

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

Über das histologische Substrat der experimentellen Bulbocapninvorgiftung.

Von

Béla Hechst.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1932.)

F. Peters (1904) hat zuerst gezeigt, daß unter dem Einfluß des Bulbocapnins (eines der 11 von Gadamer aus der Corydalis cava isolierten Alkaloiden) bei Warmblütern ein Zustand eintritt, der an die menschliche Katalepsie erinnert. Nach diesen einleitenden Untersuchungen Peters studierte H. de Jong in zahlreichen Versuchsserien und an verschiedenen Tierarten die Wirkung des Bulbocapnins. Nach de Jong besteht die Symptomatologie der Bulbocapninkatatonie in Katalepsie, Negativismus, vegetativen Störungen und Hyperkinesien einfacher und komplizierter Art. Die kataleptischen Erscheinungen erhält man durch Injektion von mittleren Dosen, jedoch nur bei Tieren, die einen Neocortex besitzen, dagegen verursachten höhere Dosen bei jeder Tiergattung Hyperkinesien. Dabei ist zu bemerken, „daß Unterschied in der Art, Rasse und Alter der Tiere quantitative Reaktionsverschiedenheiten geben kann“ (Jong). Die Katalepsie nach Bulbocapnineinspritzung besteht nach de Jong in einer Verminderung (bzw. Aufhebung) der motorischen Initiative, ohne gleichzeitige Paresen. Berühren die Extremitäten der Katze und Mäuse den Boden, dann behalten sie die ihnen gegebenen Stellungen. Beim Affen ist eine echte Katalepsie zu erreichen (de Jong, Schaltenbrand). Die Sehnenreflexe scheinen bei kleinen und mittleren Dosen unverändert zu bleiben, bei hohen Dosen werden sie sehr lebhaft. In den ersten Mitteilungen sprach de Jong nur von einem kataleptoiden Zustand, da die beobachteten Erscheinungen nicht mit den üblichen Definitionen einer „absoluten“ Katalepsie übereinstimmten. Später sprach er jedoch nicht mehr von kataleptoidem Zustand, sondern von Bulbocapninkatalepsie, da seiner Ansicht nach die klassischen Erscheinungen einer „absoluten“ klinischen Katalepsie — Verharren der Extremitäten auch in den schwierigsten Stellungen ohne Ermüdung — auch im klinischen Material nur selten zur Beobachtung kommen.

Die Bulbocapninkatalepsie ist nach *de Jong* ein aktiver Zustand; er konnte nämlich während der Bulbocapninkatalepsie bei der Katze und beim Affen von ruhenden Muskeln Aktionsströme ableiten und dasselbe wurde auch beim kataleptischen Menschen gefunden (*de Jong, Claude, Baruk*). Auch die Chronaxieänderungen während der Bulbocapninkatatonie der Katze (*de Jong* und *Bourguignon*) stimmen mit den Chronaxieänderungen, die *Claude, Bourguignon* und *Baruk* zeitweise bei einem Katatoniker gefunden haben, überein. Hier wäre zu erwähnen, daß *Fröhlich* und *Meyer*, im Gegensatz zu den eben geschilderten Untersuchungsergebnissen, beim Affen in Bulbocapninkatatonie keinen Aktionsstrom in ruhig gehaltenen Muskeln feststellen konnten; nach *Gregor* und *Schilder* ist bei der menschlichen Katatonie von den ruhenden, spastisch gespannten Muskeln ein Aktionsstrom entweder überhaupt nicht oder nur auf weiten Strecken der Kurven abzuleiten. Nach *Weigeldt* gibt es völlig aktionsfreie Muskelspannungszustände sowohl bei encephalitischen wie bei katatonen Tonusanomalien (zit. nach *Bostroem*).

Eine Frage, deren Lösung auch von klinischem Gesichtspunkte aus von Bedeutung wäre, bestünde in einer genauen *Lokalisation* der durch das Bulbocapnin hervorgerufenen eigenartigen Motilitätsstörungen, d. h. des *Angriffspunktes* des Bulbocapnins im Nervensystem. Dieses Problem wurde bis jetzt auf zwei Wegen zu lösen versucht: 1. durch die Untersuchung der Bulbocapninpfeilung bei an verschiedenen Entwicklungsstufen stehenden Tieren. Das Ergebnis dieser vergleichend-pathologischen Untersuchungen (*de Jong, Baruk, Henry*) zeigte, daß — wie erwähnt — bei Tieren ohne Neopallium (Fische, Frösche, Eidechsen, Schlangen) mit Bulbocapnin keine Katalepsie zu erreichen ist, dagegen ruft das Bulbocapnin bei Tieren mit Neopallium katatonische Erscheinungen hervor. Die Autoren schließen daraus, daß „beim Auftreten der Katalepsie die Hirnrinde eine Rolle spielt“; 2. durch die Untersuchung von Tieren, deren verschiedene Gehirnteile extirpiert wurden (*Schaltenbrand, Cobb, Krause* und *de Jong, Sager, Ferraro*). Das Resultat ihrer diesbezüglichen Untersuchungen fassen *Krause* und *de Jong* dahin zusammen, daß am Zustandekommen der hypokinetischen motorischen Erscheinungen bei der Bulbocapninkatatonie der Großhirnrinde eine wichtige Rolle zuzuschreiben ist. „Nach Entfernung des motorischen corticalen Feldes an Affen und Katzen fand sich zunächst ein Fehlen der Katalepsie der herdgekreuzten Extremitäten. Im Laufe von 3 Monaten hat sich diese Differenz beim Affen ausgeglichen“ (*de Jong*). *Schaltenbrand* und *Cobb, Sager, Ferraro* haben festgestellt, daß das Fehlen der Hirnrinde die Bulbocapninkatatonie nicht verhindert, sie messen den subcorticalen Teilen in der Hervorrufung der Bulbocapninkatatonie eine Rolle bei. *Ferraro* fand, daß sogar die Ausschaltung des Striatums die Entstehung der Bulbocapninkatatonie nicht verhindert, deshalb denkt er an die Möglichkeit, daß das Bulbocapnin an diencephalen oder

mesencephalen Zentren oder selbst an einem peripheren neuromuskulären Apparat angreift. Auch nach *Buscaino* ist der Angriffspunkt des Bulbocapnins in den basalen Ganglien zu suchen und dies führt ihn zu dem Schluß, daß auch die Katatonie der Schizophrenen eine Erkrankung der basalen Ganglien sei.

Unseres Wissens sind die durch das Bulbocapnin versetzten neurohistologischen Veränderungen bisher noch nicht untersucht worden¹. Es erschien mir daher gegeben, zu dieser noch ungeklärten Fragestellung einige Beiträge zu liefern. Es wurden verschiedene Nagetiere (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen) und die Katze (Carnivora) als Versuchstier gewählt, da nach *de Jong* die Katze und die Maus für die Ausbildung der Bulbocapninkatatonie unter den Laboratoriumstieren die geeignetsten sind. Insgesamt untersuchten wir das Nervensystem (Gehirn, Rückenmark, häufig Spinalganglien, periphere Nerven, in einem Falle sympathische Ganglien) von 36 Tieren; in allen Fällen wurden auch Muskelstücke untersucht. Die Versuche wurden mit Bulbocapnin „Merck“ in Form von subcutanen Injektionen ausgeführt. Die Verabreichung erfolgte: 1. in großen Dosen längere Zeit hindurch (3 bis 4 Wochen), 2. in großen Dosen kürzere Zeit (2—3 Tage), 3. kleineren Dosen längere Zeit und 4. kleineren Dosen kürzere Zeit. Die Größe der einzelnen Dosen wurde auf Grund der *Jongschen* Angaben bestimmt (z. B. bei der Maus größere Dose $1\frac{1}{2}$ mg, kleinere Dose $\frac{1}{2}$ mg). Die Zahl der Konstellationsfaktoren beabsichtigten wir dadurch zu vermindern bzw. die Exaktheit der Versuche zu steigern, daß wir die Tiere unter gleichen Milieubedingungen hielten und zur selben Versuchsreihe Tiere von ein und demselben Wurf benutzten. Es wurden nur die Gehirne von frisch getöteten Tieren, zum Teil lebenswarm in Alkohol (*Nissl*, Hämatoxylineosin, *van Gieson*), Formalin (*Herxheimer*, *Spielmeyer*, *Bielschowsky*) und im Bromformalin (*Cajal*) fixiert.

Die in unseren Fällen beobachteten klinischen Erscheinungen stimmen im allgemeinen mit denen von *de Jong*, *Schaltenbrand*, *Baruk* beschriebenen Symptomen überein. So zeigten z. B. die Katzen (bei mittleren Dosen) eine Bewegungsarmut, sie nahmen eine Flexionshaltung ein (Rücken

¹ *Nachtrag bei der Korrektur.* Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erschien der Aufsatz von *C. Pero*: Alterazioni istologiche del sistema nervoso centrale nell'intossicazione sperimentale da bulbocapnina, Bollet. trimestrale Schizofrenie, 1932, N. 4. Verfasser führte seine experimentellen Untersuchungen an 2 Hunden, 2 Katzen und 2 Kaninchen aus; die Ergebnisse faßt er im folgenden zusammen: Drei Typen der Veränderungen waren konstant anzutreffen und zwar die vakuoläre Degeneration, der Schwund und die „zolle di disintegrazione a grappolo“. Die Läsionen waren diffus im ganzen Zentralnervensystem mit vorwiegendem Befallensein der Cortex und der basalen Ganglien verstreut. Auf Grund der Untersuchungen war nicht zu entscheiden, ob die experimentell katatonischen Erscheinungen bei Bulbocapninvorgiftung auf die Läsion der Cortex oder auf die der basalen Ganglien zurückzuführen sind.

krumm, Extremitäten gekrümmmt, Kopf auf den Boden gesenkt), reagierten auf schmerzhafte Reize nicht mit entsprechenden Abwehrbewegungen, obwohl der Schmerz als solcher wohl empfunden wurde, wie das das klägliche Miauen bewies. Die ihnen vorgelegte Maus wurde nicht gefaßt. Wurde der Kopf extendiert, dann entstand in der Nackenmuskulatur eine Tonuserhöhung und der Kopf blieb einige Minuten lang in gestrecktem Zustand, bis er dann langsam wieder in die Ausgangsstellung zurück sank. Eine richtige Katalepsie konnte ich bei meinen Tieren nicht beobachten, die Extremitäten verharrten auch dann nicht in den ihnen gegebenen Stellungen, wenn sie dabei den Boden berührten, sondern glitten, wenn auch langsam, wieder in die Anfangsstellung zurück. In allen Fällen sahen wir nicht unerhebliche vegetative Störungen (Salivation, Polypnoe, Tachycardie). In eine nähere Analyse dieser Erscheinungen kann hier nicht eingegangen werden, da in vorliegender Arbeit vor allem pathologisch-anatomische Gesichtspunkte berücksichtigt werden sollten.

Die Frage, ob wir denn berechtigt sind, bei den Erscheinungen der Bulbocapnienvergiftung von Katalepsie bzw. Katatonie zu sprechen, kann auf Grund meiner Erfahrungen nicht ohne weiteres entschieden werden, da nach *de Jong*, *Baruk* und *Schaltenbrand* die Bulbocapninkatatonie gerade beim Affen ihre schönste Ausprägung erreicht und dieses Tier mir nicht zur Verfügung stand. Immerhin erscheint es uns als erwähnenswert, daß die von *de Jong* gemachte Annahme, es handele sich bei der Bulbocapnienvergiftung um eine Katatonie, in der Literatur nicht ohne Widerspruch blieb. So lehnt *Divry* eine engere Beziehung zur Katatonie ab und auch nach *Bostroem* „wird man diese Erscheinungen nicht der katatonen Katalepsie gleichsetzen dürfen“.

Mitteilung der Befunde.

Um die Ergebnisse möglichst übersichtlich mitteilen zu können, besprechen wir die in den vier oben erwähnten Gruppen anzutreffenden Veränderungen diesen Kategorien entsprechend eingeteilt. Diese Einteilung erscheint uns auch dadurch berechtigt, daß innerhalb der einzelnen Gruppen die Art der Veränderungen gewisse ähnliche Züge aufweist; da jedoch innerhalb dieser Gruppen die verschiedenen Tiergattungen in ihrem Verhalten auch wesentliche Unterschiede aufweisen, besprechen wir — um Wiederholungen zu vermeiden — in jeder Gruppe die Befunde einer Maus und einer Katze. Die innerhalb der einzelnen Gruppen in Erscheinung tretenden individuellen Abweichungen erwähnen wir bei der Besprechung der Befunde.

1. Gruppe (große Dosen längere Zeit hindurch).

Maus (Nr. 1). Gewicht 28 g. Täglich $1\frac{1}{2}$ mg Bulbocapnin, Vergiftungsdauer: 21 Tage. *Mikroskopische Untersuchung. Mesodermale Elemente.* Mehrere kleine Blutungen, teils subpial liegend, teils im Nervenparenchym. Die Blutungen sind

von verschiedenem Datum: sie zeigen teils in der Umgebung leichte gliöse Reaktion, teils sind sie aber ganz frisch. Keine Gefäßwandrisse. Die Capillaren sind größtenteils hochgradig erweitert, strotzend gefüllt mit roten Blutkörperchen (Erythrostase), manchmal enthalten die Gefäße neben roten auch weiße Blutkörperchen in großen Mengen. An anderen Stellen wieder sind die Capillaren ganz leer, zusammengefallen. Thrombusbildung ist nirgends zu sehen. In der Verteilung der hyper- bzw. anämischen Gebiete ist keine Regelmäßigkeit zu beobachten, sie sind in allen Teilen des Zentralnervensystems gleichmäßig anzutreffen. *Entzündlich-infiltrative Erscheinungen fehlen.* Die Gefäßendothelkerne zeigen stellenweise Pyknose, die sklerotischen Endothelkerne sind in allen Teilen des Zentralnervensystems in ungefähr

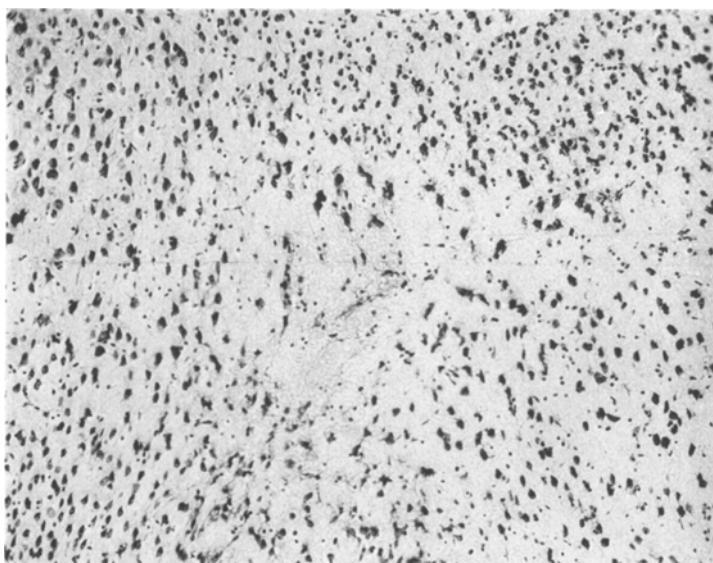


Abb. 1. Herdförmiger Zellausfall in der Großhirnrinde einer Bulbocapnintoxizierten Maus.
Nissl-Färbung. Vergr. 220mal.

gleichmäßiger Verteilung anzutreffen. Im Bereich der Sehhügel sieht man um einige Gefäße herum Zellen, die mit eosinophilen, sich mit Toluidinblau metachromatisch (violett) färbenden Abbaustoffen vollgepfropft sind. Die weichen Hirnhäute bieten — abgesehen von den schon erwähnten Blutungen — keine pathologischen Veränderungen dar.

Ektodermale Elemente. Großhirnrinde. In der *Cytoarchitektonik* sind keine tiefgreifenden Veränderungen nachweisbar. In allen Schichten, besonders in der Schicht 5, sind kleine umschriebene Lichtungen (s. Abb. 1) zu sehen, im Innern dieser Lichtungen sind zumeist nur Nervenzellreste und regressiv veränderte Glia-kerne zu finden; keine Ersatzwucherung seitens der Glia. In den Randteilen dieser Lichtungen begegnen wir hier und da Nervenzellen, die „ischämisch“ erkrankt sind: sie haben langgezogenen, schmalen, homogenen Zelleib, kleinen, dunkelgefärbten Zellkern. Die Lichtungen respektieren nicht die Schichtengrenzen: sie greifen in die benachbarten Schichten über. Solche Lichtungen sind in größter Zahl in der Area parietalis, weniger in Area temporalis und insularis zu finden; in den übrigen Rindengebieten kommen sie nur ausnahmsweise vor. Die Nerven-

zellen zeigen verschiedene Typen der Degeneration. 1. Am häufigsten begegnen wir Nervenzellen, deren Protoplasmaleib mäßige Veränderungen aufweist (s. Abb. 3): der Zelleib ist mäßig geschwollen, die Zellkonturen verwaschen, einzelne Teile des Protoplasmas verflüssigt; der Zellkern weist höchstens eine diffuse dunklere Färbbarkeit auf. 2. Es sind viele sklerotische Nervenzellen anzutreffen (Zellkörper schmal, homogendunkelgefärbt, Zellfortsätze korkziehارتig gewunden usw.). Die Zahl dieser „pyknomorphen“ Zellen geht weit über die Norm. 3. Endlich kommen vereinzelt Zellbilder vor, die an die schwere Zellerkrankung erinnern (Einschmelzung des Protoplasma, pyknotischer Kern usw.). All diese Nervenzellveränderungen sind in schwerster Form in der Area parietalis vorzufinden. *Gliöse Elemente*. An den Cajalschen Goldsublimatpräparaten erscheinen die Makrogliazellen als relativ gut verschont; man kann nur selten klasmatodendrotisch zerfallene Makrogliazellen beobachten. Die Zellfortsätze, die zum Gefäß ziehen, sind häufig erheblich angeschwollen, die Gliosomen färben sich selbst bei einer Impregnationszeit von 5—6 Stunden tiefschwarz an; die Membrana perivascularis limitans gliae ist stellenweise körnig zerfallen. Die Oligodendrogliazellen zeigen regressive Veränderungen (Pyknose, chromatokinetische Erscheinungen, Karyorrhexis usw.); die Oligodendrogliazellen sind auch in solchen Rindengebieten regressiv verändert, wo die Nervenzellen fast völlig verschont sind (Eigenerkrankung Schaffers). An einigen Stellen sind viele Mikrogliakerne zu sehen, die aber regressiv umgewandelt sind.

Lipoidbilder. In den Nerven- und Gliazellen der Großhirnrinde sieht man fast gar keine lipoiden Stoffe, nur in dem Gyrus limbicus finden wir in Nerven- und Gliazellen mäßige Lipoidspeicherung. Hingegen enthalten die adventitiellen Gefäßspalten stellenweise nicht unbeträchtliche Mengen von scharlachpositiven Stoffen, zum größten Teil in langgezogenen Zellen, zum Teil aber auch in gut entwickelten Körnchenzellen. An den Markscheidenpräparaten keine Veränderungen, die Markscheiden erweisen sich als sehr resistent dem Bulbocapnin gegenüber. *Fibrillenbilder*. Die extracellulären Fibrillen zeigen keine verwertbaren Veränderungen. Das intercelluläre Fibrillennetz ist nur in den größeren Zellen anzutreffen, in den kleineren Zellen sieht man nur argentophile Körnchen bzw. Massen.

Subcorticale Ganglien. Beide Schügel sind am schwersten betroffen (vom ganzen Zentralnervensystem sind im Thalamus die schwersten Veränderungen vorzufinden). In sämtlichen Zellgruppen des Thalamus findet man keine einzige verschonte Zelle, die Zellen zeigen schwere Veränderungen: der Zellkörper schwollt an, die Zellkontakte werden undeutlich, das Protoplasma zerfällt körnig, schmilzt ein, der Kern ist hochgradig geschrumpft (s. Abb. 5), einzelne tiefgefärbte Chromatinbrocken sammeln sich unter der Kernmembrana an, an den Nucleolus verschiedene Zerfallserscheinungen. Dieser Prozeß führte zum Zellausfall, auf Grund von Zellzählungen war es festzustellen, daß die Zellzahl mit 30—35% vermindert ist. Seitens der Glia nur regressive Veränderungen, um die kleine, dunkle Kerne sieht man hier und da breiten Protoplasmasmaum (präamöboide Formen); im Thalamus sind auch die Makrogliazellen betroffen. Keine Zeichen von einer Gliaproliferation: die Glia ist im Thalamus „tödlich“ betroffen. Im Striatum sind die kleinen Elemente bedeutend schwerer betroffen, als die großen: während die großen Zellen nur Veränderungen leichten Grades des Protoplasma aufweisen (verwaschene Konturen, hier und da körniger Zerfall), zeigen die kleinen Zellen neben Verflüssigung des Protoplasma schwere Kernveränderungen. An der Glia regressive Veränderungen. Im Pallidum sind die Nervenzellen erheblich betroffen, zum Teil weisen sie das Bild der schweren Zellerkrankung auf (s. Abb. 6). Bemerkenswert ist die Erscheinung, daß im Pallidum seitens der Glia erhebliche proliferative Veränderungen in Erscheinung treten: man sieht viele Umklammerungen (s. Abb. 6), und auch echte neuronophagische Bilder kommen vor.

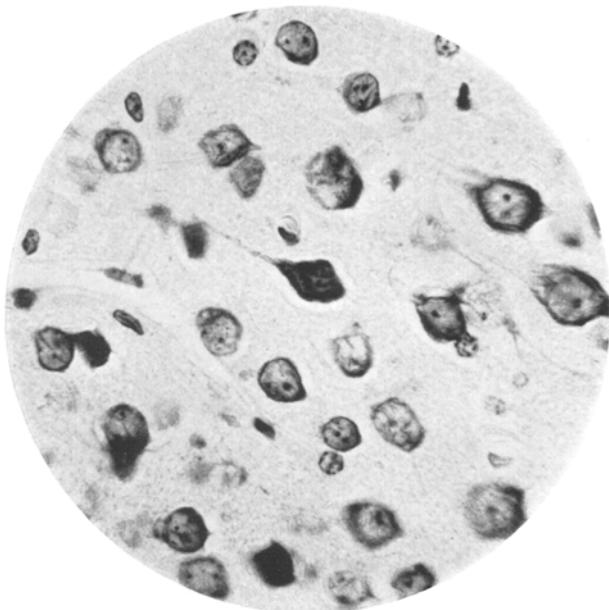


Abb. 2. *Nissl*-Bild aus der Großhirnrinde (Area parietalis) einer normalen Maus.
Vergr. 650mal.

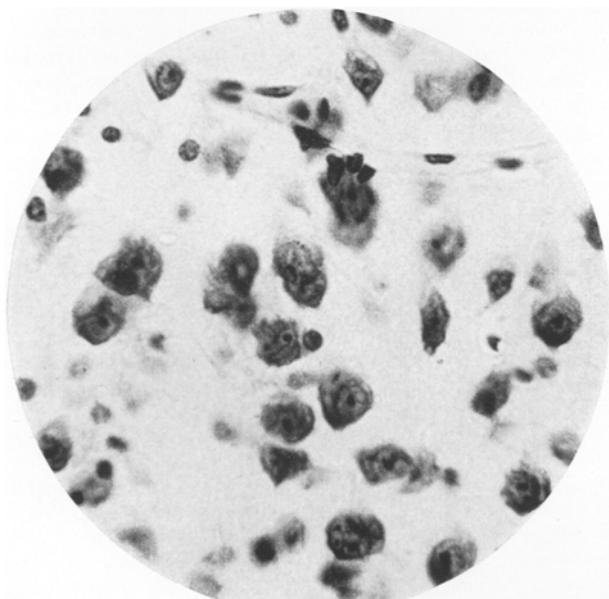


Abb. 3. *Nissl*-Bild aus der Großhirnrinde (Area parietalis) einer Bulbocapninmaus. Die Nervenzellen zeigen nur mäßige, hauptsächlich das Protoplasma betreffende Veränderungen.
Vergr. wie Abb. 2.

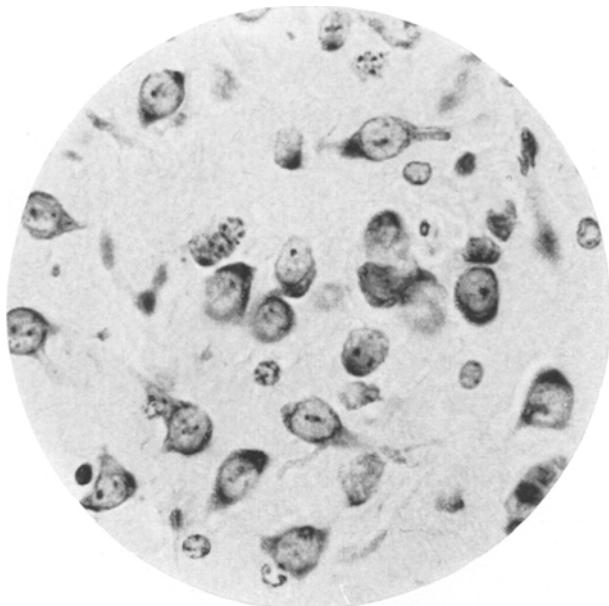


Abb. 4. *Nissl-Bild* aus dem Thalamus einer normalen Maus. Vergr. wie Abb. 2.

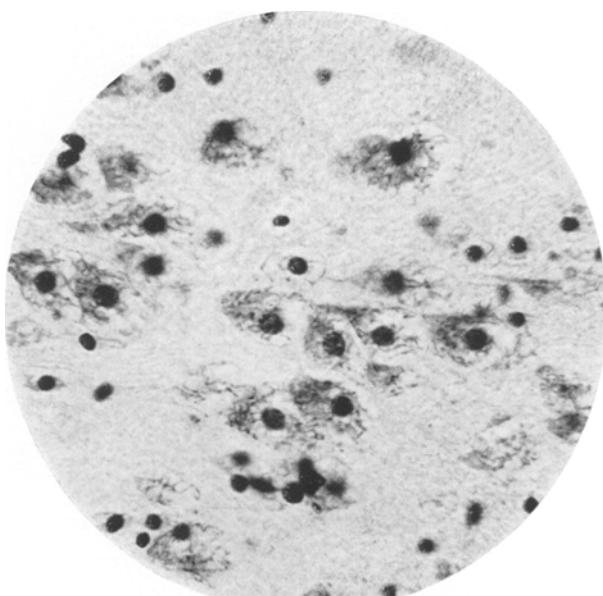


Abb. 5. *Nissl-Bild* aus dem Thalamus derselben Bulbocapninmaus, deren Großhirnrinde an der Abb. 3 abgebildet ist. Vergr. wie Abb. 2.

Hypothalamische Kerne. Corpus subthalamicum zeigt nur mäßige Veränderungen, kein Zellausfall. Der Nucleus supraopticus (4)¹, Nucleus paraventricularis (11), zentrales Höhlengrau (1, 2, 3), N. mamilloinfundibularis (6), N. suprachiasmaticus (9) und die Corpora mam. weisen höchstens leichte qualitative Zellveränderungen auf, schwerere Erscheinungen oder Zellausfälle sind nirgends zu beobachten. In den Corpora geniculata einige schwer betroffene Zellen, pyknotische Gliakerne. Im Bereich der Substantia nigra viele schwer sklerotische Zellen mit proliferierten Gliazellen. Im N. ruber sind die meisten Zellen schwer beschädigt (Verflüssigung des Protoplasma, Schrumpfung des Kernes). N. oculomotorius leicht verändert (verschwommene Tigroidstruktur). Im Facialiskern viele sich in Verflüssigung

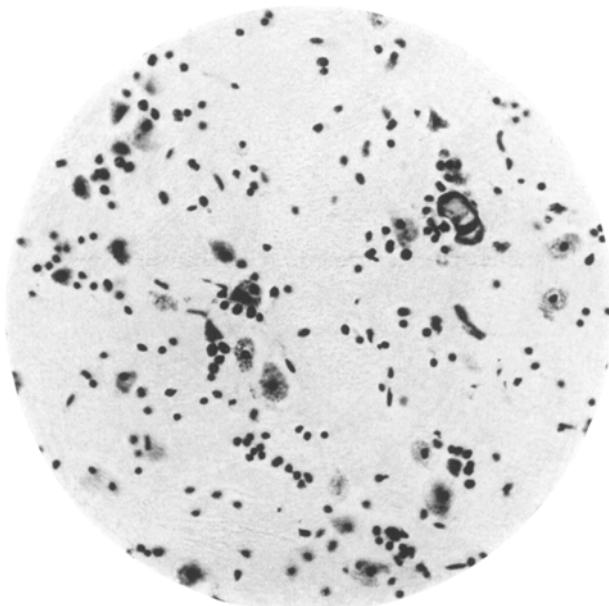


Abb. 6. Pallidum einer Bulbocapnintoxizierten Maus. Nervenzellen schwer verändert, seitens der Glia mehrere Umklammerungen. Nissl-Bild. Vergr. 300mal.

befindende Zellen; seitens der Glia präamöboide Formen. Im Kleinhirn kein Purkinjezellausfall, der größte Teil der Purkinjezellen weist jedoch unscharfe Grenzen, ein Teil des Zelleibes ist intensiv dunkel gefärbt (höchstwahrscheinlich ist diese Erscheinung die Folge der Alkoholfixierung auf das veränderte Protoplasma, s. Spatz), Kern mäßig geschrumpft. Stratum granulosum o. B. Im Nucleus dentatus einzelne verflüssigte Nervenzellen. Weder in den subcorticalen Ganglien, noch im Mesencephalon, noch im Kleinhirn sind in den Nervenzellen und in Gliazellen scharlachpositive Stoffe zu sehen, hingegen enthalten die perivasculären Räume besonders im Gebiete der Sehhügel, reichlich lipoide Stoffe. Um die Capillaren hier und da metachromatische (bei Toluidinfärbung violett) Stoffe. Keine Markscheidenveränderungen.

In dem verlängerten Mark sind am schwersten die Zellen der unteren Oliven betroffen. In dem Zelleib treten zahlreiche kleine Vakuolen auf, wodurch die

¹ Grünthal: Vergleichend-anatomische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über die Zentren des Hypothalamus usw. Arch. f. Psychiatr. 90 (1930).

Zelle eine förmlich spongiöse Struktur aufweist, im weiteren Verlauf verschwindet das Protoplasma fast völlig und der geschrumpfte Kern liegt in einem Hohlraum. Alle übrigen Zellgruppen der Medulla zeigen nur mäßige Abweichungen, am meisten verschont bleiben der N. *Deiters* und die NN. *funiculi laterales*. An der Glia regressive und auch progressive Erscheinungen (Umklammerungen kommen in der Medulla der Mäuse nach meinen Erfahrungen auch normalerweise vor).

Die *Spinalganglien* o. B. Die motorischen Rückenmarkszellen zeigen in den peripheren Teilen des Zellkörpers kleine Vakuolen, auch erheblich geschrumpfte Exemplare kommen vor. An den Gliazellen lebhafte proliferative Erscheinungen. *Plexus chorioideus* sämtlicher Hirnkammer o. B. *Peripherie Nerven*, untersucht

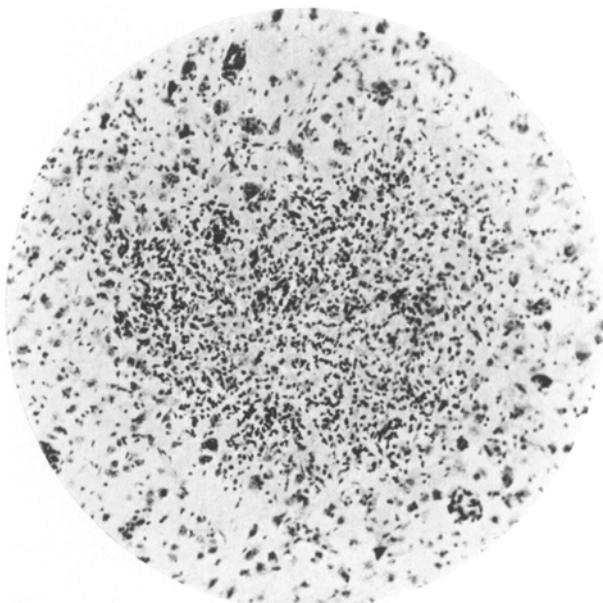


Abb. 7. Erweichungsherd im Stadium des glühen Abbaues aus der Großhirnrinde einer Bulbocapninkatze. *Nissl*-Färbung. Vergr. 70mal.

mittels *Herxheimer*, *Spielmeyer*-, *Bielschowsky*-, Hämatoxylineosinmethode, zeigen normale Struktur. *Muskeln*: normal, Querstreifung o. B.

Katze. Gewicht: 2240 g. Täglich 100 mg Bulbocapnin, Vergiftungsdauer: 26 Tage. *Mikroskopische Untersuchung*. *Großhirnrinde*. Keine Hirnhäuteverdickungen. Vereinzelt kleine, zum größten Teil frische Blutungen teils in den weichen Hirnhäuten, teils im Nervenparenchym. Capillaren stellenweise strotzend gefüllt mit roten (und zum Teil weißen) Blutkörperchen. Um einzelne Capillaren metachromatische Substanzen. Media o. B., in allen Teilen des Zentralnervensystems findet man sklerotische, deformierte Endothel- und Adventitialkerne. Die Endothelzellen enthalten wenige lipoide Stoffe in äußerst feiner Verteilung. Ektodermale Elemente. Die *Cytoarchitektonik* der Großhirnrinde ist durch diffuse und zahlreiche umschriebene Zellausfälle erheblich gestört, insbesondere in der Area parietalis. Die Lichtungen zeigen keine Schichtenelektivität, am häufigsten sind sie in der 3. und 5. Schicht anzutreffen. In der Schädigungsintensität ist zwischen der Windungskuppe und dem Windungstal kein Unterschied wahrzunehmen. Die Lichtungen rufen seitens der Glia keine Ersatzwucherung hervor.

Neben diesen Lichtungen sind in der Großhirnrinde (und im Thalamus) mehrere Erweichungsherde von verschiedener Größe zu finden, welche das Stadium des gliösen Abbaues (s. Abb. 7) zeigen. In den entsprechenden Gefäßen sind weder bei den Lichtungen noch bei den eben erwähnten Erweichungsherden organische Veränderungen (Thromben, Embolien, Gefäßwanderkrankungen) zu sehen. Die Nervenzellen weisen in allen Rindenschichten pathologische Veränderungen auf, es herrschen folgende Degenerationstypen vor: einfacher Schwund mit Zellschattenbildung, wabige bzw. vakuoläre Degeneration (im *Herzheimer*-Bild sind in den Nervenzellen keine Lipoidansammlungen zu beobachten), „chronisch“ veränderte Zellen, deren Zahl über die Norm (pyknomorphe Zellen) geht, in der Umgebung der erwähnten Erweichungsherde kommen vereinzelt „ischämisch“ erkrankte Nervenzellen vor, endlich sehen wir in kleiner Zahl „schwer“ veränderte Zellen. Die qualitativen Zellveränderungen erreichen den größten Grad in der Area parietalis. Die Gliazellen zeigen abgesehen von den erwähnten Erweichungsherden, nur mäßige proliferative Erscheinungen, insbesondere ist noch am ehesten seitens der Makrogliazellen eine Progression zu sehen. Auch an den *Cajalschen* Präparaten erscheinen die Makrogliazellen als relativ gut verschont, man sieht nur wenige klasmatodendrotisch zerfallene Makrogliazellen, besonders unter den perivasculären Makrogliazellen, hingegen sind die peri- bzw. interzellulären Makrogliazellen besser verschont. Die Membrana perivascularis limitans gliae ist häufig körnig zerfallen. Oligodendrogliazellen zumeist schwer pyknotisch, zeigen häufig karyorrhexische Erscheinungen. Unter den Mikrogliazellen sind häufig solche zu beobachten, die mit einem breiten Protoplasmasmaum umgeben sind, dabei erscheint der Kern geschrumpft. Weder die Nerven- noch die Gliazellen enthalten Fettstoffe, hingegen speichern die perivasculären adventitiellen Elemente erheblichere Mengen von scharlachpositiven Stoffen. *Markscheidenbilder*. Tangential- und Suprareadiärfaserung in einzelnen Hirngegenden etwas gelichtet, übrigens zeigen die Markscheiden hochgradigen Widerstand dem Bulbocapnin gegenüber. An den extracellularen Fibrillen keine verwertbaren Veränderungen, in den Nervenzellen sind zumeist keine Fibrillen zu finden, sondern nur argentophile Körnchen. Gliafaser vermehrung ist nirgends zu beobachten.

Subcorticale Ganglien. Im *Striatum* kein Zellausfall. Die großen Zellen weisen zum Teil nur mäßige Strukturveränderungen auf, zum Teil sind sie vacuolär degeneriert. Die kleinen Elemente sind schwerer betroffen, bieten hauptsächlich Verflüssigungsbilder dar; an der Glia hauptsächlich regressive Veränderungen. *Pallidum*. Ein Teil der Zellen weist höchstens eine Verschwommenheit der Struktur auf, andere sind in Verflüssigung begriffen. Neben regressiv veränderten Glia-kernen (hauptsächlich Oligodendrogliakerne) finden sich auch progressive Erscheinungen (so Umklammerungen in verhältnismäßig großer Zahl). *Thalamus*. Sämtliche Kerne des Thalamus sind betroffen, man findet keine unveränderten Zellen. Die Zellen sind hauptsächlich im Sinne einer Verflüssigung bzw. Ablassung erkrankt, welche Prozesse aber hauptsächlich den Zelleib betreffen und der Zellkern bleibt lange Zeit hindurch verschont, später löst sich auch der Kern auf und die Stelle der ehemaligen Zelle wird eben nur durch eine amorphe Masse angedeutet (s. Abb. 11). An der Glia mäßige regressive Veränderungen (Kernwand- und Totalhyperchromasie, chromatokinetische Erscheinungen), proliferative Tendenzen sind seitens der Glia nirgends zu sehen. Auch der *N. habenulae* und der *N. reticularis* sind schwer lädiert. *Corpus subthalamicum*, *N. paraventricularis*, *N. mamilloinfundibularis* weisen nur ganz leichte qualitative Veränderungen auf; im *Nucleus supraopticus* ist ein großer Teil der Nervenzellen verflüssigt. Im *Corpus mamillare* Zellausfälle, erhebliche gliöse Proliferation. *N. proprius pedunculi o. B.* *Substantia nigra*: einzelne blasses Zellen, gliöse proliferative Erscheinungen. *N. ruber*: neben leicht veränderten Zellen kommen auch „schwer“ erkrankte vor, besonders kennzeichnend ist der hochgradig geschrumpfte Kern. *Oculomotorius*, *Facialis*,

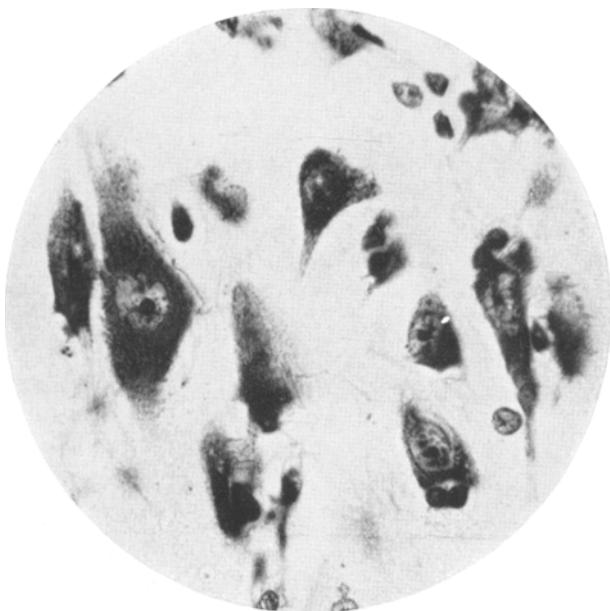


Abb. 8. *Nissl*-Bild aus der Großhirnrinde (Area parietalis) einer normalen Katze.
Vergr. 650mal.

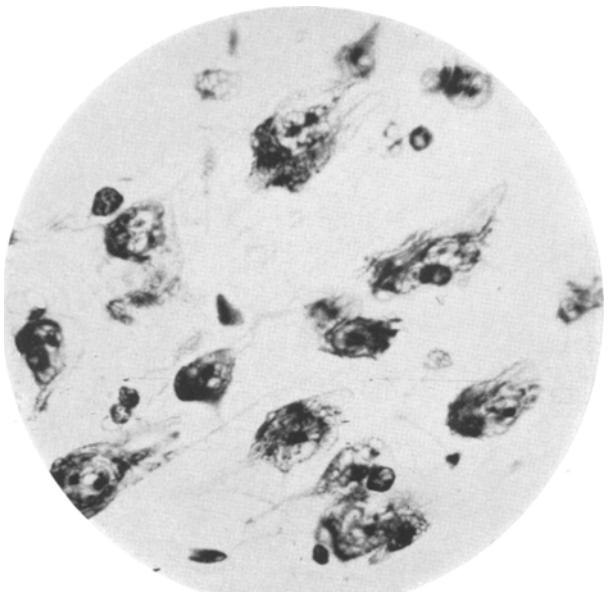


Abb. 9. *Nissl*-Bild aus der Großhirnrinde (Area parietalis) einer Bulbocapninkatze. Das Protoplasma der Nervenzellen in verschiedenen Stadien der Auflösung. Vergr. wie Abb. 8.

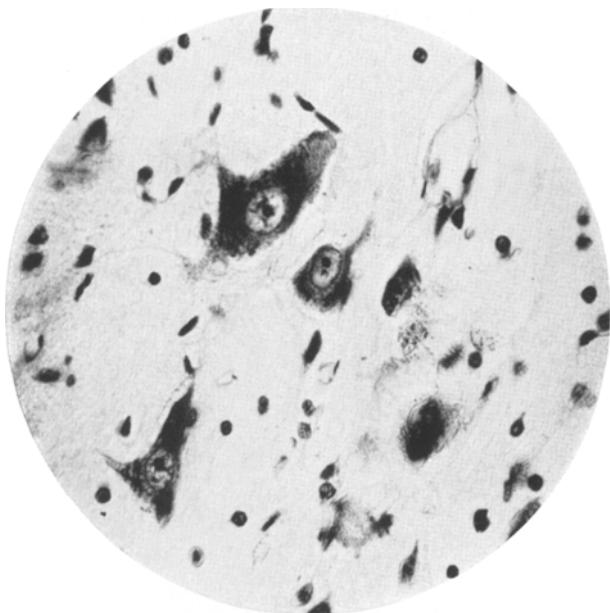


Abb. 10. *Nissl*-Bild aus dem Thalamus einer normalen Katze. Vergr. wie Abb. 8.

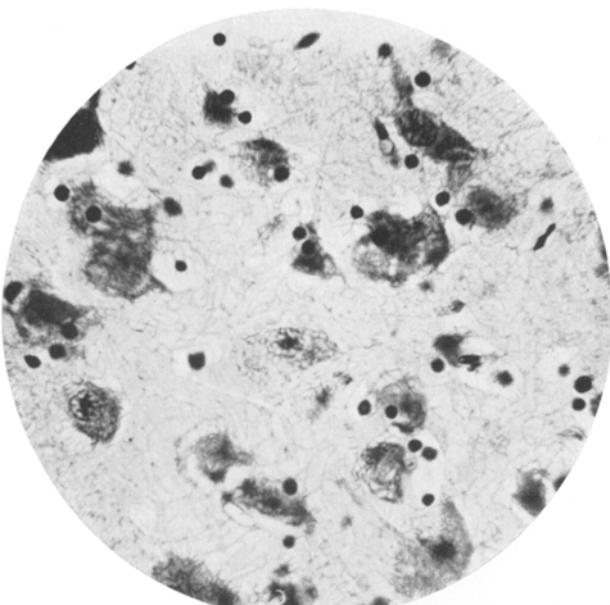


Abb. 11. *Nissl*-Bild aus dem Thalamus derselben Bulbocapninkatze, deren Großhirnrinde an der Abb. 9 abgebildet ist. Näheres im Text. Vergr. wie Abb. 8.

Hypoglossus, N. funiculi lateralis, N. *Deiters* nur mäßig betroffen. Unter den großen Zellen der Substantia reticularis finden sich einzelne verflüssigte Exemplare. Im Nucleus dentatus ist die Mehrzahl der Nervenzellen verändert: teils zeigen sie Schwund, teils wabige Degeneration, teils „schwere“ Erkrankung. In der Kleinhirnrinde kann man einen Ausfall der *Purkinjezellen* von mäßigem Grade feststellen, dabei kommen geschrumpfte, deformierte, dunkelhomogen gefärbte *Purkinjezellen* in beträchtlicher Zahl vor. Keine Strauchwerkbildungen. Stratum granulosum o. B.

In den *Spinalganglien* einzelne vacuolisierte Nervenzellen; in wenigen Fällen sehen wir die Erscheinung der Fissuration (s. unten). Die motorischen Rückenmarkszellen sind mäßig angeschwollen; in dem Zelleib, sowohl in den peripheren wie auch im zentralen Teile des Zelleibs, sieht man scharf konturierte Spalten (Fissuren, s. Abb. 12); sie enthalten an *Nissl*-, Hämatoxylineosin-, *van Gieson*-, *Mallory*-, *Hersheimer*-Bildern keine Substanzen. Wir haben keine Bilder beobachtet, die dafür sprechen könnten, daß die Fissuren durch Zusammenfließen kleiner Vakuolen entstanden, hingegen ließen sich solche Bilder beobachten, nach welchen die Fissuren sich in Vakuolen umwandeln können. Die Zahl der Fissuren wird in der Zelle immer größer, wodurch die Zelle förmlich eine schaumartige Struktur bekommt (s. Abb. 12 bei b), im weiteren Verlauf verschwinden die Zellgrenzen und an der Stelle der Zelle bleibt eine Masse von schaumartiger Struktur zurück. Diese Veränderungen entfalten seitens der Glia nur mäßige, hauptsächlich progressive Erscheinungen. Die übrigen Rückenmarkszellen o. B. Die Zellen der *sympathischen Ganglien* im Truncus sympathicus zeigen keine verwertbaren Veränderungen. *Plexus chorioideus*: einzelne pyknotische Zellkerne, hochgradig erweiterte Capillaren, einzelne kleine Blutungen, einzelne vakuolisierte Plexuszellen. *Peripherie Nerven o. B. Muskeln*: o. B.

2. Gruppe: Große Dosen, Vergiftungsdauer: 2—4 Tage.

Maus. Gewicht: 31 g täglich $1\frac{1}{2}$ mg Bulbocapnin, Vergiftungsdauer 4 Tage. *Mikroskopische Untersuchung. Mesodermale Elemente*. Hyperämische bzw. anämische Gebiete wechseln sich im Zentralnervensystem. Einzelne kleine Blutungen ohne entsprechende Gefäßwandveränderungen. Entzündlich-infiltrative Erscheinungen sind nirgends zu sehen. Hier und da geschwollene oder im Gegenteil geschrumpfte Endothelkerne.

Ektodermale Elemente. Großhirnrinde. Die Cytoarchitektonik ist nur mäßig gestört: man begegnet in allen Schichten (am häufigsten in der 5. Schicht) kleinen Lichtungen mit Zellschatten ohne entsprechende Gliawucherung. Die Lichtungen sind am häufigsten in Area parietalis und insularis anzutreffen. Die Nervenzellen zeigen verschiedene Veränderungen, so körnigen Zerfall bzw. Verflüssigung des Protoplasma; der Zellkern aber zeigt nur mäßige Veränderungen (dunklere Färbung ohne Schrumpfung). Die Zahl der pyknomorphen Zellen geht wahrscheinlich nicht über die Norm. An der Glia leichte regressive Veränderungen, an den *Cajal*-schen Bildern bekommt man neben angeschwollenen bzw. klasmatodendritisch zerfallenen auch gut verschonte Makrogliazellen zum Gesicht. Weder die Nerven-, noch die Gliazellen enthalten Fettstoffe, in den adventitiellen Spalten sind nur einzelne scharlachpositive Körnchen, in Zellen eingeschlossen, zu finden. Keine Veränderungen an den Markscheidenbildern. Intracelluläres Fibrillennetz in der Mehrzahl der Zellen zerfallen, nur in einigen größeren Zellen der motorischen Region sieht man gut erhaltene Nervenfibrillen. Keine Gliafaser vermehrung.

Subcortex. Im *Striatum* sind die großen Zellen fast unverändert, die kleinen Elemente weisen Protoplasmaveränderungen (undeutliche Konturen, Verwaschenheit), Zellkern in der Mehrzahl etwas dunkler gefärbt. Viele Umklammerungen, insbesondere sind die Oligodendrogliazellen vermehrt. Im *Thalamus* schwere Veränderungen; im ganzen Zentralnervensystem sind eben im Thalamus die schwersten

Veränderungen zu sehen. Die Nervenzellen sämtlicher Thalamuszellgruppen sind aufgebläht, das Protoplasma färbt sich schlecht an, man begegnet Zellkernen, in deren Umgebung das Protoplasma nur durch einige dunkel gefärbte Brocken angedeutet wird. Der Zellkern mäßig angeschwollen, Kernmembran verdünnt, im Inneren des Kernes keine Chromatinstruktur, Kernkörperchen exzentrisch, zeigt häufig Zerfallserscheinungen. Neben diesen, ödematos (?) erkrankten Nervenzellen kommen langgezogene, geschrumpfte, homogengefärbte Zellen vor, sie liegen manchmal in umschriebenen Gruppen, ein andermal sieht man sklerotische und angeschwollene Zellen eng nebeneinander liegen. An den Gliazellen mäßige regressive

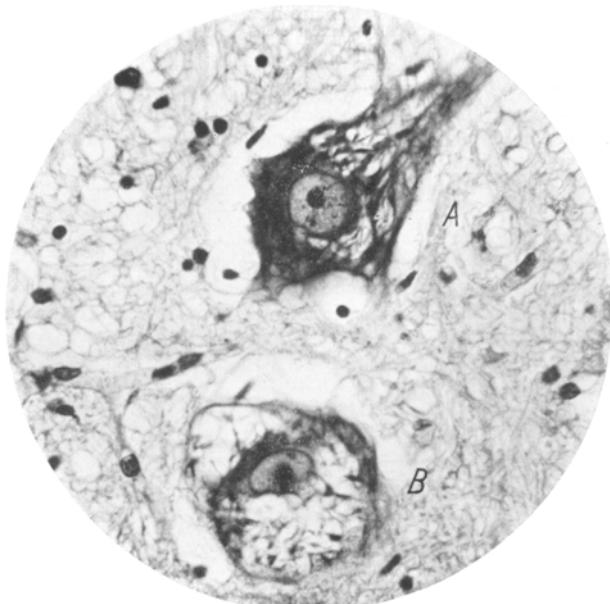


Abb. 12. „Fissurierte“ motorische Nervenzellen aus dem Rückenmark einer Bulbocapninvatze. Bei A: Anfangsstadium, bei B: vorgeschiedenes Stadium der Fissuration
Vergr. 500mal.

Veränderungen, proliferative Erscheinungen sind nur selten zu beobachten. Am meisten sind die Oligodendrogliazellen betroffen. Pallidum, hypothalamische Zentren leicht verändert. N. ruber, N. oculomotorius, Subs. nigra, N. facialis, N. Deiters: die Mehrzahl der Zellen zeigt nur unbeträchtliche Veränderungen (verschwommene *Nissl*-Struktur, mäßige Aufblähung des Zelleibes), es gibt aber in den erwähnten Kernen auch verflüssigte Zellen. Die motorischen Zellen der Subs. reticularis weisen körnigen Zerfall des Protoplasma auf, Zellkern dunkler gefärbt. Im Nucleus dentatus einzelne schwerer geschädigte Zellen (Auflösung). Kein Ausfall seitens der Purkinjeschen Zellen, sie sind mäßig angeschwollen, Kern unverändert. *Plexus chorioideus*, *Spinalganglien*, *Rückenmark*, *peripherie Nerven*, *Muskeln* o. B.

Katze. Gewicht: 1950 g. Täglich 100 mg Bulbocapnin, Vergiftungsdauer: 4 Tage. *Mikroskopische Untersuchung*. *Mesodermale Elemente*. Keine entzündlich-infiltrative Erscheinungen. Einzelne frische Blutungen. Zerstreut Erythrostase und Leukostase. *Adventitia*, *Media* o. B. In allen Teilen des Zentralnervensystems

einzelne pyknotische Endothelkerne. An *Herxheimer*-bildern in den Endothelzellen (im Zelleib) wenige feine scharlachpositive Körnchen.

Ektodermale Elemente. Großhirnrinde. In allen Rindengebieten (auch in den rhinencephalischen Regionen) sieht man kleine umschriebene Zellausfälle in sämtlichen Schichten, in größter Zahl in der 3. Schicht. Die cytoarchitektonischen Störungen sind in der Area parietalis am ausgeprägtesten. Die Nervenzellen weisen verschiedene Stadien eines Verflüssigungsprozesses auf, die Veränderungen betreffen hauptsächlich den Zelleib, hingegen bleibt der Zellkern lange Zeit verschont. Vereinzelt kommen Zellbilder vor, die an die ischämische Zellerkrankung erinnern (schmaler Zelleib, homogen-bläß gefärbtes Protoplasma, dunkler Kern usw.). Die Makroglia zeigt an den *Cajalschen* Goldsublimatpräparaten wenig Pathologisches: man begegnet hier und da angeschwollenen Zellen, deren Fortsätze ebenfalls mächtig erweitert sind, vereinzelt kommen zerfallene Makrogliazellen zum Gesicht, auch Vakuolen sind in manchen Makrogliazellen anzutreffen. Membrana limitans gliae perivascularis stellenweise körnig zerfallen. In der weißen Substanz normale Makrogliazellen. Oligo- und Mikrogliazellen zeigen nur regressive Veränderungen, insbesondere Hyperchromasie. *Lipoidbilder.* Die Nerven- und Gliazellen enthalten in der überwiegenden Mehrzahl gar keine lipoiden Stoffe, vereinzelt (insbesondere im Rhinencephalon) sieht man Nervenzellen, deren Zelleib feine scharlachpositive Körnchen gespeichert hat. Die adventitiellen Gefäßspalten speichern, zum größten Teil in langgezogenen Zellen geschlossen, in nicht unerheblichen Mengen scharlach-positive Substanzen. *Markscheidenbilder* o. B. Die extracellulären Fibrillen zeigen keine degenerativen Erscheinungen, das intracelluläre Fibrillennetz ist in der Mehrzahl der Zellen zerfallen. Keine Gliafaservermehrung.

Subcortex. Im *Striatum* keine Zellausfälle, sowohl die großen wie auch die kleinen Zellen zeigen Anfangsstadien einer Verflüssigung; die Läsion der kleinen Zellen ist intensiver als jene der großen. *Pallidum* wenig lädiert, keine Zellausfälle, proliferative gliöse Erscheinungen. In allen Zellgruppen der *Sehhügel* sind die Nervenzellen hochgradig geschädigt, insbesondere weist der Zelleib tiefgreifende Veränderungen auf (Verflüssigungsprozesse), hingegen zeigen die Zellkerne nur leichte Schrumpfung und dunklere Anfärbung. Seitens der Gliazellen nur regressive Veränderungen. *N. habenulae* und *N. reticularis*: die Erkrankung der Nervenzellen ist mäßiger, als in dem Thalamus. In den *hypothalamischen Zellgruppen* keine Zellausfälle, *N. supraopticus*, *paraventricularis*, *Corpus subthalamicum* sind auch qualitativ gut verschont, hingegen sieht man im zentralen Höhlengrau und im *Corpus mamillare*, weniger im *N. mamilloinfundibularis* einige schwer erkrankte Nervenzellen, in deren Umgebung präamöboide Gliaformen zu beobachten sind. *N. ruber*, die Kerne der Hirnnerven weisen nur mäßige qualitative Veränderungen auf (mäßiges Anschwellen des Zelleibes, die *Nissl*-struktur ist undeutlich, im Protoplasma treten einzelne Fissuren bzw. Vakuolen auf). Im *N. dentatus* keine nennenswerte Veränderungen. In der *Kleinhirnrinde* finden sich viele geschrumpfte *Purkinje*-zellen; *stratum granulosum* o. B. Im *Rückenmark* zeigen die motorischen Nervenzellen sog. Fissurationserscheinungen (s. die Beschreibung der Katze bei Gruppe 1) und vakuoläre Degeneration; mäßige Gliaproliferation (Umklammerungen, einzelne Gliaknötchen). Spinalganglien, peripherie Nerven, *Plexus chorioideus*, Muskeln o. B.

3. Gruppe. Kleine Dosen längere Zeit hindurch.

Maus. Gewicht: 30 g. Täglich $\frac{1}{2}$ mg Bulbocapnin, Vergiftungsdauer 32 Tage. *Mikroskopische Untersuchung. Mesodermale Elemente.* Kleine Blutungen verschiedenster Datums. Erweiterte Capillaren. An einzelnen Capillaren ist eine leichte Vermehrung der Endothelkerne zu beobachten; viele geschrumpfte, dunkelgefärbte, deformierte Endothelkerne. Entzündlich-infiltrative Erscheinungen fehlen.

Ektodermale Elemente. Großhirnrinde. Keine wesentlicheren cytoarchitektonischen Störungen, man begegnet nur kleinen Lichtungen in allen Schichten und in allen

Rindengebieten; die Zahl der Lichtungen ist in Area parietalis und insularis am größten. Die Nervenzellen weisen teils sklerotische Erscheinungen (die Zahl der „pyknomorphen“ Zellen geht weit über die Norm), teils leichte Verflüssigungserscheinungen im Zelleib auf. Glia: es kommen viele Umklammerungen zur Beobachtung, auch regressiv veränderte Gliakerne sind in ziemlich großer Zahl zu finden. An den *Herxheimerbildern* sieht man in den Nervenzellen und in den gliösen Elementen nur Spuren von scharlachpositiven Stoffen; in den adventitiellen Spalten der Gefäße sind in langgezogenen Zellen gespeichert größere Mengen von lipoiden Substanzen zu finden. Kein Markscheidenzerfall, keine degenerativen Veränderungen an den extracellulären Fibrillen, das intracelluläre Fibrillennetz ist zumeist nicht impregniert. Keine Gliafaservermehrung.

Subcortex. Im *Striatum* ist weder seitens der großen noch seitens der kleinen Elemente eine Zahlverminderung zu beobachten, die großen Zellen haben zumeist normale Struktur, die kleinen Zellen sind in ihrem Protoplasma geschädigt (undeutliche Zellgrenzen, Aufblähung des Zelleibes). Die Nervenzellen sämtlicher Kerne des *Thalamus* (und auch des N. habenulae und des N. reticularis) sind angeschwollen, färben sich blaß an, an einzelnen Teilen ist das Protoplasma fast völlig verschwunden, so daß der Kern (nur mäßig verändert) in einem Hohlraum zu liegen scheint. Außer diesen aufgeblähten Nervenzellen kommen in großer Zahl sklerotische, dunkelhomogen gefärbte Zellen vor, die manchmal gut umschriebene Gruppen bilden. Die gliösen Elemente zeigen zumeist Pyknose, auch karyorrhektische Erscheinungen sind zu beobachten. *Pallidum* fast völlig unversehrt. Die *hypothalamischen* Zentren, die *Corpora geniculata* weisen nur leichte qualitative Veränderungen auf. Die Nervenzellen des N. ruber und der Hirnnervenkerne zeigen einen Zerfall der färbbaren Substanzen, schwerer geschädigte Zellen kommen in den erwähnten Kernen nur ausnahmsweise vor. Die großen Elemente der *Substantia nigra* normal. N. dentatus: einzelne, verflüssigte Zellen. Kein Ausfall der *Purkinjezellen*, einige geschrumpfte *Purkinjezellen*. *Plexus chorioideus*: man begegnet pyknotischen Kernen, hier und da ist eine Vermehrung des Bindegewebes festzustellen. Rückenmark, peripherie Nerven, Muskeln o. B.

Katze. Gewicht: 2100 g. Täglich 35 mg. Bulbocapnin, Vergiftungsdauer: 30 Tage. *Mikroskopische Untersuchung.* *Mesodermale Elemente.* Einzelne ältere Blutungen mit gliösen Begleiterscheinungen. Capillaren zumeist mittelweit, nur hier und da sind erweiterte Capillaren zu finden. Viele pyknotische Endothelkerne, übrigens keine Gefäßwandveränderungen. Keine entzündlich-infiltrativen Erscheinungen.

Ektodermale Elemente. *Großhirnrinde.* Die cytoarchitektonischen Veränderungen bestehen in kleinen umschriebenen Ausfallsherdern, die in größter Zahl in der Area parietalis und temporalis zu finden sind; im Ammonshorn keine Ausfälle, auch die Area para- und praecentralis sind verschont. Der häufigste Sitz der Lichtungen ist in der 3. Schicht, doch zeigen sie keine Schichtenelektivität, sie greifen z. B. in die benachbarten Schichten über. Hier und da sind auch umschriebene Erweichungsherde im Stadium des gliösen Abbaues zu finden; in den entsprechenden Gefäßen sind weder Thrombus, noch Embolus, noch Gefäßwanderkrankungen zu sehen. Im zentralen Gebiet dieser Erweichungen sind keine Nervenzellen zu finden, hier sieht man nur proliferierte Gliazellen, hauptsächlich oligodendritische Elemente, weniger Makro- und Mikrogliazellen; Fibroblastzellen und hämatogene Elemente sind nicht mit Sicherheit zu beobachten. In den Randteilen der Nekrosen sieht man schwer veränderte Nervenzellen mit Vermehrung der umgebenden Gliakerne; typisch „ischämisch“ erkrankte Nervenzellen sind nirgends zu finden. Um die Gliakerne der Erweichungsherde sind grünliche Pigmentschollen zu beobachten (an *Nissl-präparaten*). Die Nervenzellen der Großhirnrinde weisen verschiedene Degenerations-typen auf, wie einfachen Schwund, Sklerose, vereinzelt Verflüssigungsprozesse,

wabige Degeneration. Die Glia hat im allgemeinen ihre Suffizienz behalten: man begegnet vielen Umklammerungen, auch echte neuronophagische Bilder sind zu sehen, hier und da finden sich Gliaknötchen vor. *Herzheimerbilder*. Die Nerven- und Gliazellen enthalten fast gar keine scharlachpositiven Stoffe, in den Gefäßspalten sieht man scharlachpositive Substanzen in nicht unerheblicher Menge, größtenteils in langgezogenen Zellen, doch kommen auch gut entwickelte, abgerundete Körnchenzellen vor. Man findet um die Gefäße herum an den *Nissl*-bildern sich metachromatisch (bei Toluidinfärbung violett) färbende Substanzen in ziemlich erheblichen Mengen. Keine Markfaserlichtungen, keine degenerativen Erscheinungen der Markscheiden. Extracelluläres Fibrillennetz: o. B. Die Nervenzellen weisen zum Teil (in der Area para- und praecentralis) schöne Fibrillenstruktur auf, zum größten Teil aber ist das intracelluläre Fibrillennetz in argentophile körnige Maße zerfallen.

Subcortex. Im *Striatum* ist keine Zellzahlverminderung wahrzunehmen, die großen Zellen zeigen nur mäßige Strukturveränderungen (verschwommene *Nissl*-struktur, Kernmembran verdünnt), die kleinen Elemente sind im Sinne einer Auflösung lädiert. Im *Pallidum* weisen die Nervenzellen größtenteils annähernd normale Strukturverhältnisse auf, merkwürdigerweise kommen unter den normalstrukturierten Zellen gruppenweise „schwer“ veränderte Zellen mit Inkrustationen der pericellulären Strukturen vor, im Bereich solcher Herde sind die Gliakerne schwer regressiv verändert (Totalhyperchromasie, Zerfallserscheinungen usw.). Im *Thalamus* sind die Nervenzellen (in sämtlichen Thalamuskernen) erheblich betroffen: die Zelle schwollt an, der Zelleib ist von zahlreichen kleinen Vacuolen durchgesetzt, der Kern färbt sich dunkel an; im weiteren Verlauf des Prozesses verschwindet das Protoplasma fast vollkommen und die Schrumpfung des Zellkerns nimmt zu. Regressive Gliaveränderungen.

In den übrigen Teilen des Zentralnervensystems (*hypothalamisches Gebiet, Brücke, Kleinhirn, Rückenmark*) sind nur leichte qualitative Veränderungen vorzufinden. Nur im *N. ruber* und unter den großen Elementen der *Substantia nigra* sind einige schwer erkrankte Nervenzellen zu sehen. *Plexus chorioideus*, periphere Nerven, Muskeln: o. B.

4. Gruppe. Kleine Dosen kurze Zeit (2—4 Tage) hindurch (tägliche Dose bei Maus $\frac{1}{2}$ mg, bei Katze 15—25 mg).

Bei dieser Gruppe finden sich nur leichte, hauptsächlich den Protoplasmaleib betreffende (Aufblähung, Abblüssung usw.) Nervenzellveränderungen im Thalamus, Striatum, Großhirnrinde und vereinzelt auch in anderen Teilen des Zentralnervensystems. Die Veränderungen sind also auch bei dieser Gruppe ziemlich diffus.

Die Art der Veränderungen.

Mesodermale Elemente. Die weichen Gehirnhäute wiesen — abgesehen von subpialen bzw. subarachnoidealen Blutungen — in keinem Falle pathologische Veränderungen auf. Auch entzündlich-infiltrativen Erscheinungen konnten wir in keinem Falle begegnen, die durch das Bulbocapnin verursachten neurohistologischen Veränderungen gehören daher zu den *rein-degenerativen*. Von den *Gefäßveränderungen* möchte ich zunächst die Zirkulationsstörungen erwähnen. In jedem unserer Fälle trafen wir sowohl in den weichen Gehirnhäuten wie auch im Nervenparenchym — am häufigsten in der Großhirnrinde — meistens nur geringfügigere Blutungen an. Aus dem Verhalten der umgebenden Gewebeelemente (Glia, Bindegewebe) geht hervor, daß es sich um

Blutungen verschiedenen Alters handelt, um einen Teil derselben ist gar keine Reaktion des umgebenden Gewebes zu finden, so daß ihre Entstehung höchstwahrscheinlich als praē- oder sogar postmortal anzusehen ist; um einen anderen Teil herum traten reaktive Erscheinungen von seiten der Glia auf, die eine intravitale Entstehung dieser Blutungen sichern. An den Gefäßwänden konnten wir (an Serienschnitten geprüft) keine Kontinuitätsunterbrechungen beobachten. So haben wir es auch aller Wahrscheinlichkeit nach mit Blutungen per diapedesim zu tun, anscheinend nicht infolge einer Gefäßerkrankung, sondern abnormer Zirkulationsverhältnisse, d. h. infolge sog. funktioneller Kreislaufstörungen. Für das Vorhandensein derartiger Kreislaufstörungen spricht vor allem die in jedem Falle gefundene Hyperämie, die Capillaren sind häufig strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt, die teils noch ihre ursprüngliche Form haben, teils jedoch schon zu amorpher Masse zusammengeballt sind. Gelegentlich finden wir in den Gefäßen nicht nur rote, sondern auch weiße Blutkörperchen, es kamen auch Gefäße zur Beobachtung, die fast nur weiße Blutkörperchen und wenig Fibrin niederschlag enthielten. In einigen Fällen waren die hyperämischen Gebiete diffus auf das ganze Zentralnervensystem verbreitet, ein andermal fanden sich neben prall gefüllten Gefäßen auch solche mit zusammengefallenen Wandungen. Die Hyper- bzw. Anämie kann nicht ohne weiteres als Zeichen von im Leben bestandenen Zirkulationsstörungen betrachtet werden, da diese Veränderungen auch agonal bzw. postmortal entstehen konnten. Doch sichern uns die mit Gliareaktion einhergehenden und durch Gefäßwandveränderungen nicht zu erklärenden Blutungen, daß Kreislaufstörungen im Leben bestanden, wenn auch ihre Ausbreitung und Intensität aus den histologischen Bildern nicht zu erschließen ist. Für intravital vorhandene Angiospasmen spricht unter anderen die Beobachtung, daß im Inneren der Gefäße stellenweise Leukocyten und Fibrin niederschlag zu sehen sind, was auf Grund der experimentellen Untersuchungen von *Kuczinsky* und *Dosquet* im Sinne intravital bestandener Gefäßkrämpfe aufzufassen ist. Ein weiteres für die Rolle von vasomotorischen Faktoren sprechendes Moment stellen die bei der Katze 3 zu beobachtenden umschriebenen Erweichungsherde im Stadium des gliösen Abbaues (s. unten) dar; bei denen die Gefäße ebenfalls keine organischen Veränderungen (Thromben, Embolien, schwerere Gefäßwandererkrankungen) erkennen ließen. Endlich zeigten sich in der Rinde zahlreiche umschriebene Lichtungen ohne entsprechende Gefäßveränderungen; diese Herde führt man nach den Untersuchungen von *Spielmeyer* und seiner Schule im allgemeinen auf Zirkulationsstörungen zurück, so z. B. neuerdings *Stief* und *Tokay* bei ihren experimentellen Adrenalin- bzw. Insulinvergiftungen.

Die Gefäßwände wiesen wenig Pathologisches auf. Es fanden sich in jedem unserer Fälle in allen Teilen des Zentralnervensystems etwa

mit gleicher Intensität geschrumpfte, deformierte, hyperchromatische Endothelkerne; an *Herxheimerbildern* vereinzelte scharlachpositive Körnchen im Zelleib der Endothelzellen. Die Medien und Adventitien erwiesen sich in jedem Falle als intakt. Die erwähnte Endothelläsion möchten wir auf die Wirkung des in der Blutbahn zirkulierenden toxischen Stoffes (Bulbocapnin) zurückführen. Nach den Untersuchungen von *Ricker, Westphal* und *Bär* können wohl funktionelle Zirkulationsstörungen sekundäre, anatomisch nachweisbare Gefäßwandveränderungen verursachen, die sich aber eher in der Media, im subendothelialen Bindegewebe und in der Adventitia abspielen.

Ektodermale Elemente. 1. Nervenzellen. a) Qualitative Veränderungen. Hier erwähne ich zunächst, daß wir uns bei der Beurteilung der histologischen Bilder der Nervenzellen jene Gesichtspunkte, die betreffs des Zentralnervensystems der üblichen Versuchstiere von *Wohlfwill, Ostertag, Stief* und *Tokay* hervorgehoben worden sind, stets vor Augen hielten. Insbesondere beachteten wir zwecks Vermeidung der postmortalen Veränderungen nur die Befunde von Tieren, die wir selbst getötet bzw. deren Tod wir selbst beobachten konnten, denn im Zentralnervensystem von kleineren Laboratoriumstieren können postmortale Veränderungen unter Umständen schon nach einigen Stunden entstehen. Bei der Bewertung der histologischen Bilder achteten wir weiterhin sowohl auf Grund der Literaturangaben wie auch unserer eigenen Erfahrungen auf die histologischen Eigenarten bzw. „normalpathologischen“ Abweichungen der betreffenden Tierart.

Die Veränderungen der Nervenzellen erwiesen sich entsprechend den einzelnen von uns aufgestellten Gruppen als verschieden. Abgesehen von einzelnen individuellen Abweichungen (s. unten) kann im allgemeinen soviel gesagt werden, daß ähnlich vergiftete Tiere derselben Gattung qualitativ einander sehr nahestehende Nervenzellveränderungen hervorriefen. So war z. B. im Zentralnervensystem, insbesondere im Thalamus, von längere Zeit hindurch mit großen Dosen vergifteten Mäusen die vorherrschende Zellveränderungsform ein an die *Nisslsche* „schwere“ Zellerkrankung erinnernder, wahrscheinlich mit dieser wesensgleicher Zellprozeß: die Zelle schwollt an, die Zellkonturen werden undeutlich, der Zelleib schmilzt rasch ein, an Stelle des Protoplasma sieht man nur amorphe blaßgefärbte Massen, der Kern ist geschrumpft, die Kernmembran färbt sich dunkel an, unter der Kernmembran häufen sich dunkelgefärbte Chromatinbrocken an, das Kernkörperchen weist Zerfallserscheinungen auf; im weiteren Verlauf wird der Kern noch kleiner, zeigt homogene Färbung. Auf Grund der Zellbilder, die in verschiedenen Stadien des Prozesses zu Gesicht kamen, konnte festgestellt werden, daß die Einschmelzung des Protoplasma zeitlich den Kernveränderungen vorangeht. Es stellte sich im Laufe der Untersuchungen heraus, daß das *Bulbocapnin* in erster Linie ein Protoplasma-(Zelleib-)gift ist und

nur in höheren Dosen wesentlichere Kernveränderungen zu verursachen vermag. Diese frühe Erkrankung des Protoplasma entspricht nicht völlig den von *Nissl* und *Spielmeyer* gegebenen Beschreibungen der „schweren“ Zellerkrankung, denn nach *Spielmeyer* ist vor allem der Kern frühzeitig verändert. Eine zweite Abweichung vom typischen histologischen Bilde der „schweren“ Zellerkrankung wäre, daß die Einschmelzung des Protoplasma ohne Bildung von „Ringelchen“ einhergeht. Da jedoch die Beschreibungen sich hauptsächlich auf Menschenmaterial beziehen und bei Tieren auch sonst häufig atypische Züge — so ist es z. B. nach *Nissl* und *Spielmeyer* beim Menschen die Regel, daß bei der typischen schweren Zellerkrankung die Ringelchen schon im Beginn des Zellprozesses vorkommen, bei Tieren ist dies jedoch sehr viel seltener der Fall — anzutreffen sind, können wir die bei unseren Tieren beobachteten und oben geschilderten Veränderungen als „schwere“ Zellerkrankung bezeichnen.

Nach allgemeiner Ansicht bedeutet die schwere Zellerkrankung den endgültigen Tod der Zelle. Dies kann ich auf Grund meiner vorliegenden Untersuchungen nur bestätigen. Der Frage, inwieweit die in den verschiedenen Gruppen gefundenen Veränderungen reversibel sind, versuchten wir derart nachzugehen, daß wir einen Teil der Tiere von dem Zeitpunkt ab, als die übrigen derselben Gruppe getötet wurden, ohne weitere Bulbocapnindosen am Leben hielten. Die Mäuse der ersten Gruppe, die wochenlang mit hohen Dosen vergiftet wurden und bei denen nachher die Bulbocapninzufuhr eingestellt wurde, kamen längere oder kürzere Zeit (8—13 Tage) nach der Einstellung der Bulbocapnindosierung spontan ad exitum. Nach der Einstellung der Bulbocapnindosierung magerten die Tiere ab, doch zeigten sie keine erheblichere Bewegungsarmut. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich im Thalamus den oben erwähnten sehr ähnlichen Veränderungen vor, nur waren die pathologischen Veränderungen als noch schwerer zu bezeichnen; von seiten der Glia zeigten sich nur regressive Erscheinungen. Ob nun der schwerere Charakter des Prozesses bei diesen, eine Zei lang ohne Bulbocapnindosierung gehaltenen Tieren auf einen individuellen Reaktionstyp oder darauf zurückzuführen ist, daß der Prozeß hier nach der Einstellung der Bulbocapnindosierung weiter gelaufen ist, kann freilich nicht entschieden werden. Unsere Beobachtungen sprechen nicht nur im Sinne einer Irreversibilität der beschriebenen Zellveränderungen, sondern scheinen auch dafür zu sprechen, daß beim Vorhandensein so schwerer Veränderungen ein Weiterleben überhaupt nicht möglich ist, wie das von *Spatz*, *Lehmann* und *Wisbaum-Neubürger* bei experimentellen Bleivergiftungen angenommen wurde.

Eine weitere häufig beobachtete Zellveränderungsform war bei unseren Tieren die besonders in der Großhirnrinde anzutreffende Sklerose der Nervenzellen. Bei der Bewertung der lang gezogenen, häufig spindel-

förmigen, dunkel gefärbten Zellen ist jedoch zu beachten, daß derartige „sklerotische“ Zellen bei den verschiedenen Tierarten auch normalerweise in wechselnder Zahl vorkommen können. Nach Jakob erinnern viele Nervenzellen des Hundes und des Kaninchens schon normalerweise an die chronische Zellerkrankung, *Stieff* und *Tokay* fanden sklerotische Zellen bei normalen Kaninchen hauptsächlich im Schläfenlappen. Beim Hunde wurden diese Zellformen von *Gurewitsch* und *Bychowsky* eingehend studiert. Beim Menschen haben im Gyrus limbicus *Betz*, *Marinesco*, *Goldstein*, *Economou* u. a., in der Inselrinde *Campbell*, *Rose*, *Ngouygang* derartige pyknomorphe (*Jakob*) Zellformen gesehen. Ich selbst begegnete derartigen Zellen besonders häufig in der Regio limbica der Maus, auch dann, wenn das Gehirn lebenswarm in Alkohol fixiert war; es kann sich daher nicht etwa um Formalinwirkung handeln. Nach meinen Erfahrungen ist ihre Zahl bereits normalerweise erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen, was ihre Bewertung noch mehr erschwert. Ein Teil der sklerotischen Zellen ist jedoch bei meinen Versuchstieren zweifellos als pathologisch anzusehen, teils weil ihre Zahl über das Maß der unter normalen Verhältnissen zu beobachtenden Zellen hinausgeht, teils aber auch weil diese Zellen bei meinen vergifteten Tieren reaktive Erscheinungen von seiten der Glia ausgelöst haben, und wir derartige Glieveränderungen um die normalen „pyknomorphen“ Zellen selbstverständlich nicht erwarten dürfen.

Eine interessante Erscheinung war an den motorischen Vorderhornzellen einiger Bulbocapnin-Katzen bzw. -Kaninchen, viel weniger an den motorischen Gehirnnervenkernen vorzufinden und zwar *Fissuren* im Zelleib der Nervenzellen (s. Abb. 12). Die Fissuren erscheinen als scharfkonturierte Spalten; sie können sich kreuzen, an der Kreuzungsstelle sind keine Kaliberveränderungen an den Fissuren wahrzunehmen. Die Zellen, welche Fissuren zeigen, sind immer mäßig geschwollen; wir konnten keine Bilder beobachten, die dafür sprechen, daß die Fissuren aus Zusammenfließen kleiner bzw. kleinster Vakuolen zustande kämen. Hingegen ließen sich solche Bilder beobachten, die die Umwandlung der Fissuren in Vakuolen wahrscheinlich machen. In den Fissuren waren mittels der *Nissl*-, Hämatoxylin- usw. Methode keine Stoffe nachweisbar. Solche fissurierte Zellen hat zuerst *Köster* bei experimenteller Schwefelkohlenstoffvergiftung beschrieben, dann hat *Richter* bei experimenteller Beri-beri, *Meduna* bei experimenteller Bleivergiftung Nervenzellenfissuren beobachtet, *Hechst* an den Zellen des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis bei progressiver Paralyse gesehen. Nach der Auffassung von *Richter*, *Meduna* und *Hechst* kommen die Fissuren durch Sichtbarwerden des Holmgren'schen Trophospongium zustande. Die Fissuren können in meinen vorliegenden Fällen nicht als Artefakte aufgefaßt werden, da wir die Fissuren stets nur bei vergifteten Tieren (besonders ausgeprägt im Rückenmark der Katze)

sehen konnten: bei gesunden Kontrolltieren (bei ähnlicher Fixation und Färbungsmethode) fehlten sie immer.

Neben den eben besprochenen Zelldegenerationsformen kamen auch noch zur Beobachtung: Schwundformen, wabige, vakuoläre bzw. vesikulöse Degeneration usw. Es sei erwähnt, daß in dem Charakter der Zellveränderungen auch innerhalb der einzelnen Gruppen wesentliche individuelle Abweichungen festzustellen waren. So wiesen z. B. in der Gruppe der mit kleinen Dosen längere Zeit hindurch behandelten Mäuse die meisten Nervenzellen einfachen Schwund und Sklerose auf, es kam jedoch in derselben Gruppe auch solche Maus (bei ungefähr gleichem Körpergewicht und gleicher Dose) zur Sicht, bei welcher im Zentralnervensystem die schwere Zellerkrankung vorherrschte. Ein für jeden Fall gültiges festes Verhältnis zwischen der pro Kilogramm Körpergewicht berechneten Bulbocapnindose bzw. der Dauer der Vergiftung einerseits und dem Charakter der verursachten Zellveränderungen bzw. ihrer Schwere konnte nicht festgestellt werden, obwohl gewisse Zellveränderungsformen innerhalb jeder Gruppe vorherrschten. Wir sehen also, daß in dem Zustandekommen eines histologischen Bildes einen nicht unwesentlichen — wenn auch vorläufig unübersichtlichen — Konstellationsfaktor eben der individuelle Reaktionstyp des betreffenden Tieres darstellt; diese Beeinträchtigung des histologischen Bildes durch eine individuelle Komponente des Tieres kommt freilich vor allem bei mittleren Dosen zur Geltung. Dieser individuell verschiedene Reaktionstyp zeigt sich übrigens nicht nur dem Bulbocapnin gegenüber. So fand z. B. *Lotmar* in seinen experimentellen Dysenterietoxinvergiftungen, daß bei pro Kilogramm Körpergewicht gleicher Dose unter den schwer erkrankten Tieren verschiedene Individuen verschiedene histologische Veränderungen aufwiesen. *Lehmann, Spatz und Wisbaum-Neubürger* konnten in ihren experimentellen Bleivergiftungen Erscheinungen begegnen, die sie auf Grund von „individuellen Verschiedenheiten der Reaktionsweise“ erklären.

b) Quantitative Veränderungen (*cytoarchitektonische Störungen*). Diese traten in zwei Formen in Erscheinung: 1. als diffuse Zellausfälle, 2. als umschriebene kleinere Lichtungen (seltener Erweichungen). In der Großhirnrinde sind Lichtungen in jeder Schicht anzutreffen, sie zeigen keinerlei Elektivität einer Schicht, sie greifen oft auch auf benachbarte Schichten über. Am zahlreichsten sind die Lichtungen bei der Maus in der 5., bei der Katze in der 3. und 5., weniger in der 6. Schicht zu finden. Die meisten Lichtungen waren in den parietalen, insulären, endlich temporalen Regionen (in abnehmender Reihenfolge) anzutreffen. Bei der Beurteilung der Lamina gran. externa und interna hielten wir die von *Brodmann* für diese Schichten bei den Nagetieren gemachte Erfahrungen vor Augen. Die Morphologie der erwähnten herdförmigen Ausfälle zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit jenen sicher vasculären

Läsionen, die von *Bodechel* und *Müller* bei Lycopodiumembolie beschrieben wurden. Obwohl die morphologische Ähnlichkeit nicht ohne weiteres im Sinne einer genetischen Identität zu bewerten ist, macht sie die vasculäre Genese dieser Herde sehr wahrscheinlich; dafür spricht auch die perivasculäre Anordnung dieser herdförmigen Ausfälle. Im Gebiete insbesondere in den Randteilen der erwähnten Herde trafen wir stellenweise langgezogene Nervenzellen mit blassem Körper und dunklem Kern an, die an die ischämische Zellveränderung erinnerten. Auch diese sprechen für die vasculäre Genese der umschriebenen Herde; andererseits spricht das verhältnismäßig seltene Vorkommen dieser ischämisch veränderten Zellen nicht gegen die vasculäre Genese, denn nach *Bodechel* und *Müller* können auch bei sicher vorhandenen Zirkulationsstörungen sehr verschiedene Zellveränderungstypen zur Sicht kommen. Jene schollig-krümmelige, bei Abblendung glitzernde Umwandlung des Grundgewebes, was wir bei Koagulationsnekrosen zu beobachten pflegen, sahen wir bei unserem Material nicht. Außer diesen ohne Ersatzgliose einhergehenden Lichtungen begegneten wir bei unseren Versuchstieren auch Erweichungsherden, die in ihrem Gebiete nur Gliakerne (hauptsächlich Makro- und Oligodendroglialkerne, seltener auch Mikroglialkerne) aufwiesen; ihr häufigster Fundort war die Großhirnrinde und der Thalamus. Mesodermale Elemente (Fibroblasten) bzw. hämatogene Zellen waren in diesen Herden nicht mit Sicherheit festzustellen. In den zuführenden Gefäßen fanden sich keine organischen Veränderungen (Thromben, Embolien, Gefäßwanderkrankung).

2. Das Verhalten der Glia. Es sei bereits hier vorweggenommen, daß die Gliazellen weder in regressiver noch in progressiver Hinsicht mit dem Grad der Läsion der Nervenzellen einen engen Parallelismus erkennen ließen. Was die regressiven Veränderungen angeht, so waren diese keinesfalls den degenerativen Nervenzellveränderungen proportional, die Nervenzellen wiesen — wie gesagt — an verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems verschieden starke Läsionen auf (z. B. bei der Maus im Thalamus starke, in der Rinde bedeutend geringere), während an den Gliaelementen diese regionären Unterschiede nur in erheblich geringerem Umfange zum Vorschein kamen, ja, die Gliazellen zeigten degenerative Veränderungen auch in solchen Gebieten, in denen die Nervenzellen intakt bzw. nur leicht geschädigt waren. Die Gliazellen können also auch primär, von der Nervenzelldegeneration unabhängig erkranken. Für die Unabhängigkeit eines Teiles der Gliazellveränderungen von denen der Nervenzellen spricht weiterhin unsere Erfahrung, nach welcher bei einigen unserer Tiere an vielen Stellen des Zentralnervensystems degenerative Nervenzellveränderungen mit regressiven Gliazellveränderungen einhergingen, während bei ein und demselben Tier in einigen Gebieten des Zentralnervensystems, ganz besonders aber im Pallidum und in der Substantia nigra, zu ähnlich schweren Nerven-

zellveränderungen sich nicht unerhebliche progressive Erscheinungen von seiten der Glia hinzugesellten. Es gibt also außer der oben erwähnten regressiven auch eine progressive „*Eigenerkrankung*“ der Glia (*Schaffer*; neuerdings *Pollak*).

Die größte Resistenz unter den drei Gliaarten ließ sich im allgemeinen bei der Makroglia feststellen, wie dies an *Cajalschen Goldsublimatbildern* nachzuweisen war. An den Makrogliazellen der Rinde fanden sich z. B. auch bei gleichzeitig bestehenden Nervenzellschädigungen nur selten klasmatodendrotische Erscheinungen, meistens sahen wir nur Blähung, besonders an den zu den Gefäßen verlaufenden Fortsätzen. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die Läsion der perivasculären Glia einen erheblicheren Grad erreicht, als die der peri- bzw. interzellulären Makroglia; auch die Membrana perivascularis limitans gliae ist häufig körnig zerfallen. Die Oligo- und Mikroglia ist in einem bedeutend stärkeren Grade lädiert als die Makroglia. Die Mikroglia reagiert im Beginn der Bulbocapnindosierung anscheinend mit Hyperplasie und zeigt nur auf spätere Dosen degenerative Veränderungen. In diesem Sinne ist auch der von uns erhobene Befund zu bewerten, nach welchem in einigen Gebieten die Zahl der Mikrogliazellen die Norm übertrifft, die vermehrten Kerne aber regressive Erscheinungen zeigen.

3. Die *Markscheiden* erwiesen sich dem Bulbocapnin gegenüber als auffallend resistent. In der Großhirnrinde konnte wohl in einigen Fällen eine leichte Rarefikation der tangentuellen und der suprareadiären Faserung festgestellt werden, doch war weder im Großhirnmark noch in anderen Markgebieten Lichtung oder Erweichung anzutreffen; auch die Marksubstanz des Rückenmarkes war in jedem Falle intakt. *Das Bulbocapnin ist daher als ein Gift fast ausschließlich der grauen Substanz zu betrachten.* Neben der bereits erwähnten Tatsache, daß das Bulbocapnin zum Protoplasma stärkere Affinität als zum Zellkern besitzt, gehört diese eben besprochene Eigenschaft gleichfalls zu den Charakteristika der Bulbocapninvirkung.

4. *Neurofibrillen*. In dem extracellulären Fibrillennetz trafen wir in keinem Falle wesentlichere Veränderungen an, während das intracellulare Fibrillennetz schon bei verhältnismäßig geringfügigen Vergiftungen in argentophile Körnchen zerfällt (silberkörnige Degeneration *Schaffers*).

5. *Gliafaservermehrung* war in keinem Falle nachweisbar.

6. *Abbauprodukte*. Bemerkenswert erscheint, daß die erwähnten Nervenzelldegenerationsprozesse ohne die Speicherung von erheblicheren Mengen lipoider Stoffe einhergingen. Sogar die Nerven- und Gliazellen der chronisch vergifteten Tiere enthielten nur spurenweise scharlachpositive Körnchen. Dagegen erscheint es immerhin auffallend, daß in den langgezogenen adventitiellen Zellen der perivasculären Räume, seltener in voll ausgebildeten Körnchenzellen, nicht unbeträchtliche

Mengen lipoider Substanzen vorzufinden waren. Ein Ursprung dieser lipoiden Stoffe aus dem Zerfall der Markscheiden fällt weg, da letztere — wie erwähnt — erhebliche Resistenz zeigen. Außer den scharlach-positiven Stoffen finden sich in vielen Fällen um Gefäße herum mit Eosin lebhaft rot, mit Toluidinblau metachromatisch (violett) gefärbte Körnchen meistens in Zellen eingeschlossen vor. Diese Körnchen sind auf Grund ihres histochemischen Verhaltens — sie färben sich mit Scharlach bzw. Sudan nicht, sind im Chloroform unlöslich usw. — als eiweißartige Stoffe anzusehen. Der Gang des Abbaues erhellt aus einem Vergleich mit den *Lotmarschen* Dysenterietoxinversuchen. Nach seinen Befunden ist in den Nerven- und Gliazellen der mit Dysenterietoxin vergifteten Tiere verhältnismäßig wenig Fett zu finden, dagegen sammeln sich in den Gliakammerzellen der Gefäße „reichlich tropfige und schollige, mit Methylblau und Eosin gefärbte, nichtfettige Produkte an, die teilweise noch innerhalb der Limitans (meist nicht bis zur Fettbildung führende) Umwandlungen erleiden. Zum Teil nach diesen Umwandlungen, zum Teil noch unverändert werden sie in die benachbarten mesodermalen Elemente des adventitiellen Lymphraumes und der Gefäßwand aufgenommen und hier in scharlachfärbbares Fett übergeführt“. Auf Grund dieser Feststellungen *Lotmars* können wir die Abbaubilder unserer Versuchstiere so auffassen, daß der auf Einwirkung des Bulbocapnins auftretende akute oder chronische Nervenzelluntergang nicht zur Bildung von scharlach-positiven Lipoiden, sondern von scharlach-negativen, aller Wahrscheinlichkeit nach eiweißartigen Stoffen Anlaß gibt. Diese Stoffe gelangen auf dem Wege der Gewebssäfte in die perivaskulären Zellelemente und erscheinen dort als eosinophile Körnchen (Fettvorstufe *Lotmar*), um sich in den adventitiellen Zellen in scharlach-positive Substanzen umzuwandeln. Auch in der menschlichen Pathologie ist bekannt, daß „Ganglienzenlen vielfach zugrunde gehen, ohne daß Fettsubstanzen beim Abbau produziert werden“ (*Spielmeyer*). Es scheint, daß das Nervengewebe der kleineren Säuger zum Zerfall ohne Bildung von Lipoiden besonders neigt. So sahen *Stief* und *Tokay* bei ihren experimentellen Insulinvergiftungen die Nervenzellverfettung eben nur „angedeutet“ (Kaninchen und Hund); in den experimentellen Manganvergiftungen von *F. H. Lewy* und *Tiefenbach* waren weder in den Nerven- noch in den Gliazellen erheblichere Mengen lipoide Stoffe anzutreffen, ebenso in den experimentellen Medinalvergiftungen von *Hoff* und *Kauders*.

Von allgemein-pathologischem Standpunkte aus sind, wie gesagt, die durch das Bulbocapnin hervorgerufenen zentralen Veränderungen zu den rein-degenerativen Prozessen zu zählen, da entzündliche Infiltrate in jedem Falle fehlten. Das Bulbocapnin weist zu den ektodermalen Elementen größere Affinität auf als zu den mesodermalen, doch läßt es auch letztere nicht intakt (Endothelpyknose). Der neurohistologische

Prozeß ist daher nicht als ektodermotrop (*Schaffer*) zu bezeichnen, sondern wir stehen einem *ekto-mesodermalen Prozesse* gegenüber, welcher überwiegend (ekto-)neurotrop ist.

Die Ausbreitung des Prozesses.

Der charakteristischste Zug der Ausbreitung des Prozesses, dem wir in einem mit Bulbocapnin vergifteten Nervensystem begegnen, besteht in einem *diffusen* Befallensein der Nervenzellen. Innerhalb dieser diffusen Ausbreitung zeigt nun der Prozeß verschieden starke Beteiligung der einzelnen Gegenden. So fanden sich bei jeder Maus im Thalamus die schwersten Veränderungen; im Thalamus selbst waren sämtliche Zellgruppen ungefähr mit gleicher Intensität betroffen. Dieses Prävalieren der Thalamusveränderungen geht aus einem Vergleich des Thalamusbildes (Abb. 5) mit dem der Großhirnrinde (s. Abb. 3) hervor; während die Thalamuszellen schwere irreversible Veränderungen aufwiesen, fanden sich an den Zellen der Großhirnrinde leichte, im allgemeinen nur das Protoplasma betreffende Schädigungen. An den kleinen Striatumzellen ließen sich bei der Maus etwas weniger schwere Veränderungen als im Thalamus beobachten, an den großen Zellen sahen wir dagegen nur bei längere Zeit hindurch mit großen Dosen vergifteten Mäusen wesentlichere Affektionen. Die Läsion des Thalamus und des Striatums war auch bei den leichtesten Vergiftungen nachzuweisen. Welches der beiden Systeme zeitlich früher erkrankt, ließ sich an Hand unserer Versuchsserien nicht einwandfrei feststellen. Um innerhalb möglichst enger Grenzen die Topographie jener Gehirngebiete, zu denen das Bulbocapnin die stärkste Affinität besitzt, bestimmen zu können, verringerten wir die Größe der uns zur Verfügung stehenden Konstellationsfaktoren (Dose und Zeitdauer), doch waren auch bei den leichtesten Vergiftungen sowohl der Thalamus wie auch das Striatum betroffen, allerdings mit dem Vorherrschen der Thalamusveränderungen. Nach den Striatumveränderungen lassen sich die verschiedenen Gehirnteile der Schwere bzw. der Häufigkeit der Schädigung nach in folgende Reihenfolge einteilen: Nucleus ruber, Pallidum, Kleinhirnrinde, Substantia nigra, Großhirnrinde. Die Bedeutung der bei den Mäusen beobachteten erheblichen Resistenz der Großhirnrinde dem Bulbocapnin gegenüber erhellt vielleicht auf Grund eines Vergleiches mit der erheblich größeren Labilität der Großhirnrinde der Katze demselben Gift gegenüber (s. Abb. 9) bei gleichzeitiger geringerer Labilität des Thalamus. Zusammenfassend war also in meinen Versuchsserien bei der Maus die Läsion des Thalamus die stärkste und übertraf weit die der Großhirnrinde, bei der Katze waren dagegen Thalamus und Großhirnrinde in jedem Falle gleichzeitig befallen und die Affektion der letzteren blieb kaum hinter der des Thalamus. Es hat den Anschein, daß je höher ein Tier in der phylogenetischen Reihe steht, um so größer auch die Labilität der Großhirnrinde dem Bulbo-

capnin gegenüber wird. Leider stand uns zwecks Untersuchung dieser Frage kein Affenmaterial zur Verfügung, obwohl es für die phylogenetische Homologisierung von außerordentlichem Interesse wäre, zu erfahren, wie das Bulbocapnin auf die Großhirnrinde (insbesondere den Thalamus) der Affen wirkt.

Von der Großhirnrinde wiesen die deutlichsten Veränderungen die parietalen und die insularen Regionen auf; zur Prüfung des Verhaltens der Frontalgegend war mein Material nicht geeignet, da nach den Untersuchungen Brodmanns bei den Nagetieren eine granuläre frontale Region fehlt. Im Ammonshorn trafen wir nur hier und da Ausfälle, und auch bei Tieren, die mit großen Dosen vergiftet, epileptiforme Krämpfe bekamen, begegneten wir nur selten Ausfällen im Ammonshorn. Die hypothalamische Gegend wies nur leichte Läsion auf, häufig auch gar keine. Ähnliche Resistenz wiesen auch die medullären vegetativen Kerne auf; dies erscheint umso auffallender, als sich im klinischen Bilde fast in jedem Falle ausgeprägte vegetative Störungen (Salivation, Polypnoe usw.) erkennen ließen. Das Rückenmark erlitt nur bei der Katze und beim Kaninchen wesentlichere Schädigung in Form von Fissuren bzw. vakuolär-vesikulöser Degeneration der motorischen Zellen. Die Spinalganglien wie auch die in einem Falle (Katze) untersuchten sympathischen Ganglien gehören gleichfalls zu den resistenten Elementen. Die Plexus chorioidei erwiesen sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als intakt und nur vereinzelt fanden sich vakuolär degenerierte Plexuszellen mit geschrumpften Kernen vor. Die peripheren Nerven zeigten an Markscheiden-, Fett- und Fibrillenbildern bei jedem Tier normales Verhalten. Ebenfalls als intakt erwiesen sich die bei jedem Tier untersuchten quer gestreiften Muskeln. Diese Intaktheit der peripheren Nerven bzw. Muskeln spricht in hohem Maße gegen die Annahme von Ferraro, nach welcher das Bulbocapnin seine Wirkung vielleicht auf dem Wege des peripheren neuro-muskulären Apparates ausüben würde.

Betreffs der Pathogenese der beobachteten Veränderungen wurde oben erwähnt, daß in dem Zustandekommen der herdförmigen Rinden ausfälle funktionelle Zirkulationsstörungen eine Rolle zu spielen vermochten. Doch erscheint es uns als wahrscheinlich, daß ein Teil der im Zentralnervensystem gefundenen pathologischen Erscheinungen auf eine direkte toxische Wirkung des Bulbocapnins (bzw. der auf seine Einwirkung entstandenen toxischen Stoffwechselprodukte) zurückzuführen ist. Die für das Bestehen von funktionellen Zirkulationsstörungen sprechende Momente (z. B. ohne Gefäßwandruptur einhergehende Blutungen) sind ja in allen Teilen des Zentralnervensystems etwa mit gleicher Intensität anzutreffen und trotzdem sehen wir an bestimmten Stellen des Zentralnervensystems (z. B. im Thalamus der Maus) deutliche Akzentuierung des Prozesses. Ob zwischen bestimmten Gefäßgebieten und bestimmten Noxen eigenartige Beziehungen bestehen (*Wohlwill*),

konnten wir nicht entscheiden. Andererseits fanden sich im Thalamus der Maus trotz der nach meinen Erfahrungen guten Vascularisation wesentliche Schädigungen, so daß Faktoren, die von *Hiller, Meyer* u. a. für die Erklärung der Pallidumerweichung bei CO-Vergiftung herangezogen werden, bei meinen Fällen nicht in Frage kommen. Vorläufig müssen wir daher annehmen, daß die ektodermalen Veränderungen teils durch direkte toxische Wirkungen, teils durch vasculäre Läsionen verursacht worden sind.

Die Frage, ob wir auf Grund unserer Versuche eine Klärung der *Lokalisation der „kataleptischen“ Bewegungsstörungen* herbeiführen können, läßt sich in verneinendem Sinne beantworten. Vor allem ist zu prüfen, welche Gehirnteile es sind, die in jedem Falle im Prozesse sich beteiligen. Soviel steht jedenfalls fest, daß bei den Nagetieren (besonders der Maus) *der Thalamus und das Striatum*, bei der Katze *der Thalamus, das Striatum und die Rinde* in jedem Falle lädiert waren; die übrigen Gehirnteile wiesen individuell wechselnde Affektion auf. Es wäre aber irrtümlich, daraus ohne weiteres zu schließen, daß die Lokalisation der Bulbocapninkatalepsie in den erwähnten Gebieten (Thalamus, Striatum) zu suchen ist, da die Veränderungen sich auch auf andere Gehirnteile erstreckten und nach *Wilson* „in Fällen, wo multiple Läsionen in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems gefunden werden, es ist unzulässig, die Bedeutung einiger auf Kosten anderer zu betonen“. Vielleicht läßt sich die Frage noch am ehesten auf Grund eines In-Betracht-Ziehens der histologischen Ergebnisse mit denen der experimentellen Untersuchungen lösen. Wie erwähnt, ist nach *Schaltenbrand, Cobb, Sager* und *Ferraro* die Großhirnrinde zum Zustandekommen der Bulbocapninkatalepsie nicht unbedingt notwendig und nach *Ferraro* verhindert ihre Entstehung auch das Fehlen des Striatums nicht. Nehmen wir dazu die bei meinen Tieren beobachtete Intaktheit der peripheren Nerven und der Muskeln, die leichte und nur ab und zu anzutreffende Läsion des Pons, der Medulla, des Kleinhirns und des Rückenmarkes, endlich, daß bei meinen Tieren am ausgeprägtesten der Thalamus befallen war, so sollte man zunächst glauben, daß vielleicht *die Läsion des Thalamus jene Koordinationsstörung hervorruft, die letzten Endes in Form von kataleptischen Störungen in Erscheinung treten*. Gegen diese Annahme spricht jedoch die von uns gemachte Erfahrung, nach welcher unsere Versuchstiere nach dem Einstellen der Bulbocapnindosierung keine Bewegungsarmut erkennen ließen, dabei aber im Thalamus derselben Tiere diffus verbreitete schwere Veränderungen nachzuweisen waren. Gegen die erwähnte Annahme ist weiterhin anzuführen, daß bei Tieren, die kein Neopallium besitzen (Fische, Frösche, Eidechsen, Schlangen) Bulbocapninkatalepsie sich nicht hervorrufen läßt. Ich möchte nur nebenbei erwähnen, daß auch in der menschlichen Pathologie Beobachtungen zu begegnen sind, nach denen Thalamusläsionen mit

Hypokinese („Mangel an Antrieb“) einhergehen können. So sahen Kleist und Anton bei Thalamusblutungen bzw. -erweichungen, neuerdings ich bei einem Thalamusangioma außer allgemeiner Bewegungsarmut deutliche kataleptische Erscheinungen auftreten.

Literaturverzeichnis.

Über die Bulbocapninkatatonicie findet sich ein ausführliches Literaturverzeichnis bei H. de Jong und Baruk: *La catatonie experimentale par la bulbocapnine. Étude physiologique et clinique*. Masson & Cie. Paris 1930.

Bodechel u. Müller: Z. Neur. **124** (1930). — Bostroem: Katatone Störungen. Bumkesches Handbuch, Bd. 2. — Brodmann: Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1925. — Buscaino: Riv. sper. Freniatr. **54** (1931). — Dexler: Mschr. Psychiatr. **16** (1904). — Divry: J. de Neur. **29**. Ref. Zbl. Neur. **54** (1930). — Fröhlich u. H. H. Meyer: Arch. f. exper. Path. **87** (1926). — Giacomo, de: Riv. Pat. nerv. **36** (1930). — Gregor u. Schilder: Münch. med. Wschr. **1912**. — Grünthal: Arch. f. Psychiatr. **90** (1930). — Gurewitsch u. Bychowsky: J. Psychiatr. **35** (1928). — Hechst: Arch. f. Psychiatr. **91** (1930). — Henry: Psychiatr. Bl. (holl.) **32** (1930); Amer. J. Psychiatry **11** (1932). Ref. Zbl. Neur. **64** (1932). — Hoff u. Kauders: Z. Neur. **103** (1926). — Jong, de H.: Revue neur. **1929**; Nervenarzt **4** (1931); Z. Neur. **139** (1932). — Jong, de u. Baruk: Ann. méd.-psychol. **1929**; Encéphale **25** (1930). — Kleist: Mschr. Psychiatr. **52** (1922); **79** (1930); Z. Neur. **131** (1930). — Krause u. de Jong: Z. Neur. **133** (1931). — Lehmann, Spatz u. Wisbarum-Neubürger: Z. Neur. **103** (1926). — Lewy, F. H.: Dtsch. med. Wschr. **52** (1926). — Lewy, F. H. u. Tieffenbach: Z. Neur. **71** (1921). — Lotmar: Nissls Arbeiten, Bd. 6. 1918. — Meduna: Arch. f. Psychiatr. **87** (1929); Schaffers hirnpathologische Beiträge, Bd. 8. — Ngowyang: J. Psychiatr. **44** (1932). — Peters, F.: Arch. f. exper. Path. **51** (1904). — Pollak: Arb. neur. Inst. Wien **34** (1932). — Richter: Z. Neur. **21** (1914). — Sager: Z. exper. Med. **81** (1932). — Schaffer: Z. Neur. **30** (1915); Z. Neur. **38** (1917). — Schaltenbrand: Arch. f. exper. Path. **103** (1924); Pflügers Arch. **209** (1925). — Spielmeyer: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922. — Stief u. Tokay: Z. Neur. **139** (1932). — Wilson: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108** (1929).
