

(Aus dem Anatomischen Laboratorium [Prof. *Spatz*] der Psychiatrischen und Nerven-
klinik München [Geheimrat *Bumke*].)

Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lyssa beim Menschen.

Von

Luis Rojas, Granada.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1931.)

Nach *K. Schaffer* kann man in der Entwicklung der pathologisch-anatomischen Lyssaforschung 3 Etappen unterscheiden: In der 1. Etappe beanspruchten die entzündlichen Veränderungen das Interesse der Forscher, in der 2. wandte sich die Aufmerksamkeit besonders den regressiven Nervenzellveränderungen zu, während die 3. Etappe durch die Entdeckung und weitere Erforschung der *Negrischen* Körperchen gekennzeichnet wird, deren spezifische Bedeutung für die Lyssa erkannt wurde. In jüngster Zeit nun fanden die unspezifischen entzündlichen Veränderungen wieder mehr Beachtung, jene Erscheinungen, die von *Meynert*, *Benedikt*, *Forel*, *Gowers*, *Wellner* u. a. in den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts zuerst beschrieben worden sind. Dieses erneute Interesse für die entzündliche Reaktion ist durch die vergleichende Betrachtungsweise wachgerufen worden: *Schükri* und *Spatz* haben 1925 mit Erwähnung einer kurzen ähnlichen Beobachtung *Klarfelds* die unerwartete Feststellung gemacht, daß die Entzündung bei der Lyssa eine außerordentlich große Ähnlichkeit hat mit dem Bilde, welches man bei der akuten Encephalitis epidemica findet. Diese Beobachtung ließ die Lyssa in einem neuen Lichte erscheinen. *Schükri* und *Spatz* hatten zwei Fälle von menschlicher Hundswut untersucht; sie betonten besonders, daß die Ähnlichkeit mit der akuten *Economoschen* Krankheit auch in der *Ausbreitung* der encephalitischen Reaktion über bestimmte Abschnitte des Zwischen-, Mittel- und Rautenhirns zum Ausdruck komme.

Löwenberg hat dann an einem Material von 4 Fällen von menschlicher Tollwut diese Feststellungen im großen und ganzen bestätigt. Als Bestätigung sind auch die Beobachtungen der russischen Autoren *Krinitzky* (1926) und *Slotwer* (1926) aufzufassen; diese Autoren denken zwar nicht an den Vergleich mit der Encephalitis epidemica, aber aus ihren Beschreibungen geht hervor, daß die Ausbreitung der entzündlichen Reaktion bei ihren Lyssafällen eben auch dem Ausbreitungstypus bei der *Economoschen* Krankheit im Sinne von *Schükri* und *Spatz* entspricht.

Bei seiner Einteilung der Encephalitiden nach dem Ausbreitungsmodus der entzündlichen Reaktion rechnet *Spatz* (1930) die Lyssa zum Typus der „fleckförmigen Polio-Encephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes“. Zu diesem Typus gehören außer Lyssa und *Economoscher* Krankheit auch die *Heine-Medinsche* Krankheit und die *Bornasche* Pferdeencephalitis (*Seifried* und *Spatz*). Die vier genannten Infektionskrankheiten sind übrigens offenbar auch ätiologisch verwandt, insofern als ein ultravisibles, filtrierbares Virus bei ihnen als Ursache nachgewiesen oder doch sehr wahrscheinlich gemacht worden ist. Auch die sog. Neurotropie ist allen diesen Krankheiten eigen.

Auch bezüglich der Art der encephalitischen Reaktion brachten die Angaben von *Schükri* und *Spatz* etwas Neues: Während in den modernen Lehrbüchern das entzündliche Infiltrat immer als lymphocytär angegeben wird, fanden diese Autoren eine sehr beträchtlich leukocytäre Beimengung. Man erinnert sich daran, daß eine solche leukocytäre Beimengung bei der *Heine-Medinschen* Krankheit die Regel darstellt, während sie bei der *Economoschen* Krankheit nur bei sehr akut verlaufenden Fällen vorkommt.

Die neueren Beobachtungen über Art und Verteilung der entzündlichen Veränderungen bei der Wut, deren Bedeutung auf dem Gebiet der vergleichenden Pathologie liegen, sind noch so gering an Zahl, daß es wohl berechtigt erscheint, einen weiteren Fall von menschlicher Tollwut von den neuen Gesichtspunkten aus gesehen zur Mitteilung zu bringen. Bei dieser Gelegenheit sollen Photogramme von Übersichtspräparaten zur Darstellung der Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen gebracht werden, wie sie bisher in der Literatur fehlten. Präparate von Fällen von akuter *Heine-Medinscher* Krankheit und von akuter Encephalitis epidemica wurden zum Vergleich von mir herangezogen.

Bei unserem Fall handelt es sich um einen Bulgaren; die Sektion wurde von Herrn Dr. *Pentschew* (Sofia) vorgenommen. Für die freundliche Überlassung des Gehirnes sei Herrn Dr. *Pentschew* auch an dieser Stelle gedankt.

Über den klinischen Verlauf stehen mir folgende kurze Angaben zur Verfügung.

Der 25 Jahre alte bulgarische Bauer Stojan Ne., der bis dahin völlig gesund war, wurde am 27. 7. 29 von einem tollwütigen Hund am linken Bein gebissen. Die ganz oberflächliche Bißwunde war eine Woche später verheilt. Der Patient hatte aber 8 Tage lang ziemliche Schmerzen an der Stelle des Bisses. Erst 23 Tage nach dem Biß entschloß sich N., sich in Sofia einer antirabischen Behandlung zu unterziehen. Er erhielt 19 Injektionen, und zwar wegen der Verspätung mit relativ starken Dosen. Am 12. Tage der Behandlung soll er einmal Parästhesien am linken Bein gehabt haben. Nach Ablauf der 15 Tage dauernden Behandlung kehrte N. in sein Dorf zurück, bekam da aber am 5. 9. 29 Schüttelfrost und Fieber mit allgemeinem Übelbefinden sowie Atembeschwerden. Es wurde ihm schwarz vor den Augen und im Kopf war es ihm „so schwer, als ob jemand von drinnen drücken würde“. Er ging wieder nach Sofia, erhielt da zwei weitere Spritzen und wurde am 8. 9. 29 in die dortige medizinische Klinik aufgenommen.

Bei seiner Aufnahme klagte der Patient über Atembeschwerden, Druck im Kopf sowie Schmerzen im Nacken und im Kreuz. Auch das Urinieren war erschwert.

Bei der Untersuchung fand sich an den Körperorganen kein pathologischer Befund. Das Gesicht ist gerötet, die Atmung erschwert. Die Untersuchung des Nervensystems ergibt eine Abschwächung des Patellarsehnenreflexes links und eine Herabsetzung der Hautsensibilität am linken Bein. Es besteht Fieber von 38°C , welches am folgenden Tag bis $40,2^{\circ}\text{C}$ ansteigt, dann wieder etwas absinkt.

Am 9. 9. zeigt sich ausgesprochene Hydrophobie, Doppeltsehen, starke psychomotorische Unruhe. Der Puls ist beschleunigt und kaum fühlbar.

Wegen Zunahme der Unruhe wird der Patient mit der Diagnose „Lyssa“ in die Psychiatrische Klinik verlegt. Hier erfolgt am 12. 9. 29, d. i. 47 Tage nach dem Biß, 6—7 Tage nach Beginn der Erscheinungen, der Tod.

Ein bis dahin gesunder Mann erkrankt also 40 Tage, nachdem er von einem tollwütigen Hund in das Bein gebissen worden war, d. h. nach relativ ziemlich kurzer Inkubationszeit¹, mit hohem Fieber. Bald treten die typischen Symptome der Lyssa hervor; der Patient stirbt 6—7 Tage nach Beginn der ersten Krankheitserscheinungen. Bemerkenswert ist, daß 23 Tage nach dem Biß eine antirabische Behandlung mit besonders hohen Dosen vorgenommen worden war. Es hat fast den Anschein, als wäre durch die zu spät vorgenommene, radikale Schutzimpfung der Ausbruch der Erscheinungen beschleunigt worden. Die ganze Krankheit aber als eine postvaccinale aufzufassen, verbietet das für echte Lyssa typische klinische Bild. Die Diagnose „Lyssa“ wurde nach dem Tode auch durch den Tierversuch bestätigt; 14 Tage nach der Inokulation eines Stückchens aus dem Ammonshorn in das Gehirn eines Kaninchens starb dieses unter den für das Kaninchen typischen Erscheinungen der Lyssa.

Makroskopischer Befund bei der 1 Stunde nach dem Tod vorgenommenen Sektion: Außerordentlich starke Hyperämie des Gehirns. Im linken Unterlappen der Lunge konfluierende bronchopneumonische Herde.

Mikroskopischer Befund.

Für die histologische Untersuchung stand formol- und alkoholfixiertes Material zur Verfügung. Das Formolmaterial wurde für die *Bielschowskysche* Silberimprägnation, die *Romeissche* Fettfärbung, die *Spielmeyersche* Markscheidenfärbung, die *Graeffsche* Oxydasereaktion, die *Globusschen* Modifikationen der *Cajalschen* und *Hortegaschen* Gliamethoden sowie für die Färbung nach *Alzheimer-Mann* (nach vorheriger Behandlung mit Gliabeize) verwandt. Das Alkoholmaterial diente für die *Nisslsche* Zellfärbung, für die Darstellung der *Negrischen* Körperchen nach *Lentz* und *Stutzer*, für die Färbung mit *Heidenhains* Hämatoxylin sowie für die Eisenreaktion.

I. Die Art der Veränderungen.

Wir unterscheiden zwischen den entzündlichen Veränderungen (= entzündliche Reaktion), die sich am Gefäß-Stützgewebsapparat

¹ Nach *Jos. Koch* beträgt die Durchschnittsdauer der Inkubation 72 Tage; andere geben eine kürzere Durchschnittszahl an (vgl. *Kraus-Gerlach-Schweinburg*, S. 138). Bei Beinbissen ist die Inkubation durchschnittlich länger als bei Kopfbissen.

abspielen, und den regressiven Veränderungen, welche an den Elementen des nervösen Parenchyms festgestellt werden können.

Die entzündliche Reaktion äußert sich einmal an den Gefäßen im Auftreten von freien, mesodermalen „Infiltratzellen“ und sodann an der Glia in einer Wucherung vorwiegend fixer Elemente.

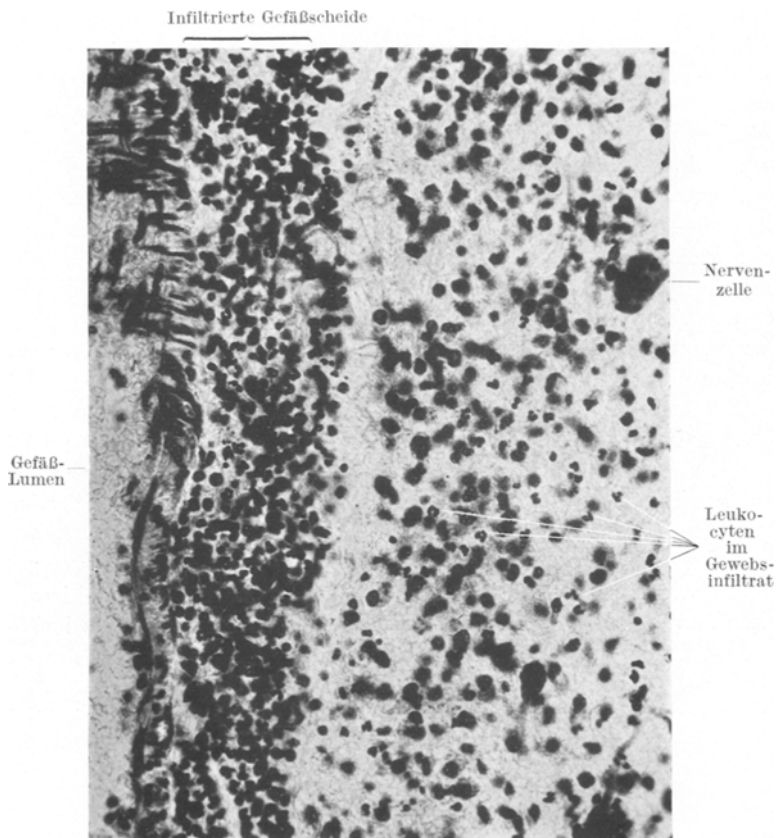


Abb. 1. Polymorphkernige Leukocyten in einer Gefäßscheide und im Gewebsinfiltrat (Leukoc.). Nissl. 330fach.

Unter den Infiltratzellen finden sich, wie gewöhnlich, Lymphocyten, und sodann, besonders im Zwischenhirn und den befallenen Endhirnabschnitten, *reichlich typische polymorphkernige Leukocyten*. Plasmazellen fehlen vollkommen. *Die Oxydasereaktion ergibt überall da, wo polymorphkernige Leukocyten vorkommen, ein positives Resultat.* (Soweit ich sehe, ist bisher die Oxydasereaktion bei der Lyssa noch nicht zur Anwendung gekommen.) Die Infiltratzellen beschränken sich an manchen Stellen auf die Gefäßscheiden, also den *Virchow-Robinschen*

Raum, und respektieren die gliöse Grenzmembran; an zahlreichen anderen Stellen kommt es zu einem Auswandern der mesodermalen Infiltratzellen, insbesondere der Leukocyten, in das eigentliche Hirngewebe (Abb. 1); die Infiltratzellen mischen sich dann mit den gewucherten Gliazellen der Umgebung (Abb. 1 und 2). Man hat den Eindruck, daß die Auswanderung der Infiltratzellen in das Gewebe an solchen Orten stattfindet, wo die entzündliche Reaktion überhaupt einen besonders hohen Grad erreicht. Hämorrhagien und Thrombenbildung, wie sie von den älteren Autoren oft genannt werden, konnten wir nur an der

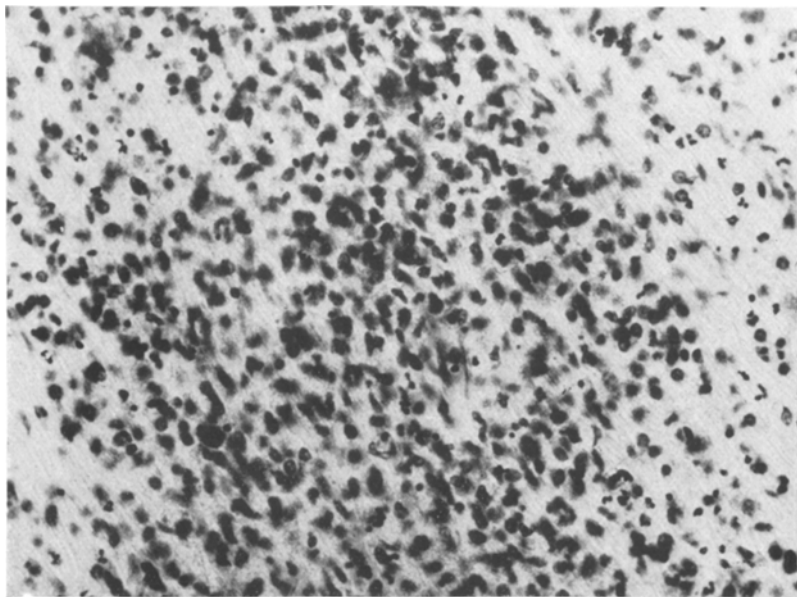


Abb. 2. „Gewebsinfiltrat“ mit reichlich polymorphkernigen Leukocyten im Globus pallidus. Nissl. 330fach.

Basis des Zwischenhirns beobachten. Die Gefäße sind überall weit und blutgefüllt.

Das Vorkommen von *polymorphkernigen Leukocyten* in den Gefäß- und Gewebsinfiltraten ist besonders bemerkenswert. In den lehrbuchmäßigen Darstellungen¹ der neueren Zeit (*K. Schaffer* und Monographie von *Kraus-Gerlach-Schweinburg*) werden Leukocyten nicht genannt; es ist nur von Lymphocyten die Rede; gelegentlich werden noch Makrophagen und Plasmazellen erwähnt. *Schükri* und *Spatz* fanden dagegen in ihren beiden Fällen reichliche Mengen von Leukocyten den Lymphocyten beigemengt. Wegen des Fehlens entsprechender Angaben in der Literatur

¹ *Kaufmann* allerdings sagt in seiner speziellen pathologischen Anatomie: „Leukocyten können sich in der Umgebung der Gefäße zu miliaren Abscessen anhäufen.“

waren die beiden Autoren der Ansicht, daß dieses Vorkommen von polymorphkernigen Leukocyten in ihren Fällen eine Ausnahme bedeute, die sie in Zusammenhang brachten mit dem besonders raschen Verlauf (2 und $2\frac{1}{2}$ Tage). Inzwischen hat aber nun auch *Löwenberg* wenigstens in den beiden letzten seiner 4 Fälle das Vorkommen von Leukocyten vermerkt; in seinem 4. Fall traten die Leukocyten sogar derart massenhaft auf, daß das Bild an das einer Encephalitis purulenta erinnerte. Auch *Krinitzky* und *Slotwer* erwähnen gelegentlich polymorphkernige Leukocyten, wenn sie auch anscheinend keinen Wert auf diese Feststellung legen.

Nun konstatieren wir in unserem vorliegenden Falle auch wieder reichlich Leukocyten; die Krankheitsdauer hat hier 6—7 Tage betragen, was sogar etwas mehr ist, als der durchschnittlichen Verlaufsauer entspricht. Nach diesen Erfahrungen müssen wir uns die Frage vorlegen, ob im Gegensatz zur gewöhnlichen Darstellung der modernen Lehrbücher eine mäßige Beteiligung von polymorphkernigen Leukocyten an den Infiltraten nicht vielleicht zum regulären Bild der menschlichen Lyssa gehören könnte. Vom allgemein pathologischen Standpunkt aus wäre dies durchaus verständlich; die polymorphkernigen Leukocyten sind ja zweifellos der Ausdruck einer besonderen Akuität der entzündlichen Reaktion, und von der Lyssa weiß man ja, daß sie durch ihren stürmischen Verlauf geradezu gekennzeichnet wird. Bei der *Heine-Medinschen* Krankheit, bei welcher die akute entzündliche Phase oft schlagartig zu verlaufen pflegt, ist es altbekannt, daß polymorphkernige Leukocyten zum gewöhnlichen histopathologischen Bild gehören. Bei der Encephalitis epidemica dagegen, welche von vorneherein zu einem mehr protrahierten Verlauf neigt, bedeuten die Leukocyten zweifellos, auch wenn der Tod im akuten Stadium erfolgt, eine Ausnahme, wie *Economo* bereits 1918 festgestellt hat.

Unter dem mir zur Verfügung stehenden Material von Encephalitis epidemica acuta aus der Sammlung der hiesigen Klinik (20 Fälle) befand sich ein einziger, bei welchem eine erhebliche Beimengung von Leukocyten im Infiltrat festgestellt werden konnte. Bei diesem Falle — er wird von *Spatz* 1930, S. 250, oben, erwähnt (siehe dort auch Literatur) — war der Verlauf ein ungewöhnlich stürmischer; der Tod erfolgte 3 Tage nach dem Beginn der ersten Krankheitserscheinungen. Ein Vergleich der Präparate mit unserem Lyssafall ergibt eine ganz besondere Ähnlichkeit.

Ich habe die ältere Lyssaliteratur daraufhin durchgesehen, ob darin Angaben über das Vorkommen polymorphkerniger Leukocyten enthalten sind. Leider sind hier die Angaben aber meistens nicht zu verwerten, weil noch keine scharfe Trennung zwischen polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten im modernen Sinne gemacht wird. Auch die Abbildungen geben meistens keine Klarheit.

Verwiesen sei auf eine Abbildung von *Babes* (1892, Abb. 7, Tafel VIII), welche wohl zweifellos erkennen läßt, daß der Autor polymorphkernige Leukocyten unter anderen Infiltratzellen und neben Gliazellen vor sich gehabt hat.

Benedikt (1875) spricht zwar von „miliaren Abscessen“, doch scheinen bei seinen Fällen (ein Mensch, Hunde) Blutaustritte eine große Rolle gespielt zu haben. *Forel* betont, daß er die Beobachtungen *Benedikts* nicht bestätigen könne.

K. Schaffer spricht 1890 von „Leukocyten“, 1912 im Handbuch von *Lewandowsky* von „Lymphocyten“ oder einfach von „Rundzellen“. Polymorphkernige Leukocyten hat er offenbar nicht beobachtet.

Jos. Koch spricht (1930) kurzweg von „Leukocyten“, meint damit aber offenbar nur weiße Blutkörperchen schlechthin.

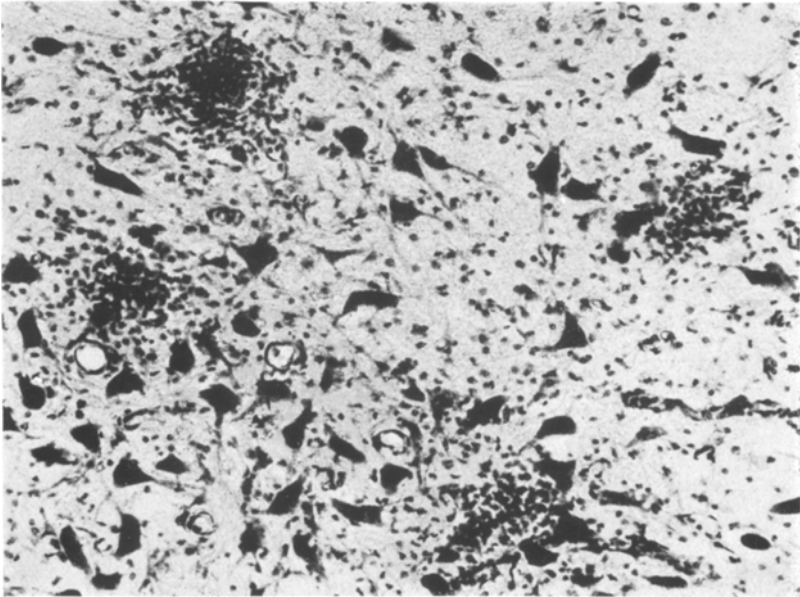


Abb. 3. Babessche Knötchen in der Substantia nigra. Nissl. 180fach.

Die obligate Reaktion der *Neuroglia* ist in unserem Falle besonders intensiv; sie ist sehr viel hochgradiger als in den beiden, zum Vergleich zur Verfügung stehenden Fällen von *Schükri* und *Spatz* und auch sehr viel hochgradiger als durchschnittlich bei der akuten Encephalitis epidemica. Man findet die Gliazellwucherung in Form kleiner kompakter Herde, die als „Babessche Knötchen“ imponieren (Abb. 3), in Form von lockeren, meist deutlich perivaskulären Herden (Abb. 4—7) und endlich in mehr diffuser Ausbreitung (Abb. 2). Infiltratzellen, speziell Leukocyten, können in den drei Arten von Herden eingestreut sein; sie kommen also auch in den Babesschen Knötchen vor. Die diffusen und perivaskulären Herde entsprechen den „Gewebsinfiltraten“ der älteren Autoren; ihre gemischt mesodermal-ektodermale Zusammensetzung ist zweifellos. Es gibt aber auch gar nicht selten, wie oben schon erwähnt, rein glüöse Herde. Zweifellos ist die *Hortegasche Glia* (Mikroglia) an dieser

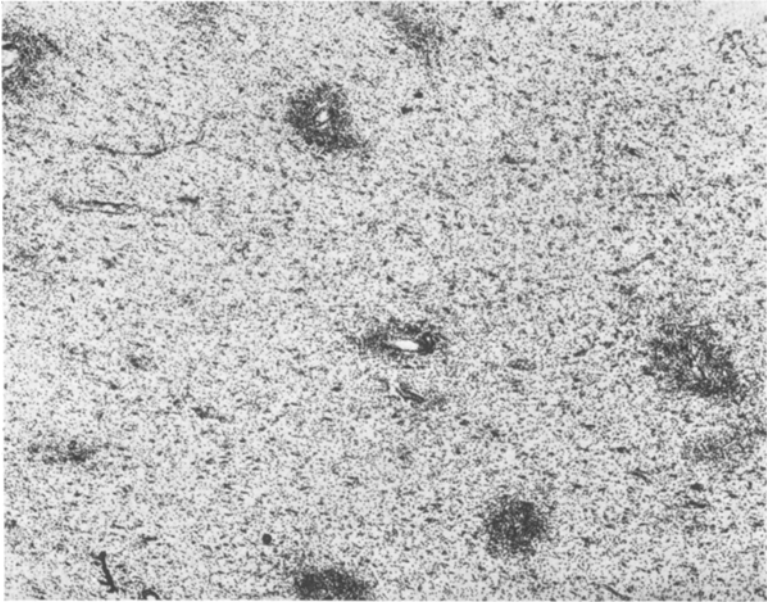


Abb. 4. Perivaskuläre, vorwiegend glöse Herde im Mittelhirn. *Nissl*. 31fach.

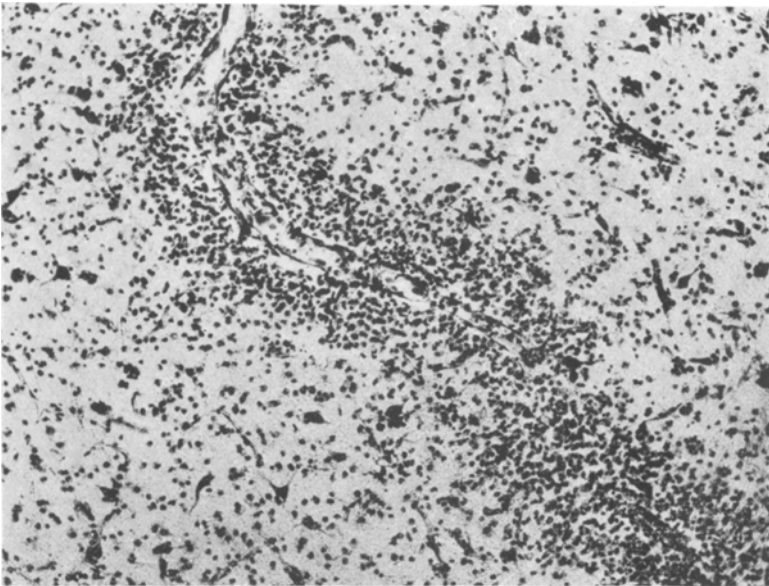


Abb. 5. Lockerer, vorwiegend glöser Herd um ein Gefäß, dessen Wand nicht infiltriert ist, im Mittelhirn. *Nissl*. 100fach.

Proliferation sehr stark beteiligt (*Collado*), doch besteht kein Zweifel, daß auch Astrocyten und insbesondere Oligodendrogliazellen lebhaft wuchern

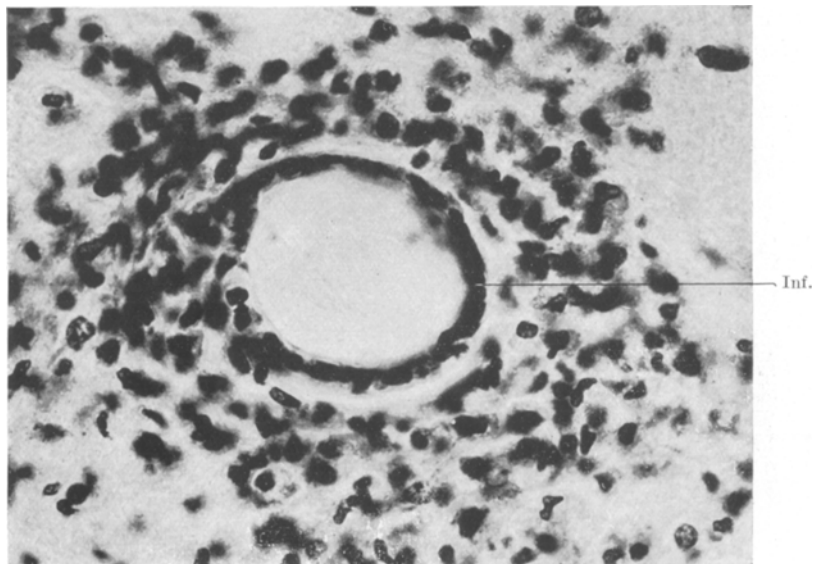


Abb. 6. Gefäß mit Infiltratzellen in seiner Wand (Inf.); darum ein Wall von gewucherten Gliazellen teilweise mit gitterigem Zelleib (rechts erkennbar). *Nissl*. 500fach.

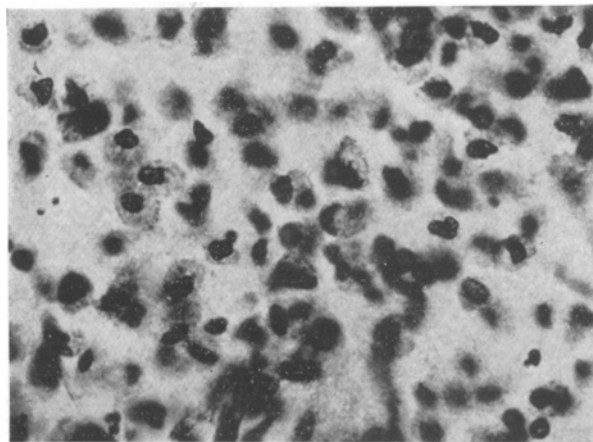


Abb. 7. Gliogene Gitterzellen in der Umgebung eines Gefäßes. *Nissl*. 500fach.

und an der Zusammensetzung der Herde teilnehmen; leider ergab die Anwendung der Spezialmethoden von *Hortega* und *Cajal* bzw. ihrer Modifikationen nach *Globus* an dem vorhandenen Material keine

befriedigenden Resultate. Typische Stäbchenzellen wurden gelegentlich im Ammonshorn gesehen (*Achucarro*). Mitosen finden sich reichlich, gelegentlich kommen auch karyorrhektische Kernveränderungen vor, während die amöboide Umwandlung, die im 2. Fall von *Schükri* und *Spatz* eine so große Rolle spielte, hier nicht zur Beobachtung kam. Das bisher beschriebene Bild der gliösen Proliferation unterscheidet sich nur in der Intensität (und bezüglich der Beimengung von polymorphkernigen Leukocyten) von dem Bilde, welches man auch bei der akuten Encephalitis epidemica vorfindet. Dazu kommt aber jetzt noch an einigen Stellen eine Besonderheit, von der ich gleich sagen will, daß sie offenbar eine Eigentümlichkeit unseres Falles darstellt: Es gibt lockere, perivaskuläre und gliöse Herde (Abb. 4 und 5), deren Elemente einen ausgesprochen *gittrigen Zelleib* aufweisen (Abb. 6 und 7). Wenn auch völlig abgerundete Elemente seltener sind und der Kern meist ziemlich hell bleibt, so muß man diese Gebilde doch als *gliöse Gitterzellen* ansprechen. Mit der neuen *Romeisschen* Sudanmethode konnten auch feine Fetttropfchen in diesen Zellen nachgewiesen werden. Mit Erweichung hat dieses Bild nichts zu tun; es erinnert hingegen an die Anhäufung von Gliazellen mit gittrigem Protoplasma rings um Gefäße herum, wie sie bei jener charakteristischen Encephalitis regelmäßig vorkommt, welche nach Masern und nach Impfung auftritt. Im übrigen liegt eine Verwechslung mit der Encephalitis post vaccinationem nicht im Bereich der Möglichkeit. Bemerkenswert ist endlich, daß eine gliöse Proliferation in der beschriebenen Weise gelegentlich auch unabhängig vom Auftreten mesodermaler Infiltratzellen vorkommt; ich fand eine solche reine gliöse Wucherung z. B. im Nucleus dentatus des Kleinhirns und auch in der Kleinhirnrinde.

Regressive Veränderungen an den Nervenzellen sind nicht nur an den Orten festzustellen, wo entzündliche Reaktion vorhanden ist, sondern sie kommen auch an denjenigen Stellen vor, wo weit und breit von einer Reaktion des Stützgewebes nicht die Rede ist. So sehen wir solche Veränderungen an den Ganglienzellen der Großhirnrinde, besonders in der Zentralregion. Der Zelleib der Elemente wird schlecht dargestellt, die Nisslschollen sind in teilweiser oder vollkommener Auflösung begriffen. Am ausgesprochensten sind diese Veränderungen im Gebiet des Ammonshornes, wo gelegentlich fast das Bild der „homogenisierenden Veränderung“ erreicht wird. Die Veränderungen erlangen aber auch hier niemals den Grad, wie er in dem 2. Fall von *Schükri* und *Spatz* vorgelegen hat. Da die Sektion eine Stunde nach dem Tode vorgenommen wurde, sind kadaveröse Einflüsse auszuschließen. Bei der Sudanfärbung begegnet man Fetttropfchen in Gliazellen, Gefäßwandelementen und in Nervenzellen etwas vermehrt; besonders ist zu bemerken, daß die Fetttropfchen innerhalb der Nervenzellen gleichmäßig über den Zelleib zerstreut und nicht wie normalerweise in einem Häufchen angeordnet

sind. Das Bielschowskybild ergab keinen besonderen Befund; die von *Cajal* u. a. beschriebene Neurofibrillenveränderung ist nicht vorhanden.

Hier sei das Ergebnis der Untersuchung auf *Negrische Körperchen* angefügt, weil die Mehrzahl der Autoren derzeit in den *Negrischen Körperchen* ein Umwandlungsprodukt der Nervenzellen erblickt. Wir erhielten ein positives Resultat bei Anwendung der *Lentz*schen Methode an Alkoholmaterial (Färbung mit Eosin B und Methylblau B, Höchst). An den Nervenzellen des Ammonshornes, besonders im lockeren Band, fanden sich im Zelleib ziemlich reichlich hellrosa gefärbte Einschlußkörperchen. Diese liegen immer im Zelleib, haben runde oder ovale Form und sind meist etwas kleiner als ein rotes Blutkörperchen. Gelegentlich finden sich mehrere in einer Zelle. Bei Anwendung starker Vergrößerung erkennt man, daß sie eine feine Außenschicht haben, die blau gefärbt ist. Ziemlich selten fanden sich innerhalb der roten Körper kleine tiefblau gefärbte Gebilde eingeschlossen. Es kann keine Frage sein, daß es sich bei diesen Einschlußkörpern um *Negrische Körperchen* handelt. Außerhalb des Ammonshornes konnten sie nicht festgestellt werden.

Nekroseherde fehlten vollkommen. Pigmente sind nicht selten, sie erweisen sich stets als eisenfrei. An Achsenzylindern und Markscheiden konnten keinerlei Veränderungen nachgewiesen werden.

Während man früher glaubte, daß die *Negrischen Körperchen* Mikroorganismen seien, ist jetzt die Mehrzahl der Autoren der Ansicht, daß diese Gebilde aus einer regressiven Umwandlung der Nervenzellen entstehen. Von neueren Autoren seien *Manouelian* und *Viala* genannt, die glauben, daß die *Negrischen Körperchen* ein spezifisches Reaktionsprodukt der Nervenzellen des Ammonshorns gegenüber dem Tollwutvirus seien. *Duykoff* nimmt eine Abhängigkeit von der Inkubationszeit an; je länger diese dauert, desto größer sei die Zahl der *Negrischen Körperchen* und desto komplizierter ihre Struktur. Zweifellos kommen die *Negrischen Körperchen* auch gelegentlich außerhalb des Ammonshornes vor; so fand sie *Zetwerikow* in den Nervenzellen der Occipitalrinde.

II. Die Ausbreitung der Veränderungen.

a) Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen.

Schon frühzeitig wurde erkannt, daß die entzündlichen Veränderungen die graue Substanz gegenüber der weißen bevorzugen. Sonst findet man bei den älteren Autoren meist die Angabe, daß man bei der Lyssa des Menschen die entzündlichen Veränderungen im wesentlichen im Rückenmark und in der Medulla oblongata vorfinde. So schreibt *Weller* 1879: Bei Menschen „scheint der Prozeß sich auf Rückenmark und Medulla oblongata zu beschränken; bei der Wutkrankheit der Hunde wird auch das Großhirn von der Entzündung betroffen.“ *Schaffer* äußert sich 1912 noch in einem ähnlichen Sinne. Nachdem er die intensiven entzündlichen Veränderungen im Rückenmark und in der Medulla oblongata geschildert hat, fährt er fort: „Die Brücke, die Basalganglien und die Hirnrinde weisen nur mehr eine von unten nach oben zu stetig

abnehmende diffuse, spärliche Infiltration auf“¹. Es sei dahingestellt, ob ein Wechsel in der Einstellung der Aufmerksamkeit der Forscher daran schuld ist oder ob vielleicht eine Veränderung im Ablauf des Krankheitsvorganges vorliegt, was ja denkbar wäre, — jedenfalls sind sich die neueren Untersucher im Gegensatz zu den älteren darin einig, daß sowohl die Brücke als auch ganz besonders Mittel- und Zwischenhirn Sitz intensiver entzündlicher Veränderungen bei der Lyssa des Menschen sind. *Schükri* und *Spatz*, *Krinitzky*, *Slotwer* und *Löwenberg* haben dies betont. *Slotwer* und *Kroll* haben die Bedeutung dieser Befunde für die Lokalisation vegetativer Symptome im klinischen Bild der Lyssa hervorgehoben.

Ziemlich allgemein akzeptiert ist die Anschauung von *Schaffer*, daß sich das Virus von der Bißstelle aus auf dem Nervenweg zu den entsprechenden Zentren im Rückenmark bzw. der Medulla oblongata ausbreite. Man muß sich vorstellen, daß der Prozeß dann im Zentralorgan aufwärts steigt; wie weit er gehirnwärts vordringt, wird von der Bißstelle, dann aber auch von der Dauer der Erkrankung abhängig sein¹.

Schaffer meint ferner, daß die betroffenen Teile des Hirnstammes „diffus“ von den Infiltraten heimgesucht würden. Nach *Schükri* und *Spatz* dagegen bestehen hier die Merkmale eines ganz bestimmten Ausbreitungsmodus, der gewisse Prädispositionsorte hat, während er andere Stellen ausspart. Dieser Ausbreitungsmodus wird kurz als derjenige der „fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes“ bezeichnet (*Spatz* 1930).

¹ *Anmerkung bei der Korrektur:* Während der Drucklegung erschien in der Zeitschrift *Neurologie* 136, 547—558 (1931) eine neue Mitteilung *K. Schaffers* über einen Fall von Lyssa beim Menschen. Es konnten von diesem aber nur das Rückenmark und 2 Stücke der Hirnrinde untersucht werden; im ersteren fanden sich degenerative und entzündliche, in der Rinde — wie auch in unserem Fall — nur degenerative Veränderungen. Das Mittelhirn konnte nicht untersucht werden. *Schaffer* meint aber — (unter Bezugnahme auf eine mir leider nicht zugängliche Mitteilung von *P. Bassoe* und *R. Grinker* [Transactions of the American Neurological Association 1929]) —, daß ausgeprägte Veränderungen hier (speziell in der Substantia nigra) nicht zu erwarten gewesen wären. *Schaffer* glaubt, das starke Befallensein des Mittelhirns in den Fällen von *Schükri* und *Spatz* sei damit zu erklären, daß hier die Infektion von Bißwunden im Gesicht ausgegangen war; bei Infektion nach Bein- oder Armbissen sei derartiges nicht zu erwarten. Diese letztgenannte Annahme *Schaffers* erfährt durch unseren Fall eine gewisse Korrektur, insofern als hier trotz Infektion von einem Beinbiß aus nicht nur das Mittel-, sondern sogar auch das Zwischenhirn aufs schwerste entzündlich erkrankt waren. Wie weit der Prozeß aufsteigt, ist also nicht nur von der Lage der Bißstelle, sondern auch noch von anderen Faktoren, offenbar insbesondere auch von der Dauer der Erkrankung, abhängig.

Herr Prof. *Schaffer* hatte die Güte, uns von seinem Falle Präparate vom Rückenmark und von Rindenstücken zuzuschicken, wofür ihm auch an dieser Stelle bestens gedankt sei. Die Bilder entsprechen durchaus den Bildern, welche wir an den ent-

Wenden wir uns jetzt unserem Fall zu. Es sei vorausgeschickt, daß die entzündlichen Veränderungen überraschend weit in das Gehirn vorgedrungen sind. Wenn wir, *Schaffers* Hypothese folgend, annehmen, daß entsprechend der Bißstelle am Bein zuerst das Lumbalmark erkrankt ist, so kann man sich dieses hohe Aufsteigen wohl nur dadurch erklären, daß bei unserem Patienten die Krankheit eine relativ lange Dauer (6—7 Tage) gehabt hat.

Die Entzündung bevorzugt ausgesprochen die graue Substanz — „wir haben also eine „*Polioencephalitis*“ — und sie befällt die von ihr bevorzugten Gebiete „*fleckförmig*“.

In den *weichen Häuten* ist der Entzündungsprozeß, wie dies ja auch für diesen Ausbreitungsmodus charakteristisch ist, relativ schwach entwickelt. Immerhin kommen Histiocytenansammlungen und vereinzelte Lymphocyten in nicht unbeträchtlicher Menge fast überall in den weichen Häuten vor, sogar an der Konvexität des Großhirns, wo sonst die Entzündung fehlt. Die meningealen Veränderungen erfahren eine erhebliche Steigerung im Gebiet der basalen Cisternen, so besonders in der Fossa interpeduncularis. Hier kann man von einer leichten Meningitis sprechen; außer Histiocyten und Lymphocyten begegnet man hier auch Leukocyten, welche öfters als Einschluß von Makrophagen erscheinen. Der Entzündungsprozeß greift auch über auf die Gefäßwände und auf die Hirnnerven und verursacht eine Arteriitis und Neuritis (s. S. 14). Dagegen fehlen die deutlichen Anzeichen der Ependymitis.

Die entzündliche Reaktion bevorzugt endlich bestimmte Teile des *Hirnstammes* und das Rückenmark, während vom Endhirn nur noch bestimmte Randgebiete leichte Veränderungen aufweisen. Innerhalb des Hirnstammes findet jene von *Spatz* als für diesen Ausbreitungsmodus typisch betonte Auswahl statt: Ventrikelnähe Abschnitte des Hypothalamus sind ganz schwer verändert, der Thalamus dagegen ist nur in Randgebieten betroffen; in dem sehr schwer gefallenem Mittelhirn bleibt der Nucleus ruber ausgepaart; und im Rautenhirn werden die Fußanteile der Brücke und der Medulla oblongata sowie das Kleinhirn verschont. Im folgenden will ich diese Ausbreitung näher beschreiben.

sprechenden Stellen vor uns haben. In der Rinde (Ammonhorn und Uncus sind nicht darunter) finden sich nur degenerative Veränderungen, im Rückenmark herrscht, besonders im Lumbalmark, die Entzündung vor und zwar — genau wie bei uns — ohne polymorphkernige Leukocyten. Die letzteren sind eben meines Erachtens im Mittel- und Zwischenhirn (evtl. auch noch in der Brückenhaube) zu suchen, d. i. in denjenigen Abschnitten, welche vom Entzündungsprozeß zuletzt ergriffen werden. Die rein degenerativen Veränderungen in der Rinde könnte man meines Erachtens wohl auf eine allgemein-toxische (vielleicht agonal zustande gekommene) Wirkung zurückführen.

1. Mittelhirn (Abb. 8 und 9).

Das Mittelhirn ist Sitz sehr starker Veränderungen; nur im Zwischenhirn wird dieser Grad teilweise annähernd erreicht. Die Veränderungen sind sehr ausgesprochen im Höhlengrau des Aquäduktes und greifen auch auf das Kernlager des Oculomotorius über. Eine zweite Prädispositionszone wird gekennzeichnet durch die grauen Massen des „Fußgebietes“, die Substantia nigra, das Grau der Fossa interpeduncularis und das angrenzende Raphegebiet. In der Substantia nigra (Abb. 9) finden sich außer andersartigen Herden auch ausgesprochene Knötchen. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß auch ein Untergang von einzelnen Elementen stattfindet. Die schwarze Zone und noch mehr ein dorsal anschließendes Grau, das zwischen Substantia nigra und Nucleus ruber liegt, sind sehr schwer befallen, während die rote Zone nur viel geringere Veränderungen aufweist. Noch hochgradiger aber sind in unserem Falle die entzündlichen Erscheinungen ausgesprochen in einer dorsalen Etage des Mittelhirns, also im Vierhügelgebiet und dem darunter liegenden Grau. Unsere Abb. 8 zeigt sehr deutlich, wie die vorwiegend radiär angeordneten Gefäße dieser Gegend als dunkle Stränge hervortreten. In diesem Gebiet findet sich dann bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung jene oben geschilderte Eigentümlichkeit: Die Gefäße sind umgeben von einem dichten Wall von Gliazellen, welche durch ihr gittriges Protoplasma auffallen. Diese Eigentümlichkeit findet sich gerade in diesem Gebiet, sie ist in der Substantia nigra kaum angedeutet. Das starke Befallensein der oberen Etage des Mittelhirns und noch dazu das Auftreten perivascularer glüöser Gitterzellen eben hier ist eine Eigentümlichkeit unseres Falles, die besonders hervorgehoben zu werden verdient. Dagegen stimmt das Bild einer 4. Zone des Mittelhirns wieder ganz mit dem gewöhnlichem Bild der „fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes“ überein; die 4. Zone umfaßt das zentralgelegene Gebiet des Nucleus ruber mit dem lateral angrenzenden Schleifenfeld. Der Nucleus ruber ist, genau so wie bei der akuten Encephalitis epidemica, bei der *Heine-Medinschen* Krankheit und bei der *Bornaschen* Krankheit auffällig verschont; wohl finden sich einzelne Infiltrate auch hier, aber im Vergleich mit der ventral vom roten Kern gelegenen Substantia nigra und im Vergleich mit den dorsal anschließenden grauen Gebieten muß man den Nucleus ruber als relativ intakt bezeichnen.

Die Meningen sind an der ganzen Circumferenz des Mittelhirns verändert, man findet Einlagerungen von Zellen, welche größtenteils den Charakter von Histioeyten bzw. Makrophagen haben. Diese Erscheinungen einer Zellvermehrung in den weichen Häuten erreichen ihren Höhepunkt in der Fossa interpeduncularis; hier kann man zweifellos von einer leichten Meningitis sprechen. Außer Histioeyten und Makrophagen begegnet man hier auch reichlich Lymphocyten und Leucocyten, welche letztere öfters von Makrophagen aufgenommen werden. Der Entzündungsprozeß setzt sich vom Bindegewebe der weichen Häute der Fossa interpeduncularis auf das Bindegewebe der hier befindlichen Gefäße fort und auf das Bindegewebe der Nerven, welche die Cisterne hier durchlaufen, d. i. der Wurzeln der Nervi oculomotorii. Es besteht hier eine ausgesprochene Neuritis und eine recht hochgradige Arteriitis; die letztere äußert sich nicht nur in einer Ausfüllung der Adventitialmaschen mit Infiltratzellen, sondern auch in einer erheblichen Hyperplasie der Endothelzellen, also in einer Endarteriitis.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Ausbreitung des entzündlichen Prozesses dem Modus der „fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung der Stammganglien“ entspricht (vgl. Abb. 55 der zitierten Arbeit von *Spatz*); die Substantia nigra ist schwer betroffen, der Nucleus ruber ist relativ intakt. Ungewöhnlich ist nur das besonders hochgradige und auch qualitativ eigenartige Befallensein der

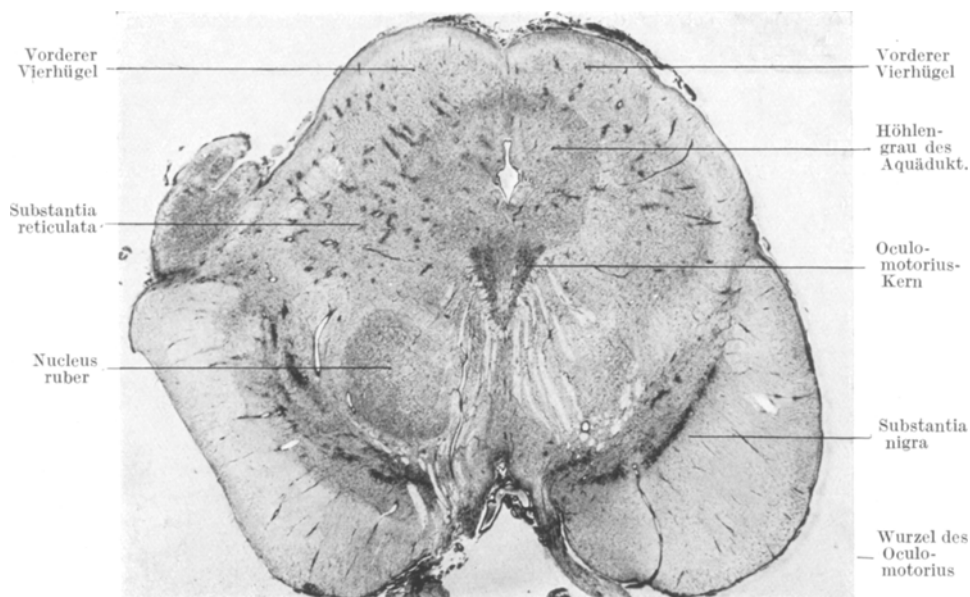


Abb. 8. Mittelhirn-Querschnitt. Nissl. 3,2fach.

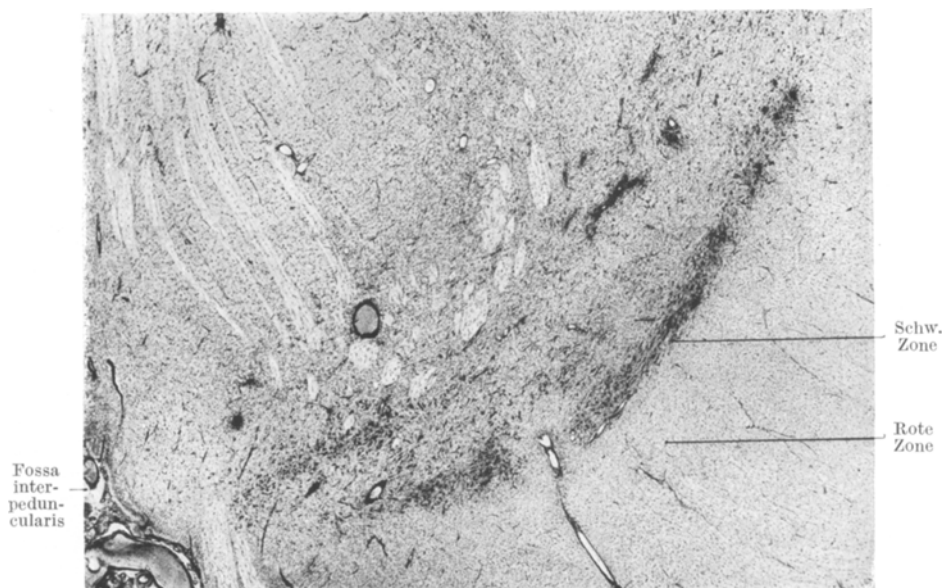


Abb. 9. Substantia nigra. Detail aus Abb. 8. Nissl. 11fach.

dorsalen Etage sowie die relativ erheblichen Veränderungen an den weichen Häuten.

2. Zwischenhirn (Abb. 10 und 11).

Auf das häufige Befallensein bestimmter Teile des Zwischenhirns haben *Slotwer* und *Krinitzky* besonders hingewiesen. In unserem Falle sind die entzündlichen

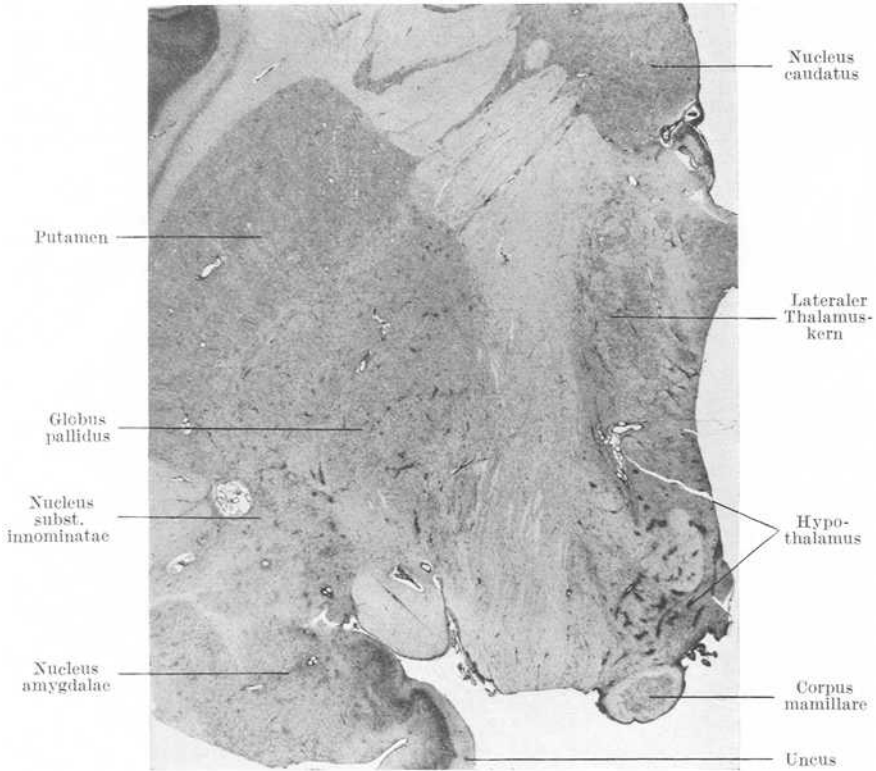


Abb. 10. Frontalschnitt durch Zwischenhirn und Umgebung auf Höhe des Corpus mamillare. Nissl, 32fach. (Medialer Thalamusrand künstlich beschädigt.) Man beachte, wie mediale Teile des Corpus Luys schwer verändert, die lateralen fast frei sind.

Veränderungen in diesem Gebiete sowohl bezüglich der Intensität als bezüglich der Ausdehnung als außerordentlich schwer zu bezeichnen, sie unterscheiden sich in dieser doppelten Hinsicht von den Fällen von *Schückeri* und *Spatz*, die zum Vergleich unmittelbar herangezogen werden konnten. Im Zwischenhirn ist die leukocytaire Komponente besonders auffällig. Das Prädispositionsgebiet ist, kurz gesagt, das rotmarkierte Gebiet auf den Abb. 34 und 58 bei *Spatz* (welche im Schema die Ausbreitung speziell bei der Encephalitis epidemica acuta versinnbildlichen sollen). Die allerschwersten Veränderungen, die schon bei ganz schwacher Vergrößerung in dem Hervortreten der Gefäße zum Ausdruck kommen, finden sich in der unmittelbaren Nachbarschaft des 3. Ventrikels, und zwar ventraler Abschnitte

desselben, also mit anderen Worten in ventrikelnahen Teilen des Hypothalamus. Die Veränderungen nehmen vom Ventrikel gegen das Innere zu bald an Intensität ab, sowie dies ja von den verschiedensten Autoren für die Lyssa (*Schükri* und *Spatz*, *Slotwer* und *Krinitzky*) für die *Heine-Medinische* Krankheit (*Harbitz* und *Scheel*), für die *Economische* Krankheit (*Economus* u. a.), sowie die *Bornasche* Krankheit (*Seifried* und *Spatz*) festgestellt worden ist. So ist es z. B. ganz charakteristisch, daß die Veränderungen sehr schwer sind im Gebiete des Tuber cinereum, im Nucleus paraventricularis, im ganzen Höhlengrau des Hypothalamus, während vom Corpus subthalamicum von *Luys* nur die medialsten Anteile noch Veränderungen aufweisen. An diese ventrikelnahen Prädilektionszone, schließt sich unmittelbar eine basale Zone an, welche zweifellos Beziehungen zur Basalzisterne und der Einmündungsstelle der Fossa Sylvii in dieselbe besitzt; in diesem Bereich finden sich auch wieder arteritische und meningitische Veränderungen. Schwer betroffen ist hier besonders der Nucleus supraopticus, sowie der Nucleus substantiae innominatae; die Veränderungen dehnen sich dann auch noch auf große Teile des Globus pallidus aus, den wir mit *Spatz* zum Zwischenhirn rechnen. Auch hier ist aber wieder einwandfrei festzustellen, wie die Veränderungen von der Oberfläche nach innen zu allmählich an Stärke abnehmen. Der Globus pallidus ist geradezu überschwemmt von Leukocyten; vielleicht ist dies ein Hinweis darauf, daß die Entzündung hier besonders frisch ist. Das Corpus mamillare ist, wie gewöhnlich, merkwürdig gering betroffen. Eine 3. Zone des Zwischenhirns, welche den Thalamus in seinen medialen und ventro-caudalen Abschnitten umfaßt, zeigt schon erheblich geringere Veränderungen. Eine zentrale Zone endlich mit den lateralen Thalamusabschnitten bleibt so gut wie völlig intakt.

Die Ausbreitung der entzündlichen Reaktion im Zwischenhirn entspricht ebenfalls den Prinzipien des genannten Ausbreitungsmodus: Das ventrikelnahen Hypothalamusgebiet und die der basalen Zisterne benachbarten Abschnitte, sowie endlich auch ventrale und caudale Teile des Thalamus sind befallen, während der laterale Thalamuskern fast völlig intakt bleibt. Die Veränderungen nehmen von der äußeren und der inneren Oberfläche aus nach innen zu an Intensität ab. Bei dem Vergleich mit den Fällen von *Schükri* und *Spatz* fällt auf, daß hier die Veränderungen nicht nur viel geringgradiger sind, sondern sich innerhalb des Prädilektionsgebietes ganz auf ein kleines Gebiet des Hypothalamus in unmittelbarer Nähe des 3. Ventrikels beschränken. In unserem Falle erreicht der entzündliche Prozeß dagegen große Teile des Globus pallidus, welcher in den Fällen von *Schükri* und *Spatz* noch vollkommen verschont geblieben ist. Gerade in diesem Gebiet treten in unserem Falle die polymorphkernigen Leukocyten sehr stark in den Vordergrund. Diese Tatsache spricht meines Erachtens dafür, daß der Prozeß hier besonders frisch ist. Bei den Fällen von *Schükri* und *Spatz* hat die Krankheit 2 und $2\frac{1}{2}$ Tage gedauert, in dem unsrigen 6—7 Tage; man wird wohl annehmen dürfen, daß der entzündliche Prozeß den Globus pallidus in unserem Falle erst in den letzten Tagen erreicht hat, während es in den Fällen von *Schükri* und *Spatz* hierzu gar nicht mehr gekommen ist.

3. Endhirn (Abb. 10 und 11).

Abgesehen von einer nicht ganz unerheblichen meningitischen Reizung ist das Endhirn an der Konvexität völlig frei von entzündlichen Veränderungen.

Die Stellen, an denen sich solche finden, entsprechen denen, welche auf den Abb. 34 und 58 gekennzeichnet sind, es sind Randgebiete der Basalzisterne, bzw. des Anfangsteiles der Fossa Sylvii und Randgebiete des Vorderhorns des Seitenventrikels. Relativ die schwersten Veränderungen fanden sich so im Nucleus amygdalae und im Uncus. Im Ammonshorn nehmen sie bereits an Intensität etwas ab. Relativ ausgesprochen sind sie auch an dem dem Vorderhorn benachbarten Grau, also im Kopf des Nucleus

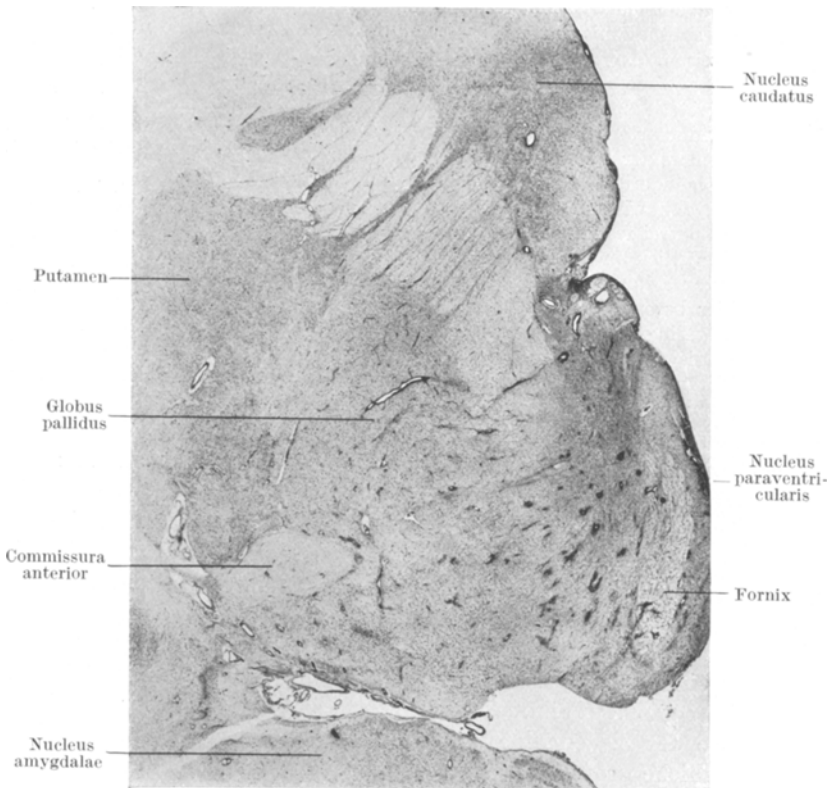


Abb. 11. Frontalschnitt oval von dem von Abb. 10. Nissl. 3,2fach. Schwerste entzündliche Veränderungen im Globus pallidus.

caudatus. Besonders reichlich Infiltrate finden sich an den Gefäßen der Stria terminalis und im ganzen Randgebiet des Schwanzkernkopfes. Übrigens ist auch das Putamen nicht völlig frei von den Veränderungen; seine basalen Abschnitte fallen eben noch in die basale Prädilektionszone (vgl. Schema 34). Ganz leichten entzündlichen Veränderungen begegneten wir noch im Grau der Inselrinde, während Stichproben aus den verschiedensten anderen Rindengebieten ein völliges Fehlen entzündlicher Veränderungen ergab (eine leichte Wucherung *fixer* Gefäßwandzellen ist auch hier gelegentlich zu beobachten, doch dürfen wir dies nicht zur entzündlichen Reaktion rechnen). Besonders wurde auch der Tractus und Bulbus olfactorius untersucht (wegen der Zugehörigkeit zum Riechhirn), ebenfalls mit negativem Ergebnis hinsichtlich der entzündlichen Veränderungen.

Vom Endhirn sind nur relativ kleine Bezirke vom Entzündungsprozeß ergriffen worden. Die betroffenen Teile verraten typische Lagebeziehungen zu den allgemeinen Prädilektionszonen: Von den Stammganglien des Gehirns sind ventrale Teile des Putamens und der Nucleus amygdalae in der Nachbarschaft der Basalzisterne, sowie ventrikelnah Teile des Schwanzkernkopfes in Nachbarschaft des Vorderhornes des Seitenventrikels befallen; von der Großhirnrinde sind es der Uncus und die der Basalzisterne anliegenden Teile des Ammonshornes. *Das sind also alles Gebiete, welche zur Basalzisterne bzw. zum Vorderhorn des Seitenventrikels Beziehung haben. Wenn beim Ausbreitungsmodus der fleckförmigen „Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes“ das Endhirn überhaupt in Mitleidenschaft gezogen wird, dann sind es eben in erster Linie die genannten Abschnitte.* Bei den Fällen von Schükri und Spatz, bei welchen die Erkrankung sehr rasch zum Tode geführt hatte, war das Endhirn von der Entzündung vollkommen frei geblieben. In unserem Falle spricht die in den genannten Endhirnabschnitten wiederum besonders auffällige leukocytäre Komponente wieder dafür, daß der Prozeß erst in der letzten Zeit bis hierher vorgedrungen ist.

4. Rautenhirn (Abb. 12 und 13).

Hier haben wir sehr deutliche, dem Grade nach aber doch etwas hinter Mittelhirn und Zwischenhirn zurückstehende Veränderungen in ganz bestimmten Gebieten. Dies sind 1. wieder ein Gebiet unmittelbar ventral vom Ventrikel, also das Grau am Boden des 4. Ventrikels mitsamt den darin liegenden Hirnnervenkernen und 2. unmittelbar darunter das Gebiet der sog. „Haube“, sowohl der Brücke als der Medulla oblongata. Im lebhaften Kontrast hiermit stehen die sog. „Fußanteile“, also in der Brücke die Brückenfußganglien, in der Medulla oblongata die untere Olive, welche fast vollkommen der entzündlichen Reaktion entbehren. Innerhalb der Brückenhaube (Abb. 13) weist die ganze Substantia reticularis schwere Veränderungen auf, ebenso das Gebiet der Trigeminkerne; besonders auffällig sind die Erscheinungen am Nucleus caeruleus, wo das Bild völlig an das in der Substantia nigra erinnert. In der Medulla oblongata finden sich Infiltrate unmittelbar unter dem Ependym, in der Substantia reticulata, sowie im Gebiet der Hirnnervkerne (Abb. 14). Die Kerne des Vestibularis und Cochlearis, des Facialis, des Vagus (der dorsale und ventrale Kern), des Glossopharyngeus und des Hypoglossus sind stark betroffen. Auch an den Wurzelnerven finden sich hier und dort entzündliche Veränderungen. Das Kleinhirn ist frei von Infiltraten, doch findet sich eine deutliche Gliareaktion mit zahlreichen Mitosen im Nucleus dentatus sowie gelegentlich „Strauchwerk“ in der Molekularschicht des Kleinhirns.

Im Rautenhirn sind also die obligaten Prädilektionsorte, die „Haube“ der Brücke und der Medulla oblongata, sowie das Gebiet der Hirnnervkerne am Boden des 4. Ventrikels schwer befallen, während die „Fußanteile“, d. s. die Brückenganglien und die untere Olive in der Medulla oblongata, verschont geblieben sind. Im Kleinhirn findet sich nur im Nucleus dentatus und stellenweise in der Kleinhirnrinde Gliawucherung.

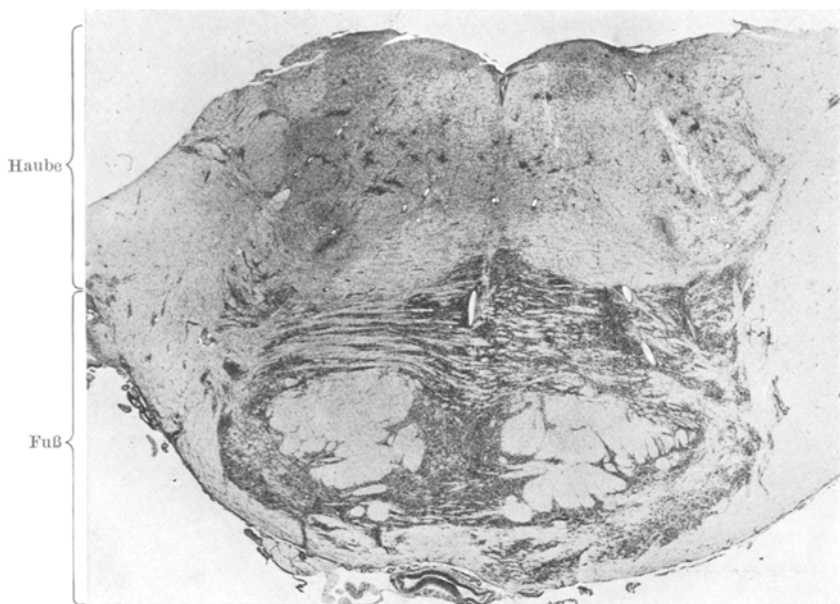


Abb. 12. Querschnitt durch die Brücke. *Nissl*. 3,9fach. Man beachte den Unterschied von Haube und Fußabschnitten.



Abb. 13. Querschnitt durch die Medulla oblongata. *Nissl*. 3,5fach. Hauben-Anteile schwer entzündlich verändert, Fuß-Anteile (Olive) fast frei.

5. Rückenmark (Abb. 14).

Im Halsmark fanden sich die stärksten Veränderungen im Seitenhorn und im Hinterhorn, besonders auch in der Substantia Rolandi. Im Brust-

mark ist der Prozeß über das gesamte Grau ausgebreitet, Vorderhorn, Hinterhorn und besonders auch die *Clarksche Säule* sind betroffen. Die weiteste Ausdehnung erreichen die Veränderungen im Lumbalmark, wo sie gelegentlich sogar etwas auf die weiße Substanz übergreifen; hier begegnet man auch wieder reichlich Gliaknötchen. Im Lumbalmark, dem Ort, wo der Prozeß vermutlich begonnen hat, fehlen Leukocyten vollkommen (!).

6. Ausbreitung der nicht entzündlichen Veränderungen.

1. In Begleitung der entzündlichen Reaktion.

Regressive Nervenzellveränderungen finden sich überall da, wo entzündliche Veränderungen vorkommen. Am auffälligsten sind sie in der Substantia nigra und im Locus coeruleus, wo sich auch der Abtransport des melanotischen Pigmentes gut verfolgen läßt; hier begegnet man ferner reichlich neuronophagischen Bildern, die aber auch an anderen Stellen vorkommen. Die Veränderungen an den Nervenzellen zeigen verschiedene Grade, oft sind nur noch schattenhafte Umrisse der Elemente erkennbar. Sehr eindrucksvoll sind die regressiven Nervenzellveränderungen auch im Rückenmark, besonders im Gebiet der Vorderhörner.

2. Unabhängig von der entzündlichen Reaktion.

Daß bei infektiösen Prozessen regressiver Veränderungen von Parenchym auch unabhängig von der Entzündung vorkommen, ist oft beobachtet worden. Vor einigen Jahren hat dies *Klarfeld* besonders betont. Wie schon oben erwähnt, begegnet man mittelstarken regressiven Nervenzellveränderungen in unserem Falle in der ganzen Großhirnrinde, die von entzündlichen Veränderungen sonst frei bleibt. Den höchsten Grad erreichen diese Veränderungen zweifellos im Ammonshorn, also da, wo sich auch die *Negrischen* Körperchen finden. Ammonshorn und Uncus sind die einzigen Rindenteile, welche auch deutlich entzündliche Veränderungen aufweisen, doch hat man nicht den Eindruck, daß die regressiven Nervenzellveränderungen und das Vorkommen *Negrischer* Körperchen der entzündlichen Reaktion parallel gehen.

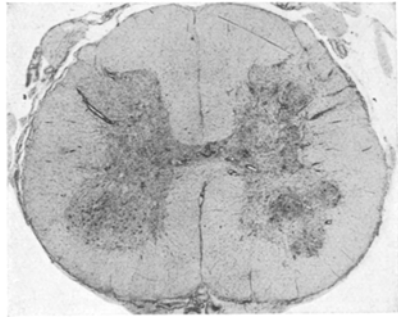


Abb. 14. Querschnitt durch das Lumbalmark.
Nissl. 3fach.

Zusammenfassung.

1. Bei einem Fall von Lyssa beim Menschen nach einem Biß ins Bein mit einer Krankheitsdauer von 6—7 Tagen wiesen die pathologisch-anatomischen Veränderungen *wieder eine außerordentliche Ähn-*

lichkeit in Art und Ausbreitung auf mit den Veränderungen der akuten Phase der Encephalitis epidemica und der Heine-Medinschen Krankheit.

2. Die entzündlichen Veränderungen waren in diesem Fall besonders hochgradig. Unter den Infiltratzellen spielten polymorphkernige Leukocyten eine besondere Rolle. Die Wucherungserscheinungen von seiten der Neuroglia waren außerordentlich stark; an manchen Stellen erinnerte das Bild wegen des Auftretens glüser Gitterzellen in der Umgebung von Gefäßen an das Bild der Encephalitis nach Impfung und nach Masern.

3. Das Vorkommen von polymorphkernigen Leukocyten ist in der letzten Zeit bei Lyssa wiederholt beobachtet worden. Es wird vermutet, daß das *leukocytäre Infiltrat*, welches als Ausdruck der Akuität des Entzündungsprozesses aufzufassen ist, entgegen der gewöhnlichen Darstellung der Lehrbücher, *eine reguläre oder doch recht häufige Komponente des histopathologischen Bildes der Lyssa des Menschen* darstellt, bei welcher der stürmische, unaufhaltsame Verlauf ja obligat ist. Bei der ebenfalls meist sehr rasch verlaufenden akuten Phase der *Heine-Medinschen Krankheit* ist eine regelmäßige Beimengung von polymorphkernigen Leukocyten bekanntlich schon lange festgestellt worden.

4. Die Ausbreitung der entzündlichen Reaktion entsprach dem Typus der „fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes“; bestimmte Abschnitte des Mittel- und Zwischenhirnes erwiesen sich dabei als besonders schwer befallen — entgegen der älteren Angabe, daß die Medulla oblongata und das Rückenmark am stärksten betroffen seien. Im Zwischenhirn erstrecken sich die Veränderungen sogar auf den Globus pallidus. Das gerade hier besonders deutliche Hervortreten der polymorphkernigen Leukocyten spricht dafür, daß der vom Lumbalmark aufsteigende Prozeß dieses Gebiet erst in den allerletzten Tagen erreicht hat; in den Fällen von *Schükri* und *Spatz*, wo die Krankheit rascher zum Tod geführt hatte, war der Prozeß nicht so weit gelangt.

5. Von der Großhirnrinde wiesen nur Uncus und Ammonshorn, die zur Prädilektionszone in der Nachbarschaft der Basalzisterne gehören, deutliche entzündliche Veränderungen auf; die übrige Großhirnrinde blieb frei. Von den Stammganglienanteilen des Endhirns war der Nucleus amygdalae und ventrale Teil des Putamens in Nachbarschaft der Basalzisterne, sowie ventrikelnähe Teile des Schwanzkernkopfes in Nachbarschaft des Vorderhorns des Seitenventrikels vom Prozeß ergriffen worden. Auch hier machten die Veränderungen einen besonders frischen Eindruck.

6. Degenerative Veränderungen mäßigen Grades an den Nervenzellen fanden sich auch außerhalb der Prädilektionsstellen der Entzündung, so z. B. in der ganzen, entzündungsfreien Großhirnrinde. Diese regressiven

Nervenzellumwandlungen erreichten ihren höchsten Grad im Ammons-horn; eben da konnten reichlich *Negrisc*he Körperchen nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis.

- Achucarro*: Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems bei Tollwut. Nissls Beitr. **3**, 143—191 (1909). — *Babes*: Sur certains caractères des leçons histologiques de la rage. Ann. Inst. Pasteur **6**, 209—223 (1892). — *Benedikt, M.*: Zur pathologischen Anatomie der Lyssa. Virchows Arch. **72**, 425—431 (1878); **64**, 557—566 (1875). — Hundswut. Realencyclopädie der gesamten Heilkunde **9**, 643—650 (1887). — *Cajal, Y. D. Garcia*: Las lecciones del rediculo de las celulas nerviosas en la rabia. Trabajos **3**, 213—266 (1904). — *Cetverikow*: Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen an tollwutkranken Menschen (russ.). Zbl. Neur. **56**, 592 (1930). — *Collado*: Bol. Soc. espan. Biol. **9** (1921). — *Courmond et Lesieur*: La polynucleose de la rage. J. Physiol. et Path. gén. **3**, 599—610 (1901). — *Dwizkoff u. Bogoslawsky*: Über die *Negrisc*hen Körperchen beim Menschen. Z. Neur. **56**, 591 (1930). — *Forel*: Über die Hirnveränderungen bei Lyssa. Dtsch. Z. Tiermed. **3**, 259—264 (1877). — *Gordon*: Aussteigende *Landry*sche Paralyse als klinisches Bild der Tollwut (russ.). Zbl. Neur. **50**, 732 (1928). — *Gowers*: The pathological anatomy of hydrophobia. Trans. path. Soc. London **28**, 10—23 (1877). — *Kaufmann*: Spezielle pathologische Anatomie **2**, 143 (1922). — *Klarfeld*: Einige allgemeine Betrachtungen zur Histopathologie des Zentralnervensystems. Z. Neur. **77**, 148 (1922). — *Koch, Jos.*: Lyssa. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von *Kolle und Wassermann*, Bd. 8, 1. Teil, S. 617 (Literatur). 1930. — *Kraus, Gerlach u. Schweinburg*: Lyssa beim Mensch und Tier, S. 17—243 (Literatur). Berlin 1926. — *Krinitzky*: Veränderungen im zentralen Nervensystem bei Tollwut. Virchows Arch. **261**, 802—820 (1926). — *Kroll, Naum.*: Das klinische Bild der Lyssa beim Menschen, mit besonderer Berücksichtigung der vegetativen Störungen. Z. Neur. **114**, 63—77 (1927). — *Löwenberg*: Rabies in man. Microscopic observations. Arch. of Neur. **19**, 638—646 (1928). — *Manouelian et Viala*: La moëlle epinière, le bulbe, la protuberance et le parasite de la rage. C. r. Acad. Sci. Paris **187**, 1168—1170 (1928). — *Marinesco*: La cellule nerveuse. Bd. 2, S. 481. 1909. — *Seifried u. Spatz*: Die Ausbreitung der encephalitischen Reaktion bei der *Bornas*chen Krankheit der Pferde und deren Beziehungen zu der Encephalitis epidemica der *Heine-Medins*chen Krankheit und der Lyssa des Menschen. Z. Neur. **124**, 317—382 (1930). — *Schaffer*: Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa. Beitr. path. Anat. **7**, 191—241 (1890). — Lyssa. Handbuch der Neurologie von *Lewandowsky*, Bd. 3, S. 980—998. 1912. — *Schükri u. Spatz*: Über die anatomischen Veränderungen bei der menschlichen Lyssa und ihre Beziehungen zu denen der Encephalitis epidemica. Z. Neur. **97**, 627—650 (1925). — *Slotwer*: Pathologisch-anatomische Veränderungen im Zwischenhirn bei der Lyssa. Virchows Arch. **261**, 787—794 (1926). — *Spatz*: Encephalitis. Handbuch der Geisteskrankheiten von *Bumke*, Bd. 11, Spezieller Teil 7, S. 157—281. 1930. — *Ventra*: Glicosuria nervosa sintomo precoce in un caso de rabia. Meniconio **41**, 31—44 (1928). — *Wassilieff*: Über die Veränderungen des Gehirns und der Herzganglien bei der Lyssa. Zbl. med. Wiss. **14**, 625—628 (1876). — *Weimann*: Lyssa. Handbuch der Geisteskrankheiten von *Bumke*, Spezieller Teil: Anatomie der Psychosen, S. 138—141. 1930. — *Weller*: Über die Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks bei Lyssa. Arch. f. Psychiatr. **9**, 493—509 (1879).