig ist eine Erkrankung der Gefäßwand oder nur der Intima oder Media anzutreffen. Man könnte weiter auch eine toxische Wirkung von intermediären Produkten, die in der Hirnsubstanz selbst durch deren Zerfall entstehen, annehmen. Doch diese Annahme stößt ebenfalls auf

Schwierigkeiten, denn einerseits ist es nicht wahrscheinlich, daß diese Abbauprodukte die Gefäßwand ausschließlich mittels Diffusion durchdringen, andererseits sehen wir nirgends die Mobilisierung der Transportglia, was aus unseren noch zu besprechenden Nissl-Bildern hervorgeht. So können wir also als einzige Wahrscheinlichkeit annehmen, daß es sich hier um eine auf Innervationsstörungen der Gefäßwand beruhende Atonie derselben handelt.

Unsere bisherigen Befunde zusammenfassend können wir folgendes feststellen:

1. Bei der B-Avitaminose des Kaninchens haben wir vom pathologisch-anatomischen Standpunkt nichts Charakteristisches gefunden.

2. *Bei der B-Avitaminose des Kaninchens konnten wir keinerlei Erkrankung der mesodermalen Elemente des Zentralnervensystems beobachten.*

Die Wichtigkeit dieses zweiten Satzes muß nicht besonders betont werden. Wenn außer diesem negativen Befund noch festgestellt sein wird, daß die ektodermalen Elemente des Zentralnervensystems erkranken, so ist nicht nur bewiesen, daß das B-Vitamin beim Kaninchen ein ausschließliches Neurovitamin ist, sondern im Rahmen dieser Feststellung tritt das Bild einer reinen elektiv-ektodermalen Erkrankung des Zentralnervensystems hervor.

Nun gehen wir zur systematischen Beschreibung der Veränderungen des Nervensystems in unseren Fällen über, wie uns diese sich aus den Nisslbildern ergeben.

II. Die Veränderungen des Zentralnervensystems in Nissl-Bildern.

1. Fall. Kaninchen, Weibchen. Beginn 6. XI. 1925. Körpermengewicht: 2900 g. Nahrung: 5 Tage geschälter Reis mit Hefe gemischt, vom 11. XI. an geschälter Reis allein. 15. XI.: Körpermengewicht 2400 g. Tier frisst gierig. 16. XI.: Das Tier ist reizbar. 17. XI.: Körpermengewicht 2470 g. Kopf des Tieres oscilliert in vertikaler Richtung. 1. XII.: Körpermengewicht 2200 g. Kopfnystagmus weggeblieben, das Tier ist apathisch, reagiert sehr träge auf aufflackerndes Licht. 18. XII.: Körpermengewicht 2000 g. Bewegungen sehr träge. 20. XII.: Körpermengewicht 1850 g. 1. I. 1926: Körpermengewicht 1700 g. Am 2. I. morgens starker Opisthotonus, eine halbe Stunde dauernde klonische Zuckungen, abnehmende Atmung, Verschlummerung der Herzaktivität, Exitus. Sektion 10 Min. nach Exitus. Pathologisch-anatomische Befunde wie oben. Mikroskopische Befunde in Nisslbildern:

Cortex: Es fällt vor allem auf, daß wir sozusagen in der ganzen Rinde keine normale Tigroidsubstanz finden. Das Tigroid ist überall verschwommen, trübe, ausgenommen jene Zellen, in denen wir gerade das Gegenteilige, nämlich eine pathologisch dunkle, emailleartige Tinction antreffen. Die am schwersten beschädigte Lage, die L. magnopyramidalis, ist in zwei Richtungen verändert. Die eine, häufigere Form ist die Pyknose. Die Zellen, die diesem Prozeß anheimfielen, sind etwas verschmäler, tief und gesättigt tingiert — selbst an den ad maximum differenzierten Bildern —, sie erscheinen wie emailliert, in der Nissl-Substanz kann man keine selbständigen Schollen unterscheiden. Diese Zellen sind offenbar Vorfächer der „einfachen Schrumpfung“, was auch dadurch erwiesen scheint, daß der apikale Dendrit einzelner Zellen bereits korkzieherartige Form annimmt.

In derselben Schicht sehen wir einzelne Zellen, welche mit ihren kleinen Vakuolen, häufig zerfetzten Konturen und ihrer Zerfallstendenz das Bild der schweren Zellerkrankung *Nissls* geben. Diese Veränderung ist eine seltene. Viel häufiger ist jener Typ der Zellerkrankung, bei dem der Zellkörper mäßig gebläht, das Tiroid entweder staubig oder meistens wolzig zerfallen und das ganze Plasma gleichmäßig lichtblau tingiert ist; die Basaldendriten erscheinen als bloße Schatten, während der Apikalfortsatz gleichmäßig aufgebläht ist. Die ganze Zelle verliert ihre schlanken Konturen, und ist entweder oval oder durch schwach-konvexe Bogen begrenzt. Dabei ist der Zellkern ebenfalls gebläht, schwach tingiert, verschwommen, oft disloziert. Die Kernkappe ist in den meisten Fällen erhalten. Die ganze Veränderung entspricht der „akuten Schwellung“ *Nissls*, doch mit geringen Abweichungen, so besonders bezüglich des Verhaltens des Kernes, denn während bei dieser der Kern sich gewöhnlich scharf vom Plasma abhebt, ist er in unseren Bildern verschwommen und mehr aufgebläht. Dieser Unterschied wird in unseren Fällen noch durch die Anwesenheit von einigen Vakuolen auffallender. Die Eintönigkeit des ganzen Bildes wird noch durch die absolute Passivität der Glia vermehrt.

Die Erkrankung der L. pyramidalis ist zwar viel geringer, doch bietet sie das-selbe Bild wie die Lage V. Die dominante Veränderung ist die Pyknose. Anders verhält sich die L. multiformis. In dieser ist die Schrumpfung selten. Häufiger sind Vorgänge, die mit Destruktion der Zellform einhergehen, worauf uns schon die in dieser Schicht häufiger vorkommenden Neuronophagien aufmerksam machen. Die andere, hier häufige Erkrankungsform ist der „einfachen Schwellung“ ähnlich, doch wiederholen sich hier die Abweichungen des Verhaltens von Kern und Dendriten.

Im Ammonshorn finden wir verschiedene sehr eingreifende Veränderungen. In den Pyramiden des Str. lucidum sehen wir häufig an den Apikaldendriten eine spongiöse Struktur erscheinen, welche ihrem Wesen nach das entblößte Spongiosplasma ist. (Diese Erscheinung ist kaum eine Folge der Avitaminose, sondern eher eine allgemeine Hungererscheinung. Siehe *K. Schaffer*.) Im Plasma ist als resistentester Teil die Kernkappe noch erhalten. Der Zellkern ist in einer eigen-tümlichen Weise homogen tingiert. Wir sehen nämlich auf hellblauem Grund (selbst in den ad maximum differenzierten Schnitten) eine feinstaubige Substanz erscheinen, statt den gewöhnten groben Chromatinschollen, wodurch die Konturen des Zellkerns sich mit dem Zellplasma vermischen. Der Nucleolus ist gesättigt tingiert, aber seine Form hat einen krankhaften Charakter, indem sie selten regelmäßig ist, sondern sehr häufig eine kleine Knospe auf der einen Seite aufweist, welche das Thionin nicht in der tiefen, gesättigten Farbe des Nucleolus aufnimmt, sondern in einer mit einer Nuance grüneren Schattierung. Diese kleine Knospe bröckelt sich sehr häufig vom Nucleolus ab und liegt einmal unmittelbar neben dem Nucleolus, ein andermal etwas entfernter, wie ein Nebennucleolus. Diese Knospenbildung geht oft so vehement vor sich, an mehreren Seiten des Nucleolus, daß derselbe die Form einer Blastula annimmt. Wir stehen wahrscheinlich dem Prozesse einer Nucleolorrhesis gegenüber, denn wir finden Zellen, in denen statt einem Nucleolus nur 3—4 größere Chromatinschollen vorhanden sind. In den aberrierten Pyramiden des Str. lucidum und des Str. oriens ebenso wie in den Pyramiden des Str. lucidum können wir das sukzessive Verschwinden des Tiroids, das Hervortreten des Spongioplasmas und Zellschattenbildung beobachten.

Der *Gyrus dentatus* hat ebenfalls tiefgreifende Veränderungen erlitten. Diese Veränderungen erstrecken sich sowohl auf die Lage der polymorphen Zellen wie auf das Stratum granulosum. Bemerkenswerte Erscheinung ist, daß die Ver-

änderungen dieser beiden Lagen verschiedenen Charakters sind. Während wir im Str. granulosum pyknotische Zellkerne in großer Zahl antreffen, enthält die Lage der polymorphen Zellen aufgeblähte Zellen in überaus großer Zahl. Die Blähung dieser Zellen ist unverkennbar ausgesprochen. Die Schwellung ergreift nicht nur den Zellkörper, sondern gewöhnlich auch 1—2 Dendriten, welche infolgedessen weit sichtbar sind. Im Plasma sehen wir einen Zerfall des Tigroids in dem Sinne, daß statt der normalen Tigroidsubstanz kleine Körnchen sichtbar sind, unter denen die Zeichnung des Spongioplasmas hervortritt, oder aber sind die aus dem Zerfall des Tigroids entstandenen Körnchen ebenfalls verschwunden und es bleibt nur das Spongiplasma zurück, welches in solchen Fällen manchmal bis in die

Dendriten reicht.

Der Kern ist oft auf-fallend groß, blasen-förmig, seine Chro-matinsubstanz ist

außerordentlich schütter, was schon an sich für die Blähung des Kernes spricht, er ist blaß, ebenso wie das Plas-ma tingiert. Die Kernkonturen sind oft derart ver-schwommen, daß nur durch den Nucleolus angedeutet wird, wo der Kern in der Zelle zu suchen sei, er ist gewöhnlich dislo-ziert. Wenn nämlich die Schwellung einen gewissen Grad er-reicht, ändert der Kern seine Stelle, er wandert in den von der Schwellung am wenigsten angegrif-fenen Teil der Zelle, d. h. in den Apex.

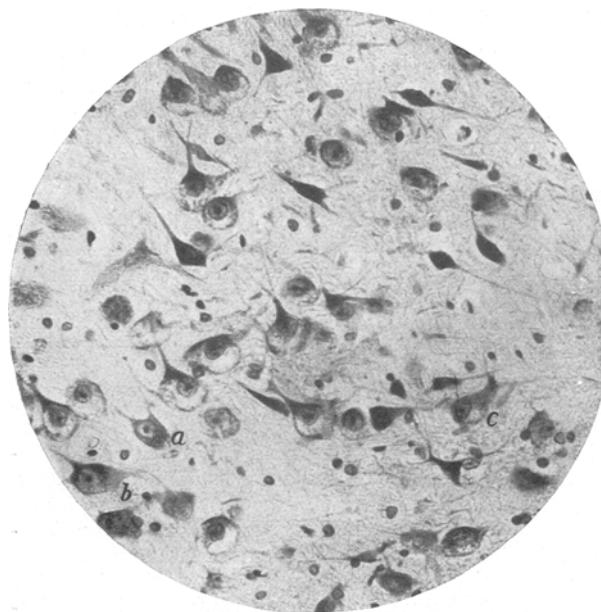


Abb. 1a. Lage der polymorphen Zellen des Gyrus dentatus. Es ist zu beobachten, daß die Zellen in überwiegender Zahl gebläht sind. Da-zwischen einige stark geschrumpfte pyknotische Zellen. In den Zellen *a*, *b*, *c* sind die Stadien der Schwellung und Kavernenbildung zu sehen.

Nissl-Färbung, Zeiß Trockensyst. D 40.

An jenen Stellen hingegen, wo die Schwellung exzessiv ist, verschwinden die nach dem sukzessiven Zerfall des Tigroids entstandenen Körner und danach das Spongiplasma mit Ausnahme der äußersten Hülle so, daß dieser Teil der Zelle im Querschnitt wie ein leerer Sack die Zelle abgrenzt. Diese Partie geht dann ohne scharfe Grenze in die übrigen, noch verhältnismäßig verschonten Teile der Zelle über, während nach auswärts gegen das Parenchym anfangs noch eine scharfe Grenze der Zelle besteht. Diese Veränderung ist so eigen tümlich, bisher in der Pathomorphologie der Nervenzelle noch nicht beschrieben, daß wir uns mit derselben in dem Schlußteil unserer Arbeit nochmals befassen müssen. Doch bemerken wir schon jetzt, daß wir in diesen leeren Kavernen weder Fett (Sudanfärbung) noch irgendein Abbauprodukt (Markfärbung s. *Spielmeyer*, Jod-reaktion, Bestsche Carminfärbung) nachweisen konnten und daß ihr möglicher Inhalt keine Anilinfarben annimmt.

Selbstverständlich ist dies nicht die einzige Form der Veränderungen, wir finden stellenweise auch Atrophien, doch im großen ganzen geben die oben beschriebenen, mit Schwellung einhergehenden Veränderungen das Charakteristische der Erkrankung dieser Lage.

Subcortex. Nachdem wir vom Gehirn desselben Tieres für 8–10 Methoden Teile in verschiedene Fixiermittel legen mußten, war es unmöglich, sämtliche Teile vom Gehirn eines Tieres allen Untersuchungen zu unterwerfen. Von diesem Falle gelangten zur Verarbeitung nach Nissl außerdem Hauptteile der Rinde: der Thalamus, das beim Kaninchen sehr entwickelte Corp. genicul., das Gangl. interpedunculare, Substantia nigra, Corp. quadrig., die rechte Hemisphäre des Kleinhirns miteinem Stück

Vermis, ein Teil der Oblongata und verschiedene Segmente des Rückenmarks.

Die großen Zellen des *Nucl. ventr. thalami* haben ein schmutziges Erscheinen, was einerseits infolge der Färbung sog. „ungefärbter Bahnen“, andererseits durch Porös werden einzelner Tigroidschollen und der Verschwommenheit ihrer Konturen zustande kommt. Es ist dies eine Veränderung, welche als ein Fixationsfehler erscheinen könnte, wenn wir nicht eine vollständige Serie von diesen Veränderungen bis zu Zellschatten vorfinden würden. Der ganze Prozeß erinnert an jene Bilder, welche

K. Schaffer bei Hungern ohne Wasserentziehung beschrieben hat. Solche — offenbar im Folgezustand des Hungerns befindlichen — Zellen haben einen etwas verschwommenen Kern, in welchem statt der gewohnten scharfen, größeren Chromatinschollen homogene, wolkige auf blauem Grund zerstreute, an der Grenze des mikroskopischen Sehens stehende staubartige Körnchen vorhanden sind. Der Nucleolus ist scharf begrenzt, regelmäßig. Neuronophagie ist hier eine Seltenheit, öfters ist zu sehen, daß sich dem Spongioplasmagerüst, welches den Zellschatten bildet, 1–2 Gliazellen anlagern, offenbar auf ihrem alten Platz verbliebene Satelliten. In 1–2 multipolaren Zellen finden wir statt einfachem Tigroidschwund staubartigen Zerfall des Tigroids, was allerdings schon eine tiefgehendere Alteration der Zelle bedeutet. Der Nucleus lateralis thalami weist die eigentümliche Erscheinung auf, daß sich seine Zellen mit Thionin statt blau lila färben. Die Zellen sind hier mehr-weniger angegriffen. Dies dokumentiert sich

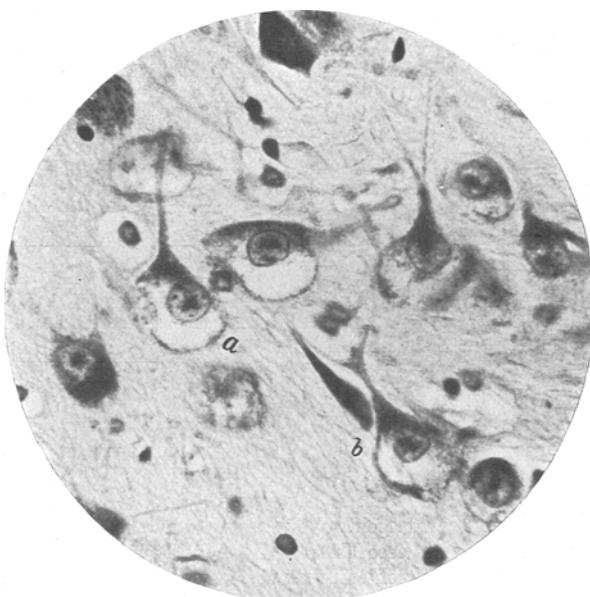


Abb. 1b. Dasselbe Bild mit Zeiß Homog. Immers. Num. Apert. 90. Es ist eine Dislokation des gar nicht atrophen Kernes zu beachten. Bei den Zellen *a* und *b* ist das Phänomen der Nucleorrhexis wahrnehmbar. Das noch erhaltene Tigroid ist in wolkige Masse zerfallen, welche gegen die Kaverne zu sich staubartig auflöst.

durch verschiedene Veränderungen: einfacher Tigroidschwund, staubartiger Zerfall des Tigroids, Zellschatten, schwere Zellerkrankung sind die häufigsten Formen.

In den *Corpp. genicul.* einige Neuronophagien, 1—2 Zellschwellungen, in einigen Bildern konnte zentral ansetzender Tigroidschwund festgestellt werden. In den Gliazellen regressive Erscheinungen (Kernwandhyperchromatose, Rhexis).

Das *Gangl. interpedunculare* gibt das Bild einer sehr schweren Schädigung. Neuronophagien, Nisslsche schwere Zellerkrankung charakterisieren das Bild und außerdem eine eigenartige Veränderung. Die von diesen betroffenen Zellen sehen merkwürdig ungleichmäßig aus, indem eine Seite tief dunkelblau gefärbt ist, während die andere Hälfte keine färbbare Substanz enthält, sondern nur aus dem lichtblau gefärbten Gerüst des Spongioplasma besteht. In der zusammengeballten Nisslsubstanz sind manchmal noch einzelne Tigroidschollen zu erkennen, ein andermal wieder erscheint die ganze Substanz als eine kompakte Masse, welche in der Mitte der Zelle sich staubartig auflösend in das Spongioplasma übergeht. (Ähnliche Veränderungen hat *H. Spatz* in den Purkinjezellen von Bleikatzen gesehen.)

Die *Subst. nigra* ist stark alteriert. Wir sehen hauptsächlich atrophische Nervenzellen, hie und da eine „schwere Zellerkrankung“. Merkwürdigerweise finden wir hier die lebhaftesten Gliaveränderungen, denn während wir anderwärts Amöboidglia kaum sehen, befindet sich hier dieselbe in bedeutender Menge. Auch hier ist der ganz geschrumpfte, zerbröckelte Gliakern keine Seltenheit.

Das *Kleinhirn* erlitt tiefgreifende Veränderungen, welche sich in den Nisslbildern der Purkinjezellen und der Körnerschicht zeigen. Die Veränderungen sind zwar in den verschiedenen Hirnwunden in verschiedenen Lagen ausgeprägter, so daß man nicht über die Prävalenz der Erkrankung gewisser Lagen sprechen kann. Wenn wir die Intensität der einzelnen Zellerkrankungsformen betrachten, so finden wir die schwerste Zelldestruktion in dem Purkinjesystem. Schon bei geringer Vergrößerung sind Unterbrechungen der Kette der Purkinjezellen sichtbar. In einzelnen Windungen folgen auf 6—8 Zellen Defekte, welche der Distanz von 3—4 Zellen entsprechen, dann wieder 2—3 Zellen, worauf wieder Unterbrechungen folgen. Die erhalten gebliebenen Zellen zeigen eine sehr wechselnde Tinction. Diese Unterschiede sind sowohl qualitativ wie quantitativ. Der quantitative Unterschied kann einfach geschildert werden: wir können eine vollständige Serie von den nebelhaften Zellschatten bis zur dunkelblau, emailartig tingierten Zelle zusammenstellen. Auf die Analyse dieser Erscheinung werden wir noch zurückkehren. Die qualitativen Unterschiede sind zwar weniger auffallend in der Relation der verschiedenen Purkinjezellen, doch sind sie sehr hervortretend, wenn wir die Farbennuance der Purkinjezellen mit der Farbe der Körnerschicht vergleichen. Während nämlich die Körnerschicht schön blau tingiert ist — besonders in Schnitten, die mit Thionin gefärbt sind —, obwohl diese Erscheinung auch nach Toluidinbehandlung sichtbar ist, wenn auch nicht so ausgesprochen —, sind die meisten Purkinjezellen rötlich-lila gefärbt. Die Intensität dieser Metachromasie ist in den einzelnen Purkinjezellen verschieden. Bei der Analyse mit Immersion stellt sich dann heraus, daß die Metachromasie zwei Faktoren hat: während einerseits das Tigroid der Purkinjezellen selbst violett wird, tritt andererseits im Zellkern der Purkinjezellen eine rötliche, staubartige Substanz auf, welche wahrscheinlich das metachromatisch tingierte Kernchromatin ist, welches seine scharfe, eckige Form verloren hat und in einen feinen Staub zerfallen ist — eine Erscheinung, die wir schon weiter oben beschrieben haben —, diese Substanz färbt sich dann rötlich. Wir würden dieser Metachromasie keine besondere Bedeutung zuschreiben, wenn nicht einige Umstände die Wichtigkeit dieser Erscheinung hervorheben würden, nämlich: 1. andere Degenerationserscheinungen in den-

selben Purkinjezellen, 2. das Auftreten derselben Metachromasien an anderen Stellen.

Ad 1: Formverschiedenheiten der Purkinjezellen von der spindelartig geschrumpften Zelle bis zur kugelartig geblähten. Unter den geblähten Zellen finden wir dieselben Formen, welche wir oben im Gyrus dentatus beschrieben haben. Der Zerfall des Tigroid in feinen Staub, dann das Verschwinden dieses Staues beginnt auch hier in der Zellperipherie. Das fernere Schicksal der Zelle ist nach vollständigem Schwund des Tigroids das Auftreten von Zellschatten und vollständiger Schwund der Zelle. Der Platz der ausgefallenen Zelle wird von den Bergmannzellen eingenommen. Manchmal kommen noch verhältnismäßig gut erhaltene Purkinjezellen vor, in ihrem Körper sind circumscripte Vakuolen erschienen. Merkwürdigerweise sehen wir trotz dieser hochgradigen Nervenzellen-erkrankung nur selten Neuronophagien.

Ad 2: Nach der Schädigung des Systems der Purkinjezellen ist die Veränderung der Körnerschicht die auffallendste Erscheinung. In den kleinen Zellen tritt wieder — und hier in viel größerem Maße wie in den Purkinjezellen — die metachromatische Substanz auf. Ihre Farbe wechselt von Karmoisinrot bis Lilarot. Diese Färbung verdankt ihr Zustandekommen zwei Umständen, auf welche wir sofort zurückgreifen werden, nur wollen wir vorerst bemerken, daß, während diese Substanz im Plasma der Purkinjezellen sehr schüttet und in ihren Kernen schon viel dichter vorhanden ist, in den Zellen der Körnerschicht diese metachromatische Substanz ausnahmslos in den Kernen anzutreffen war. Zwischen der Menge dieser metachromatisch gefärbten Substanz und der normal gefärbten Kernchromatins besteht ein gewisses Verhältnis, und zwar in dem Sinne, daß, je mehr metachromatische Substanz auftritt, um so weniger orthochromatisch gefärbtes Basichromatin anzutreffen ist. Wir erwähnten, daß die metachromatische Substanz keine einheitliche Färbung hat, sondern zwischen Karmoisinrot bis Lilarot variiert. Diese Unterschiede haben ihre Ursache darin, daß, wenn im Zellkern weniger metachromatische Substanz und gleichzeitig weniger Chromatin vorhanden ist, sich eine hellere, glänzendere Farbennuance ergibt, andererseits, wenn im Kern viel blaugefärbtes Chromatin zugegen ist, ist der Gesamteindruck, daß sich die beiden Farben mischen (es handelt sich natürlich bloß um räumliche Mischung der verschieden gefärbten Körnchen), eine lilarote Färbung. Anfangs erscheint diese metachromatische Substanz wie eine nicht scharf konturierte Macula im Zellkern und diese vergrößert sich, oder — was der selteneren Fall ist — es treten mehrere Körnchen auf, welche sich dann vereinigen. Das Auftreten dieser Macula finden wir fast immer im nucleodistalsten Teil des Kernes und niemals zentral. Nicht weniger wichtig ist der Umstand, daß diese Substanz auch in den Bergmannzellen — obwohl sie hier selten ist — immer im Zellkern anzutreffen ist. Endlich haben wir diese Metachromasie auch in den Gliazellen der weißen Substanz vorgefunden, manchmal bloß im Plasma derselben, meistens aber in den Kernen; und äußerst selten im Lumen der Gefäße. Unsere Untersuchungen behufs Klärung dieser Erscheinung werden wir im zusammenfassenden Teil beschreiben.

Die Kleinhirnkerne sind beim Kaninchen viel einfacher als bei höheren Säugetieren. Im Nucl. dentatus ist die Lamellierung gerade nur angedeutet und besteht aus zwei Teilen: eine Pars principalis und eine Pars floccularis. Zwischen Nucl. dentatus und tecti befindet sich ein von Brunner Nucleus interpositus genannter Kern, welcher eine Vorstufe des Embolus und Nucl. globosus bildet.

Die eigentümlichsten Veränderungen sind im Nucleus dentatus zu sehen. Bei mittlerer Vergrößerung sind die Zellen scharf konturiert, ihr Tigroid scheint erhalten, doch ist auch hier die eigentümliche Lilafärbung auffallend, über deren

Entstehung die Analyse mit Immersion den Aufschluß gibt, daß es sich um die Vermischung des blaugefärbten Kernchromatins mit zerstreuten rötlichen Körnern handelt. Neuronophagien, schwere Zellerkrankung waren in keinem Präparate zu finden, obwohl in denselben vielleicht keine einzige Zelle unserer Aufmerksamkeit entging. Diese Tatsache ist deshalb wichtig, denn wir fanden trotzdem amöboide Glia mit rötlich gefärbtem Plasma: allerdings war auch das gegenständige Bild, nämlich mit lichtblauem Plasma umgebener roter Gliakern vorhanden.

Die großen motorischen Zellen des Rückenmarks erscheinen etwas schmutzig infolge der Färbung der sog. „ungefärbten Bahnen“. Hier und da die Erscheinung des Tigroidaufbrauchs, sonst ohne Befund.

Zusammenfassung: Hochgradige Schädigung des Purkinjesystems, des Thalamus und des Ammonshorns. Cytopathologisch sind Zellschwellungen im Ammonshorn auffallend.

2. Fall. Weißes Männchen. Beginn 6. XI. 1925. Gewichtsveränderungen siehe die Tabelle. Angaben aus der Krankengeschichte: 20. XI.: Tier unruhig, beißt zeitweise die Steige, zerrt wild an der Schüssel. 26. XI.: Das Tier bewegt seine Hinterfüße trüger. 10. XII.: Kopfnystagmus. 4. I. 1926: Kopfnystagmus wegbleiben, das Tier ist apathisch, reagiert auf Flamme und Töne kaum. 25. I.: Bei den ersten Zeichen der Agonie wird das Tier durch Eröffnung der Carotis getötet.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Veränderungen der Rinde sind auch in diesem Falle durch augenfällige Erscheinungen im Verhalten des Tigroid gekennzeichnet. Wir finden kaum etwas normales Tigroid, denn dieses ist in feine Körnchen zerfallen, oder aber die Zelle ist gleichmäßig wollig tingiert. Sehr häufig ist die Spatzsche Alkoholveränderung, wie sie im ersten Fall beim Gangl. interpedunculare beschrieben wurde. Gewisse Unterschiede sind zwischen unseren Bildern und den Beobachtungen von Spatz vorhanden, was im Verhalten des Zellkernes hervortritt, während nämlich in den von Spatz beobachteten Fällen der Zellkern gesättigt tingiert, atrophisch war, ist der Kern in unseren Fällen groß, hell, blasenförmig, äußerst schwach tingiert. Dieser Unterschied findet seine Erklärung in dem Umstände, daß die Veränderung bei Spatz schon vorher atrophisch gewesene Zellen betraf, während bei uns meistens geblähte Zellen der Veränderung anheimfielen.

Die Erkrankung der tieferen Schichten der Rinde ist ausgesprochener als diejenige der höheren. Wir finden auch hier atrophische Zellen, wie im ersten Falle, doch beschränken sie sich nicht mit solcher Prävalenz auf die Schicht V, sondern ergreifen die 3 Hauptlagen des Kaninchenhirns. Sehr häufig sind die Zellschwellungen im Bilde jener eigentümlichen Schwellung, welche wir bereits früher beschrieben haben und als „kavernöse Schwellung“ bezeichnen wollen. Diese Schwellung ist um so ausgesprochener, je tiefer wir in die Rinde gehen, in größter Zahl und vorgesetztem Stadium finden wir sie in der L. multiformis. In den Gliazellen hauptsächlich regressive Erscheinungen, besonders Pyknose, Kernwandhyperchromatose. In den Zellkernen rote Metachromasien.

Sämtliche Lagen des Ammonshorns verhalten sich dem ersten Falle analog.

Die Veränderungen des Thalamus sind überaus auffallend. Die Detaillierung ist überflüssig, denn abgesehen davon, daß wir im ganzen Thalamus sozusagen keine normale Nervenzelle vorgefunden haben, kommen fast sämtliche Formen der Zellerkrankungen vor, von den einfachen Atrophien bis zur schweren Zellerkrankung, auch im Rahmen der einzelnen Thalamuskerne. Im ventrolateralen Kern häufige „Imprägnation der Golginetze“, rote Metachromasien.

Die Veränderungen des Cerebellum sind vollkommen identisch mit den im ersten Falle beschriebenen.

Rückenmark ohne Befund.

3. Fall. Weißes Kaninchen. Beginn 25. I. 1926. Körpergewicht 1600 g. In der Krankengeschichte nichts Besonderes. Am 26. III. Körpergewicht 910 g. Am selben Tage in Agonie Tötung durch Eröffnen der Carotiden.

Die mikroskopischen Befunde zeigen eine erstaunliche Übereinstimmung mit jenen der vorhergehenden Fälle. Die Veränderungen der Rinde sind wieder in der V. und VI. Schicht am stärksten ausgeprägt. Von den Veränderungen spielt hauptsächlich und charakteristisch die vorhergehend beschriebene kavernöse Schwellung die Hauptrolle. Im Ammonshorn sehen wir dasselbe wie bei den bisherigen Fällen. Im Gyrus dentatus, in der Lage der polymorphen Zellen erstreckt sich die Schwellung bereits in exzessiver Weise fast auf alle Zellen. Eben solche Zellen finden wir auch im Thalamus. Im Kleinhirn sind die Purkinjezellen außerordentlich geschädigt. Diese Schädigung besteht aus den vielen Form- und Größen differenzen, Zellausfall, Auftreten von Vakuolen und Schwel lungen in den einzelnen Zellen, welche letzteren dem Bilde der „primären Reizung“ entsprechen. Diese Schwel lungen unterscheiden sich scharf von den „kavernösen Schwel lungen“, indem die Vakuolisierung der ersten in einer ganz anderen Form erscheint als die Höhlenbildung der „kavernösen Schwel lung“. Die Vakuolen treten solitär auf oder auch in der Mehrzahl, doch immer an der Zellbasis; an ihrer dem Zellinnern zugewandten Grenze ist das Plasma dunkler, grenzmembranartig verdichtet; wenn mehrere Vakuolen auftreten, fließen diese nicht zusammen, sondern ihre Wand verhält sich wie die Blasen des Seifensaumes, die Wandungen legen sich einander an, wodurch die Vakuolen ihre Kugelform verlieren und polygonal werden. Das ganze Bild ist jenem der retrograden Veränderung gleich. Rote Kernmetachromasien. In den Zellen des Nucl. dentatus mittelmäßiger Tigroidschwund im Sinne des Auf brauches (Peripherie Tigrolyse).

Rückenmark ohne Befund.

Zusammenfassung: Schädigung der Rinde, des Ammonshorns und des Kleinhirns. Kavernöse Schwel lungen. In den Purkinjezellen Auftreten von Vakuolen.

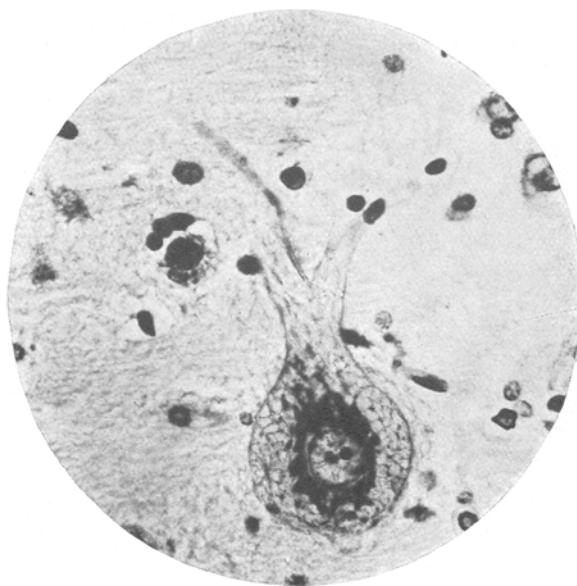


Abb. 2. Geschwollene Zelle aus dem Nucleus dentatus cerebelli mit peripherem Tigroidschwund und zentraler Lage des Kernes. Die Schwelling verbreitet sich diffus auch auf den Dendriten. Nissl-Färbung. Zeiß Homog. Immers. Num. Apert. 90.

4. Fall. Männchen. Beginn 26. I. 1926. Körpergewicht 1750 g. Krankheitsbild den vorherigen Fällen ganz identisch. Exitus am 3. IV. bei 1105 g Körpergewicht.

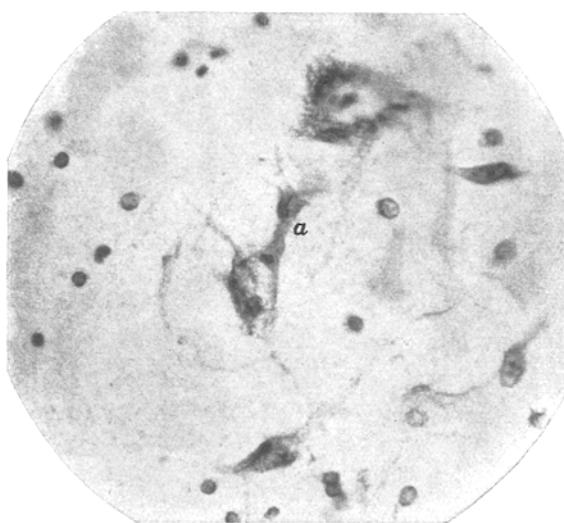
Mikroskopischer Befund: Die bereits beschriebenen Veränderungen sind in der Rinde auch hier anzutreffen, hauptsächlich in der V. und VI. Lage der Rinde stärker ausgeprägt. Besonders für die Zellschwellungen ist das Auftreten in den tieferen Schichten charakteristisch. Auch die Veränderungen des Ammonshorns gleichen denjenigen der vorherigen Fälle. Im Thalamus hie und da geschwollene Zellen, darunter manchmal mit riesenhaften Dimensionen. Ebenda Zellschatten und Neuronophagien. Im Kleinhirn ist die bedeutende Destruktion des Purkinje-

systems auffallend. Ein großer Teil der Purkinjezellen ist „homogenisiert“, an anderen Stellen treten Zellschatten und Neuronophagien auf, so daß etwa ein Zehntel der Purkinjezellen ausfiel; ihren Platz nehmen Bergmannzellen ein, welche letztere in 3 bis 4fachen Reihen wie ein Band die entstandenen Lücken überbrücken. Rückenmark ohne Befund.

5. Fall. Junges Männchen. Beginn 22. III. 1926. Körpergewicht 620 g. Krankengeschichte den vorherigen Fällen ähnlich. Am 20. IV. bei 340 g Körpergewicht Exitus.

Abb. 3. Nervenzelle aus dem Thalamus. Bei *a* varicöse Aufblähung des einen Fortsatzes an einer Verzweigungsstelle. Nissl-Färbung. Zeiß Homog. Immers. Num. Apert. 90.

Mikroskopischer Befund: In der Rinde enorme Verbreitung der bisher beschriebenen kavernösen Schwellung zu sehen. In allen Schichten der Rinde sind die schon bekannten aufgeblähten Zellen vorhanden, unter ihnen viele, die das 2–3fache ihres normalen Umfanges aufweisen. An den Schwellungen nimmt auch die L. granularis teil. Dasselbe sehen wir im Ammonshorn. Im Thalamus nimmt die Schwellung riesenhafte Maße an, sie greift oft auf die Dendriten über, welche diffus oder aber oft circumscript anschwellen. In den Dendriten sehen wir sowohl kugel- und spindelförmige wie längliche Aufreibungen; oft sitzt an der Verästelungsstelle der Dendriten eine dreieckige oder schaufelförmige Schwellung. (Siehe Abb. 3.) Das Tigroid ist in Körnchen oder feinen Staub zerfallen. Der Kern ist hell, blasenförmig, meistens behält er seine zentrale Stelle. Neuronophagien. Im Cerebellum das bereits wohlbekannte Bild infolge von Purkinjezellenausfall, Homogenisation und Zellschattenbildung. Metachromasien. In den Oblongatakernen Zellschwellung mit peripherem Tigroidschwund, mit zentralem, hellem Kern, hie und da Dendritenschwellungen, vakuolierte Zellen. Staubartiger Tigroidzerfall. Neuronophagien. Im Rückenmark Neuronophagien in unbedeutender Zahl.



6. Fall. Junges Männchen. Beginn 26. III. 1926. Körpergewicht 670 g. Exstus bei 590 g Körpergewicht.

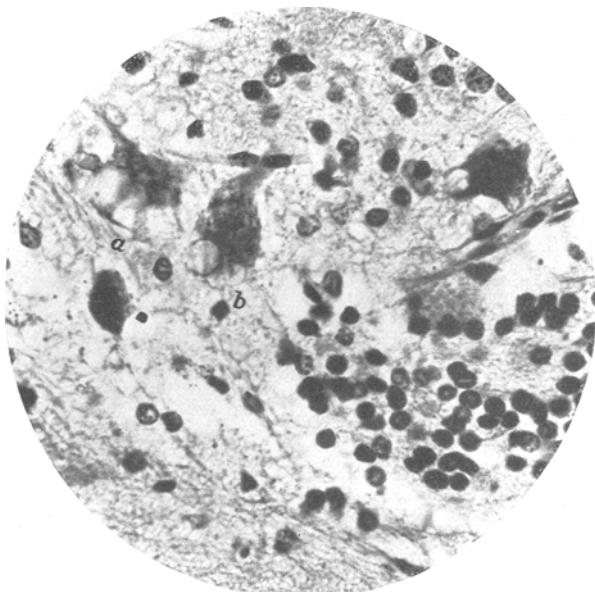
Der mikroskopische Befund ist mit den vorangehenden vollkommen kongruent, weshalb wir diesbezüglich nur erwähnen, daß in diesem Falle in der Oblongata die Vakuolenbildung viel häufiger vorkommt; sie ist aber noch in ganz anfänglichem Stadium, der scharf umschriebene, staubartige Zerfall des Tiroids an der Zellbasis markiert die Stelle der später auftretenden Vakuole. Das ganze Bild erinnert an die „primäre Reizung“.

III. Gliöse Veränderungen.

Bei der Beschreibung der Nisslbilder haben wir bereits die entsprechenden gliösen Veränderungen erwähnt. Diese sind ziemlich ärmlich und außer geringen Neuronophagien bilden nur hie und da Amöboide Gliazellen mit spärlichen Plasmafetzen sowie mit rötlicher, metachromatischer Substanz gefüllte Kerne alles, was die Nisslbilder in unseren Fällen bieten. Als wichtigen negativen Befund müssen wir erwähnen, daß wir Gliazellen mit stäbchenförmigem Plasma bei

Durchmustern von mehreren hunderten Präparaten — mit Ausnahme eines einzigen Falles — nicht vorgefunden haben. Auch in diesem Präparat war nur an einer Stelle des Ammonshorns eine einzige Stäbchenzelle zu finden. Die Bedeutung dieses Negativums geht daraus hervor, daß bei Untersuchung des Verhaltens der Glia mit spezifischen Methoden eine sich auf das ganze Nervensystem erstreckende schwere Schädigung der Mikroglia festgestellt werden kann, folglich sind bei der Erforschung von Erkrankungen des Nervensystems die Methoden, welche die Glia veranschaulichen, nicht zu entbehren, wenn wir nicht bezüglich des Zustandes der Glia eventuell falsche Folgerungen ziehen wollen.

Abb. 4. Vakuolisierung der Purkinjezellen. Bei *a* und *b* 3 Vakuolen in einer Zelle, welche seifenblasenartig aneinander gepreßt sind.



In unseren Fällen haben wir die Glia sowohl mit der Methode von *Hortega*, wie mit derjenigen von *R. y Cajal* untersucht, während die Makroglia mit der Ammoniumsilberhydroxydmethode von *Cajal* imprägniert wurde.

Unsere methodischen und kritischen Bemerkungen in Bezug auf die Gliaverfahren können in unserer „Beiträge zur Histopathologie der Mikroglia“ betitelten Arbeit nachgesehen werden. In dieser Arbeit ist auch die Besprechung der feineren Cytopathologie der Mikroglia zu

suchen. Infolge der Schlußkonklusionen der erwähnten Arbeit müssen wir aber in unseren Fällen die Beschreibung der Veränderungen der Mikro- und Makroglia parallel geben, da wir bezüglich des Verhaltens der beiden innerhalb der allgemeinen cytopathologischen Formen (Hypertrophie, Hyperplasie, Nekrose) keine prinzipiellen Unterschiede fest-

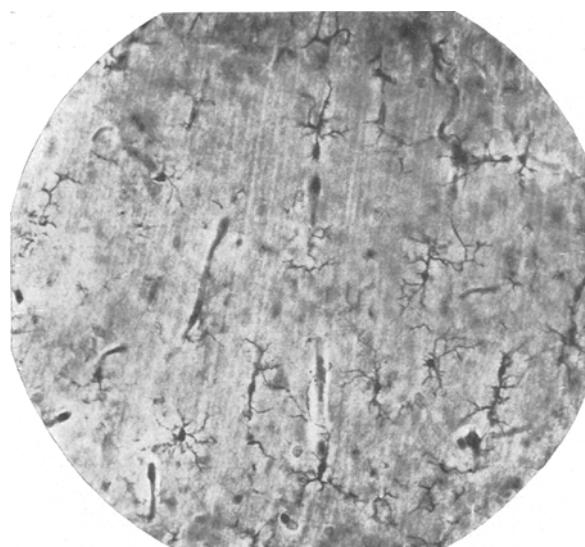


Abb. 5 a. Mikrogliazellen aus dem Str. radiatum des Ammonshorns bei einem normalen Kaninchen, nach einem Originalpräparat von *Hortega*.
Zeiß Trockensyst. D. 40.

stellen konnten. Die Unterschiede sind ausschließlich morphologische und finden ihre vollständige restlose Erklärung in morphologischen Verschiedenheiten der normalen Makro- resp. Mikroglia.

Wir müssen es ja als selbstverständlich ansehen, daß zum Beispiel eine ursprünglich faserbildende Zelle, wie die Cajal-Glia bei ihrer Hypertrophie ihre diesbezügliche Tätigkeit übertreibt wird, während eine zur Plasmabildung neigende Zelle wie die Mikroglia ihre Hypertrophie mit Überproduktion von Plasma kundgibt — auf Grund desselben Prinzipes. Diese Ähnlichkeit, welche schon mehr als Parallelismus bedeutet, können wir auch bezüglich des Verhaltens dieser beiden Gliaarten feststellen, wenn dieselben einer Nekrose zum Opfer fallen. Dieses identische Verhalten kann jedenfalls als Memento für diejenigen dienen, die eine allzu scharfe Grenze zwischen den biologischen Bestimmungen der beiden Gliaarten ziehen wollen.

Was die Gliaveränderungen betrifft, wäre es unnötig, die einzelnen Fälle detailliert zu beschreiben, da dieselben eine so weitgehende Übereinstimmung aufweisen, daß wir uns fortwährend wiederholen müßten. Ein derartiges topographisch lokalisierbares Auftreten, wie bei den Nervenzellenschädigungen, suchen wir vergebens bei den pathologischen Veränderungen der Glia. Dies kommt daher, daß die Mikroglia in mancher Hinsicht viel empfindlicher auf die Avitaminose reagiert wie die Nervenzellen selbst. Es muß nämlich auffallen, daß die beobachteten Veränderungen der Nervenzellen in jedem Fall in ihrer Ausbreitung und Schwere verschieden sind. Am schwersten sind die Veränderungen im Ammonshorn und im Kleinhirn, während wir in der I., II. und III. Schicht der Rinde nur in den schwersten Fällen pathologische Veränderungen finden. Auch sind die Veränderungen in den einzelnen Fällen verschieden,

den, indem diese im 5. Fall sehr schwer, im 1. und 4. Fall nicht so ausgeprägt waren. *Derartige Unterschiede sehen wir im Verhalten der Mikroglia niemals.* So z. B. im 4. Fall, wo die höheren Schichten der Rinde im Nisslbilde intakt erscheinen, ist die Mikroglia in denselben Lagen alteriert. Dasselbe können wir auch in jedem Falle in bezug auf die L. zonalis feststellen. So sehen wir auch im 4. Fall, daß die schwersten Veränderungen die Rinde des Kleinhirns betreffen, während die Mikrogliaveränderungen derselben keine Unterschiede gegenüber den übrigen Gehirnteilen aufweisen.

Die Veränderungen der Mikroglia sind also durch eine Unabhängigkeit von den Veränderungen der Nervenzellen gekennzeichnet, welche so zu deuten ist, daß erstere bezüglich ihrer Intensität und Topographie nicht als eine einfache Reaktion der Schädigung der Nervenelemente betrachtet werden darf. So kommt es vor, daß an Stellen, wo Nervenzellen in

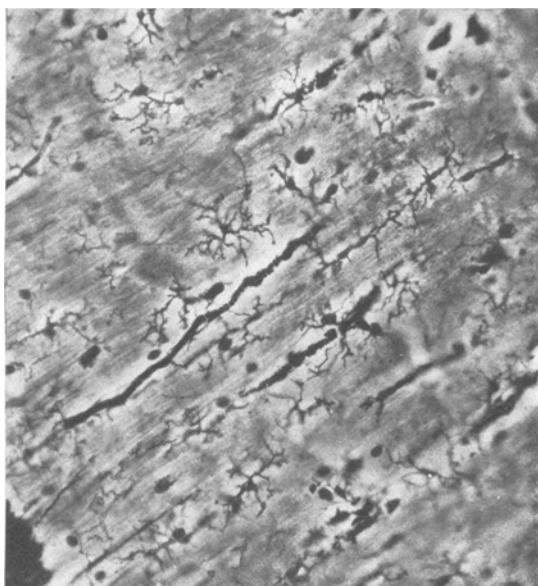


Abb. 5 b. Dasselbe wie 5 a. bei einem avitaminotischen Kaninchen. Hypertrophie und Hyperplasie der Mikroglia. Vergrößerung dieselbe, wie bei 5 a.

größerer Zahl ausgefallen sind, keine substituierende Mikrogliahyperplasie zu sehen ist. Eine dieser ganz analoge Erscheinung ist, daß, während im Ammonshorn die am schwersten geschädigte Lage der Nervenzellen die Lage der polymorphen Zellen ist, dagegen die schwersten Veränderungen der Mikroglia daselbst im Str. radiatum zu sehen sind.

Die Veränderungen der Mikroglia sind progressiv und regressiv, während die Makroglia hauptsächlich Nekrosen zeigt. Von den progressiven Metamorphosen der Mikroglia sind Hypertrophie und Hyperplasie im Str. rad. des Ammonhorns hervorzuheben (s. Abb. 5a u. b). Von den regressiven Veränderungen erwähnen wir die Klasmatose, welche hauptsächlich in der L. zonalis der Rinde vorkommt. Sehr oft finden wir auch Vakuolisierung.

Die Makroglia erleidet in ganz analoger Weise und an denselben Stellen hochgradige Klasmatodendrose. Sehr schwer sind die Degenerationen beider Gliaarten in der Marksustanz des Kleinhirns, wo die faserige Glia in allen durch *K. Schaffer* charakterisierten Degenerationsformen anzutreffen ist.

IV.

Die peripheren Nerven sind an Veränderungen sehr arm. Unter diesen können wir Verdickungen und rosenkranzartige Aufreibungen erwähnen. Manchmal treffen wir in Achsenzyllindern Vakuolen an, ein andermal zeigt ein Achsenzylinder das Bild des Zerfalles, indem Vakuolen die Kontinuität der Nervenfibrillen zerstören. Solche Befunde konnten wir in jedem Falle am N. ischiadicus und N. brachialis feststellen, doch erklärt sich aus der geringen Zahl der erkrankten Achsenzylinder, daß es nicht zu peripheren Lähmungen kam. Die Spielmeyer-, Sudan- und van Gieson-Bilder der peripheren Nerven bieten nichts Erwähnenswertes.

V. Schlußbetrachtungen.

Wenn wir unsere Ergebnisse überblicken, entfaltet sich vor uns ein eigenartiges Bild. Wir sehen eine Erkrankung, welche klinisch durch eine merkwürdige Gewichtsabnahme und mit dieser einhergehende stets zunehmende Debilität gekennzeichnet ist, welche unaufhaltsam dem Exitus entgegenschreitet. Diese Erkrankung müssen wir ätiologisch als eine B-Avitaminose ansprechen, denn wir haben alle sonstigen Möglichkeiten durch strenge Kontrollen ausgeschlossen. Wir haben also im Kaninchen eine B-Avitaminose erzeugt, welche laut unseren histopathologischen Befunden sich von der menschlichen B-Hypovitaminose (Beri-Beri) und von der Tauben-Beri-Beri unterscheidet. Denn während in den letzteren und bei der Polyneuritis gallinarum genannten Hühnererkrankung eine Polyneuritis desselben Ursprungs ist, finden wir bei der B-Avitaminose des Kaninchens eine charakteristische zen-

trale Erkrankung, welche ohne periphere Lähmungen und ohne bedeutende Schädigung des peripheren Nervensystems abläuft. Die zentralen Veränderungen, die bei der B-Avitaminose des Kaninchens auftreten, sind überaus eigentümlich. Diese Eigentümlichkeit zeigt sich teilweise in der Topik der Veränderungen, teilweise gibt aber eine bei exogenen Prozessen bisher noch nicht beschriebene Kombination der zellpathologischen Details der B-Avitaminose eine solche Charakteristik, welche diesem pathologischen Vorgang gegenüber allen bisher bekannten exogenen Krankheitsprozessen eine Sonderstellung sichert. Diese pathologischen Veränderungen betreffen Kern und Plasma der Nervenzelle wie auch ihre Fortsätze. Doch betrachten wir diese wichtigen Einzelheiten der Reihe nach ausführlicher.

Auf manche Eigentümlichkeiten des Verhaltens der Nervenzellkerne haben wir schon bei der Beschreibung der Nisslbilder aufmerksam gemacht. So haben wir einen Vorgang beschrieben, welcher in allen Details der „akuten Schwellung“ *Nissls* entspricht, nur der Zellkern verhält sich abweichend, indem er aufgebläht ist und eine mit denjenigen des Plasmas übereinstimmende Tinktion zeigt. Dieselbe Schwellung des Zellkernes ist in jenen später zu besprechenden Veränderungen zu sehen, deren Beispiel unsere Abbildung veranschaulicht. Auch finden wir Beispiele der Hyperchromatose und Schrumpfung der Zellkerne, auch wenn wir von den im allgemeinen atrophen Zellen absehen, bei denen eine Kernschrumpfung selbstverständlich ist. Der Zellkern ist also entweder gebläht und nimmt dann eine blasse Tinktion an, oder er ist geschrumpft, wobei er dann eine größere Menge Thionin aufnimmt als im normalen Zustande. Beides sind altbekannte Vorgänge; den ersten hat *Nissl* selbst zuerst beschrieben, während der zweite zuerst durch *A. v. Sarbó* charakterisiert wurde, doch ist dieser letztere in der deutschen Literatur merkwürdigerweise in Vergessenheit geraten, trotzdem *Marburg* in einer späteren Arbeit sich noch auf *Sarbó* beruft.

Wir werden jetzt die uns in erster Reihe interessierende Frage stellen, ob man aus diesen rein morphologischen resp. tinktoriellen Veränderungen, wie: Schwellung — Aufhellung, Schrumpfung — Hypertinktion einige Schlüsse in bezug auf den Zellkernchemismus ziehen könne, was natürlich mit einer gewissen Lockerung des Begriffes des Äquivalentbildes einhergehen würde. In dieser Hinsicht kann jeder noch so kleine Schritt einen Wert haben, weshalb wir eine besondere Aufmerksamkeit den in 50% unserer Fälle auftretenden Metachromasien gewidmet haben. Eine ausführliche Beschreibung derselben haben wir in den Befunden der Nisslbilder des 1. Falles gegeben. Nun taucht die Frage über die Art der Produkte auf, denen wir gegenüberstehen.

Die Bezeichnung „basophil-metachromatische“ Substanz wäre hier nicht erwünscht, da diese Bezeichnung von *Alzheimer* bereits für ein

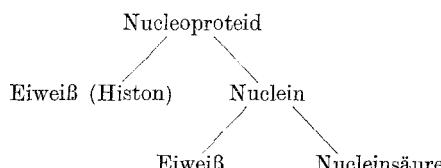
Abbauprodukt verwendet wurde, welches scheinbar vom Standpunkte der Färbungsreaktion mit unserer Substanz identisch ist, doch von ihr in mehreren Punkten abweicht, so vor allem in seiner Alkoholresistenz, dann bezüglich der morphologischen Eigenschaften und schließlich durch andere Lokalisation seines Auftretens. Die Farbenreaktion der *Alzheimerschen* basophil-metachromatischen Substanz ist aber identisch mit der Farbenreaktion der *Reichschen* π -Granulen (Protagonoide Substanzen); allerdings protestierte *Alzheimer* selbst gegen die einfache Identifizierung der beiden Substanzen. Er hatte vollkommen recht, denn die beiden Stoffe sind nur in bezug auf ihre Farbenreaktion gleich. Das *Reichsche Protagon* [wir nennen es nur der Einfachheit halber so, denn das Protagon wurde von *Liebreich* entdeckt¹⁾] ist in kaltem Äther und kaltem Alkohol sowie in kalter Schwefelsäure und 30 proz. Kalilauge unlösbar, hingegen in warmem Äther und warmem Alkohol gut löslich. Es färbt sich mit Hämatoxylin blau, mit Thionin karmoisinrot. *Reich* charakterisiert die morphologischen Eigenschaften der π -Granula folgenderweise: „Die Granula selbst sind gut gekennzeichnet durch ihre Form: es sind stäbchen-, strichel-, kommaförmige, ziemlich große Gebilde, die an einzelnen Stellen wie Zwiebelschalen aneinandergelegt und zu größeren rundlichen Gebilden zusammengeordnet sind.“ Bemerkenswert ist auch, daß die π -Granula in jedem Falle ein Protoplasmaprodukt bilden. *Reich* hat ihr Vorkommen im Zellkern kein einzigesmal beschrieben. Demgegenüber wird das Abbauprodukt, welches *Alzheimer* „basophil-metachromatisches“ Abbauprodukt nennt, folgendermaßen charakterisiert: „Die Farbe entspricht der Farbe der *Reichschen* Granula. Dagegen sehen wir hier kaum etwas von der Form, welche den Granula der peripheren Nerven eigentümlich ist. Der rote Stoff ist vielmehr abgelagert in kleinsten Ballen, die rundlich, aber doch meist etwas unregelmäßig abgegrenzt sind und so dicht neben und übereinander lagern, daß sie als eine wolkige Masse den ganzen Zelleib ausfüllen und den Kern an die Peripherie drängen.“ Auch die Lösungsverhältnisse dieser Substanz sind andere, sie löst sich nämlich in Alkohol, färbt sich mit Scharlachrot, während die π -Granula diesen Farbstoff nicht annehmen. Auch ist für sie charakteristisch, daß allem Anschein nach ein enger Zusammenhang zwischen ihr und der Marksubstanz besteht; ihr Vorkommen in der Rinde ist nämlich die größte Seltenheit. Ganz eigentümlich ist es aber, daß *Alzheimer* sein basophil-metachromatisches Abbauprodukt weder im gesunden noch im durch die verschiedensten Eingriffe experimentell erkrankten Gehirn von Kaninchen vorfinden konnte.

Wenn wir nun unsere metachromatische Substanz den beiden oben-

¹⁾ Über die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz. Annal. d. Chemie und Pharmazie. 1865.

genannten, die gleiche Färbungsreaktion gebenden Substanzen gegenüber abgrenzen wollen, so dürfen wir die Art der Herstellung unserer Präparate nicht vergessen: Fixation im 96 proz. Alkohol, nach Entwässerung mit absolutem Alkohol und Chloroform Paraffineinbettung, Alkoholdifferenzierung, Thioninfärbung — dieser Vorgang beweist, daß unsere Substanz in Alkohol und Chloroform unlöslich ist. Wenn wir nochmals in Betracht ziehen, daß wir diese metachromatische Substanz in überwiegender Quantität und primär in den Zellkernen angetroffen haben, so haben wir zwei Momente, die es zweifellos erscheinen lassen, daß es sich in unseren Präparaten weder um das *Alzheimersche basophil-metachromatische Abbauprodukt* noch um die π -Granula *Reichs* handeln kann.

Um dem Verständnis des Wesens der von uns beschriebenen Veränderung näher zu kommen, müssen wir uns folgendes vergegenwärtigen: Die Substanz des Zellkerns besteht aus einem eigentümlichen phosphorhaltigen Eiweiß, welches von *Kossel* und *Hammarsten* Nucleoproteid genannt wurde¹⁾). Nach *Kossel* ist für Zusammensetzung und Abbau des Nucleoproteids folgendes Schema gültig:



Dieses Schema veranschaulicht, daß 1. im Kern der lebenden Zelle als natürliches Produkt desselben bloß Nucleoprotein vorhanden ist, während Nuclein und Nucleinsäure bereits Spaltungs- resp. Abbauprodukte sind. 2. daß dieser Abbau in dem Sinne erfolgt, daß infolge der Spaltung des Nucleoproteins teils immer sauer, teils immer stärker basische Produkte entstehen. Der mit indifferenten Fixiermitteln gefallte Kern, wenn er normal war, enthält in seinem Chromatin Nucleoprotein, welches hauptsächlich mit basischen Anilinfarben färbbar ist; demgegenüber tritt das stärker basische Chromatin, das Oxychromatin, welches sauren Farbstoff annimmt, stark zurück. Aus alledem können wir folgern, daß, wenn im Zellkern irgendein Abbauprozess beginnt, so wird der Kern entweder stärker sauer, wobei wir annehmen dürfen, daß der Abbau bis zur Nucleinsäure vorgeschritten ist, oder die färbbare Substanz des Kernes wird mehr basisch, wobei wir an das Auftreten von Histone, Protamine oder vielleicht schon von Xanthinbasen denken müssen.

Die Richtung des Zerfalls in unseren Fällen kann durch die ba-

¹⁾ *Kossel*, A.: Über die chemische Zusammensetzung der Zelle. *Du Bois Raymonds Archiv* 1891.

sische Metachromasie allein nicht entschieden werden, obwohl in dem mit metachromatischer Substanz gefüllten Kern das normale, mit Thionin blau färbbare, also saure Basichromatin weniger wurde, und so ist der Verdacht gerechtfertigt, daß beim Zerfall des Zellkerns vorwiegend basisches Chromatin auftrat und so im amphoteren Charakter des Kerneiweißes sich das Oxychromatin besser ausprägt.

Um diesen Gedankengang zu bekräftigen, haben wir das Verhalten der Zellen bei verschiedenen Methoden untersucht, wobei wir auf die überraschende Tatsache gestoßen sind, daß bei Anwendung einer Methode, welche ihrem Wesen nach die Vereinigung der in der Arbeit *Alzheimers*: „Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia usw.“ als (VI.) sog. Fuchsin-Lichtgrün-Methode beschriebenen und der VIII. Methode ist, das Chromatin der fraglichen Zellen nicht Hämatoxylin, sondern Fuchsin-S. aufnahm, wodurch diese Zellen ihren übernormal basischen Charakter dokumentierten, welcher ihre Acidophilie verursacht. Die metachromatische Substanz erscheint hier in der Farbe des rohen Schinkens in wolriger Form, aus welcher dichter erscheinende Körnchen hervortreten. Diese Substanz erscheint hier in derselben Weise, in denselben Zellarten, mit derselben Häufigkeit in den einzelnen Zellkategorien, wie die Metachromasie auf Thionin, so daß es zweifellos ist, daß die beiden durch so entfernte Methoden erreichten Resultate identisch sind.

Insofern es erlaubt ist, aus den histologischen Farbenreaktionen durch Anilinfarben einen Schluß auf den chemischen Charakter der Veränderungen zu ziehen, glauben wir gewissermaßen eine Stütze für die Hypothese gefunden zu haben, daß die Thioninmetachromasie das Zeichen eines Kernzerfalles ist, der mit Zunahme der Acidophilie des Kernes einhergeht. Noch wahrscheinlicher wird unser Gedankengang in Anbetracht der Tatsache, daß die Farbe einer beliebig konzentrierten Thioninlösung von der chemischen Reaktion des Lösungsmittels abhängt. Wenn wir eine wässrige Stammlösung des Thionins auf drei Teile teilen, den einen Teil mit einer beliebigen Säure ansäuern, einen anderen Teil mit Lauge versetzen, bekommen wir folgende Farbenreaktionen: Die Stammlösung ist violett, das in saurer Lösung befindliche Thionin wird dem Säuregehalt proportioniert blau (je sauerer die Lösung, desto gesättigter blau), die basische Lösung wird lebhaft rot. In dieser einfachen Reaktion stoßen wir noch auf einen wichtigen Befund, daß nämlich die Lösung bedeutend mehr Säure erfordert, um schön, lebhaft blau zu werden, als Lauge nötig ist, um in der Lösung rote Metachromasie zu erzeugen. Wichtigkeit gewinnt dieser Befund durch folgendes: Es drängt sich uns die Frage auf, ob wir aus der Tatsache, daß eine derartige rote Metachromasie den Zerfall und infolgedessen die stärkere Acidophilie des Zellkernes bedeutet, auf einen che-

mischen Prozeß, welcher mit oder ohne Schrumpfung des Kernes die blaue Hyperchromasie verursacht, Schlüsse ziehen dürfen? Unserer Ansicht nach ist dies erlaubt, und in diesem Falle ist die *Hyperchromasie im Sinne der vorangehenden Feststellungen ein Postulat des Starksauerwerdens des Zellkernes*.

Die starke Hyperchromasie des Zellkernes bedeutet also eine schwere Alteration desselben oder in unserer chemischen Fassung: der Zerfall des Zellkerns ist wahrscheinlich schon bei der Nucleinsäure angelangt. Ein Blick auf das Zerfallschema der Nucleoproteiden überzeugt uns davon, daß wir es hier bereits mit einer irreversiblen Reaktion zu tun haben, ebenso wie niemand bezweifeln wird, daß die Schädigung der ganz gleichmäßig blau tingierten, oft gleichzeitig geschrumpften Kerne (*v. Sarbós* homogene Atrophie) eine außerordentlich schwere ist. Das hat übrigens *Nissl* selbst schon in einem an *A. v. Sarbó* gerichteten Privatbrief ausgesprochen: „Experimentell habe ich festgestellt, daß diese Veränderung (homogene Atrophie *Sarbós*) lediglich nur unter der Einwirkung von sehr energisch auf die Zelle wirkenden Unschädlichkeiten zustande kommt.“ Unsere Metachromasien bedeuten noch keinen so hohen Grad der Kernerkrankung, was schon daraus hervorgeht, daß wir diese metachromatische Substanz selten in atrophen Zellen gesehen haben. Dies ist wieder in Einklang mit unserer Ansicht, derzufolge die bei Atrophien auftretende stärkere dunkelblaue Tinktion des Zellkernes die Verschiebung der Reaktion des Kernes in Richtung der Acidität andeutet.

Ob die obenbeschriebenen und analysierten Veränderungen mit der B-Avitaminose zusammenhängen und wenn ja, in welcher Art dieser Zusammenhang ist, sind Fragen, auf welche wir nur sehr reserviert antworten dürfen. Wenn wir die ätiologische Beziehung außer acht lassen und die Frage nur vom chemischen Gesichtspunkt betrachteten, müssen wir antworten, daß wir nicht einer höchstspezifischen Veränderung gegenüberstehen, sondern einer der beiden möglichen Zerfallsrichtungen, nämlich der gesteigerten Acidophilie.

Die Histopathologie der B-Avitaminose des Kaninchens bietet außer diesem eigentümlichen Verhalten der Zellkerne noch ein anderes ungewöhnliches Bild. Es ist dies das Auftreten von Nervenzellschwellingen an konstanten Stellen und in gleicher Form. Wir sehen zweierlei Zellschwellingen: Die eine, welche wir „kavernöse Schwelling“ nennen möchten (Abb. 1a u. b), haben wir schon bei der Beschreibung der Nisslbilder charakterisiert und haben auch die andere Art der Schwelling in Kürze erwähnt, welche im Nisslbilde mit den endogenen Schwellingen identisch sind (Abb. 2).

Bei der ersten Art nimmt die Schwelling recht bedeutende Dimensionen an, welche dann in der Zelle resp. an deren Basis zur Entstehung

einer ungewöhnlich großen Kaverne führt. Wir haben natürlich alles versucht, um das Wesen der kavernösen Veränderung klarzustellen. In erster Reihe interessierte uns das Fibrillenbild dieser Zellen. Wir konnten uns überzeugen, daß es sich hier um tatsächliche Kavernen handelt, indem im sackartigen leeren Teil der Zellen die normalen Fibrillen vollständig fehlten, und zwar nicht deshalb, weil sie vielleicht durch irgendeine fremde Substanz zur Seite gedrängt oder an die Zelloberfläche gepreßt wären, sondern deshalb, weil jene Fibrillen, welche bis zur Kaverne gelangen, daselbst zerbröckeln, in feinere und gröbere Körnchen zerfallen, d. i. das Bild der „silberkörnigen Degeneration“ Schaffers aufweisen. Alle unsere Bemühungen behufs Klärung der Mikrochemie dieser offenbar deletären Veränderung waren erfolglos. Diese Kavernen blieben leer und ungefärbt bei den verschiedensten Fixier- und Färbe-methoden, wir konnten in ihnen kein Fett oder Lipoid nachweisen.

Der Gedanke ist naheliegend, daß aus den Fibrillen stammender Detritus die Ursache der Schwellung sein könnte, daß es sich also um eine primäre Fibrillenerkrankung handelt. Doch müssen wir diese Möglichkeit zurückweisen, wenn wir die Vorstufen der mitgeteilten extremen Bilder betrachten. In diesen ist die Schwellung der Zellen primär, und nur viel später tritt die Zerstörung der anfangs sich passiv verhaltenden Fibrillen ein. Die Ursache der Schwellungen muß sich also im fibrillenfreien Teil des Zellplasmas befinden.

Wenn wir die Beantwortung dieser Frage einstweilen in Schweben lassen und unsere Aufmerksamkeit auf das Verhalten der Dendriten richten, werden wir zu unserer größten Überraschung auch in diesen kleinere-größere Schwellungen antreffen. Diese Schwellungen sind rosenkranzartig, ein andermal spindelförmig, oft erscheint die Läsion in einer Auffaserung der Dendriten (Effilochement Cajals). Es präsentiert sich uns also das Bild einer Zellschwellung, welche nicht nur das endo-celluläre Fibrillennetz zerstört, sondern auch die Dendriten angreift. Da nun diese Zellen durch keine äußere Läsion betroffen würden (abgesehen von der B-Avitaminose), muß das Substrat, in welchem die Schwellung angreift, sowohl in der Zelle wie in den Dendriten ein gemeinsames sein, und das ist — das Hyaloplasma. In diesem Punkte ist es unmöglich, keine Parallele zwischen unseren Fällen und den übrigen bekannten Zellschwellungen zu ziehen. In den von uns beschriebenen Fällen lassen Ätiologie sowie die Tatsache, daß Dendritenschwellungen ohne Schwellung der Nervenzelle niemals beobachtet wurden, keinen Zweifel über die vollkommene Identität des Vorganges in den Nervenzellen und in den Dendriten aufkommen. Dasselbe gilt für die andere große Gruppe der Zellschwellungen, für die „primäre Zellveränderung“ Nissls. Auf die Untersuchungen von H. Spatz gestützt, schreibt Spielmeyer: „... die Vorgänge, welche die charakte-

ristische Umwandlung der Ganglienzelle (n. bei primärer Zellschädigung) bewirken, sind dem Wesen nach von der gleichen Art wie die an den Achsenzylindern. Die Kugeln und Auftreibungen . . . sind analog der Quellung der Zelle. Beide sind durch Flüssigkeitsaufnahme in das Hyaloplasma bedingt.“

Es ist sehr eigenartig, daß bei der dritten großen Gruppe der Nervenzellschwellingen, nämlich bei den endogenen Schwellingen, diese einfache Auffassung nicht allgemein anerkannt ist. Obwohl *K. Schaffer* in den Nervenzellen-, Dendrit- sowie Axonschwellingen den Ausdruck desselben Prozesses, d. h. der „Aufquellung des Hyaloplasma“ erblickt, bekundet *M. Bielschowsky* eine gegenteilige Auffassung, indem er das strukturlose Hyaloplasma als Substrat der Schwelling und die Identität der Axonaufreibungen mit den Zellschwellingen bezweifelt. Wir glauben, daß die Befunde von *H. Spatz* und *Spielmeyer* bei der exogenen Schwelling diese Stellungnahme *Bielschowskys* schwächen, und unsere Befunde bei B-Avitaminose sind mit diesen Befunden von *H. Spatz* und *Spielmeyer* vollkommen kongruent.

Gestützt auf die bisherigen Ausführungen, dürfen wir aussprechen, daß die Schwelling der Zelle und ihrer Fortsätze nicht irgendeine an und für sich spezifische pathologische Reaktion ist, daß also weder das Bild der primären Reizung noch die endogenen Schwellingen oder die von uns beschriebenen kavernösen Schwellingen selbständig eine Diagnose repräsentieren.

In letzterer Zeit werden diese Vorgänge mit Vorliebe als vitale Reaktion der Zelle angesprochen, womit man eine gewisse Unabhängigkeit derselben von der Ätiologie zu bezeichnen wünscht. Unserer Ansicht nach würden wir mit dem dunklen Begriff der vitalen Reaktion übers Ziel schießen und die Erklärung eines Phänomens, welches einer hauptsächlich morphologisch und chemisch arbeitenden Wissenschaft angehört, mit einer gewissen Leichtfertigkeit auf das Gebiet eines anderen Zweiges der Wissenschaft hinüberwälzen. Das ist keinesfalls nötig, denn die Schwellingen sind nicht Resultate einer dunklen vitalen Reaktion, sondern in jedem Falle verhältnismäßig einfache chemico-mechanische Vorgänge, chemische Vorgänge bezüglich des Hyaloplasmas und rein mechanische Veränderungen der Fibrillen. Aus dieser Feststellung ergibt sich zwangslässig das Prinzip der einzigen logischen Aufteilung der Zellschwellingen; dieses ist in den chemischen Veränderungen, welche die mechanischen Vorgänge der Schwelling hervorrufen, gegeben. Solche sind die lecithinoide Degeneration *Schaffers* bei Tay-Sachs, die *Spatzsche* osmotische Schwelling bei der primären Reizung und schließlich die auf einer vorläufig unbekannten Basis entstehende Schwelling bei der von uns beschriebenen kavernösen Schwelling der B-Avitaminose.

Mit der derart generalisierten Betrachtung sämtlicher Zellschwellungen stehen wir nicht allein. *K. Schaffer* gelangte zu einem mit diesem ganz gleichen Standpunkt in seiner 1924 erschienenen Arbeit: „Bemerkungen zu zwei Fragen der Nervenhistologie“¹⁾, in welcher er die Veränderungen bei Läsionen des peripheren und zentralen Neurons mit jenen bei experimenteller Transplantation des Spinalganglions sowie bei infantiler amaurotischer Idiotie vergleicht. Der genannte Autor fand, daß das Neuron in all diesen Fällen mit morphologisch identischen Veränderungen reagiert: „... Die Schwellungen, Endkeulen und Übersprössungen bedeuten an und für sich weder eine re- noch eine degenerative Tendenz, denn sie sind einheitlicher Natur, d. h. nur reaktive Äußerungen des Neurons auf Angriff exo- oder endogener Natur...“ Dieser Schluß ist, wenn wir vom Auftreten der Endkeulen und Übersprössungen absehen, in denen wir unbedingt das Prinzip einer „vitalen Reaktion“ anerkennen müssen, bezüglich der Zellschwellungen als rein morphologischen Erscheinungen mit der unseren vollkommen übereinstimmend.

Auch die Topik dieser Zellveränderungen bietet einiges Interessante. Wir sehen, daß sie in allen Fällen am schwersten im Ammonshorn, besonders aber in der polymorphen Zellenlage des Gyrus dentatus und gleichzeitig immer in der VI. Lage der Rinde auftritt. In den schwereren Fällen — besonders jüngere Tiere reagieren am empfindlichsten — erstrecken sich diese Schwellungen auf sämtliche Lagen der Rinde und des Thalamus. Wir möchten betonen, daß die Schwellungen in der Lage der polymorphen Zellen des Ammonshornes und der VI. Lage der Rinde immer eine gleichzeitige und adäquate Veränderung repräsentieren. Diese Erscheinung stützt die Behauptung *Brodmanns*, der die beiden erwähnten Formationen als genetische Einheit auffaßt, und vielleicht könnte sie auch im Sinne der *Vogtschen Pathoklise* gewertet werden.

Wir sehen eine außerordentlich eigentümliche Koinzidenz der Topik dieser Schwellungen mit jener der bei Pellagra auftretenden. *H. Lukács* und *R. Fabinyi*²⁾ haben 3 Fälle von Pellagra beschrieben, bei denen außer den für Pellagra charakteristischen Rückenmarksveränderungen in der Rinde und im Ammonshorn in großer Zahl Zellschwellungen angetroffen wurde, deren Architektonik derjenigen in unseren Fällen gleich war: die tiefste Schicht der Rinde und die polymorphen Zellen des Ammonshorns. Die von ihnen beschriebenen Schwellungen unterscheiden sich cytologisch von unseren, da sie vollkommen das Bild der primären Reizung geben. Allerdings ist der erwähnte Befund im Vergleich mit unseren Fällen um so interessanter, da neuestens auch die Pellagra als Avitaminose hingestellt wird.

¹⁾ Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie.

²⁾ Zur Pathologie der Pellagra. Allg. Zeitschr. f. Psych. Bd. 65, H. 4.

Eine hervorragende Position nehmen in der Histopathologie der B-Avitaminose des Kaninchens die Veränderungen des Kleinhirns ein. Diese sind in der Schädigung der Purkinjezellen am meisten ausgeprägt (s. Abb. 4). Wir haben sie bereits bei der Mitteilung der Nisslbilder beschrieben und wollen hier noch ergänzend bemerken, daß wir im Fibrillenbild auch die Schwellung der sog. Tangentialfasern beobachten konnten.

Es drängt sich nun die Frage auf, weshalb wir bei einer derart intensiven Schädigung des Purkinjesystems keine typische cerebellare Ataxie im klinischen Bilde der B-Avitaminose des Kaninchens finden. Diesbezüglich können wir eine ausreichende Antwort nicht geben, wir ahnen bloß, daß diese Erscheinung eine zweifache Ursache haben kann. Die eine könnte die Statik des normalen Kaninchens sein, welches im Verhältnis zum Körpergewicht und Volumen auf einer sehr breiten Basis gestützt ist, was nebst der geringen Körperhöhe, wodurch auch der Schwerpunkt des Tieres sehr niedrig ist, dem Tiere im Vergleich zum Menschen eine größere Stabilität sichert. Ein anderer Faktor wäre die sukzessiv zunehmende Bewegungsarmut des Tieres, welche eine cerebellare Ataxie, falls sich eine solche trotz der Statik entwickeln würde, vollkommen decken könnte. (Im dritten Stadium der Versuche waren wir in keiner Weise imstande, die Tiere zu längerem Gehen zu veranlassen.)

Unsere Schlußfolgerungen lauten:

1. Beim Kaninchen kann eine B-Avitaminose erzeugt werden.
2. Beri-Beri des Menschen und B-Avitaminose des Kaninchens sind nicht identisch.
3. Die B-Avitaminose des Kaninchens zeigt ein charakteristisches histopathologisches Bild. Dasselbe ist einerseits durch auf unbekannter chemischer Basis entstandene Schwellung der Nervenzellen des Ammons-horns und der tieferen Schichten der Rinde, andererseits durch gleichzeitige Schädigung des Purkinjesystems im Kleinhirn und endlich durch rein ektodermotrope Elektivität gekennzeichnet.

Bei diesem letzten Punkt taucht die Frage auf, welche *allgemeine Bedeutung* dem im Zeichen der ektodermalen Elektivität stehenden Degenerationsprozeß bei B-Avitaminose zukomme? Diese Frage hat ihr theoretisches Interesse, seitdem *Karl Schaffer* die ektodermal gekennzeichneten Degenerationsprozesse in *ektodermotrope* und *ektodermogene* einteilte; erstere bedeuten eine *chemische Elektivität*, welche bei Vergiftungen des Zentralnervensystems vorkommen, letztere stellen eine *genetische Elektivität* dar und bedeuten entwicklungsgeschichtlich determinierte progressive Systemdegeneration, wie solche bei der systematischen Heredodegeneration vorkommen (familiäre Lateralsklerose, spinale, cerebellare familiäre Ataxie usw.). Die Kennzeichen der Ekto-

dermogenie sind nach *Schaffer* die Elektivität des Keimblattes, des Segments und des Systems (morphologische Trias), welche zur Charakterisierung nur in ihrer restlosen Gegenwart genügen. Nehmen wir von diesem Standpunkt aus die im Zeichen der ektodermalen Elektivität stehende B-Avitaminose in Betracht, so läßt sich in diesem Prozeß aus der *Schafferschen* Trias allein die ektodermale Degeneration auffinden, während der Mangel jedwelcher systematischen Degeneration (d. h. die bilaterale Degeneration gewisser Systeme) gegen eine Ektodermogenie spricht. Besonders die von Fall zu Fall sehr wechselnde Ausbreitung der Degeneration (bald allein das Ammonshorn, bald die Gesamtrinde, bald hier einzelne oder alle Schichten ergriffen, usw.), läßt keinen systematischen Zug erkennen, und so ist es zweifellos, daß bei der B-Avitaminose der Entartungsprozeß wohl ektodermal, jedoch zugleich chemisch-elektiv, daher nur ektodermotrop ist.

Literaturverzeichnis.

Bezüglich der Vitaminfrage s. *C. Junk*: Die Vitamine, wo eine komplette Angabe der ganzen Vitaminliteratur zu finden ist. Außerdem: *D. R. Hortega* sämtliche Mikrogliaarbeiten in *Cajals Trabajos del laborat. de investig. biol. de la Univ. de Madrid*. — *Schaffer, K.*: Über das morphologische Wesen und die Histopathologie der hereditär-systematischen Nervenkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1926. — *Schaffer, K.*: Die Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellen Blei-, Arsen- und Antimonvergiftungen. Magyar orvosi arch. 1892. — *Schaffer, K.*: Die Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellem Hungern. Magyar orvosi arch. 1892. — *Sarbó, A.*: Über die Rückenmarksveränderungen nach zeitweiliger Verschließung der Bauchaorta. Neurol. Zentralbl. 1895, Nr. 15.
