

XXV.

Ueber die Veränderungen des Centralnervensystems bei experimenteller Kachexia thyreopriva der Thiere.

(Aus dem Pathologischen Institut in Bern.)

Von Fritz de Quervain,

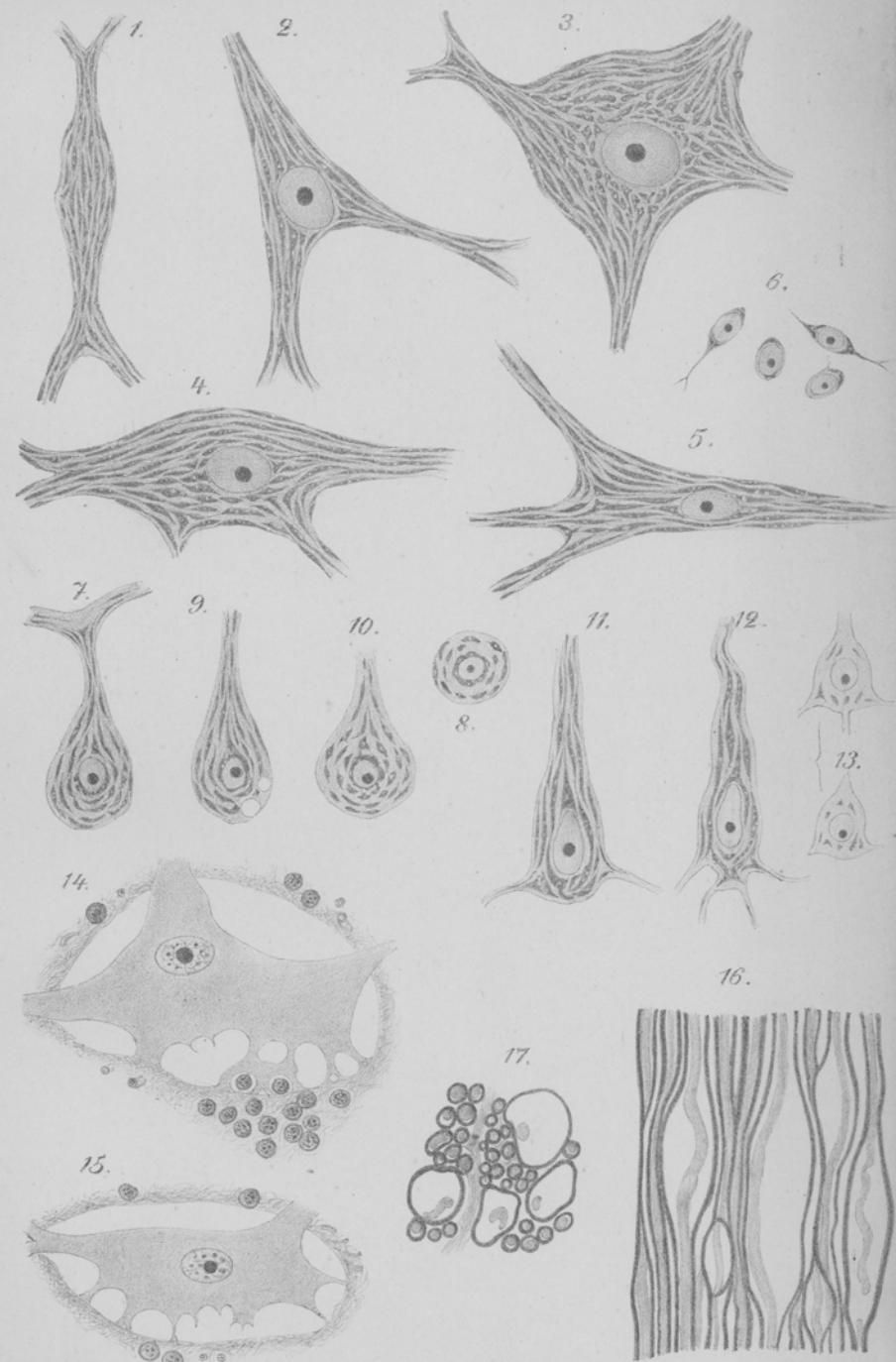
Arzt in Bern,

gewes. Assistenten am Pathologischen Institut in Bern.

(Hierzu Taf. XIV.)

Die Beobachtung, dass nach experimenteller Entfernung der Schilddrüse gewisse Thiere (Hund, Katze, Affe) mehr oder weniger acut unter schweren nervösen Erscheinungen zu Grunde gehen, und dass ferner beim Menschen nach operativer Entfernung dieser Drüse wegen Struma, sowie auch bei congenitaler Aplasie oder Hypoplasie und endlich bisweilen bei sehr ausgedehnter strumöser Erkrankung derselben eine schwere Schädigung der intellectuellen Fähigkeiten, bisweilen auch Tetanie eintritt, liess schon seit längerer Zeit an einem Zusammenhang der genannten Drüse mit dem Nervensystem denken. Derselbe wurde von verschiedenen Forschern in sehr verschiedener Weise gesucht, und es wurden eine Reihe von theils mechanischen, theils chemischen Theorien aufgestellt, auf die einzugehen hier nicht der Ort ist, um so weniger, als Horsley in der Festschrift für Virchow eine ausführliche Uebersicht über den gegenwärtigen Stand der Frage gegeben, und Hofmeister dieselbe kurz zusammengefasst und durch die Resultate der neuesten Untersuchungen vervollständigt hat.

Da zur Aufklärung dieser Frage das Experiment am lebenden Thier die grösste Bedeutung hat, so sind auch, wie aus den citirten Zusammenstellungen hervorgeht, die Versuche nach dieser Richtung hin sehr zahlreich gewesen. Dabei wurde aber die pathologisch-anatomische Untersuchung der den Expe-



rimenten erlegenen Versuchsobjecte im Ganzen etwas vernachlässigt, so dass bis vor Kurzem erst spärliche Untersuchungen vorlagen.

Im peripherischen Nervensystem haben zuerst Albertoni und Tizzoni Veränderungen gefunden, die aber bis jetzt nicht bestätigt worden sind. Sodann hat Langhans das peripherische Nervensystem des Menschen und Affen bei Kachexia thyreopriva und dasjenige von Cretinen untersucht, und Kopp die Nerven zweier thyreoidektomirter Hunde. Ueber die Bedeutung der von Langhans und Kopp gefundenen ziemlich ausgedehnten Veränderungen sind die Akten noch nicht geschlossen. Jedenfalls sind dieselben, wie Langhans selbst bemerkt, nicht als specifisch für die Kachexia thyreopriva aufzufassen, sondern es scheint ihnen eine ausgedehntere Bedeutung zuzukommen.

Das Centralnervensystem, auf das, wie unten genauer ausgeführt werden wird, die Symptome hauptsächlich hinweisen, ist auch noch nicht oft der Gegenstand genauerer Untersuchung gewesen.

Die erste und ausführlichste Arbeit, mit deren Resultaten wir uns später hauptsächlich zu beschäftigen haben, ist diejenige von Rogowitsch.

Derselbe bediente sich zur Fixirung und Härtung hauptsächlich der Müller'schen Flüssigkeit und des Ammoniumbichromats in verschiedenen Modificationen, die aber für die Resultate nicht von wesentlicher Bedeutung sind. Diejenigen Härtungs- bzw. Fixierungsflüssigkeiten, welche die Struktur des Ganglienzellen-Protoplasmas erhalten, wie Alkohol, Sublimat, Salpetersäure, wurden nicht verwendet. Die Färbung geschah mit neutralem und Boraxcarmin, Nigrosin und Bismarkbraun.

Die auf diese Weise erhaltenen Resultate sind folgende:

„Der anatomisch-pathologische Grund der Erscheinungen bei Tetanie und des Todes besteht in einer Encephalomyelitis parenchymatosa subacuta. Diese letztere giebt sich zu erkennen: 1) durch starke Anfüllung der Gefäße durch Blut und der Subadventitialräume mit Rundzellen; 2) durch starke Infiltration des Nervengewebes mit Rundzellen, Körnchenzellen und allen Uebergängen zwischen beiden; 3) durch Schwellung der Axencylinder, der Nervenzellenfortsätze und der Nervenzellen selbst;

4) dadurch, dass die Nervenzellen ihre Contouren und Kerne verlieren und schliesslich vollständig verschwinden. In der Hirnrinde, in einigen Nervenkernen des Mesencephalons und in den hinteren Hörnern des Rückenmarks werden die Nervenzellen am Ende durch grosse Körnchenzellen ersetzt.

Dieser pathologische Prozess befällt hauptsächlich die graue Substanz des Nervensystems; die Veränderungen in der weissen Substanz beschränken sich auf Infiltration mit Rund- und Körnchenzellen und Schwellung eines Theiles der Axencylinder.

Unter den Nervenkernen der Medulla oblongata erscheinen unter anderm betroffen die hinteren Vaguskerne, die Hypoglossuskerne und die Zellen der Athmungscentren von N. Mislawsky.“

Diese in der vorläufigen Veröffentlichung im Centralblatt f. med. Wissensch. gegebenen Resultate werden in der ausführlichen, zwei Jahre später erschienenen Arbeit genauer besprochen und begründet. Ich hebe folgende wichtigere Punkte hervor:

Die Veränderungen an den Ganglienzellen der Grosshirnrinde bestehen in Folgendem:

1. Trübe Schwellung (charakterisiert durch Vergrösserung des Volumens, Quellung und Verschwinden der Fortsätze, Unbestimmtheit der Contouren).
2. Körniger Zerfall eines Theiles oder der ganzen Zelle (zum Theil mit Einlagerung von Leukocyten), charakterisiert durch schlechte Färbbarkeit mit Carmin, körnige Struktur, Verschwinden des Kerns, nachdem seine Contouren erst unscharf geworden.
3. Vacuolisierung des Ganglienzellenprotoplasma, bis zum fast völligen Schwund der Zelle.
4. Anhäufung von Leukocyten um und in den Ganglienzellen.

Im Rückenmark herrschen die Zeichen der Hyperämie und Auswanderung von Blutkörpern (Diapédèse) vor gegenüber den Veränderungen an den Nervenzellen, obschon man da und dort Anzeichen findet, welche keinen Zweifel in Bezug auf die Veränderung des Rückenmarks übrig lassen.

Die Auswanderung der weissen Blutkörperchen war sehr ausgesprochen; einige Zellen waren umgeben von einem Kranz

von 20 und mehr Leukocyten. Die Veränderungen der Nervenzellen bestanden hauptsächlich in trüber Schwellung. Ueberdies fanden sich in den vorderen Wurzelbündeln unregelmässig varicöse Nervenfasern mit ungleicher Quellung des Axencylinders.

Rogowitsch stellt diesen Befund in Parallele mit demjenigen bei Phosphorvergiftung und weist den Einwand ab, dass es sich um Folgen der Inanition handeln könnte, weil er die Veränderung auch an sehr früh zu Grunde gegangenen Thieren fand, und weil sie im Gegensatz zu den von Rosenbach an Hungerthieren gemachten Beobachtungen sich im Gehirn deutlicher ausgeprägt fanden, als im Rückenmark.

Ziemlich gleichzeitig mit der ersten Publication von Rogowitsch erschien eine Arbeit von Albertoni und Tizzoni über den gleichen Gegenstand.

Sie härteten die Präparate in Kalium bichromat. und färbten theils nach Weigert, theils mit einer Combination von Alauncarmine mit Pikrocarmine.

Ihre Befunde sind folgende:

„Am Rückenmark fand sich keine Veränderung, obgleich sehr zahlreiche Schnitte in verschiedener Höhe angefertigt wurden. In der Medulla oblongata fanden sich kleine Heerde von frischen Hämorrhagien in denjenigen Fällen, wo das Thier in einem schweren convulsiven Anfall zu Grunde gegangen war, besonders in den Vaguskernen und der Pyramidenkreuzung. Im Grosshirn fand sich in zahlreichen Schnitten von verschiedenen Stellen Infiltration mit Leukocyten in den pericellulären Lymphräumen. An einigen Stellen sind die Ganglienzellen, besonders die kleinen, fast ganz zerstört und durch einen Haufen von Leukocyten ersetzt.“

Diese Veränderungen sind am bedeutendsten bei den Thieren, welche in einem convulsiven Anfalle gestorben sind, weniger bedeutend bei jenen, die getötet wurden, und waren um so schwerer, je länger das Thier gelebt hatte. Kleinhirn und Pons boten nichts Abnormes.“

Etwas später hat Löwenthal die Hirnrinde einer von Herzen thyreoidektomirten Hündin untersucht und fand deutliche Atrophie der grossen Pyramidenzellen in der Gegend des Centrums für die hintere Extremität (Gyrus sigmoideus), sowie bemerkens-

werthe Vermehrung der Zahl der Zellausläufer von knolligem Aussehen (d'aspect plutôt globuleux).

Ein Jahr später untersuchte Schwartz unter Schultze das verlängerte und Rückenmark eines an Tetania thyreopriva zu Grunde gegangenen Hundes und konnte die Befunde von Rogowitsch nicht bestätigen. Er fand nur eine gewisse Ansammlung von Rundzellen in den Subarachnoidalräumen des oberen Theils der Medulla spinalis, der er keine weitere Bedeutung beimisst.

Kopp endlich, der unter Langhans die peripherischen Nerven von zwei thyreoektomirten Hunden untersuchte, beschäftigte sich auch mit dem Centralnervensystem des einen Hundes und kam zu folgendem Resultat: Was die Ganglienzellen betrifft, so fand er allerdings gewisse von Rogowitsch als pathologisch angesehene Veränderungen, fand dieselben aber auch bei dem Controlthier. Dasselbe fand er bezüglich der Lymphkörperinfiltration. Er lässt die Frage der Ganglienzellen noch offen. Dagegen konnte er die Angabe Rogowitsch's betreffs der Quellung der Axencylinder bestätigen und erweitern, indem er diese Erscheinung in noch ausgedehnterem Maasse fand, als Rogowitsch sie angiebt. Sie fand sich besonders in den Pyramidenbahnen, der Schleife, den Olivenfasern, der lateralen Acusticuswurzel und in einigen Fasern der Formatio reticularis. Von der Pyramidenkreuzung weg beschränkte sich die Erscheinung auf die Pyramidenseitenstrangbahnen. Bei schwacher Vergrösserung erschien in Folge des Vorherrschens der rothen Axencylinderröhrung gegenüber der blauen Markscheidenfärbung (nach Pal) die Pyramidenseitenstrangbahn noch röthlich, und es scheint die Zahl der deutlich erkennbaren Nervenfasern bei starker Vergrösserung erheblich vermindert. Gleichzeitig schien die Neuriglia verdickt zu sein.

Kopp hat nur in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol gehärtetes Centralnervensystem untersucht, das mit Hämatoxylin-Eosin, mit Carmin, nach Weigert und nach Pal gefärbt wurde.

Als letzte, diesen Gegenstand berührende Untersuchung erwähne ich die Arbeit von Hofmeister, der in einer vorläufigen Untersuchung das Centralnervensystem von Kaninchen nach Thyreoidektomie normal gefunden hat.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass die über diese Frage ausgeführten Arbeiten verhältnissmässig wenig Ueber-einstimmung zeigen. Es lag demnach nahe, die Untersuchungen an einem grösseren Material noch einmal auszuführen und dazu auch Conservirungsmethoden zu verwenden, welche über den Zustand der Ganglienzellen ein besseres Urtheil erlauben, als die von allen Untersuchern gebrauchte Chromsalzhärtung.

Zu dieser Arbeit hat mich mein hochverehrter Lehrer und gewesener Chef, Professor Langhans aufgefordert und mir in zuvorkommendster Weise das nöthige Material zur Verfügung gestellt.

I. Experimentelles.

Da der als Tetanie bezeichnete Symptomencomplex, welcher der Schilddrüsenentfernung regelmässig nachfolgt, schon von verschiedenen Autoren eingehend und zutreffend beschrieben worden ist, so wird im Folgenden nicht bei jedem einzelnen Fall genauer darauf eingegangen werden. Es soll vielmehr nur eine kurze Charakterisirung jedes Falles gegeben werden, sowie eine Tabelle über die wichtigsten Beobachtungen, woran sich einige Bemerkungen über wenige herausgegriffene klinische Fragen schliessen werden, denen bei Ausführung der Experimente besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Zur pathologisch-anatomischen Untersuchung wurden verwendet: 5 Hunde, 5 Katzen, 1 Affe. Einige ebenfalls operirte Hunde, Katzen, Kaninchen konnten nicht dazu gebraucht werden, weil sie todt gefunden wurden, während zu unserem Zwecke möglichst frisches Material erforderlich war.

Drei Hunde, sowie der Affe wurden von Herrn Prof. Kocher operirt, dem ich besonders für die freundliche Ueberlassung von Hund IV, sowie überhaupt für das an meiner Arbeit bewiesene Interesse hiermit meinen besten Dank ausspreche. Die übrigen Hunde, sowie die Katzen und Kaninchen wurden von mir operirt.

Das betreffende Thier wurde jeweilen nach Injection einer genügenden Morphiumdose (0,05—0,08 für einen Hund, 0,03—0,06 für eine Katze oder einen Affen) auf dem Operationstische fixirt. Sodann wurde die Operation nach Rasiren und Desinfection des Operationsfeldes unter leichter Chloroformnarkose in folgender Weise ausgeführt:

Ein vom Ringknorpel 6—8 cm weit abwärts geführter Medianschnitt legte die oberflächliche Halsmusculatur frei. Dieselbe wurde erst mit dem Messer, dann stumpf in der Mitte getrennt und nach Eingehen zwischen beiden Mm. sternohyoidei erst auf der einen Seite stumpf von der Trachea abgelöst, bis — oft erst ziemlich weit nach hinten — der Schilddrüsenlappen zum Vorschein kam, der sich durch seine bläulichrothe Farbe ziemlich leicht von der Musculatur unterscheidet. Derselbe wurde durch Druck von der Seite etwas nach vorn gedrängt und auf beiden Seiten, gegen Trachea und Musculatur, stumpf isolirt (was am bequemsten mit der Kocher'schen Kropfsonde geschieht). Nun wurde die Drüse in der Mitte mit dem Schieber gefasst und stark vorgezogen, so dass man sie leicht auch auf der Hinterfläche durch Eingehen zwischen ihr und dem nunmehr sichtbaren Recurrens so isoliren konnte, dass sie nur noch an dem oberen und unteren Pol fixirt war. Diese beiden, ersterer die Arteria thyreoidea superior und Venen, letzterer nur eine grosse Vene enthaltend, wurden mit je einem Schieber gefasst, jenseits des Schiebers mit Seide unterbunden und endlich auf der anderen (Schilddrüsen-) Seite desselben durchtrennt. Vorsicht ist besonders bei der Unterbindung des oberen Stieles nöthig, weil dort beim unvorsichtigen Anlegen des Schiebers der Recurrens am ehesten gequetscht, bzw. in die Ligatur gefasst werden kann; doch ist dies leicht zu vermeiden, wenn nicht eine Blutung das Operationsfeld verdunkelt. Nach Entfernung der einen Hälfte wurde auf der anderen Seite in gleicher Weise vorgegangen. Einen Isthmus habe ich an meinen allerdings stets kleineren Versuchshunden nie gefunden, ebenso wenig bei den Katzen.

Zum Schluss wurde die Blutstillung genau controlirt, noch blutende Gefässer unterbunden, oder torquirt, die Wunde mit 1 pro mille Sublimat ausgetupft und durch fortlaufende Naht mit starker Seide geschlossen. Darüber kam ein mit Collodium fixirter, schmaler Gazestreifen, in andern Fällen auch nur etwas mit Sublimat 1 pro mille zu einem Brei angebrührtes Bismutum subnitricum (nach Kocher) oder endlich versuchsweise gar nichts¹⁾.

Auf diese Weise ist es entgegen der Ansicht und den Resultaten von Munk und Drobnik möglich, bei einigermaassen sorgfältiger Ausführung der Operation auch in einem pathologischen Institute in der Regel prima intentio zu erhalten, worunter ich nur die Heilung ohne Röthung und Schwellung der Operationsgegend und ohne irgend welche Wundsecretion verstehe, im Gegensatz zu anderen, den Begriff des aseptischen Verlaufes etwas weiter fassenden Experimentatoren. So sagt z. B. Munk, dass bei den

¹⁾ Dieser Operationsmodus gilt für mittelgrosse und kleinere Hunde und in wenig modifizirter Weise auch für die ähnliche Verhältnisse darbietenden Katzen. Bei grossen Hunden wäre noch der Isthmus zu berücksichtigen, sowie bei den Kaninchen, bei denen überhaupt das Verfahren ein anderes ist.

Hunden, bei welchen die Heilung per primam erfolgt sei, die entzündliche Schwellung die Nerven gereizt habe. Die Beschreibung dieser „entzündlichen Schwellung“ lässt allerdings nicht unbedingt auf Sepsis schliessen, wenn schon der Umstand, dass er in der Regel zur Entlassung des Wundsecrets die untersten Nähte entfernen musste, nicht sehr für einen aseptischen Verlauf spricht. Bei meinen etwa 20 der Schilddrüsenexstirpation unterworfenen Versuchstieren (Hunde, Katzen, Kaninchen) sah ich zwei Mal Eiterung: einmal bei einem Kaninchen aus nicht erklärter Ursache und einmal bei einem Hunde, wo die Naht nicht genau angelegt war, so dass sie nicht hielt, und ich gegen meine Absicht einmal sah, was die vielfach bei Thieren empfohlene offene Wundbehandlung ist. Bei zwei Hunden habe ich Hämatombildung mässigen Grades gesehen, ohne dass dies unter der gut haltenden, per primam verklebten Naht irgendwie zu Infection geführt hätte. Das Hämatom war und blieb, wie die Section erwies, aseptisch.

Um gute Wundheilung zu erhalten, wie sie meine Thiere in der Regel aufwiesen, und wie sie auch von Eiselsberg erzielte, sind also neben den selbstverständlichen antiseptischen Vorkehrungen (die übrigens, wie die Erfahrung zeigt, nicht so streng zu sein brauchen, wie bei dem Menschen, da sich Hunde und Katzen nicht leicht inficiren) besonders folgende Punkte zu berücksichtigen:

Erstlich — und dies ist die Hauptsache — darf die Wunde nicht offen behandelt, sondern sie muss völlig geschlossen werden, nicht etwa mit Offenlassen eines Nahtendes zum Abfluss der Wundsecrete — die sich in der Regel gar nicht bilden, wenn man nicht offenlässt und so die Wunde inficirt.

Sodann muss die Naht mit starker Seide gemacht werden, damit das Thier sie nicht aufkratzen kann, am einfachsten als fortlaufende Naht mit guter Verknüpfung des Seidenendes.

Endlich ist auf gute Blutstillung vor Anlegung der Naht zu sehen. Ist auch ein Hämatom nicht, wie Drobnik meint, eine Contraindication gegen den völligen Schluss der Wunde, da es bei guter Naht ganz gut aseptisch bleiben kann, so ist es doch eine unerwünschte Complication und lässt sich durch gute Blutstillung in den meisten Fällen vermeiden.

Dass die Tetanie ganz unabhängig von irgend welchen Wundcomplicationen auch bei der schönsten prima intentio nach Thyreoidektomie als Regel auftritt, lässt natürlich, wie u. A. auch v. Eiselsberg hervorhebt, die besonders von Munk und Drobnik vertretene Ansicht dahinfallen, dass die Tetanie eine Folge der entzündlichen Vorgänge bei der Wundbeilung sei. Dasselbe gilt von der Auffrischung dieser Theorie durch Arthaud und Magon, welche die Ursache der Tetanie in der genügend abgewiesenen Vagusneuritis suchen.

Es folgt nun eine tabellarische Uebersicht über die an den histologisch untersuchten Thieren gemachten Beobachtungen.

Versuchstier	Beginn der Tetanie	Lebensdauer nach der Operation	Todesart	Gewicht bei der Operation in g	Abnahme in pCt.	Zahl der rothen Blutkörperchen bei der Operation	Abnahme in pCt.	Zunahme der weißen Blutkörperchen	Milzgewicht in g und pCt.	Bemerkungen.
Hund I	4. Tag	15 Tage	getötet	10600	7900	25,5	8016000	4900000	40,0	
Hund II	3. -	10 -	ditto	13150	10700	18,7	6402000	5128000	20,0	
Hund III	2. -	11 -	spontan	6130	4200	31,5	7550000	?	?	5 = 0,12
Hund IV	3. -	68 -	getötet	8330	5800	30,4	5250000	4800000	8,6	6,5 = 0,11
Hund V	3. -	21 -	ditto	5440	3220	40,4	6400000	4400000	31,3	Etwa 2½ mal 8,5 = 0,26
Mittel	3. -	25 -	-	-	29,3	-	-	25,0	-	0,17
Katze I	17 Std.	7 -	spontan	1735	1600	7,8	-	-	-	3,8 = 0,24
Katze II	3. Tag	9 -	ditto	2180	1600	26,7	-	-	-	2,2 = 0,14
Katze III	2. -	9 -	ditto	1810	1250	31,0	-	-	-	2,8 = 0,22
Katze IV	2. -	8 -	getötet	3240	1700	47,6	-	-	-	?
Katze V	15 Std.	7 -	ditto	2720	2330	14,4	-	-	-	3,2 = 0,14
Mittel	1½ Tag	8 -	-	-	25,5	-	-	-	-	0,19

Als Ergänzung zu der Tabelle lasse ich hier kurz das Charakteristische jedes Falles folgen, ohne dabei das schon in der Tabelle Gesagte zu wiederholen.

Hund I. Weisser, männlicher Spitz. 2 Jahre alt. Operirt den 7. December 1891.

Beginn der Erscheinungen mit Steifigkeit der Hinterbeine. Rasch zunehmende Stupidität bei anhaltender Steifigkeit der Extremitäten. Wenige epileptiforme Anfälle, dagegen öfter rasch vorübergehende Streck- und Drehkrämpfe im Nacken und häufig Muskelkrämpfe. Bisweilen Reitbahnbewegungen. Getötet am 22. December 1891.

Hund II. Männlicher Jagdhund, etwa $\frac{1}{2}$ Jahr alt. Operirt den 9. December 1891.

Vom 3. Tage an ausgeprägte epileptiforme Anfälle. In den freien Intervallen spastischer Gang, fibrilläre Zuckungen, Schüttelkrämpfe, kurz dauernde Streckkrämpfe des Rumpfes, klonische Krämpfe häufig bei intendirten Bewegungen. Rasch zunehmende Stupidität. In der letzten Zeit auffallende Zwangsbewegungen. (Hebung eines oder beider Hinterbeine, Gleichgewichtsstörung.) Zerkratzen der linken Wange (Parästhesien?). Auffallende Insensibilität (reagirt nicht bei starkem Kneifen). Am 19. December Tötung.

Hund III. Schwarzer Spitz, etwa 1 Jahr alt. Operirt den 11. December 1891.

Vom 3. Tag an Steifigkeit der hinteren Extremitäten und bisweilen typische epileptiforme Anfälle, die einige Minuten dauern und sich durch mechanische Mittel (vide unten) leicht hervorrufen lassen. Am 12. Tag wird der Hund tot gefunden. (22. December 1891.)

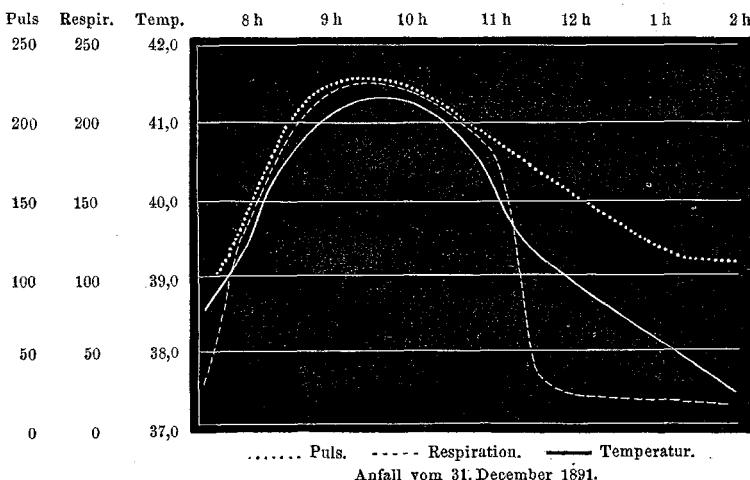
Hund IV. Windhund, männlich, etwa 1 Jahr alt. Operirt den 28. December 1891.

Da dieser zu einer Versuchsreihe von Herrn Prof. Kocher gehörige, mir zur Beobachtung und Untersuchung freundlichst überlassene Hund in Bezug auf die Krankheitsdauer einen von der Regel abweichenden Verlauf der Tetanie zeigt, so soll er an dieser Stelle etwas eingehender besprochen werden. Wundheilung, wie in der Regel, per primam. Der Hund wurde (im Gegensatz zu den bisherigen, welche gemischte Nahrung mit Fleisch erhielten) auf Veranlassung von Herrn Prof. Kocher von Anfang an ausschliesslich mit Milch ernährt. 3 Tage blieb er symptomlos. Auffallend war nur, dass er trotz intakter Recurrentes nicht bellte. Am 4. Tag wurde zum ersten Mal Steifigkeit der hinteren Extremitäten bemerkt. Bald darauf trat ein Anfall ein, den ich etwas genauer beschreiben will, weil er — abgesehen von der langen Dauer — das Bild der Tetania thyreopriva in klassischer Weise zum Ausdruck brachte.

31. Dec. Morgens 8 Uhr: Der bis jetzt spastisch herumgehende Hund fällt um und liegt mit gestreckten Extremitäten auf der Seite, in opisthotischer Haltung. Die tetanische Contraction der Muskeln wird durch ein-

zelne fibrilläre Zuckungen unterbrochen, sowie durch stossweise auftretende heftige Streckkrämpfe. Der Hund ist so steif, dass man ihn an den Extremitäten wie einen Stock in die Luft halten kann. Dabei steigt die Temperatur auf 40,0. Nach etwa 15 Minuten werden die fibrillären Zuckungen und die klonischen Krämpfe heftiger; Puls und Athmung werden sehr frequent (beide isochron), die Zunge hängt cyanotisch heraus, der Hund hat Schaum vor dem Mund. Pupillenreaction träge. Deutlicher Exophthalmus. So liegt das Thier während 2 Stunden da mit Convulsionen an allen Muskeln, auch im Gesicht, unterbrochen durch kürzere Momente von grösserer Starre der Extremitäten. Um 9 Uhr ist die Temp. 41,3°, der Puls und die Respiration 200—240 pro Minute. Gegen 11 Uhr werden die Kloni schwächer, die Temperatur sinkt (39,3), ebenso Puls und Respiration. Letztere wird wieder langsam, ist längere Zeit intermittirend und etwas ab- und zunehmend an Tiefe, also sich dem Cheyne-Stokes'schen Typus nähern. Zahl der Athmungen pro Minute 30.

Allmählich werden die Krämpfe selten, der Hund fängt an, auf Anrufen zu reagiren, der Exophthalmus ist verschwunden, die Cyanose ebenfalls, Temperatur, Puls und Respiration werden normal (um 2 Uhr Temp. 37,5, Puls 110, Resp. 16—20) und als einziges Residuum des 5stündigen Anfalls bleibt eine allgemeine Mattigkeit und deutliche Steifheit der Extremitäten zurück.



Auch diese Symptome sind am folgenden Tag verschwunden; der Hund beginnt sich ganz normal und bleibt 4 Tage so. Am 5. Jan. 1892 tritt wieder ein Anfall ein, der etwa 5 Stunden dauert und ganz wie der oben beschriebene verläuft. Am folgenden Tag völlige Erholung. Etwa 4 Tage nach diesem zweiten Anfall tritt wieder Zittern und Steifigkeit ein, ohne dass es zu einem ausgeprägten Anfall kommt. Dieser Zustand wird chronisch; die bisher geossene Milch wird nicht mehr genommen. Die Intelligenz nimmt ab; es

tritt Abmagerung ein. Zu dem Zustand von beständiger Steifigkeit kommen häufige Schüttelkrämpfe, bald am Kopf beginnend und bis zum Schwanz fortschreitend, bald umgekehrt. Dieselben sind am ehesten mit dem Schütteln eines Hundes zu vergleichen, der aus dem Wasser kommt. Schliesslich liegt der Hund den ganzen Tag zusammengekauert im Stroh und ist beinahe nicht mehr zum Gehen zu bringen. Er nimmt sehr wenig Milch zu sich. So ist der Zustand am Ende der 3. Woche nach der Operation. In der 4. Woche tritt deutliche Besserung ein. Zittern und Steifigkeit nehmen ab, der Appetit zu. Endlich, in der 6. und 7. Woche, verschwinden die Symptome völlig, der Hund reagiert sofort auf Anrufen und unterscheidet sich von seinem früheren Zustand wesentlich nur durch eine mässige Abmagerung, die aber in letzter Zeit eher zurückgeht, sowie dadurch, dass er nicht bellt.

In der 7. Woche wird nun die Milch durch leicht gekochtes Pferdefleisch ersetzt. Schon nach 2 Tagen erscheint leichter Tremor, nach 3 Tagen Steifigkeit der hinteren Extremitäten, dann die Schüttelkrämpfe und in Zeit von einer Woche ist der Zustand wieder so schwer, wie am Ende der 3. Krankheitswoche. Ein Versuch, denselben durch Milchnahrung zu bessern, gelingt nicht, da der Hund dieselbe verweigert, wie übrigens nun auch die Fleischnahrung. Eigentliche Anfälle, wie am Beginn der Krankheit, fehlen, bzw. werden nicht beobachtet. Es tritt nun eitrige Conjunctivitis in beiden Augen auf, und am Ende der 9. Woche (am 5. März 1892) wird der in letzter Zeit rapid abgemagerte Hund getötet, da Exitus täglich droht. Aus dem Sectionsbefund will ich nur hervorheben, dass keine Nebenschilddrüse gefunden wurde. Ein Organ, das als solche imponieren konnte, erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Lymphdrüse. Beide Vagi erwiesen sich makroskopisch als völlig intact. Der Magen enthielt ziemlich viel Galle, der Darm eingedickte Fäces. Ueber die Blutvertheilung liess unsere Behandlungsweise (Injection mit Müller'scher Flüssigkeit nach Verbluten) kein Urtheil zu.

Hund V. Männlicher Spitz, etwa 1 Jahr alt. Operirt den 17. August 1892.

Erhält ebenfalls von Anfang an Milchnahrung. Am 4. Tag tritt deutliche Steifigkeit in den hinteren Extremitäten auf. Der Hund bellt nicht mehr (was er am 3. Tag noch mit normaler Stimme gethan). Anfallweise rasche, mit dem Puls synchrone Atmung. Schüttelkrämpfe, aber keine eigentlichen epileptiformen Anfälle, wie Hund IV. Rasche Abmagerung. Kurzdauernde Anfälle, besonders tetanische Streckung mit starkem Zittern, sind auszulösen, wenn man den Hund energisch auf die Seite legt. So bleibt der Status ohne Verschlimmerung bis 2 Wochen nach der Operation. Nun wird die Milch durch Fleisch und Brod ersetzt (ersteres theils roh, theils leicht gekocht). Daraufhin anfangs keine auffallende Änderung. Am 5. Tag dieser Fleischernährung wird der Hund in einem schweren, mehr tetanischen, als convulsiven Anfall gefunden, von dem er sich im Laufe des Tages wieder etwas erholt. Dann am gleichen Tage Tötung (7. Sept. 1892). Keine Nebenschilddrüsen zu finden.

Katze I. Operirt den 11. December 1891.

Sie wird 17 Stunden nach der Operation in einem schweren Anfall gefunden, der mehrere Stunden dauert. Es herrscht dabei tetanische Starre vor, immerhin öfter unterbrochen durch allgemeine Convulsionen und combinirt mit mehr oder weniger starkem Zittern. Während der folgenden Tage sind öfter Anfälle zu beobachten. Bemerkenswerth ist, dass sich dieselben fast regelmässig dadurch hervorrufen lassen, dass man das Thier etwas energisch auf die Seite legt. In den anfallfreien Zeiten geht das Thier matt und etwas steif herum und zeigt öfter die von Wagner und Eiselsberg beschriebenen Schüttelbewegungen mit den Hinterbeinen, ferner auffallende Flexionsstellung der Vorderpfoten (mit der Geburtshelferstellung der Hände bei der Tetanie des Menschen in Parallele gestellt). Dieselbe scheint von einer Contractur der Flexoren herzuröhren, da man bei dem Versuch, zu extendiren, den Widerstand derselben sehr gut fühlt (also nicht Extensoren-lähmung). Am 7. Tage ging die Katze spontan zu Grunde, wurde noch warm aufgefunden und sofort in unten angegebener Weise conservirt (17. December 1891).

Katze II. Operirt den 14. December 1891.

Sie bot viel weniger intensive Symptome, als Katze I. Am 3. Tage nach der Operation zeigten sich bei energischem Auflegen auf den Boden leichte Convulsionen. Zwei Tage später trat Steifigkeit der hinteren Extremitäten auf, die bis zum Exitus anhielt und soweit zunahm, dass die Katze nur noch mühsam zu gehen vermochte. Schwere epileptiforme Anfälle wie bei Katze I wurden nicht beobachtet. Am 9. Tage wurde sie Morgens todt und starr gefunden, aber noch nicht erkaltet. Sofortige Conservirung wie oben. (22./23. December 1891.)

Katze III. Operirt am 14. December 1891.

Vom 2. Tage nach der Operation weg konnten durch mechanische Reizung (besonders Auflegen auf die Seite) regelmässig epileptiforme Anfälle ausgelöst werden, die eine bis mehrere Minuten dauerten. Dass die mechanischen Reizungsversuche, besonders das Auflegen auf die Seite nicht in einer Weise gemacht wurden, die an sich irgend eine Läsion des Thieres (Gehirnerschüttung) zur Folge haben konnte, ist selbstverständlich. Auch spontane Anfälle wurden beobachtet, jedoch weniger häufig, als bei Katze I. Nicht selten sah man Schüttelkrämpfe am ganzen Leib, wie sie beim Hund IV beschrieben wurden. Am Abend vor dem Exitus wurde ein schwerer Anfall beobachtet. Das Gehen war in der letzten Zeit sehr mühsam, die Intelligenz aber weniger gesunken, als bei den zwei vorhergehenden Thieren.

Am Morgen des 9. Tages wurde sie todt gefunden, zugleich mit Katze II und wie diese noch warm, nicht steif. Sofortige Conservirung.

In Bezug auf beide letztgenannten Thiere ist zu bemerken, dass die Kälte an dem Exitus nicht ohne Schuld war. Es war nehmlich eine sehr kalte Nacht, und Thiere mit Schilddrüsen-Exstirpation vertragen, wie auch Horsley hervorhebt, Temperaturerniedrigung schlecht.

Katze IV. Operirt den 7. Juni 1892.

Am 2. Tage trat Steifigkeit in den hinteren Extremitäten auf. Tags darauf liessen sich Anfälle von klonischen Krämpfen beobachten, sowie fibrilläre Zuckungen, gelegentlich auch jene bei Katze I erwähnten Schüttelbewegungen der hinteren Extremitäten. Am 7. Tage trat ausgesprochene Flexionsstellung der Vorderpfoten auf. Da sich die Anfälle mehrten und das Allgemeinbefinden immer schlechter wurde, so wurde die Katze am 8. Tage getötet und in unten angegebener Weise conservirt. (15. Juni 1892.)

Katze V. Operirt den 7. September 1892.

Schon 15 Stunden nach der Operation zeigte die Katze eine auffallende Steifigkeit aller Extremitäten, die Vorderpfoten in Flexion, so dass sie auf den Dorsa derselben ging. Am 3. Tag traten Convulsionen und Tremor in mässigem Grade auf, ohne deutlich abgegrenzte Anfälle. Die Erscheinungen wurden auf mechanische Reizung hin stärker. Die Flexionsstellung der Vorderpfoten wurde immer ausgeprägter, die Steifigkeit so stark, dass das Thier kaum mehr gehen konnte. Die Abmagerung war sichtlich, so dass es am 7. Tag getötet wurde. Conservirung wie unten angegeben. (14. Sept. 1892.)

Katze VI. Operirt den 13. April 1892.

Nur anhangsweise will ich von den operirten, aber nicht zu anatomischer Untersuchung verwendeten Katzen eine erwähnen wegen des auffallenden Verlaufs ihrer Tetanie. Während der ersten beiden Wochen nach der Operation konnte an dem mit Milch und Küchenabfällen genährten Thier nichts Abnormes constatirt werden. Erst am 17. Tag wurde ein Anfall von Zittern beobachtet, und die Katze begann, etwas mühsam zu gehen. Nach zwei Tagen erholte sie sich und blieb 10 weitere Tage normal. Im Beginn der 5. Woche trat wieder Zittern auf, sowie leichte Anfälle von tonischen und klonischen Krämpfen. Bald stellten sich eigenthümliche Zwangsbewegungen ein, nehmlich Drehbewegungen vorwärts und Reitbahnbewegung rückwärts (wie Retropulsion immer schneller werdend). Zeitweise war auch die charakteristische Flexionscontractur der Vorderpfoten vorhanden (hier nur rechts bemerkt). Oft sah man Schüttelkrämpfe am ganzen Körper, bisweilen auch isolirtes Schütteln einer Extremität, jedesmal, wenn die Katze sie brauchen wollte (wie starkes Intentionszittern). Schwere, länger dauernde Anfälle wurden nicht beobachtet. Nachdem dieser Symptomencomplex etwa eine Woche gedauert — stets bei vorherrschender, aber nicht ausschliesslicher Milchnahrung — trat deutliche Besserung ein. Die Flexionscontractur verschwand, das Zittern und die Zwangsbewegungen nahmen ab und nach etwa 14 Tagen hatte sich die Katze ganz erholt. Sie blieb, stets gesund, noch einen Monat in Beobachtung, der sie sich aber leider gerade in dem Moment, als Fleischnahrung angeordnet worden war, durch die Flucht zu entziehen wusste. (Mitte Juni 1892.)

Affe (*Macacus cynomolgus* L.).

Das Thier wurde von Hrn. Prof. Kocher mit Hrn. v. Traczewsky am

2. Juli 1892 operirt. Die in gewohnter Weise behandelte Wunde heilte per primam.

Eine Woche nach der Operation wurden die ersten Anfälle von Tetanie beobachtet. Dieselben traten nun täglich auf und zeigten in der Regel erst ein tetanisches Vorstadium, worauf sich klonische Krämpfe an Körper und Extremitäten einstellten — theils coordinirte Bewegungen, theils Zuckungen einzelner Muskeln und Muskelgruppen, besonders der Flexoren. — Die Rumpf-musculatur blieb relativ frei. Die Dauer der Anfälle betrug 1—5 Minuten. Nach denselben schien das Thier matt, athmete schlecht, mit Pausen, die Glieder waren noch etwas steif.

Am 19. Tag wurde Morgens in eine subcutane Schultervene nach Application von 0,05 Morphium der sterile, filtrirte Saft von zwei Hundeschilddrüsen injicirt. $1\frac{1}{2}$ Stunden später traten die Anfälle in der beschriebenen Weise wieder auf und wiederholten sich in rascher Folge bis nach einigen Stunden Exitus eintrat, trotz Excitation mit Aéther und subcutaner Salzwasserinfusion. Die sofort ausgeführte Section ergab ausser allgemeiner Anämie (besonders auch an den Hirnhäuten bemerklich) nichts Besonderes. Das in unten angegebener Weise conservirte Gehirn und Rückenmark wurde mir von Herrn von Traczewsky, zu dessen Versuchen der Affe gehörte, freundlichst zur Untersuchung überlassen. (20. Juli 1892.)

Anhangsweise will ich noch eine Beobachtung anführen, welche mit den Resultaten von Gley übereinstimmt.

Bis jetzt galt das Kaninchen, wie überhaupt die Nagethiere, als unempfindlich gegenüber der Schilddrüsenexstirpation. Gley hat aber nachgewiesen, dass sie wie die Carnivoren an acuter Tetanie zu Grunde gehen, wenn man nicht nur die ganze Schilddrüse, sondern auch die beiden regelmässig vorhandenen kleinen Nebenschilddrüsen entfernt. Ich erhielt so bei einem Kaninchen schon am folgenden Tag eine ausgesprochene Tetanie, welcher das Thier in der Nacht vom 3. auf den 4. Tag erlag, während bei einem zweiten, in gleicher Weise operirten Thier die tetanischen Erscheinungen erst nach einer Woche und in weniger ausgeprägter Form auftraten. Immerhin ging das Thier unter Krämpfen so rasch dem Exitus entgegen, dass man es am 8. Tage nach der Operation tödete, um die Nerven ganz frisch zu haben.

Nun noch einige allgemeine Bemerkungen über die klinischen Symptome und den makroskopischen Sectionsbefund.

1. Die Untersuchung des Blutes im Verlauf und am Ende der Tetanie, theils frisch in physiologischer Kochsalzlösung, theils nach sofortiger Conservirung in 1 procentiger Osmiumsäure, auf Form und Zahl der geformten Elemente ausgeführt, ergab keine Veränderung der Form der Blutkörperchen, dagegen, wie die Tabelle zeigt, eine bedeutende Abnahme der Zahl der rothen

und Zunahme der weissen Blutkörper. Die letztere ist jedoch nicht gerade auffallend; sie ging blos bis zu 1:200, eine Zahl, die bekanntlich beinahe noch in physiologischen Grenzen liegt. Ueberhaupt will ich auf diese Angabe kein grosses Gewicht legen, da ich bei meinen Thieren eine Zählung der weissen Blutkörper nicht oft ausgeführt habe. Regelmässig zählte ich dagegen bei den Hunden die rothen Blutkörper¹⁾ und constatirte dabei, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, eine constante erhebliche Veränderung, im Durchschnitt 25 pCt. betragend. Eine solche ist von den bisherigen Beobachtern in der Regel constatirt worden. Gering erscheint die Abnahme der rothen Blutkörper bei Hund IV, nehmlich nur 8 pCt. Doch ist zu bemerken, dass der Hund in Folge Abgleitens einer Arterienligatur bei der Operation mehr Blut verlor, als dies in der Regel der Fall ist, und dass die Blutkörperzählung nicht, wie sonst, bei der Operation, sondern erst nach 2 Tagen ausgeführt wurde²⁾.

Spektroskopische Untersuchungen des Blutes habe ich nicht vorgenommen, immerhin fiel mir bei der Tödtung der Hunde die dunkle Farbe ihres Arterienblutes auf, wie sie von Herzen, Rogowitsch, Albertoni und Tizzoni u. s. w. beobachtet und nach genauer Untersuchung besonders auf Mangel an Sauerstoff zurückgeführt wurde.

Auf die Beziehung der Schilddrüse zur Blutbildung will ich hier nicht eingehen. Jedenfalls ist der Blutbefund in keiner Weise, wie Zesas will, ein Grund für die Annahme einer direct blutbildenden Function der Schilddrüse. (Man vermisst übrigens bei Zesas jegliche Angabe einer Blutkörperzählung, was durch Ausdrücke wie „eine gewisse Vermehrung der weissen Blutkörperchen“ u. s. w. nicht ersetzt werden kann.) Horsley bezeichnet den jetzigen Stand der Frage sehr zutreffend, wenn er

¹⁾ In bekannter Weise mit der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer, wobei jedesmal wenigstens 48 Quadrate abgezählt wurden. Die Zählung der weissen Blutkörper wurde nach der Angabe von Thoma durch Auflösung der rothen Blutkörper mit verdünnter Essigsäure erleichtert.

²⁾ Die normale Blutkörperzahl des Hundes schwankt nach den Angaben von Vierordt, Stölzing, Worm-Müller zwischen 4 092 000 und 9 638 000 pro cmm (vgl. Rollet in Hermann's Handb. d. Physiol. 1880).

sagt, dass in den bisherigen Experimenten noch kein Beweis dafür liegt, dass die Schilddrüse zur Blutbildung in directer Beziehung steht, dass aber die Blutbildung indirect von der Integrität der Schilddrüse abhängig ist.

2. Die Temperaturmessung ergab erhöhte Temperatur während der starken Anfälle (vgl. Curve bei Hund IV).

Dagegen konnte ich das allmähliche Sinken der Temperatur unter die Norm, wie es von Schiff, Herzen, Horsley und Anderen beobachtet worden ist, nicht nachweisen, weil meine Thiere theils spontan starben, theils getötet wurden, bevor sie in jenes mehr chronische Endstadium eintraten.

3. Die von mehreren Untersuchern beobachtete Conjunctivitis bezw. Keratoconjunctivitis habe ich etwa bei einem Drittel meiner Versuchsthiere in verschieden hohem Grade gesehen; bei Hund IV trübten sich beide Corneae vollständig.

4. Das Verhalten der Milz nach Entfernung der Schilddrüse wurde an Katzen und Hunden genauer untersucht, und zwar aus folgendem Grunde:

Seit den Publicationen von Credé und Zesas in Langenbeck's Archiv wird immer wieder von einem vicariirenden Verhältniss dieser beiden Organe und von compensatorischer Hypertrophie des einen bei Entfernung des andern gesprochen und auch von den neuesten Bearbeitern der Kachexiefrage (Horsley) Credé und Zesas als Gewährsmänner citirt. Diese lehnen sich wieder, was die theoretische Seite ihrer Auffassung betrifft, an Tiedemann, dessen aus dem Jahr 1833 stammende diesbezügliche Arbeit mir nicht zugänglich war.

Ich trenne der Uebersichtlichkeit wegen bei der Besprechung dieser Hypothese die Vergrösserung der Schilddrüse bei Entfernung der Milz von dem umgekehrten Verhältniss und werde für beides die beigebrachten klinischen und experimentellen Beweise prüfen.

Für die Vergrösserung der Schilddrüse nach Entfernung der Milz ist nur eine einzige klinische Angabe anzuführen, nehmlich diejenige von Credé. Derselbe constatirte vier Wochen nach Exstirpation einer cystös entarteten Milz bei einem sonst gesunden Individuum „eine deutlich sichtbare, schmerzhafte, teigige Anschwellung der ganzen Schilddrüse“, die nach fast 4 Monaten

wieder zurückging. Der Fall ist als Einzelbeobachtung interessant, aber durchaus nicht für eine compensatorische Hypertrophie der Schilddrüse beweisend. In erster Linie wäre es gewagt, eine solche Anschwellung gleich als compensatorisch zu bezeichnen, da ja z. B. im Zusammenhang mit Zuständen der weiblichen Genitalien Anschwellungen der Schilddrüse vorkommen, ohne dass man dabei sofort an ein vicariirendes Verhältniss denken würde. Abgesehen davon entspricht auch die von Credé gegebene Beschreibung gar nicht dem Bilde, das wir bei diffuser Hypertrophie der Schilddrüse, bei der sogenannten wuchernden Struma sehen, sondern sie lässt viel eher an eine chronisch verlaufende Strumitis denken. (Credé bezeichnet den Zustand jener Schilddrüse selbst an einer Stelle als „entzündliche Schwellung“.)

Das Klinische ist also in diesem Punkte negativ. Auch die Thierversuche haben diesbezüglich nichts ergeben, denn man beobachtete bei Milzexstirpation nie Schilddrüsenhypertrophie. Dass Thiere, denen die Milz extirpiert wurde, am Leben bleiben, während Entfernung von Milz und Schilddrüse zugleich den Tod nach sich zieht (— so gut wie Schilddrüsenentfernung allein —) beweist nur, dass die Milz entbehrlich werden kann, die Schilddrüse aber nicht, und spricht in keiner Weise für eine stellvertretende Function der Schilddrüse, wie Zesas¹⁾ annimmt.

Aus dem Gesagten ergiebt sich also, dass für die stellvertretende Rolle der Schilddrüse bis jetzt kein einziger zuverlässiger klinischer oder experimenteller Anhaltspunkt vorliegt.

Aehnlich steht es mit dem zweiten zu besprechenden Punkte, dem Eintreten der Milz für die Schilddrüse und der compensatorischen Hypertrophie derselben bei Thyreoidektomie.

Für den Menschen fehlen bis jetzt hierüber jegliche Angaben. Ich habe deshalb die mir zugänglichen Sectionsprotocolle einiger Fälle von Kachexia thyreopriva nach Totalexstirpation der Schilddrüse durchgesehen und Folgendes gefunden:

¹⁾ Zesas stellt diese Behauptung nicht nur in seiner früheren Arbeit auf, wo er den Effect der blossen Thyreoidektomie noch nicht gesehen, sondern sagt auch in seiner ersten Schilddrüsenarbeit, wo ihm die Folgen der reinen Thyreoidektomie ja bekannt waren, „dass der Ausfall der Milzfunction von der Schilddrüse ersetzt werden könne“.

1. Mühlemann, Jakob, operirt am 20. März 1882 an einer Struma von kolossaler Grösse. Hochgradige Kachexie. Gestorben am 8. April 1886 an Lungen- und Darmtuberkulose. Section am 9. April.

„Milz sehr klein, $9\frac{1}{2}$ cm lang, $5\frac{1}{2}$ cm breit, $1\frac{3}{4}$ cm dick. Pulpa dunkel, roth gefleckt, zähe, Follikel nicht deutlich.“

Normale Dimensionen der Milz nach Vierordt:

Länge	12—13 cm	(14—15 nach Krause)
Breite	7—8 -	(8—10 - - -)
Dicke	3 -	

2. Kupfer, Marie, operirt im 19. Jahre an apfelgrosser cystoider Struma am 9. Januar 1882. Hoher Grad der Kachexie. Gestorben am 24. Juli 1887. Section 15 Stunden nach dem Tode. Tuberkulose der Lungen, Pleura, des Jejunum.

„Milz klein, 75 g, Pulpa ziemlich fest, Follikel klein, zahlreiche kleine Blutpunkte in der Pulpa.“

(Mittleres Milzgewicht nach Vierordt 171 g.)

3. Zahnd, Elisabeth, wegen Struma maligna im Alter von 39 Jahren der Totalexstirpation unterworfen. Ausgesprochene Kachexie. Gestorben am 26. Februar 1892 an Sarcom. Recidiv am Halse. Section am 27. Februar 1892.

„Milz klein, Pulpa dunkel, zäh, Follikel nicht deutlich, Gewicht 70 g.“

Diese drei Sectionen wurden von Prof. Langhans hier im pathologischen Institute ausgeführt.

4. Bichsel, Marie, im 11. Lebensjahr am 8. Januar 1874 operirt an rasch wachsender Struma follicularis mit multiplen Knoten. Gestorben den 23. September 1885. Hoher Grad der Kachexie. Hochgradige Lungentuberkulose und Meningitis tuberculosa.

„Milz klein, gerunzelt schlaff; makroskopisch nichts von der Norm Abweichendes.“

Die Section wurde ausgeführt von Prof. Kocher und Dr. Gutknecht, gewesenem Assistent des pathologischen Instituts in Bern.

Die peripherischen Nerven von Fall 1, 2 und 4 liegen den Untersuchungen von Langhans zu Grunde.

Diesen in Bern beobachteten Fällen reihe ich noch einen weiteren, von Gründler veröffentlichten Fall an, dessen Section von Prof. Nauwerk ausgeführt wurde.

5. Jordan, Friedr., im Alter von 10 Jahren wegen starker Colloidstruma der Totalexstirpation unterworfen, blieb im Wachsthum völlig stehen und zeigte bei der Untersuchung kurz vor dem plötzlich eintretenden Tode, 18 Jahre nach der Operation, eine völlig ausgeprägte Kachexia thyreopriva. Körperlänge 127 cm, Körpergewicht 45 kg.

Sectionsprotocoll: Milz von entsprechender Grösse, $8\frac{1}{2}$ cm lang, $5\frac{1}{2}$ breit, $2\frac{1}{2}$ dick. Gewicht 75 g. Dunkel kirschrote, derbe Pulpa. Trabekel deutlich. Malpighi'sche Körperchen klein.

(Da nach Vierordt beim Menschen das mittlere Gewicht der Milz bei 60 kg Körpergewicht 171 g beträgt, d. h. 0,28 pCt. des Körpergewichtes, so ist hier entschieden Milzatrophie vorhanden, da die Milz nur 0,17 pCt. des Körpergewichtes ausmacht.)

Ferner untersuchte ich den von Prof. Kocher in seiner letzten Arbeit über den Cretinismus abgebildeten R. Röthlisberger, der in ausgesprochener Weise das myxödematöse Stadium der Kachexie repräsentirt, und konnte keine Milzvergrösserung finden. Wenn ich dieser Angabe auch nicht so viel Bedeutung beimesse, wie den Sectionsresultaten, so war mir der Befund doch interessant als Bestätigung derselben.

Aus dem Gesagten geht mit Sicherheit hervor, dass beim Menschen eine Vergrösserung der Milz nach Entfernung der Schilddrüse nicht anzunehmen ist. Auf die meist auffallende Kleinheit der Milz will ich kein besonderes Gewicht legen. Sie war eben Theilerscheinung der allgemeinen, theils durch die Kachexie, bei Fall 1, 2 und 4 auch durch die complicirende Tuberculose bedingten Abmagerung. Wenn auch diese letztere Complication den drei Fällen nicht den Werth eines reinen Experimentes zukommen lässt, so darf sie doch nicht zu sehr in's Gewicht fallen, denn ich überzeugte mich aus den Angaben einer grossen Anzahl von Sectionsprotokollen an Lungentuberculose gestorbener Patienten, dass auch da, wo nicht Tuberculose oder Amyloid der Milz eine Vergrösserung derselben bewirkten, dieselbe nie eine auffallende Atrophie zeigte. Vielmehr war sie meist von normaler Grösse mit mässigen Schwankungen nach beiden Seiten. Die Tuberculose hat also wohl auch bei den Kachexiefällen das Mindeste zur Milzatrophie beigetragen und vollends ist an eine etwa durch dieselbe verhinderte compensatorische Milzhypertrophie gar nicht zu denken.

Nicht viel günstiger für die Annahme einer Milzhypertrophie stellen sich die Resultate der Thierexperimente. Wir unterscheiden hier die verschiedenen Thiergattungen.

Beim Affen hat Horsley „in einigen Fällen“ die Milz nach Thyreoidektomie vergrössert gefunden. Es handelte sich also nicht um einen constanten Befund, wie man ihn bei einer physiologisch bedingten vicariirenden Milzhypertrophie erwarten musste, sondern um einen Befund, der seine Ursache in zufälligen Verhältnissen, vielleicht in einer intercurrirenden Pneumonie u. s. w. mit acutem Milztumor haben konnte. Ich habe mich

zu wenig mit Affenexperimenten abgegeben, um darüber eigene Angaben machen zu können.

Beim Hund und der Katze will Zesas nach Entfernung der Schilddrüse Milzvergrösserung als regelmässigen Befund constatirt haben und gründet darauf, sowie auf den oben besprochenen Fall von Credé seine Theorie über die Functionen von Milz und Schilddrüse. Diese Arbeit wird denn auch stets als Stütze für die stellvertretende Function der Milz angeführt. Sie enthält folgende Angaben:

Katze No. 2 (aus dem Sectionsbefund): „Hypertrophie der Milz“.

Hund No. 7: „Milz und Mesenterialdrüsen vergrössert und schwarz pigmentirt,“ und ferner: „die übrigen Thiere lieferten fast das nämliche Sectionsresultat“. Diese letztere Bemerkung kann, was die Milzvergrösserung betrifft, nur noch von einem Thier, nehmlich von Hund No. 10 gelten. Unter den 13 Versuchstieren von Zesas wurden nehmlich bei 8 Milz und Schilddrüse entfernt; diese fallen natürlich ausser Betracht, da sie keinen Milztumor haben konnten. (Zesas giebt auch nicht an, bei den zwei Thieren, denen er zuerst die Schilddrüse und später die Milz entfernte, letztere vergrössert gefunden zu haben.) Es bleiben also nur die 5 Thiere, denen blos die Schilddrüse entfernt wurde. Von diesen ging eines drei Stunden post operationem zu Grunde, ein anderes lebte zur Zeit der Veröffentlichung der Arbeit noch, so dass, wie oben gesagt, für die Frage der Milzhypertrophie nur noch drei Thiere: Katze No. 2, Hund No. 7 und Hund No. 10 übrig bleiben. Für diese erhalten wir nun die unbestimmte Angabe: „Milzhypertrophie“ und „Vergrösserung der Milz“, und darauf stützt sich die ganze Theorie von Zesas und Aller, welche dieselbe als begründet annehmen. Eine solche Angabe kann aber nur dann Werth und Geltung haben, wenn sie nicht auf approximative Schätzung, sondern auf genauer Wägung beruht; eine blos annähernde Taxirung genügt bei den so variablen Grösseverhältnissen der Versuchstiere, besonders der Hunde, nicht. Diese Gewichtsbestimmungen vermissen wir nun bei Zesas völlig; er giebt weder das Gewichtsverhältniss der normalen Katzen- und Hundemilz zum Körpergewicht, noch das Gewicht der nach seiner Schätzung

vergrösserten Milzen an. Seine Arbeit kann demnach für die discutirte Frage nicht in Betracht kommen¹⁾.

Zesas ist nun auch der Einzige, welcher diese Milzhyper trophy gefunden hat. Sanguirico und Canalis, sowie später Fuhr konnten, allerdings auch ohne Wägungsresultate anzugeben, aber doch an viel grösserem Material eine Beziehung zwischen Milz und Schilddrüse nicht nachweisen; Fuhr spricht sich auch gegen die Art und Weise aus, wie Zesas die Milzhyper trophy constatirt. Auch Rogowitsch, der mit Recht schon aus ent wicklungsgeschichtlichen Gründen eine solche Annahme für un wahrscheinlich erklärt, giebt nirgends Milzschwellung an. Gley constatirt, dass kein Organ für die Schilddrüse völlig vicariirend eintritt und dass die nach Thyreoidektomie auftretenden Erscheinungen durch die Exstirpation der Milz nicht beschleunigt oder erschwert werden.

Horsley sagt ausdrücklich, dass er diese Erscheinung bei Carnivoren trotz der wirklich grossen Zahl der angestellten Experimente nur ausnahmsweise beobachtet habe. Bei v. Eiselsberg, der etwa 100 Katzen operirt hat, finde ich keine Angaben über diesen Punkt. Es verhalten sich also bezüglich der Milz hypertrophie bei Carnivoren alle Autoren ausser Zesas entweder stillschweigend, oder direct ablehnend.

Für das Kaninchen weist Hofmeister auf Grund seiner Wägungen nach, dass eine vicariirende Hypertrophie der Milz nicht stattfindet.

Um die Frage für die Carnivoren auf Grund von Zahlen zu entscheiden, habe ich an 5 thyreoidektomirten und tetanisch gewordenen Hunden und 4 solchen Katzen das Körpergewicht und das Gewicht der Milz genau bestimmt. Dasselbe machte ich bei den Controlthieren und einigen anderen mir zur Verfügung stehenden, nicht operirten Katzen und Hunden, um das normale Gewichtsverhältniss genau zu bestimmen. Das Resultat der Wägungen (vgl. auch die Tabelle) ist folgendes (das Milz-

¹⁾ Ganz abgesehen davon, dass es, wie Fuhr und Munk hervorheben, gar nicht einmal sicher ist, ob Zesas wirklich immer die Schilddrüse entfernt hat, und nicht etwa ein anderes Organ, z. B. Speichel drüsen, so dass es sich also gar nicht bei allen Thieren um Kachexia thyreoprica gehandelt hätte.

gewicht stets in Procenten vom Körpergewicht bei der Tödtung ausgedrückt):

Mittelgewicht bei 11 nicht operirten Hunden 0,20 pCt. (0,14 bis 0,30), (nach Ellenberger's Anatomie des Hundes 0,166 bis 0,20 pCt.).

Mittelgewicht bei 5 operirten Hunden 0,17 pCt. (0,12—0,26).

Mittelgewicht bei 4 normalen Katzen 0,19 pCt.

Mittelgewicht bei 4 operirten Katzen 0,19 pCt.

Es ergiebt sich aus diesen Zahlen, dass nach Entfernung der Schilddrüse die Milz nicht grösser wird, denn das Mittelgewicht sinkt eher noch unter die Norm, als dass es dieselbe überschreitet. Dies schliesst nicht aus, dass ausnahmsweise einmal ein etwas hohes Milzgewicht vorkommen kann. Doch darf dies nicht dem Fehlen der Schilddrüse zur Last gelegt werden, sondern vielleicht einmal, der Infection der Wunde, oder einer Pneumonie mit acutem Milztumor. (Der einzige meiner Hunde, dessen Milzgewicht das normale Mittel merklich überschritten hat, war auch der einzige, welcher geeitert hat — ohne übrigens allgemeine Sepsis zu zeigen.) Auch abgesehen von solchen Zufällen kann das Milzgewicht selbst bei normalen Thieren erheblich schwanken (0,14 pCt. bis 0,30 pCt., beim neugeborenen Hund sogar 0,33 pCt.).

Aus allen bisherigen Untersuchungen geht also hervor, dass die Annahme einer compensatorischen Milzhypertrophie nach Entfernung der Schilddrüse so wenig begründet ist, als die Annahme der Schilddrüsenhypertrophie nach Milzextirpation, denn beim Menschen zeigt sich ein entgegengesetztes Verhalten und beim Versuchsthier kommt die Milzhypertrophie nur in Ausnahmefällen zur Beobachtung, da alle bisherigen Wägungen vielmehr normales bis verminderteres Mittelgewicht der Milz constatiren.

Damit fällt natürlich auch die von Zesas wieder aufgenommene und auf das von ihm behauptete compensatorische Verhältniss beider Organe gestützte Theorie dahin, dass die Schilddrüse wie die Milz die weissen Blutkörperchen in rothe verwandle.

5. Ein weiterer für den klinischen Verlauf wichtiger Punkt ist der Einfluss der Nahrung.

Dass ausschliesslich Fleischfresser und Omnivoren, wie Mensch und Affe, der acuten Tetanie unterworfen seien, wie auf Grund der bisherigen Versuche allgemein angenommen wurde, lässt sich seit den Versuchen von Gley, die ich bestätigen konnte, nicht mehr aufrecht erhalten. Dies beweist aber nicht, dass die Nahrung, bezw. ein Abgehen von der gewohnten Ernährung nicht einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Tetanie ausüben könne. Als Beleg beim Menschen könnte jener Fall von Eiselsberg erwähnt werden, wo ein junger Mann $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der Totalexstirpation der Schilddrüse sich geistig und körperlich wohl fühlte, seit der Operation sich aber aus Widerwillen gegen Fleisch fast ausschliesslich vegetarisch ernährte.

Schon Munk beobachtete bei seinen Versuchstieren, dass Fleischnahrung die Kachexie rasch auftreten lasse, Milchnahrung sie aber verzögerte oder gar ausbleiben liess. Kann auch die Erklärung, die Munk seiner Theorie zu Liebe dafür gab (mechanische Reizung der Halsnerven durch die Fleischstückchen) nicht angenommen werden, so ist doch das Factum von Bedeutung. Breisacher erweiterte die Kenntniss über diese Verhältnisse durch die Beobachtung, dass nicht nur Fleisch, sondern auch Bouillon einen raschen Verlauf der Tetanie bedingen, dass aber gut ausgekochtes Fleisch sich wie Milch verhält.

Damit fiel jede Erklärung durch mechanische Reizung und überhaupt jede sich auf die Wundverhältnisse stützende Deutung der Tetania thyreopriva dahin und es wurde unzweifelhaft, dass chemische und nicht reflectorische oder local entzündliche Vorgänge der Tetanie zu Grunde liegen. Immerhin blieb die Frage offen, wie und wo sich diese chemische Wirkung geltend macht und welche Gifte überhaupt in Frage kommen.

Da diese Seite der Kachexiefrage meinem speciellen Thema ferner lag, so habe ich nur wenige derartige Experimente ausgeführt. Immerhin scheint mir der auf den Rath von Professor Kocher während mehrerer Wochen ausschliesslich mit Milch gefütterte Hund IV in dieser Hinsicht nicht ohne Interesse.

Einerseits ist er eine Bestätigung für den Einfluss der Nahrung überhaupt; sodann legt der Verlauf seiner Erkrankung den Gedanken nahe, dass bei ihm die Tetanie so lange gedauert, bis gewisse noch von der früheren Nahrung herrührende Stoffe

gänzlich eliminiert waren, so dass also die schweren Anfälle nicht der Milchnahrung, sondern der früher genossenen Fleischnahrung zur Last zu legen wären. Als der Organismus von diesen Produkten befreit war, und vermöge der Milchnahrung keine neuen mehr gebildet wurden, trat Besserung ein, die anhielt, bis die Verabreichung von Fleischnahrung das gewonnene Gleichgewicht wieder störte und wieder den ganzen Symptomencomplex der Vergiftung provocirte.

Schon Breisacher lag dieser Gedanke nahe, denn er suchte den Einfluss der vorgängigen Ernährung durch Vorfütterung mit Milch, bezw. Milch und Eiern zu eliminiren, allerdings nicht mit constantem Erfolg. Weniger auffallend als bei Hund IV war der Einfluss der Nahrung bei Hund V, immerhin erschien er unverkennbar. So lange der Hund reine Milchnahrung hatte, zeigte er nur leichte Symptome und erst einige Tage nach Fleischnahrung traten Zeichen schwerer Erkrankung auf. Leider war es aus äusseren Gründen nicht möglich, den Hund länger unter Milchnahrung zu halten und zu beobachten.

Mit der Katze VI, welche unter vorwiegender Milchnahrung ziemlich schwere Tetanie durchmachte, sich aber wieder völlig erholte, konnte zu meinem Bedauern der Controlversuch mit Fleischnahrung nicht ausgeführt werden, weil sie sich demselben entzog.

Am schwierigsten sind mit diesen unleugbaren Thatsachen vom Einfluss der Ernährung die neuen Beobachtungen am Kaninchen zu vereinigen; diese Thiere bekommen nehmlich bei der vollständigen Totalexstirpation ausgesprochene Tetanie ohne irgend welche Fleischnahrung. Es legt dies die Annahme nahe, dass der durch die Schilddrüse quasi neutralisierte toxische Stoff bei den verschiedenen Thiergattungen etwas verschieden sei.

Man darf jedenfalls, wie schon Breisacher hervorhebt, den Einfluss der Ernährung auch nicht überschätzen, als ob die Function der Schilddrüse durch passende Auswahl der Nahrung ersetzt werden könnte. Es ist nur so viel bewiesen, dass die acute Aeusserung der Kachexie, die Tetanie, durch Modification der Ernährung gemildert oder sogar zum Verschwinden gebracht wird. Ob aber nicht trotzdem eine chronische, erst in ihrem Endresultat auffallende Schädigung des Organismus fortbesteht, das wissen wir noch nicht sicher. Von Bedeutung zur Aufklä-

rung dieser Frage sind jedenfalls die Resultate, welche Hofmeister bei Kaninchen und neuerdings von Eiselsberg bei Schafen und Ziegen erhalten hat, nehmlich chronische Kachexie mit allgemeiner Wachsthumshemmung. Der Kreis der durch Thyreoidektomie acut oder chronisch geschädigten Säugethiere erweitert sich überhaupt mehr und mehr. So wies z. B. Christiani in letzter Zeit nach, dass auch die Ratten der Schilddrüsen-Exstirpation, d. h. der darauf folgenden Kachexia thyreopriva erliegen.

6. Nebenschilddrüsen. Auf die Frage der Nebenschilddrüsen will ich nur so weit eingehen, als es meine Fälle erfordern.

Während die meisten sich mit der Kachexiefrage beschäftigenden Autoren, wie Wölfler, Wagner, Fuhr, Piana u. A. das Vorkommen von Nebenschilddrüsen beim Hunde als mehr oder weniger häufig bezeichnen (bei Piana $\frac{2}{3}$ der Hunde) und diesen Befund zum Theil auch durch histologische Untersuchung controlirt haben, so will andererseits Munk solche accessorische Schilddrüsen als Seltenheit aufgefasst wissen, und Ellenberger hat in den makroskopisch als Nebenschleimdrüsen anzusprechenden Gebilden bei histologischer Untersuchung Lymphdrüsen gefunden. Da für meine Zwecke das Hervorbringen einer ausgesprochenen Tetanie die Hauptsache war, so wurden, wenn dieselbe einmal vorhanden war, nicht mehr bei sämmtlichen Thieren alle Fundorte von Nebenschilddrüsen durchsucht, da letztere, auch wenn sie vielleicht vorhanden gewesen wären, jedenfalls so unbedeutend sein mussten, dass sie den Verlauf der Tetanie nicht erheblich beeinflussten. Immerhin wurde die Schilddrüsengegend und der Hals bis zur Thoraxapertur regelmässig nachgesehen, und mehrere Organe zur Untersuchung aufgehoben, die makroskopisch völlig an Schilddrüsengewebe erinnerten. Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch in allen Fällen Lymphdrüsen, die von resorbirtem Blut in verschiedenen Stadien der Veränderung gefüllt waren, was ihnen das röthliche, von den normalen Lymphdrüsen abweichende Aussehen gab. Bei den letzten meiner Versuchsthiere untersuchte ich auch die von Wölfler angegebene Stelle am Arcus aortae, und fand die Drüse einmal. Sie war etwa 4 mm gross im Durchmesser, zeigte mikroskopisch Schilddrüsenbau mit Colloid in einzelnen Bläschen. Die Untersuchung dieser Stelle wird oft durch das dort biswei-

len reichlich vorhandene epicardiale Fett erschwert. Jedenfalls scheint mir diese Nebenschilddrüse wie auch die übrigen nicht so häufig vorzukommen, wie von Einigen angenommen wird, und sie übt wohl in der grossen Mehrzahl der Fälle nur einen geringen Einfluss aus auf den Verlauf der Kachexie. Der oben erwähnte histologische Befund macht es jedenfalls zur Pflicht, nie ohne mikroskopische Untersuchung von Nebenschilddrüsen zu sprechen.

7. Der anatomische Sitz der Tetanie. Zum Schluss des klinisch-experimentellen Theiles möchte ich noch versuchen, aus den Symptomen der Tetanie auf ihren anatomischen Sitz und die eventuell zu erwartenden Veränderungen zu schliessen.

Man kann abweichend von Jackson, der die Symptome der Tetanie in ein Plus und Minus bezüglich der normalen Functionen des Nervensystems eintheilt, auch nach anatomischem Princip vorgehen und peripherische, spinale und cerebrale Symptome unterscheiden, soweit wenigstens der heutige Stand der Nervenphysiologie und Pathologie dies zulässt.

Als sicher peripherisch bedingt lassen sich nur wenig Symptome anführen. Es sind dies hauptsächlich die Veränderungen in der mechanischen und elektrischen Erregbarkeit der Nerven, besonders die Erhöhung derselben in einem gewissen Stadium der Affectio. Man hat daraus gewisse Symptome gemacht, die für die Tetanie der Menschen und auch der Thiere charakteristisch sein sollen (z. B. das Chvostek'sche Phänomen). Ich habe mich davon überzeugt, dass dieses Vorgehen wenigstens für Hunde und Katzen nicht gerechtfertigt ist; indem die Erscheinungen bei den einzelnen Thieren zu sehr wechseln. Das Chvostek'sche Phänomen (mechanische Uebererregbarkeit des Facialis) fand ich z. B. bei Hund und Katze selten oder nie schön ausgeprägt, nur einmal bei einem Kaninchen. Dasselbe gilt von dem Troussseau'schen Phänomen, das ich, obgleich es nicht rein peripherisch, sondern zum guten Theil spinal bedingt ist, gleich hier besprechen will. Ich versuchte regelmässig, durch Compression der Gefässnervenbündel am Humerus oder Femur Anfälle auszulösen, doch gelang es selten in der gewünschten Weise. Viel öfter bekam ich einfach Steifigkeit der betreffenden Extremität, die ich der mechanischen Erregung der

motorischen Nervenstämmen zuschreibe. Dagegen gelang es mir, wie aus den Krankengeschichten ersichtlich ist, öfter, durch anderweitige mechanische Reizung, z. B. energisches Auflegen auf eine Seite, Emporheben an Schwanz und Nacken zugleich, leichte Schläge auf eine Extremität oder den Rücken, mehr oder weniger ausgeprägte Anfälle auszulösen, ohne dass ich den betreffenden Manipulationen und ihren Folgen irgendwie die Bedeutung eines „Phänomens“ beilegen möchte. Es handelte sich eben einfach um den Ausdruck einer erhöhten und sich in charakteristischer aber wechselnder Weise äussernden Erregbarkeit der peripherischen und centralen Nervenapparate.

Das Gesagte gilt nur für die Tetanie der Thiere; inwiefern es auch für die menschliche Tetanie Anwendung findet, kann ich nicht entscheiden.

Von Symptomen, die einen peripherischen Ursprung denken lassen, erwähne ich noch die in ihrer Genese unentschiedene Keratoconjunctivitis, die fibrillären Muskelzuckungen, sowie die Parästhesien.

Viel zahlreicher sind die Erscheinungen, welche auf das Centralnervensystem bezogen werden müssen. Unter den verschiedenen Theilen desselben scheint das Rückenmark verhältnissmässig am wenigsten betroffen zu werden. Die specifischen Functionen der spinalen Centren, wie Harnentleerung und Defäcation gehen während der ganzen Krankheit ungestört vor sich; für eine Läsion des spinalen Vasomotorencentrums liegen keine Anhaltspunkte vor. Entschieden verändert ist dagegen die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks im Allgemeinen, wie dies schon bei Besprechung des Rousseau'schen Phänomens erwähnt wurde. Sie ist wie diejenige des Gehirns in verschiedenen Stadien verschieden verändert, was die abweichenden Befunde der Experimentatoren erklärt. Während des Anfalls findet sich erhöhte, nach demselben herabgesetzte Erregbarkeit der Centren. Dasselbe gilt für den ganzen Verlauf: die früheren Stadien zeigen mehr erhöhte, das Endstadium dagegen herabgesetzte Erregbarkeit.

Spinalen Ursprung lässt die früh auftretende Steifigkeit der beiden hinteren Extremitäten vermuten, welche stets beide Extremitäten zugleich befällt und auffallend an spastische Spinal-

paralyse mahnt. Ob die Convulsionen spinal oder cerebral seien, möchte ich von dem Grade ihrer Coordination abhängig machen, in dem Sinne, dass zweckmässig coordinirte Bewegungen jedenfalls auf die höchsten Centren weisen, während mangelhaft oder gar nicht coordinirte Bewegungen spinal sein können, aber nicht müssen. Das Kriterium ist allerdings etwas mangelhaft, indem einerseits gewisse hoch coordinirte Gewohnheitsbewegungen nicht nur beim Frosch, sondern auch beim Säugethier im Rückenmark ausgelöst werden sollen (kratzen), und andererseits bei der Rindenepilepsie die uncoordinirtesten Bewegungen von der Hirnrinde ausgelöst werden — doch es ist eben abgesehen von der Verteilung der Krämpfe das einzige überhaupt brauchbare Kriterium.

Von diesem Standpunkte aus kann man allerdings den Sitz der Convulsionen grossentheils in's Hirn verlegen, sei es in das bulbäre Krampfzentrum, sei es höher; sicher aber können manche Erscheinungen auch spinal sein, so z. B. die mit der Geburtshelferstellung der Hände beim Menschen in Parallel gesetzte Flexorencontractur der Vorderpfoten, welche man sich ganz gut aus einer im 7. bis 8. Cervicalsegment localisirten Veränderung erklären kann¹⁾.

Stärker als das Rückenmark ist zweifellos das verlängerte Mark betheiligt. Abgesehen von der oben erwähnten eventuellen Beteiligung des von den Physiologen zwischen Medulla oblongata und Pons gelegten Krampfzentrums kommt hauptsächlich die Veränderung der Puls- und Atemfrequenz in Betracht. Dass der Ursprung dieser cardialen und respiratorischen Störungen central sei, lässt sich schon aus dem Auftreten des Cheyne-Stokes'schen Phänomens vermuten, obschon eine primär peripherische Störung der Respiration allerdings auch durch Behinderung des Gaswechsels das Atemzentrum secundär in Mitleidenschaft ziehen könnte. Es liegt jedoch kein Grund vor bei

¹⁾ Dass die sog. Geburtshelferstellung aber auch andererseits rein cerebral bedingt sein kann, bewies mir ein 15jähriges Mädchen, das ich hier im Spital beobachtet habe. Dasselbe hatte seit einem Jahre eine Contractur der rechten Hand in so typischer Geburtshelferstellung, dass sie vom Arzt als Tetanie in das Spital gesandt wurde. Die hysterische und damit sicher cerebrale Natur der Affection ergab sich aus der völligen Heilbarkeit per suggestionem.

aseptischem Wundverlauf die Störungen in die peripherischen Nerven zu verlegen, wie es auch neuerdings wieder von Arthaud und Magon geschehen ist, die eine Vagusneuritis als Grundlage des ganzen Symptomcomplexes annehmen. Der Vagus wird bei correctem Operiren in der Regel gar nicht einmal frei gelegt und hat so wenig Grund, von einer Neuritis befallen zu werden, als irgend ein Nerv im Gebiet eines aseptischen chirurgischen Eingriffs. Für den centralen, d. h. bulbären Ursprung der Respirations- und Circulationsstörungen spricht hauptsächlich das gleichzeitige Auftreten von anderen, zweifellos centralen Symptomen, die sich nicht ohne weiteres, wie Munk will, als secundäre Erstickungsconvulsionen auffassen lassen. Munk hat z. B. das in manchen Fällen nicht zu übersehende tetanische Stadium nicht genügend berücksichtigt, das den Cloni vorangeht (vgl. Hund IV und Affe). Ebenfalls als bulbär bedingt sind die nicht selten auftretenden Schluckbeschwerden und Würgkrämpfe aufzufassen. Dass die Schluckbeschwerden, welche in den ersten 2—3 Tagen auftreten, durch die Operation als solche verursacht sind, ist nicht zu bezweifeln, denn sie fehlen auch bei der Strumektomie am Menschen fast nie. Ihre Dauer beträgt aber auch bei empfindlichen Patienten selten mehr, als 2 oder 3 Tage, und empfindlicher werden die Hunde wohl nicht sein. Wir dürfen also bei normalem Wundverlauf die ein bis mehrere Wochen nach der Operation auftretenden Schlingbeschwerden nicht als durch die Operation local bedingt auffassen, sondern so gut central, wie die meisten Symptome der Tetanie.

Auf das Mittelhirn (Vierhügelgegend) weisen die öfter beobachteten Zwangsbewegungen (Roll-, Zeiger-, Reitbahnbewegung, die ich alle bei meinen Versuchstieren sah, wenn schon nicht mit Regelmässigkeit).

An das Kleinhirn lassen eigenthümliche Gleichgewichtsstörungen denken, die ich besonders bei Hund II und IV gesehen habe. Die Thiere, hauptsächlich Hund II, machten sehr oft den Versuch, auf die Vorderbeine zu stehen und beide Hinterbeine in die Luft zu heben. In anderen Fällen hoben sie nur das eine Hinterbein in die Höhe, und zwar so weit, dass sie beinahe nach der andern Seite fielen. Sodann wurde das Bein auf den Boden gesetzt und das Manöver auf der anderen

Seite ausgeführt, so dass der Hund (II) längere Zeit in sonderbarer Weise hin und her schwankte. Das Heben beider Hinterbeine mahnt an das Vorüberfallen der Affen bei Verletzungen des Vermis (Ferrier) und auch die letztere Bewegung schien mir eine in diese Kategorie gehörige Gleichgewichtsstörung zu sein.

Auf das Grosshirn endlich können, wie schon oben bemerkt, alle Convulsionen des epileptiformen Anfalls, sowie die zeitweise auftretenden Paresen, Lähmungen und Contracturen bezogen werden. Die anhaltenden Schwimm- und Tretbewegungen bei einigen Katzen, sowie das Schütteln der Hinterpfoten und die Schüttelkrämpfe des ganzen Körpers sind jedenfalls höher zu verlegen, als in das Rückenmark. Auf das Grosshirn muss die zunehmende Stupidität bezogen werden, charakterisiert durch das Abnehmen der Reaction auf äussere Einflüsse. Dass diese Apathie grossentheils nur berechnete Ruhe der Thiere sei, um nicht Anfälle zu bekommen, wie Munk annimmt, scheint mir unwahrscheinlich, denn auch Hunde ohne heftige Anfälle, bei denen eine solche Vorsicht ganz unbegründet wäre, zeigen zunehmende Apathie, und zwar nicht erst im Endstadium der Krankheit, wo sie bei der starken Abmagerung allerdings selbstverständlich wäre, sondern auch in früheren Stadien. Hierher gehört auch das häufige Verschwinden des Bellens bezw. Miauens im Zustande der Kachexie, das von Kocher in seiner Publication über Cretinismus erwähnt worden ist. Dass es sich dabei nicht um Recurrenslähmung handelte, beweist der Umstand, dass die betreffenden Thiere zwischen Operation und Beginn der Kachexie zum Theil mit ganz klarer Stimme bellten, bezw. miauteten, und dass diese Lautäußerungen erst mit dem Auftreten der Kachexie verschwinden. Ferner lässt sich eine Recurrenslähmung auch abgesehen vom Bellen an der Athmung erkennen. Es konnte sich auch nicht um eine nachträgliche Schädigung der Recurrens handeln, etwa durch Infection, denn der einzige inficirte Hund bellte länger, als die meisten anderen.

Meine seit der Kocher'schen Veröffentlichung gemachten Beobachtungen zeigten, dass in der Mehrzahl der Fälle bei Katzen und Hunden jede Lautäußerung aufhörte. Einige Thiere gaben jedoch bisweilen stöhnennd-grunzende Laute von sich (bei

intacten Recurrentes), andere endlich bellten bzw. miautten, wenn auch selten, noch während gut entwickelter Kachexie weiter. Bei Katze V begann das Miauen wieder, als die Symptome der Tetanie verschwanden; Hund IV dagegen bellte auch nach scheinbar völligem Verschwinden der Symptome nicht mehr.

Das Aufhören der Lautäusserungen scheint mir demnach am ehesten als ein nicht constantes, aber doch häufiges Symptom auf das Sinken der geistigen Fähigkeiten hinzuweisen.

Die Tetania thyreopriva der Thiere betrifft also, soweit sich aus dem klinischen Bilde schliessen lässt, das ganze Nervensystem, am wenigsten die peripherischen Nerven, am stärksten das Gehirn. Vergleicht man mit diesem Resultat die Ergebnisse der darüber angestellten Experimente, so findet sich Folgendes:

1. Bei Durchschneidung eines motorischen Nerven bei einem von Tetanie befallenen Thiere hören alle Bewegungerscheinungen in den vom betreffenden Nerven versorgten Muskeln auf. (Schiff.)

2. Nach Durchschneidung des Rückenmarkes (Ende des Dorsalmarkes nach hinten) bestehen die fibrillären Zuckungen und Cloni in den hinteren Extremitäten fort, die starken epileptischen Anfälle beschränken sich jedoch nur auf die vordere Körperhälfte. (Munk.)

Aus der Beobachtung von Schiff ergiebt sich, dass die motorischen Symptome central bedingt sind. Die Experimente von Munk lassen schliessen, dass ein Theil der motorischen Symptome seinen Sitz im Rückenmark hat, ein anderer Theil jedoch im Gehirn. Nebenbei will ich hier noch bemerken, dass die Beobachtung von Munk betreffend das Fortdauern motorischer Reizerscheinungen in der hinteren Körperhälfte nach Rückenmarkdurchschneidung die Ansicht Drobnić's über die Tetanie umstösst. Waren nehmlich die Krämpfe reflectorisch von der Wunde ausgelöst, wie Drobnić meint, so könnten sie unmöglich nach Rückenmarkdurchtrennung in der hinteren Körperhälfte noch auftreten, weil ja der sensible Theil des Reflexbogens von den Reflexzentren der hinteren, d. h. caudalen Rückenmarkshälfte abgetrennt wäre.

Klinische Beobachtung und physiologisches Experiment verlegen also den Sitz der Tetanie in das ganze Nervensystem mit vorwiegender Beteiligung der centralen Apparate, und es fragt

sich nur noch, ob und welche anatomischen Veränderungen zu erwarten seien.

Es kommen dabei hauptsächlich folgende Punkte in Betracht:

1. Die tetanischen und epileptiformen Anfälle.
2. Die zwischen den eigentlichen Anfällen auftretenden, bis zum Exitus sich steigernden nervösen Symptome.
3. Die allgemeinen schweren Ernährungsstörungen.

Der erstgenannte Factor, die acuten Anfälle, lässt durchaus keine anatomischen Veränderungen mit irgend welcher Wahrscheinlichkeit erwarten. Dass epileptiforme Anfälle sich Jahre lang wiederholen und nach schwerem Status epilepticus zum Exitus führen können, ohne dass man bis jetzt eine constante anatomische Veränderung des Centralnervensystems gefunden hätte, ist bekannt, und wir haben keinen Grund, ein analoges Verhalten nicht auch hier zu vermuten; es wäre übrigens schwer denkbar, dass zwischen den Anfällen völlig freie Zeiten einträten, wenn die betreffenden Centra wirklich anatomisch geschädigt wären¹⁾. Diese Anfälle sind vielmehr, wie schon Horsley betont hat, als funktionelle Neurosen aufzufassen.

Unter dem zweiten Punkt verstehe ich die verschiedenen, zwischen den Anfällen auftretenden und sich gegen den Exitus zu steigernden Symptome, wie die zunehmende Stupidität, die constante Steifigkeit der hinteren Extremitäten, die Flexionscontractur der Vorderpfoten u. s. w. Ihnen kann zum Theil sehr wohl eine anatomische Veränderung zu Grunde liegen, obschon nicht in allen Fällen. So sah ich eine Flexionscontractur der Vorderpfoten längere Zeit bestehen, um dann wieder zu verschwinden. Daraus lässt sich vermuten, dass der Contractur auch keine organische Veränderung der nervösen Elemente zu

¹⁾ Das Vorhandensein von Epilepsie mit völlig freien Intervallen bei grob-anatomischen Hirnveränderungen, wie Narben, Cysten, Tumoren, bildet durchaus keinen Beweis gegen die Annahme, dass aus einer histologischen Veränderung der centralen nervösen Elemente eine dauernde, nicht intermittirende Veränderung der Function hervorgehen müsse, denn jene grob-anatomischen Veränderungen nehmen in solchen Fällen ohne Heerdsymptome meist nicht die Stelle der Centra ein, sondern finden sich in mehr oder weniger direkter Nachbarschaft derselben, wobei die Centra selbst histologisch normal sein können und nur temporär abnorm gereizt werden.

Grunde gelegen habe. Da aber, wo solche Veränderungen möglich, vielleicht sogar wahrscheinlich sind, ist noch nicht gesagt, dass sie mit unsären Untersuchungsmethoden gefunden werden können.

Der dritte in Frage kommende Punkt ist die allgemeine Ernährungsstörung mit hochgradiger Abmagerung, Anfangs oft mit gutem Appetit, bezw. Gefräßigkeit, später mit Nahrungsverweigerung und Hunger combiniert. Ist auch der Hunger ein Factor, der in den weniger acut verlaufenden Fällen das Bild der Tetanie wesentlich beeinflusst, so darf man ihm doch nicht zu viel Bedeutung beimessen. Das Körpergewicht nimmt allerdings scheinbar bei reinen Hungerversuchen gleich rasch ab, wie bei Tetanie, doch haben eben die tetaniekranken Thiere nie von Anfang an gehungert, sondern im Gegentheil oft Anfangs recht gut gefressen. Ferner gehen weder Katzen noch Hunde in der Regel schon nach 1—2 Wochen an Hunger zu Grunde, sondern sie leben meist 3—4 Wochen.

Da aber immerhin eine gewisse Inanition vorhanden ist, so müsste dieser Factor bei der Untersuchung des Rückenmarkes sehr in Betracht gezogen werden, wenn wirklich die Inanition im Centralnervensystem so bedeutende Veränderungen hervorrufen würde, wie sie Rosenbach beschrieben hat. Rogowitsch hat denn auch seine Befunde von Rosenbach's Hungerbefunden zu unterscheiden versucht. Verschiedene Untersuchungen haben nun aber in den meisten von Rosenbach für pathologisch gehaltenen Veränderungen postmortale Erscheinungen nachgewiesen, ein Urtheil, das, wie wir sehen werden, grössttentheils auch für Rogowitsch gilt.

Um das Gesagte kurz zusammenzufassen, berechtigt uns also das klinische Bild der Tetanie durchaus nicht, mit Bestimmtheit schwerere histologische Veränderungen der nervösen Elemente zu erwarten.

II. Histologische Untersuchung.

1. Conservirungs- und Färbungsmethoden.

Der Besprechung der Untersuchungsresultate will ich eine kurze Angabe der bei den Untersuchungen verwendeten Conservirungs- und Färbungsmethoden voranschicken.

Zur Conservirung der Nervenfasern, besonders der Markscheiden, sowie überhaupt zu Uebersichtsbildern über alle Bestandtheile des Centralnervensystems wurde die bis jetzt für diesen Theil der Histologie noch immer fast ausschliesslich benutzte und für ersteres unübertroffene Chromsalzhärtung gewählt und zwar in Form der Härtung in Müller'scher Flüssigkeit. Um ihr die grösste Leistungsfähigkeit zu geben, verfuhr ich folgendermaassen:

Das mit Chloroform leicht narkotisirte Thier wurde auf dem Operations-tische fixirt, eine Carotis freigelegt, oben und unten abgeklemmt, durchschnitten und am centralen wie am peripherischen Stück mit einer mit Hahn verschliessbaren Canüle versehen. Nun wurde die centrale Canüle geöffnet und das Blut herausgelassen, bis es nicht mehr floss, und die Atmung spärlich wurde. Sofort wurde nun in die peripherische Canüle, also gegen das Gehirn zu, Müller'sche Flüssigkeit von Körpertemperatur unter mässigem Druck injicirt, welche das Thier sofort tödete und gleichzeitig die fixirende und conservirende Wirkung auszuüben begann. Dann wurde abwechselnd in die centrale und die peripherische Canüle so viel Müller'sche Flüssigkeit injicirt, als die ausgeflossene Blutmenge betragen mochte. Als Kriterium galt das Ausfliessen von mit Blut gemischter Müller'sche Flüssigkeit aus der Cruralvene. Es waren dazu je nach der Grösse des Hundes etwa 300 bis 600 cmm nöthig, bei Katzen ein Drittel bis die Hälfte dieser Menge. Nach der Injection wurden die Arterienenden unterbunden und das Centralnervensystem möglichst rasch und schonend herausgenommen, in kleinere Stücke zerlegt und einige Wochen in Müller'scher Flüssigkeit (anfangs täglich, später wöchentlich gewechselt) im Brütofen bei 37° gehärtet. Daran schloss sich ohne Auswässerung Alkoholhärtung (theils im Halbdunkel, theils im völligen Dunkel, nach H. Virchow), erst in Alkohol von 90—95 pCt., dann in Alkohol absol., und endlich die gewöhnliche Celloidineinbettung. Auf diese Weise wurde conservirt: Das Centralnervensystem von Hund I, II, IV, Controlhund I, Controlkatze I. — Hund III, Katze I, II, III dagegen wurden todt aufgefunden und sofort mit der warmen Flüssigkeit in beschriebener Weise injicirt. Von dem spontan zu Grunde gegangenen Affen wurden etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode kleinere Stückchen Centralnervensystem in Müller'sche Flüssigkeit eingelegt. Die Injection musste unterbleiben, weil einzelne Theile von Hirn und Rückenmark anders behandelt werden sollten.

Ausserdem habe ich im Anschluss an Nissl, Friedmann und andere Autoren noch folgende Flüssigkeiten benutzt, wobei stets nur kleine Stücke sofort nach der Section eingelegt wurden:

1. Alcohol absolutus, mit nachheriger Celloidineinbettung, verwendet bei Hund V, Controlhund II und III, Katze IV und V, Controlkatze II und bei dem Affen.

2. 10procentige Salpetersäure; nachdem dieselbe 1—1½ Tage eingewirkt hat, wurden die Stücke in steigendem Alkohol ausgewaschen und in Celloidin eingebettet. Angewendet bei den oben genannten Katzen und dem Affen.

3. 7procéntige Sublimatlösung (nicht 10procéntig, wie Trzebinsky irrthümlich angiebt; $HgCl_2$ löst sich nehmlich nur in 1:15 Wasser). Nach

6tägiger Einwirkung Nachhärtung und Auswaschung in steigendem Alkohol (60—100 pCt.), dem 0,5 pCt. Jod zugesetzt wurde, ebenfalls 6 Tage lang, dann Celloidineinbettung. Angewendet bei den so eben genannten Hunden und dem Affen.

Nur versuchsweise wurden verschiedene Osmiumsäure-Mischungen verwendet, nehmlich:

1. 1prozentige Osmiumsäure.
2. Flemming'sches Gemisch (Chromosmiumessigsäure).
3. Hermann'sches Gemisch (Platinchlorid-Osmiummessigsäure).

Ich stand jedoch von ihrer Verwendung zu pathologischen Untersuchungen ab, weil auch die in Bezug auf die Durchtränkung der Blöcke relativ günstigste 1prozentige Osmiumsäure noch sehr langsam und unvollständig eindringt. Einzig die auf Färbung der frischen Zerfallsprodukte der Markscheiden durch Osmiumsäure ausgehende Methode von Marchi und Alferi wurde bei Katze V und Hund V ausgedehnter in Anwendung gebracht.

Zur Markscheidenfärbung wurde theils die Pal'sche Färbung mit Nachfärbung in ammoniakalischem Carmin, hauptsächlich aber die neueste Modification der Weigert'schen Färbung mit Seignette-Salz-Kupferung verwendet, die ich nach verschiedenen Versuchen am einfachsten folgendermaassen combinirte: Die bei Zimmertemperatur etwa 12 Stunden in der Farbe gelegenen Schnitte wurden kurz in Wasser gespült, dann $\frac{1}{4}$ —3 Minuten (je nach der Dicke des Schnittes und der Dauer der vorgängigen Färbung) in die gewöhnliche Weigert'sche Ferricyankalium-Boraxlösung gebracht, nach Deutlichwerden der Zeichnung (schwarz auf hellbraun) in destillirtem Wasser einige Minuten gut gespült, in 5prozentiger wässriger Eosinlösung 1 Minute lang nachgefärbt, in 95prozentigen Alkohol möglichst kurz entwässert, in Origanumöl aufgehellt und in Xylol-Canadabalsam conservirt. Diese letztere Behandlung liefert ganz gleiche Resultate, wie die Weigert'sche Behandlung mit Carbolxylol und Anilinölxylol, ist aber einfacher. Die auf diese Weise erhaltenen Bilder sind ähnlich, wie die nach Pal'scher Methode mit Carminnachfärbung erhaltenen; die feinsten markhaltigen Fasern sind aber besser gefärbt, als nach Pal, während die Eosinunterfärbung weniger scharf und leuchtend ist, als Carmin, aber für Orientirungspräparate völlig genügt. Ein Vortheil ist die relative Raschheit und Einfachheit der Procedur.

Als vorzügliche Färbung für alle Theile des Centralnervensystems mit schöner Kernfärbung wurde bei allen Härtungsmethoden Hämatoxylin-Eosin in saurer Lösung verwendet, das ein nach den Conservirungsmethoden etwas verschiedenes, aber stets vorzügliches Bild liefert. Nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit kam besonders zum Studium der Axencylinder auch Färbung mit ammoniakalischem Carmin zur Anwendung, die nach Vorbehandlung der Schnitte mit concentrirter wässriger Chlorzinklösung während 24 Stunden und Nachbehandlung der gefärbten Schnitte während 12—24 Stunden mit 5prozentiger Essigsäure (nach Kossowitsch) ausserordentlich scharfe und schöne Präparate giebt, auch wenn die Objecte in gewohnter Weise in Alkohol nachgehärtet waren.

Zur isolirten Färbung der Ganglienzellen und gleichzeitigen Darstellung ihrer feinen Structurverhältnisse diente die Nissl'sche Methylenblaufärbung, die in der von Edinger angegebenen Weise ausgeführt wurde, mit dem einzigen Unterschied, dass ich die Stücke nicht direct aus dem Alkohol aufklebte und schnitt, sondern nach der Alkoholhärtung in gewohnter Weise 2—3 Wochen in Celloidin einbettete und dann schnitt. Auf diese Weise erhält man feinere, gleichmässigere Schnitte und kann auch grössere Stücke untersuchen, als dies nach den Angaben von Edinger möglich ist. Ferner halten sich die Blöcke viel länger, ohne zu schrumpfen, als die direct aus Alkohol aufgesetzten Stücke. Die Schnitte wurden nach der Färbung in Benzin-Colophonum eingelegt, statt in Canadabalsam; aber auch so blassen die Ganglienzellen manchmal rasch ab, ohne dass ich einen bestimmten Grund finden konnte, während andere Präparate sich besser hielten. Jedenfalls ist es gut, die Schnitte stets bald zu untersuchen.

Versuchsweise wurde auch mit Pikrocarmin, Pikronigrosin, Nigrosin, Dahliaviolett und anderen Anilinfarben gefärbt, doch waren die Resultate nie besser, selten nur so gut, wie die mit den obengenannten Methoden erhaltenen, so dass ich nicht näher darauf eingehe.

Andere Methoden habe ich nicht versucht, theils weil sie keine ganz constanten Resultate geben, wie die Merckel'sche Färbung; die Goldfärbung von Freud, die Saffraninfärbung von Adamkiewicz, theils weil gerade die Structur der Ganglienzellen und der Axencylinder, auf die es mir besonders ankam, verdeckt wird; das letztere ist bekanntlich besonders bei den Imprägnationsmethoden von Golgi der Fall, welche andererseits in einer früher ungeahnten Weise Licht in den Zusammenhang der einzelnen Bestandtheile des Nervensystems gebracht haben.

2. Zur Histologie des normalen Centralnervensystems.

Die Kürze, mit der auch die neuesten und besten Lehrbücher der Anatomie des Centralnervensystems die Eigenschaften des Ganglienzellenprotoplasma behandeln, veranlasst mich, in dieser ganz besonders auf die Untersuchung der Ganglienzellen gerichteten Arbeit etwas ausführlicher auf diesen Gegenstand einzugehen. Es handelt sich dabei hauptsächlich um zwei Punkte:

- a) die Färbbarkeit des Protoplasma,
- b) die Struktur desselben.

Einige andere, das normale Centralnervensystem betreffende Beobachtungen werden im folgenden Abschnitte berührt werden.

a. Die Färbbarkeit des Protoplasma.

Seit der Anwendung von Färbungen bei der Untersuchung des Centralnervensystems fiel es nicht nur auf, dass der Kern

der Ganglienzelle sich mit Kernfarben relativ weniger intensiv färbt, als der Kern der meisten anderen Zellarten, sondern besonders auch, dass sich Kern und Protoplasma verschiedener Ganglienzellen gewissen Farbstoffen gegenüber verschieden verhalten. Der Erste, welcher auf dieses Verhalten genauer achtete, war Mauthner. Derselbe ging allerdings etwas weit, wenn er auf die verschiedene Färbbarkeit der Ganglienzellen gleich eine physiologische Eintheilung derselben zu gründen versuchte. Stieda erklärte sich gegen diese Auffassung und Deiters wies in seinem klassischen Werk darauf hin, dass der Zusammenhang der Zellen mit den verschiedenen Elementen des Nervensystems für ihre Classificirung ungleich wichtiger sei, als jene, wie er annimmt, der Schärfe des Experimentes entbehrenden Färbungsversuche. Dieselbe Stellung nahm Kölliker ein. Karabaniwitsch sah ähnliche Tinctionsverschiedenheiten im Rückenmark des Frosches und fasste die blassen Zellen als embryonalen entsprechend auf. Denissenko unterschied später in seiner vergleichenden Arbeit über das Kleinhirn die Zellen nach ihrem Verhalten zu Hämatoxylin und Eosin, ebenso Bevor in einer Arbeit über den gleichen Gegenstand. Henle sah und beschrieb beim menschlichen Gehirn ähnliche Unterschiede, die er als Altersverschiedenheiten der Zellen auffasste. Hubrich sah Kerne ohne deutliches Protoplasma in blasenartigen Lücken liegen, wenn er menschliches Gehirn der Einwirkung von Wasser aussetzte. Forel fand in der grauen Substanz des Nagergehirns, besonders im centralen Höhlengrau, blasses Protoplasma bisweilen so weit schwand, dass nur noch ein Kern in einer runden Geweblücke lag. Er hielt sie nicht für blosse Kunstprodukte, sondern für vital bedingt. Später beschäftigte sich Ganser in seiner Arbeit über das Maulwurfsgehirn wieder mit diesen blasenförmigen Zellen, und kam zu dem Schluss, dass sie als Kunstprodukt aufzufassen seien. Weber sah derartige Zellen im Rückenmark und wollte sie von den „freien Kernen“ von Deiters abgetrennt wissen, ihren nervösen Charakter hervorhebend. (Es scheint mir übrigens aus der Arbeit von Deiters nicht unbedingt hervorzugehen, dass er diese Zellen den Bindegewebszellen zutheilt.) Einige Arbeiten über experimentelle Pathologie aus Petersburg, in welchen Färbungs-

differenzen an den Ganglienzellen als pathologische Veränderungen gedeutet wurden, gaben Anlass zu einer eingehenden Arbeit über diese und verwandte Fragen, nehmlich zu den Untersuchungen von Kreyssig. Derselbe hält die Zellen mit blassem Protoplasma für besonders empfindlich und weich. Sie sollen besonders häufig bei jugendlichen Thieren und am zahlreichsten im Lendenmark und Halsmark vorkommen. Im wesentlichen bezeichnet er aber die Differenzen als postmortal bedingt. Gegen diese letztere Anschauung trat nun Flesch in einer Reihe von Arbeiten auf, die theils von ihm selbst, theils unter seiner Leitung ausgeführt wurden (Untersuchungen von Koneff, Gitiss, Kotlarewsky). Er kommt zu dem Resultat, dass gewisse auf chemische Unterschiede zurückzuführende Färbungsdifferenzen existiren, die nicht als blosse Artefacte aufzufassen sind, sondern als durch Entwickelungs-, Senescenz- und vielleicht Functionsveränderungen beeinflusst. Trzebinsky, der im Anschluss an die Arbeiten von Kreyssig und Flesch den Einfluss verschiedener Härtungsmittel auf das Centralnervensystem genauer prüfte, konnte, ohne sich bestimmt auszusprechen, doch den Gedanken nicht abweisen, dass es sich nicht um Kunstprodukte, sondern um vitale Differenzen handeln möchte. H. Virchow, der ziemlich gleichzeitig auf die zahlreichen blassen Zellen der Substantia gelatinosa aufmerksam machte, gelangte hinsichtlich ihrer Bedeutung zu keinem bestimmten Schluss. Mehr technisches Interesse hat die letzte, über diesen Punkt erschienene Mittheilung von Kaiser, dass diese blassen Zellen durch Naphthylamin-braun leicht darzustellen seien.

Hervorzuheben ist, dass alle in der oben stehenden übrigens durchaus nicht erschöpfenden Zusammenstellung genannten Arbeiten das Vorkommen erheblicher Färbungsdifferenzen der Ganglienzellen am normalen Thier constatiren.

Dass diese Frage nicht schon jetzt abgeklärt ist, kommt wohl daher, dass in den letzten Jahren die Versilberung der Ganglienzellen nach Golgi immer mehr in Anwendung gebracht worden ist, eine Methode, bei der Färbungs- und Strukturverhältnisse des Protoplasma völlig verdeckt werden.

In Folgendem soll nun versucht werden, in kurzen Zügen das wiederzugeben, was ich bei Untersuchung des normalen Cen-

tralnervensystems von Katze und Hund gefunden habe. Der Beschreibung werden in erster Linie die durch Härtung in Müller'scher Flüssigkeit gewonnenen Präparate zu Grunde gelegt, schon deshalb, weil die oben erwähnten Arbeiten meist mit Chromsalzhärtung ausgeführt wurden, und weil diese in der That auch die Differenzen sehr gut zur Darstellung bringt. Zum Vor- aus soll noch bemerkt sein, dass ohne Berücksichtigung des noch schwebenden Grenzstreites zwischen Ganglienzellen und Gliazellen diejenigen als Ganglienzellen bezeichnet werden, welche durch einen (meist) bläschenförmigen Kern von 5—25 μ Durchmesser mit deutlichem Kernkörperchen ausgezeichnet sind. Ob und wie viele von den „freien Kernen“ (Deiters) oder „Körnern“ nervös sind, das kann nur durch Untersuchungsmethoden bestimmt werden, welche für unsere pathologischen Untersuchungen bis jetzt nicht verwerthbar sind (bes. die Methode von Golgi).

Auffallendere Differenzen als der Kern bietet das Protoplasma der Ganglienzellen dar. Es soll deshalb zuerst besprochen werden. Sowohl bei Hämatoxylinfärbung, als bei Behandlung mit ammoniakalischem Carmin und anderen Farbstoffen (z. B. Eosin, Saffranin) zeigen sich die einen Ganglienzellen gleichmässig dunkel gefärbt. Andere dagegen zeigen nur einen blassen, kaum bemerkbaren Farbton. Zwischen diesen Extremen finden sich — wenigstens an gewissen Stellen — verschiedene Übergangsformen. Der verschiedenen Intensität der Färbung entspricht in der Regel eine Verschiedenheit in der Struktur, wenn man nach Chromsalzhärtung überhaupt von einer solchen sprechen darf. Während die dunkeln Zellen in der Regel ziemlich homogen aussehen, zeigen die hellen Exemplare eine mehr oder weniger deutliche Körnelung. Bisweilen zeigen sich Verschiedenheiten bei ein und derselben Zelle, in der Weise, dass entweder die eine Hälfte der Zelle dunkler ist, als die andere, oder häufiger so, dass eine schmale, helle Zone den Kern umgibt, bisweilen auch die ganze Zelle umsäumt, während die dazwischen liegende breite Zone dunkler gefärbt ist. Auch durch gewisse Formverhältnisse unterscheiden sich die dunklen von den hellen Zellen. Erstere zeigen meist mehr und deutlichere Fortsätze, letztere bieten dagegen häufiger rundliche Formen dar. Ferner findet sich bei den dunklen Zellen nicht selten deutliche Schrum-

pfung und auch Vacuolisirung, während die blassen Zellen weder das eine, noch das andere deutlich erkennen lassen, wohl aber häufig, besonders an feinen Schnitten, einen körnigen Zerfall, der zu unscharf begrenzten Lücken, ja zu völligem Verschwinden des Protoplasma führen kann. Nicht selten sieht man den ursprünglich vom Zellleib eingenommenen, ringsum scharf begrenzten Raum nur noch von einigen radiär vom Kern zur Peripherie verlaufenden blassen Bälkchen eingenommen. In den so gebildeten Lücken finden sich bisweilen einzelne einkernige Leukocyten, bezw. deren Kerne. Dasselbe ist der Fall in den Retractionslücken der dunkeln Ganglienzellen, sowie in dem dicht an einer Zelle liegenden Gewebe. Die Zahl dieser Leukocyten kann bei Vorderhornganglienzellen am normalen Thier auf 12 und mehr steigen. Im Protoplasma der mittleren und helleren grossen Vorderhornzellen finden sich oft Haufen feinster dunkelblauer Körnchen (bei Hämatoxylinfärbung). Braunes oder gelbes Pigment enthalten die Ganglienzellen in der Regel weder beim Hund, noch bei der Katze, wohl aber beim Affen. Die grösseren Protoplasmafortsätze zeigen das gleiche Verhalten, wie die Hauptmasse der Zellen.

Zu berücksichtigen ist nun noch der Kern. Derselbe erscheint in der Mehrzahl der Ganglienzellen als kugeliges, oder ellipsoidisches Bläschen von relativ geringer Färbbarkeit, und zwar ist die Farbe meist um so dunkler, je kleiner der Kern ist. In seinem Innern enthält er ein grosses, rundes Kernkörperchen, das meist eine bis mehrere helle Stellen enthält, die als sogenannte Vacuolen gedeutet werden. Die grösste derselben, etwa $\frac{1}{3}$ vom Durchmesser des Kernkörperchens einnehmend, entspricht wohl dem als Nucleolus bezeichneten Gebilde. Neben dem Kernkörperchen findet man bei der Härtung in Müller'scher Flüssigkeit noch kleinere und viel blasser gefärbte Körnchen, die sich bei Alkoholfixirung bezw. auch Behandlung mit Salpetersäure oder Sublimat deutlich als Knotenpunkte eines ziemlich spärlichen Chromatinnetzes darstellen. Dasselbe steht oft in Beziehung zum Nucleolus, was zu den Angaben über Fortsätze des Kernkörperchens geführt haben mag. Neben diesen schön ausgebildeten, meist hellen Kernen, die sich hauptsächlich in den Zellen mit hellem oder mässig gefärbtem Protoplasma fin-

den, fallen auch beim normalen Thier unregelmässigere Kerne auf, und zwar finden sich die verschiedensten Uebergänge von ganz scharfer zu etwas unbestimmter Contourirung und von kreisrunder Begrenzung zu welligem bis deutlich dreieckigem, ja beinahe gelapptem Umriss. Diese unregelmässigen Kerne sind in der Regel erheblich dunkler gefärbt, als die scharf bläschenförmigen, und lassen die innere Struktur, Kernkörperchen und Chromatinnetz, viel weniger deutlich erkennen. Bemerkenswerth ist, dass sie sich hauptsächlich in den ganz dunkel gefärbten Zellen finden, seltener in mittelstark gefärbten und gar nicht in den ganz hellen. Oester richtet sich ihre Form dabei nach denjenigen der Zelle (z. B. Dreieckform bei den Pyramidenzellen der Grosshirnrinde).

Bei den anderen, oben genannten Härtungsmethoden erscheint der Kern in der Regel ebenfalls als Bläschen. Doch kommen auch da abweichende Formen vor.

Eine kurze Durchsicht der Haupttheile des Centralnervensystems mit Rücksicht auf den Färbungsgrad der Zellen ergiebt folgendes Resultat:

Im Rückenmark zeigen die grossen multipolaren Vorderhornzellen sowohl im Kern als im Protoplasma alle Uebergänge von dunklen Zellen und unregelmässigem Kern bis zu farblosem Protoplasma mit hellem, scharf begrenztem Kern, allerdings mit Vorherrschen der mittelstarken Färbung und der regelmässigen Kerne. Nach dem Hinterhorn hin und in demselben finden sich häufig etwas kleinere, längliche, sonst ähnliche, meist ziemlich dunkle Zellen. Daneben findet man vereinzelt in der ganzen grauen Substanz, ganz besonders zahlreich aber in der Substantia gelatinosa Rolandi kleinere blasse Ganglienzellen mit wenigen meist in der Längsrichtung des Rückenmarks verlaufenden, oder ohne sichtbare Fortsätze.

Im verlängerten Mark finden sich ähnliche Verhältnisse. Die Zellen der motorischen Kerne zeigen mit geringen Abweichungen den Charakter der grossen Vorderhornzellen, diejenigen der sensiblen Kerne, Vagus, Glossopharyngeus, Acusticus, Trigeminus sind meist kleiner und gleichmässiger dunkel gefärbt. Daneben finden sich wieder theils zerstreut, theils um den Centralkanal gehäuft, theils in der Substantia gelatinosa Rolandi

zahlreiche kleine ganz blasse Zellen mit wenig sichtbaren Fortsätzen.

Im Kleinhirn färben sich die Purkyne'schen Zellen meist ziemlich gut, mit Ausnahmen, während sich Zellen von schwächer Färbung ziemlich zahlreich in der molekulären Schicht finden. In der Körnerschicht erkennt man die Körner, ohne deutliches Protoplasma, dann die mit Eosin färbaren, von Denissenko auch als Zellen bezeichneten, netzartig verbundenen Gebilde ohne deutliche Kerne und endlich deutliche Ganglienzellen mit blassem Protoplasma.

Im Grosshirn, d. h. in dessen Rinde, färbt sich das Protoplasma der meisten Pyramidenzellen schlecht. Zwischen diesen blassen Zellen finden sich, besonders in den tieferen Schichten, bei den grossen Pyramidenzellen, aber auch vereinzelt bis in die oberflächlichen Schichten hinaus Zellen, die sich ganz dunkel färben. Die Fortsätze der letzteren Zellen färben sich wie die Zellen selbst dunkler, als das umgebende Grundgewebe, während die hellen Zellen sammt ihren Fortsätzen sich durch ihre hellere Farbe vom Grundgewebe abheben. Da die letztere Zellform bedeutend überwiegt, so erscheint oft die Hirnrinde von einem hellen Kanalsystem durchzogen, dessen Hauptrichtung senkrecht zur Hirnoberfläche steht. — Von den Kernen gilt auch hier das in der allgemeinen Uebersicht Gesagte. Sind sie unregelmässig, so herrscht meist die Dreieckform vor. Uebergänge von einer Form in die andere kommen auch hier vor, sind aber viel weniger häufig, als bei den grossen Vorderhornzellen.

Die Constanz dieser Befunde auf allen Schnitten bei allen untersuchten Thieren spricht, wie schon Flesch betont, mit aller Entschiedenheit dafür, dass den genannten Differenzen nicht zufällige postmortale Härtungs- und Fixirungsunterschiede, sondern vitale Eigenthümlichkeiten zu Grunde liegen. Auch der Umstand, dass die beschriebenen Differenzen bei den intra vitam mit Müller'scher Lösung injicirten und also sofort durchtränkten Thieren so gut vorkam, wie bei dem erst einige Stunden post mortem injicirten oder den ohne Injection in Müller'scher Lösung gelegten Stücken, lässt eine Erklärung der Differenzen durch blosse Härtungsverschiedenheiten mit grosser Wahrscheinlichkeit ablehnen. Endlich wäre es nicht leicht erklärbar, warum ge-

wisse Zellen sich von den anderen so sehr unterscheiden sollten trotz der gleichen äusseren Bedingungen, wenn nicht eine vitale Differenz zu Grunde läge.

Ist diese letztere Anschauung richtig, so werden sich die Ganglienzellen wahrscheinlich auch bei anderen Härtungsmethoden von einander unterscheiden. Dies ist nun zweifellos der Fall.

In Betracht kommen Alkoholhärtung entweder rein, oder nach Fixirung der Objecte in 10procentiger Salpetersäure oder 7procentigem Sublimat.

Wenn Trzebinsky jene auffallend schwach gefärbten Ganglienzellen des Rückenmarks bei Alkohol- und Sublimatbehandlung, sowie an frischen Präparaten nicht finden konnte, so hatte er insofern Recht, als dieselben nicht in gleicher Form erscheinen, wie in Präparaten nach Chromsalzhärtung. Sie unterscheiden sich aber nichtsdestoweniger ganz deutlich von den anderen Zellformen. Während nehmlich die grossen Vorderhornzellen des Rückenmarks und die ihnen im Bau entsprechenden Zellformen anderer Stellen ein in ganz bestimmter Weise differenziertes Protoplasma zeigen, so sieht man von den kleineren blassen Zellen bei den genannten Härtungsmethoden meist nur den Kern. Das Protoplasma ist in geringer Menge vorhanden, und, wo es überhaupt erkennbar ist, oft gleich gefärbt, wie das umgebende Gewebe, was seinen Nachweis erschwert. In der Grosshirnrinde, wo bei Härtung in Müller'scher Lösung die blassen Zellen sich in ausgesprochenster Form finden, sind die Verhältnisse für die Beurtheilung der Befunde etwas schwieriger.

Auf die angedeuteten Unterschiede soll bei Anlass der Befprechung der Zellstruktur eingegangen werden.

b. Die Struktur des Protoplasma.

Die ersten Angaben über eine complicirtere Struktur des Ganglienzellenprotoplasma machte Stilling, der Nervenfasern und Zellen aus feinen Röhren zusammengesetzt sein liess. Später sahen Remak, Leydig, Beale und Andere theils concentrische, theils nach den Zellfortsätzen hin gerichtete feine Streifung des Protoplasma, ohne dabei von Fibrillen zu sprechen. Einen eigentlich fibrillären Bau beschrieb zuerst Frommann,

der ein complicirtes System von Fäden mit ihren Hüllen aufstellte, die vom Kern und Kernkörperchen ausgehen sollten. M. Schultze, Leydig und andere Forscher, besonders Köllecker konnten sich von dem letztgenannten Verhalten nicht überzeugen. M. Schultze nahm für das Protoplasma der Zelle und ihrer Fortsätze an, dass in demselben Fibrillen, bzw. Fibrillenfüge verlaufen, zwischen welche in die Grundsubstanz feine, in Reihen angeordnete Körner eingelagert seien.

Butzke modifirte diese Anschauung dahin, dass er die Körnerreihen für varicöse Anschwellungen von Fibrillen erklärte. Arndt dagegen wollte von einem fibrillären Bau nichts wissen, sondern liess in einer nicht differenzierten Grundsubstanz Elementarkügelchen sich als Ausdruck der Zellfunction in Längs- und Querreihen ordnen. Diese Reihen von Elementarkügelchen entsprachen offenbar den Körnerreihen von Schultze und den Varicositäten von Butzke. Nun trat Boll gegen jede Fibrillentheorie auf, indem er die Ganglienzellen des elektrischen Lappens vom Torpedo als fein granulirt, ohne präformirte Fibrillen beschrieb, dieselben Zellen, welche Schultze ebenfalls in frischem Zustande untersucht als fibrillär bezeichnete. Frommann und später Schwalbe nahmen einen reticulären Bau des Protoplasma an, auf den die von M. Schultze angenommene fibrilläre Struktur zurückzuführen sein sollte.

Trotz dieser abweichenden Ansichten scheint der fibrilläre Bau mit diesen oder jenen Modificationen in den folgenden Jahren allgemein angenommen worden zu sein.

Nissl kommt nun das grosse Verdienst zu, in unsere Kenntnisse von der Struktur der Ganglienzellen ein neues Element eingeführt zu haben. Er zeigte, dass nach einfacher Härtung in Alkohol bei nachheriger geeigneter Färbung die Ganglienzelle deutliche und scharfe Strukturelemente zeigt, welche bei der bisher üblichen Chromsalzhärtung nicht zu erkennen sind. Nur wenige haben nach ihm diese Methode weiter benutzt, wie besonders Friedmann und Schaffer. Obersteiner und Edinger erwähnen sie in ihren ausführlichen Werken über das Zentralnervensystem erst in den letzten, 1892 erschienenen Auflagen, Letzterer mit einer Modification der Färbung, die mir sehr gute Resultate gegeben hat.

Nach einer anderen, schon früher angewandten Behandlungsmethode, nehmlich mit Silbernitrat, kam neuerdings Jakimowitsch, wie früher schon Schmidt, Grandry, Frommann, Arndt, für Ganglienzelle und Fortsätze zur Ansicht, dass die Fibrillen aus einzelnen Partikeln bestehen, die in der Ruhe unordentlich zerstreut, bei Thätigkeit der Zelle aber so gruppirt wären, dass nicht nur Längs-, sondern auch Querstreifung auftrete. Es scheint, wenigstens was die Ganglienzellen betrifft, dass Jakimowitsch wesentlich die nach Schultze interfibrillären Körnchen gesehen hat. Auch Altmann findet in den Ganglienzellen körnig-fibrilläre Struktur und zwar kommt er zu dem Resultat, dass die von ihm nach Chromosmiumfixation mit Säurefuchsin dargestellten Körnerreihen nicht interfibrillär liegen, sondern dass die Fibrillen selbst in die von ihm als Bioblasten bezeichneten Körner zerfallen. In letzter Linie kommt nun Nansen gestützt auf seine vergleichenden Studien wieder auf die alte Röhrentheorie von Stilling in modifizirter Form zurück und leugnet die Existenz von Fibrillen im Centralnervensystem — ob mit Recht, das lässt sich heute noch nicht sagen. —

Da das nach der Methode von Nissl erhaltene Strukturbild der Ganglienzellen noch nicht allgemein bekannt ist, so gehe ich in Folgendem genauer auf dasselbe ein, so wie ich es an normalen Katzen und Hunden fand. Als Paradigma diene eine grosse Vorderhornzelle. (Vergl. Taf. XIV.)

Dieselbe besteht aus einer sich mit Methylenblau blass färbenden und dadurch von der ungefärbten Umgebung abhebenden, homogenen Grundsubstanz, in der ich eine fibrilläre Struktur nicht mit Sicherheit nachweisen konnte. In diese eingelagert finden sich die von Friedmann und Kronthal (s. unten) genauer beschriebenen Gebilde, die ich ihrer Form und Färbbarkeit wegen am liebsten als chromophile Spindeln bezeichnen möchte (chromatische Streifen von Friedmann). Für die Bezeichnung: Fibrillen scheint mir ihre Dicke (bis $1,5 \mu$) zu gross, ihre Länge oft zu gering und ihre Form zu unregelmässig, abgesehen davon, dass ich sie durchaus nicht mit den M. Schultze'schen Fibrillen identificiren möchte. Sie besitzen eine Länge von wenigen bis 20 und mehr μ , sind auf dem Querschnitt rundlich oder eckig, nicht platt, und färben sich intensiv mit Me-

thylenblau und anderen Anilinfarben, ebenso auch mit Hämatoxylin und, wenn auch schwächer, mit ammoniakalischem Carmin. Bei Anwendung von Oelimmersion zeigen sie etwas unregelmässige, feinzackige Ränder, als beständen sie aus feinsten Körnchen, und sind die Präparate etwas stark entfärbt, so sieht man in ihrem Innern blaue Punkte und grössere unregelmässigere blaue Flecke, zwischen denen kleinere oder grössere Lücken liegen. Die feinen Enden dieser Spindeln scheinen häufig auch aus feinsten Körnchen zu bestehen und hängen oft mit den Enden benachbarter Spindeln zusammen. Ihre Anordnung in der homogenen Grundsubstanz zeigt folgende Eigenthümlichkeiten: An der Peripherie findet sich bisweilen, aber nicht regelmässig, eine schmale Zone Grundsubstanz frei von Spindeln. Ebenso ist eine ganz schmale Zone um den Kern bisweilen, besonders bei Hämatoxylin- nicht sicher bei Methylenblaufärbung von denselben frei. In der dazwischen liegenden Zone verlaufen die Spindeln nun im Ganzen möglichst parallel zur Zelloberfläche. Am Zellkörper selbst zeigen sie also eine mehr oder weniger concentrische Anordnung. Nach den Protoplasmafortsätzen hin verlassen sie dieselbe und verlaufen in der Richtung des Fortsatzes. Ein Uebergehen in den Axencylinderfortsatz konnte ich dagegen in den wenigen Fällen, wo ich einen solchen deutlich erkannte, nicht nachweisen. In den Protoplasmafortsätzen lassen sie sich an etwas intensiv gefärbten Präparaten noch weithin verfolgen, in geringer Zahl, etwa 1—3 im Querschnitt neben einander gelegen. Sie liegen, wie sich an Querschnitten der Fortsätze erkennen lässt, mit Vorliebe etwas nahe der Oberfläche, doch nicht auf derselben, sondern im Protoplasma eingebettet und bisweilen auch ganz in der Mitte desselben.

Der Verlauf in der Hauptausdehnung der Zelle lässt sich am schönsten bei den spindelförmigen Zellen sehen. Bei den verschieden Hauptrichtungen darbietenden multipolaren Zellen dagegen strahlt gegen jeden grösseren Protoplasmafortsatz hin ein convergirendes Bündel von Spindeln aus, das im Verlauf des Fortsatzes immer spärlicher wird, indem die Spindeln theils verschwinden, theils dünner werden. In einer mehr centralen, an den Kern anstossenden Schicht treffen sich diese Bündel und werden durch einzelne chromophile Körner ersetzt, welche

den Durchmesser der Spindeln zeigen und wie diese aus feinsten Körnchen zu bestehen scheinen. Verfolgt man diese Körner durch Drehen der Mikrometerschraube in den verschiedenen Schichten des Schnitts, so zeigt sich, dass sie meist Querschnitte von Spindeln und nicht eigentliche Körner darstellen, wie auch Friedmann betont¹⁾.

Je nachdem der Schnitt zur Hauptrichtung der Zelle senkrecht oder parallel geführt wird, zeigt die Zelle einen körnigen, „reticulären“ oder einen streifigen, „fibrillären“ Bau, und wenn die Zelle verschiedene Hauptrichtungen zeigt, so werden die Spindeln theils längs, theils schräg oder quer getroffen und es combiniren sich beide Bilder in derselben Zelle.

Was nun die Frage anlangt, in welcher Beziehung diese Spindeln und Körner zu dem von den früheren Autoren, besonders von M. Schultze angenommenen Bau der Ganglienzellen stehen, so möchte ich mich nur dahin aussern, dass mir die dem mikroskopischen Bilde nach aus feinsten Körnchen bestehenden chromophilen Spindeln am ehesten mit dem schon öfter beschriebenen körnigen Element der Ganglienzellen in Beziehung zu stehen scheinen. Es würden also die Spindeln den interfibrillären Körnerreihen von M. Schultze entsprechen, während die Fibrillen selbst in der zwischen den Spindeln liegenden, blass gefärbten Grundsubstanz zu suchen wären.

Eine sichere Entscheidung müsste hauptsächlich die Untersuchung grosser Ganglienzellen geben (z. B. vom Torpedo).

Dieser Beschreibung entsprechen die grossen Ganglienzellen des Rückenmarks, die am zahlreichsten in den Vorderhörnern vorkommen (bisher meist als motorische Ganglienzellen bezeichnet), ferner die analog gebauten, aber kleineren und häufig in einer Richtung besonders entwickelten Ganglienzellen der Hinterhörner (bisher oft als sensible Ganglienzellen bezeichnet), ferner die Zellen der motorischen Kerne der Medulla oblongata und mit einigen Modificationen auch diejenigen der sensiblen Kerne, sowie viele im Rückenmark, besonders in der Raphe, zerstreute Zellen. Die Zellen der oberen und unteren Olive, so-

¹⁾ Immerhin ist es möglich, dass hier bisweilen auch statt der Spindeln gröbere chromophile Körner von der Dicke der Spindeln vorkommen, was mir an manchen Stellen wahrscheinlich wurde.

wie diejenigen des accessorischen (ventralen) Acusticuskerns zeigen ein etwas abweichendes Verhalten, immerhin aber auch Differenzirung in chromophile Gebilde. Die Purkyne'schen Zellen des Kleinhirns lassen auch chromophile Spindeln und streifigen Bau erkennen. Doch ist derselbe nie so schön, wie an den grossen Vorderhornzellen. Häufig sieht man hier die chromophile Substanz in grösseren Körnern dem Kern anliegen. In der Grosshirnrinde entsprechen die grossen Pyramiden dem streifigen Typus, der sich aber meist weniger schön darstellt, als an den Rückenmarkszellen. Auch unter den kleineren Pyramidenzellen zeigen einzelne eine Andeutung davon, meist aber ist ihr Protoplasma diffus bläulich gefärbt und enthält nur einzelne blaue Körner. Dasselbe gilt nun auch mehr oder weniger von allen dem kleinen, blassen Typus angehörigen Ganglienzellen in der Substantia gelatinosa Rolandi, wie in der Kleinhirnrinde und im centralen Höhlengrau. Wenn sich mit der Nissl'schen Methode bei diesen Zellen überhaupt ein Protoplasma erkennen lässt, so ist es eine schmale bläuliche Zone eventuell mit einigen dunkelblauen Körnchen, die gelegentlich einen dunklen Saum um den Kern darstellen können und sich in einen oder zwei feine Ausläufer fortsetzen.

Dies alles zeigt sich bei der ausschliesslich nach reiner Alkoholhärtung anwendbaren Nissl'schen Färbung, oder etwas weniger schön und scharf auch bei Hämatoxylinfärbung der in Alkohol, Sublimat oder Salpetersäure gehärteten Präparate und lässt eine Unterscheidung der Ganglienzellen in zwei grosse Gruppen wohl als berechtigt erscheinen. Dieselben unterscheiden sich noch durch einen weiteren Punkt, der mir besonders bei der Untersuchung der Schnitte nach Salpetersäure- und Sublimathärtung aufgefallen ist, aber entschieden auch bei der Nissl'schen Conservirung und Färbung. Während nehmlich die Zellen der 1. Gruppe, diejenigen mit deutlicher Streifenstruktur, sich durch den ganzen ($\frac{1}{2}$ —1 cm grossen) Block ziemlich gleichmässig conservirt zeigen, so bemerkt man, dass besonders in der Grosshirnrinde, aber auch im Rückenmark und Kleinhirn die Zellen der 2. Gruppe in einer schmalen (etwa 0,3—1,0 mm breiten) Randzone des Blockes ein bei Hämatoxylinfärbung auffallend dunkleres Protoplasma zeigen, als in den übrigen, mehr central

gelegenen Partien. Ferner enthalten sie auch mehr durch Methylenblau färbbare Substanz. Es lässt dies annehmen, dass das Protoplasma dieser Zellen einer sehr raschen Fixirung bedarf, um später noch der Färbung zugänglich zu sein, im Gegensatz zum resistenteren Protoplasma der 1. Gruppe.

Vergleicht man nun dieses Resultat mit denjenigen von Schnitten aus Müller'scher Lösung, so ergiebt sich, dass gerade diejenigen Zellen in Müller'scher Flüssigkeit die Form der von Forel, Ganser u. A. beschriebenen blasenartigen oder der von mir früher als blasse Zellen bezeichneten Gebilde (ein Theil der chromophoben Zellen von Flesch) annehmen, welche sich bei der eben beschriebenen Weise als sehr empfindlich für Fixirung erwiesen haben.

Die Uebereinstimmung der Resultate beider Härtungsmethoden scheint mir aber noch etwas weiter zu gehen. Wie schon oben bemerkt, finden sich unter den Vorderhornzellen alle Uebergänge von dunkeln zu hellen Formen (chromophile und chromophobe Zellen von Flesch). Vergleicht man dieselben Zellen bei Nissl'scher Färbung, so fällt auf, dass in verschiedenen Zellen die chromophilen Spindeln verschieden dicht stehen. Der einfachste Zusammenhang dieser zwei Beobachtungen scheint mir nun in der Annahme zu liegen, dass durch Einwirkung der Chromsalze die Substanz der chromophilen Spindeln sich in die Grundsubstanz auflöst, bezw. diffundirt und auf diese Weise dem Protoplasma eine je nach der Zahl der Spindeln mehr oder wenig grosse diffuse Färbbarkeit mittheilt. Dass die Spindeln auch in frischem Zustande vorhanden sind, ergiebt sich, wie mir scheint, mit Sicherheit aus der Beobachtung Kronthal's, die ich durchaus bestätigen kann¹⁾. Dieser Ansicht ist auch Friedmann,

¹⁾ Ueberdies will ich bemerken, dass man gelegentlich auch bei Erhärzung in Müller'scher Flüssigkeit Gebilde sieht, welche offenbar den durch Alkoholbehandlung erhältlichen Spindeln und Körnern entsprechen, wenn auch mit einigen Unterschieden. Ich verweise hier auf die Untersuchungen von Frl. Kossovitsch über das Rückenmark eines Mikrocephalen. Dieselbe fand die motorischen Ganglienzellen des Rückenmarks und der Medulla oblongata grobkörnig und zwar nach der gewöhnlichen Erhärzung in Müller'scher Flüssigkeit und Spiritus. Ich habe selbst ihre Präparate mit den meinigen verglichen und finde nur ihre Körner weniger scharf contourirt, klumpiger, und die Spin-

wenn er auch die leicht anzunehmende Einschränkung macht, dass (besonders bei Kaltblütern) die Form der Gebilde durch die Alkoholwirkung etwas verändert werde.

Die vorstehende Ansicht über den Zusammenhang der chromophilen Spindeln mit der Färbbarkeit des Protoplasma bei Chromsalzhärtung ist schon durch Benda angedeutet, von Flesch aber bestritten worden. Benda leitet nehmlich die verschiedene Färbbarkeit des Protoplasma von verschiedenem Gehalt der Zellen an gewissen, nach ihm bei Behandlung der Präparate mit Pikrinsäure oder mit Flemming'scher Lösung in den Ganglienzellen sichtbar werdenden Granula ab, die er bei Härtung in Müller'scher Lösung nicht findet. Dass diese Granula mit den chromophilen Spindeln, bezw. Querschnitten von solchen übereinstimmen, kann nach dem Bisherigen nicht zweifelhaft sein. Dasselbe gilt von den Granula, die H. Virchow in den Vorderhornzellen des Kaninchens gefunden hat. Ob die Granula dagegen, von denen Flesch sagt, dass ihre Menge mit dem Grad der Färbbarkeit des Protoplasma nicht zusammenhänge, die gleichen sind, scheint mir nicht sicher, denn er giebt von ihnen an, dass sie Boraxcarmin annehmen, nicht aber neutralen Carmin. An den Präparaten von Frl. Kossowitsch sind die Körner gerade bei letzter Färbung am deutlichsten und ich überzeugte mich auch von der Färbbarkeit der chromophilen Spindeln durch ammonikalischen (durch Stehen neutral gewordenen) Carmin. Altmann hat in den Ganglienzellen der Katze Granula (feine Bioblasten) zu Reihen angeordnet gefunden, die der Zelle ein ähnliches streifiges Aussehen verleihen, wie die chromophilen Spindeln. Allerdings liegen, seinen Abbildungen nach zu schliessen, seine Körnerreihen dichter, als ich es bei der Behandlung nach Nissl von den chromophilen Spindeln gesehen habe.

Anhangsweise will ich hier noch einige Bemerkungen über zwei in der letzten Zeit mehrfach empfohlene Härtungsmittel, die 10prozentige Salpetersäure und die concentrirte (7prozentige) wässerige Sublimatlösung folgen lassen, besonders im Vergleich zur Alkohol- und Chromsalzhärtung.

delform weniger ausgeprägt, als bei dem nach Nissl'scher Behandlung sichtbar werdenden chromophilen Elementen. Ferner zeigte mir Herr Prof. Langhans Ganglienzellen von ähnlichem grobkörnigem Aussehen im menschlichen Rückenmark bei Behandlung nach Marchi.

Beide conserviren die Structur der grossen Ganglienzellen (1. Typus) recht gut und erhalten das Kerengerüst für nachträgliche Färbung besser, als Müller'sche Lösung, und zwar würde ich dem Sublimat den Vorzug geben, da er eine schönere Hämatoxylinfärbung ermöglicht, als die Salpetersäure und da er, soweit ich beurtheilen kann, besser eindringt. Beide Methoden haben mir nach Celloidineinbettung dünner Schnitte ergeben als blosse Alkoholhärtung; ich kann nicht sagen, aus welchem Grunde. Indessen stehen ihrer allgemeinen Anwendung verschiedene Nachtheile entgegen: Erstlich erlauben sie die Färbung mit Methylenblau nicht, dann dringen sie nur langsam ein, so dass nur die oberflächlichen Zellen der 2. Gruppe rasch genug fixirt werden, um sich gut färben zu lassen, und endlich führen beide Methoden häufig zur Bildung von lästigen Kunstprodukten, die ich nirgends erwähnt fand und deshalb hier nicht übergehen will. In der weissen Substanz aller Theile des Centralnervensystems, sowie spärlicher in denjenigen Partien der grauen Substanz, die von zahlreichen markhaltigen Fasern durchsetzt sind, finden sich nehmlich kuglige, runde Gebilde von $2-5-10\text{ }\mu$ Durchmesser, die sich mit Hämatoxylin blau färben, bei Salpetersäurehärtung viel intensiver und damit störender, als bei Sublimathärtung. Auffallend ist bei der letzteren, dass sie sich am dichtesten finden in einer etwa $150\text{ }\mu$ von der Oberfläche des Blockes entfernt liegenden Schicht. Die oben angegebene Art ihres Vorkommens mit den markhaltigen Nervenfasern lässt am ehesten annehmen, dass es sich um coagulirtes Myelin handelt. Bei der Salpetersäure treten diese Kunstprodukte in so störender Weise auf, dass ich im Ganzen auf ihre Anwendung verzichten möchte, besonders, da sie keinen Vortheil vor der Sublimathärtung hat. Bei dieser sind diese kugligen Gebilde weniger zahlreich und, was wichtig ist, viel weniger stark gefärbt, so dass sie nicht so sehr stören, besonders da diese Härtung ja ohnehin mehr nur zum Studium der grauen Substanz verwendet wird, wo sie sehr schöne Bilder giebt. Dass die Kerne in Salpetersäure und Sublimat besser conservirt werden, als durch absoluten Alkohol, war nicht in auffallender Weise zu sehen. Der Nachtheil der unvollständigen, oder zu langsamem Durchtränkung der Blöcke, welcher allen Methoden, am wenigsten noch dem Alkohol, anhaftet, kann in gleicher Weise, wie es bei der Conservirung in Müller'scher Flüssigkeit geschah, durch Injection möglichst eliminiert werden, und zwar müsste nach dem Verbluten des Thieres das noch im Gefäßsystem desselben befindliche Blut durch physiologische Kochsalzlösung von Körpertemperatur ausgespült werden, damit es nicht durch die bei Berührung mit der Härtungsflüssigkeit sofort erfolgende Coagulation eine gleichmässige Durchtränkung des Capillarsystems unmöglich macht. Diese Ausspülung konnte bei der Müller'schen Flüssigkeit deshalb unterbleiben, weil sich das Blut bei Berührung mit derselben nicht coagulirt.

Inwiefern nun die Unterscheidung der Ganglienzellen in zwei grosse Gruppen, wie sie im Vorstehenden angedeutet worden ist, vitalen Verhältnissen entspricht, und inwieweit dies zu einer

Eintheilung der Ganglienzellen berechtigt, diese Frage hat schon Flesch in seinen und seiner Schülerinnen Arbeiten berührt. Er legt besonderen Werth auf Entwickelungs-, Senescenz- und Functions-Verschiedenheiten.

Neben diesen Unterschieden muss man, was in etwas anderer Weise schon Arndt betont hat, noch an verschiedene Stadien einer gleichartigen Function denken (Erholung, Ermüdung), die vielleicht hier ihren anatomischen Ausdruck finden.

Nicht nur für die Anatomie und Physiologie, sondern auch für die Pathologie der Ganglienzellen wird die Berücksichtigung dieser feineren Strukturverhältnisse von Nutzen sein. Die erste grössere derartige Arbeit ist diejenige von Friedmann, der mit dieser Färbung die Folgen der Aetzentzündung auf der Hirnrinde und später die acute Myelitis untersuchte. Ferner wurde das Rückenmark des Menschen bei Lyssa von Schaffer nach der Nissl'schen Methode untersucht.

Der Angabe meiner Befunde an den operirten Thieren will ich noch kurz die Kriterien voranschicken, an welche ich mich bei der Beurtheilung der mikroskopischen Bilder hielt. Es scheint mir dies um so nothwendiger, als in einer Reihe von Arbeiten (Rosenbach, v. Tschisch, Danilo, Rogowitsch u. A.) bis in die neueste Zeit postmortale Veränderungen als pathologisch gedeutet worden sind, trotz der gründlichen Arbeiten von Kreysig, Schultz, Trzebinsky.

3. Kriterien der pathologischen Veränderungen.

a. Die Ganglienzellen.

Am Kern der Ganglienzellen wird besonders die Schrumpfung als pathologisch beschrieben, und es ist nicht zu leugnen, dass ein überwiegendes Vorkommen geschrumpfter Kerne pathologisch sein kann. Doch muss ich aufmerksam machen, dass bei allen Conservirungsmethoden, die ich geprüft habe, geschrumpfte Kerne, d. h. solche, die ihre Bläschenform verloren, unregelmässig, schmal, eckig oder zackig geworden sind, auch normal vorkommen, so gut wie bei Chromsalzhärtung Kerne, die im Ganzen ihre rundliche Form erhalten, aber ihre scharfe Begrenzung verloren haben, dass also die Formveränderung des Kerns ohne andere pathologische Veränderungen nicht ohne wei-

teres als krankhaft bezeichnet werden darf. Ob es sich dabei um blosse Misshandlung des Kerns durch die Schnittführung, oder um zu starke oder zu schwache Einwirkung der Conservierungsflüssigkeiten handelt, oder, was nicht unwahrscheinlich ist, zum Theil um normale vitale Unterschiede in den Kernen, das kann hier nicht entschieden werden.

Ueber die Pathologie des Nucleolus habe ich nur wenige Angaben gefunden und selbst keine Beobachtungen gemacht. Nach Friedmann hält sich derselbe bei acuter, experimenteller Myelitis länger, als der Kern, geht aber schliesslich auch in Stücke. Die dem Nucleolus von Trzebinsky abgesprochenen Vacuolen habe ich bei verschiedenen Behandlungsmethoden gesehen; ich möchte jedoch bemerken, dass es sich vielleicht eher um Einlagerung stark lichtbrechender, wenig färbbarer Körnchen handelt, als um Vacuolen, wenigstens sahen sie bei Alkoholhärtung bisweilen deutlich dunkel contouirt aus. Aus Fett bestehen sie der Osmiumsäurebehandlung nach nicht. Deiters hält sie für postmortale Zerklüftungsprodukte.

Bei dem öfter, auch von Rogowitsch, als pathologisch citirten Schwinden des Kerns ist zu berücksichtigen, dass schon normal in jedem Präparat eine Anzahl von Ganglienzellen sind, deren Kern sich zufällig nicht im Schnitte befindet. Es ist deshalb dieses Kriterium mit Vorsicht zu benutzen und nur dann im Sinne einer pathologischen Veränderung zu deuten, wenn für gleiche Schnittdicke das Verhältniss der kernhaltigen zu den kernlosen Zellen vom Normalen erheblich abweicht. Diese Zählung ist aber nicht immer ausgeführt worden, wenigstens nicht von Rogowitsch.

Kerntheilungsfiguren sah ich bei meinen meist erwachsenen Versuchstieren nie.

Am Protoplasma ist es — Chromsalzhärtung vorausgesetzt — in erster Linie die verminderte Färbbarkeit, welche als pathologisch angesprochen wurde. Da aber, wie oben auseinandergesetzt wurde, die normale Färbbarkeit der Ganglienzellen ausserordentlich verschieden ist, so wäre ein solcher Schluss nur dann erlaubt, wenn Zellen an einer Stelle, wo sie normal regelmässig dunkel sind, nun hell erscheinen und umgekehrt, oder wenn eine Stelle mit verschieden färbbaren Zellen nur helle oder

nur dunkle enthielte. Darauf finde ich, hat Rogowitsch aber zu wenig Rücksicht genommen. Er macht allerdings darauf aufmerksam, dass sich wenig färbbare Zellen auch normal finden, aber nur an gewissen Stellen, die er daher nicht weiter berücksichtigt. Vielleicht bezieht sich dies auf die Zellen der Substantia gelatinosa Rolandi, in welcher solche blasse Zellen allerdings in grosser Zahl vorkommen. Dass aber helle Formen sowohl unter den Vorderhornzellen, als unter den Pyramidenzellen der Grosshirnrinde, die Rogowitsch vorzugsweise untersucht hat, auch normal sich finden, das hat er nicht erwähnt.

Auch die Schwellung der Ganglienzellen ist bei der im normalen Zustande so verschiedenen Grösse derselben schwer festzustellen, wenn nicht etwa die Zelle und ihre Fortsätze eine auffallend gedunsene, unregelmässig klumpige Form darbieten, wie sie z. B. von Friedmann abgebildet worden ist.

Das Abbrechen der Protoplasmafortsätze und ihr Fehlen hängt so sehr von den Verhältnissen der Schnittführung und der guten Conservirung ab, dass es nicht leicht den pathologischen Veränderungen zugezählt werden kann.

Das Gegenstück zur Schwellung ist die Schrumpfung der Ganglienzellen, die sich auch postmortal ausbilden kann. Ich möchte die Schrumpfung dann als sicher vital bedingt ansehen, wenn an einer anatomisch und physiologisch begrenzten Stelle (z. B. Vorderhorn oder Kerne der Medulla oblongata) statt der normalen auffällig schmächtige Zellen vorhanden sind, welche von dem Grundgewebe direct umgeben sind. Liegt dagegen die schmächtige, kleine Zelle in einem grossen pericellulären Raum, so dürfte eine sichere Entscheidung ohne Weiteres nicht möglich sein. Jedenfalls wird man bei einer postmortalen Schrumpfung ein solches Bild erwarten dürfen, wenn es auch denkbar ist, dass bei vitaler Schrumpfung ein solches Verhalten sich ebenfalls findet.

Neben der verminderten Färbbarkeit und dem körnigen Zerfall der Ganglienzellen wird als pathologischer Befund häufig noch die Vacuolisirung des Protoplasma angeführt. Zu unterscheiden sind von vornherein die centralen und die peripherischen Vacuolen.

Dass beide Formen an normalen Zellen vorkommen, ist schon von verschiedenen Untersuchern (Kreyssig, Flesch, Koneff, Trzebinsky, Schultz, Dietl, Kopp u. A.) hervor-

gehoben worden, ebenso der Umstand, dass die centralen Vacuolen viel seltener sind, als die peripherischen (Koneff). Ich konnte beides bestätigen.

Centrale Vacuolen, d. h. solche, die nahe am Kern liegen, oder wenigstens durch eine grössere Protoplasmaschicht vom Zellrande getrennt sind, sah ich, wenn auch nicht häufig, doch sicher in verschiedener Weise an normalen Katzen und Hunden. Entweder handelte es sich um eine grössere, nahe am Kerne gelegene (etwa so gross, wie der Kern), oder um zahlreiche kleinere, im ganzen Protoplasma zerstreute Vacuolen. Ersteres sah ich in Hunderten von Schnitten nur einige wenige Male, letzteres dagegen etwas häufiger und an einer bestimmten Stelle sogar fast regelmässig. Es ist dies eine Gruppe von spindelförmigen, dem I. Typus angehörigen Zellen am unteren Ende der Medulla oblongata, etwas dorsolateral vom eben geschlossenen Centralkanal gelegen. Diese Zellen zeichnen sich beim Hund, weniger deutlich bei der Katze, durch zahlreiche, kleine, das ganze Protoplasma durchsetzende Vacuolen aus.

Viel häufiger sind am normalen Thier die peripherischen Vacuolen, d. h. diejenigen, welche von dem normal nur spaltförmigen, pericellulären Lymphraum durch eine nur sehr dünne Protoplasmaschicht getrennt sind oder direct in denselben übergehen. Diese Form von Vacuolen ist relativ häufig. Bald sieht man sie sehr gross und in geringer Zahl, bald dagegen klein und oft sehr zahlreich, so dass ein eigentlicher vacuolärer Zerfall der Zellperipherie entsteht, auf deren Kosten der genannte pericelluläre Raum vergrössert wird. Bisweilen geht die peripherische Vacuolisierung so weit, dass der grösste Theil des Zellprotoplasma diesem Prozess anheimfällt — alles an Zellen gesunder Thiere. Von der durch vacuolären Zerfall der Zellperipherie entstandenen Vergrösserung des pericellulären Raumes ist diejenige zu unterscheiden, welche durch körnigen Zerfall entsteht, sowie die durch Retraction, sogenannte Schrumpfung, der Ganglienzellen bedingte Form. Letztere zeichnet sich dadurch aus, dass die scharfrandige, dunkel gefärbte Ganglienzelle nur durch wenige, dicke Protoplasmafortsätze mit dem umgebenden Gewebe verbunden ist, während beim vacuolären Zerfall der Peripherie sich zwischen dem intacten Zellzentrum und dem

Rand des Grundgewebes ein feines, reiches Balkenwerk von radiären Protoplasmafäden zeigt. Bisweilen ist es nicht leicht, centrale und peripherische Vacuolen zu trennen. Noch schwerer ist es aber, normale und pathologische Vacuolen zu unterscheiden, oder überhaupt den Beweis zu erbringen, dass beobachtete Vacuolen pathologisch seien. Von peripherischen Vacuolen wird man dies kaum je wagen, von centralen nur dann, wenn sie auffallend häufig auftreten, wie dies nach Stieglitz z. B. in der Umgebung von Entzündungsheerden der Fall sein soll.

Die Beobachtung, dass am normalen Rückenmark an einigen Stellen die Vacuolen viel häufiger waren, als an anderen, liess daran denken, dass mechanische Läsionen, wie leichte Zerrung und Quetschung einen Einfluss auf diese Verhältnisse ausüben könnte, Dinge, die auch bei sorgfältigem Herausnehmen der Organe nicht völlig zu vermeiden sind, wobei ich natürlich von jeder groben Verletzung dieser Theile absehe. In dieser Hinsicht hat jedenfalls die von Stieglitz neuerdings angewendete Härtung des Rückenmarks *in situ* ihre Vorzüge. Ein über diese Frage angestelltes Experiment ergab jedoch, dass Quetschen und Zerren des Rückenmarks vor der Chromsalzhärtung nur grobe Zerreissungen im Präparat, nicht aber feinere Veränderungen an Nervenzellen und Nervenfasern bewirkt. Die pericellulären Räume wurden durch diese mechanischen Läsionen nicht vergrössert und die Zellen- und Nervenfasern überhaupt, so weit zu beurtheilen war, nicht geschädigt.

Die Grösse der pericellulären Räume lässt sich kaum als pathologisches Kriterium verwerthen, denn sie hängt zu sehr von der in Anwendung gebrachten Härtungsmethode und von uns nicht näher bekannten Zufälligkeiten ab. Chromsalzhärtung lässt diese Räume relativ weit erscheinen, auch bei Sublimat- und Alkoholhärtung findet man sie noch deutlich ausgesprochen, während sie sich bei Salpetersäure auf ein Minimum reduciren. Vacuolen zeigen dagegen normal die drei letzten genannten Methoden selten oder gar nicht, so dass bei ihnen die Vergrösserung des pericellulären Raumes auf Retraction des Protoplasma zurückzuführen ist.

Nur ganz ausnahmsweise sah ich bei reiner Alkoholhärtung einzelne Vacuolen an Purkyne'schen Zellen von Hund V (vergl.

Fig. 9) und an ganz vereinzelten grossen Ganglienzellen in der Raphe der Medulla oblongata von Katze V. Da Vacuolen, wie gesagt, bei Alkoholhärtung normal kaum vorkommen, so ist es möglich, dass die betreffenden Zellen erkrankt gewesen sind. Jedoch kann ich der Seltenheit wegen diesem Befund keine grosse Bedeutung beimessen. Friedmann sieht die Vacuolenbildung bei Alkoholhärtung auch als pathologisch an; ob er sie zugleich auch für intra vitam entstanden hält, geht aus seiner Arbeit nicht hervor.

Bei Sublimathärtung sieht man öfter an gesunden und kranken Thieren die pericellulären Räume von einem feinen Balkenwerk durchzogen, so dass sie aus Vacuolen zu bestehen scheinen; doch ist hier noch eine deutliche Grenzlinie der Zelle vorhanden. Die Spindeln sind im Zellkörper an der Grenze in regelmässiger Weise angeordnet, so dass man das nach aussen sich anschliessende feine Balkenwerk nur als coagulirten Inhalt der pericellulären Spalte ansehen kann.

Ich beschränke mich hinsichtlich der Ganglienzellen auf diese Bemerkungen, da nur die erwähnten Bilder bei der Beurtheilung meiner Präparate in Betracht kommen. Bezüglich der anderen, viel wichtigeren Veränderungen der Ganglienzellen bei acuter Entzündung, wie sie durch die Nissl'sche Methode erkannt werden, verweise ich auf die Arbeiten von Friedmann.

Ich komme ferner auf die Anhäufung von einkernigen Leukocyten in den pericellulären und perivasculären Räumen zu sprechen. Popoff hatte diese Erscheinung in der Hirnrinde bei Typhus beobachtet und für pathologisch gehalten. Herzog Carl von Bayern wies jedoch nach, dass sich nicht nur bei den verschiedensten Krankheiten, sondern auch am gesunden Hirn eine mehr oder weniger grosse Zahl (bis 8) Leukocyten im pericellulären Raum einer Pyramidenzelle finden könne, dass also dieser Erscheinung keine pathologische Bedeutung beigemessen werden dürfe. Ferner machte er darauf aufmerksam, dass diese Leukocyten nie, wie Popoff annahm, in's Protoplasma der Ganglienzelle eingewandert zu finden seien, sondern stets nur angelagert vorkommen.

Dasselbe gilt von der Rundzellenansammlung im perivasculären Raum und im Centralkanal.

Trotzdem finden sich nun noch bis auf Rogowitsch Angaben in der Literatur, welche aus der beschriebenen Leukozytenanhäufung einen pathologischen Befund machen.

Ich konnte die Befunde von Herzog Carl in Bayern nur bestätigen. Auch normal kommt nicht selten um die grösseren Ganglienzellen eine ganz deutliche Anhäufung von einkernigen Zellen vor; an den Pyramidenzellen zählte ich bis zu 6, um grosse Vorderhornzellen 10—20 und mehr. Nie fand ich sie in das Protoplasma der Ganglienzelle ganz eingebettet, öfter dagegen in eine tiefe Delle eingesenkt. Auch um die Gefässe und bisweilen im Centralkanal fand ich eine gewisse Zahl von Rundzellen. Es geht daraus hervor, dass man nicht berechtigt ist, derartigen Befunden eine pathologische Bedeutung beizumessen, wenn sie nicht in auffallend hohem Grade ausgeprägt sind.

Aehnlich steht es mit der Bedeutung der vielfach als pathologischer Befund notirten kleinen Hämorrhagien hauptsächlich in der grauen Substanz. Ich fand dieselben mehrmals sowohl bei gesunden, als bei kranken Thieren. Von Bedeutung scheint mir, dass sie stets ganz frisch waren, d. h. völlig unveränderte rothe Blutkörper enthielten, und dass ihre Umgebung keine Veränderungen zeigte. Sie mussten also ganz kurz vor, oder während des Todes entstanden sein. Die Vermuthung lag nahe, dass die Injection mit Müller'scher Flüssigkeit unter etwas zu starkem Druck geschehen und deshalb die Ruptur einiger Capillargefässer veranlasst hätte. Dies liess sich aber dadurch ausschliessen, dass sich dieselben auch bei nicht injicirten Thieren fanden. Man hätte also eher an so zu sagen intra mortem, in Agone entstehende Blutungen zu denken, nach Analogie der Erstickungsblutungen. Jedenfalls ist ihre Deutung als pathologischer Befund zum Mindesten gewagt¹⁾.

¹⁾ Nebenbei will ich noch einen Befund erwähnen, den ich besonders bei den Hunden (normalen und tetaniekranken) gemacht, bis jetzt aber nirgends erwähnt gefunden habe. Es handelt sich um eigenthümliche, mit Eosin, Hämatoxylin, Carmin ziemlich stark färbbare Körper, die ein hellbraunes, nach Weigert'scher Färbung schwarzbraun erscheinendes Pigment in Form von feinen Körnchen enthalten. Von einem Kern konnte ich nichts entdecken. Die Form ist kuglig bis keulenförmig, der Durchmesser 20—30 μ . Sie finden sich ausschliesslich im Boden der Rautengrube, etwas median vom Vaguskern gelegen, gerade

4. Histologischer Befund bei den operirten Thieren.

In Folgendem soll das Resultat der an den tetaniekranken Thieren ausgeführten Untersuchungen des Centralnervensystems — der Kürze und Uebersichtlichkeit wegen in Form einer Tabelle — zusammengefasst und durch einige Bemerkungen erklärt werden.

Thier.	Conservirung.	Rückenmark.	Verlängertes Mark.	Kleinhirnrinde und Grosshirnrinde.
Hund I.	Müller'sche Flüssigkeit.	In den Pyramiden-Vorderstrangbahnen unbedeutende Quellung der Axencylinder. Sonst normal.	Nichts Besonderes.	Nichts Besonderes.
Hund II.	Müller'sche Flüssigkeit.	Vom Dorsalmark aufwärts hauptsächlich in d. Hintersträngen starke Ausweitung der Markscheiden mit Schrumpfung des Axencylinders. Sonst normal.	In dem unteren Theil in den Hinter- und Seitensträngen die Fortsetzung der Faserquellung des Rückenmarks. Sonst nichts Besonderes.	In der tiefen Rindenschicht des Grosshirns stellenweise stark ausgesprochene Leukocytenanhäufung um d. Pyramidenzellen. Sonst nichts Besonderes.
Hund III.	Müller'sche Flüssigkeit.	Nichts Besonderes.	Ausser einer Andeutung von Axencylinderquellung in den unteren Partien findet sich nichts Abnormes.	Nichts Besonderes.
Hund IV.	Müller'sche Flüssigkeit.	Erweiterung der Markscheiden mit Schrumpfung der Axencylinder in den Hintersträngen. Geringe Quellung von Fasern in d. Pyramiden-Vorderstrangbahnen.	Normal.	Nichts Besonderes.

in der Gegend des Schlusses des Centralkanals nach unten hin, ferner noch im Nucleus funiculi gracilis. Ob sie sich mit Methylenblau wie Ganglienzellen färben, konnte ich nicht sicher eruiren. Bei Hämatoxyl-Eosinfärbung zeigen sie einen viel mehr in's Röthliche gehenden Ton und sind eher intensiver gefärbt, als die umgebenden Ganglienzellen. Einmal sah ich an einem derartigen Gebilde zwei dünne Fortsätze, so dass es einer Ganglienzelle sehr ähnlich sah.

Thier.	Conservirung.	Rückenmark.	Verlängertes Mark.	Kleinhirnrinde und Grosshirnrinde.
Hund V.	Alcohol abs. Sublimat 7 pCt. Methode von Marchi.	Nichts Abnormes.	Nichts Abnormes.	Nichts Abnormes.
Affe.	Gehirn u. verlängertes Mark u. Rückenmark in Müller'sche Flüssigk., Rückenmark ferner in Alkohol, Salpetersäure, Sublimat, Osmiumsäure.	Kleine Extravasate besonders im Dorsalmark. Sonst normal.	Kleine Extravasate in der grauen Substanz. Sonst normal.	Nichts Besonderes.
Katze I.	Müller'sche Flüssigkeit.	Unbedeutende Axen-cylinderquellung im Dorsalmark. Kleine Hämorrhagien besond. im Lendenmark und Dorsalmark. Grosse pericelluläre Räume.	Etwas Ausweitung einzelner Markscheiden. Kleine Hämorrhagien in d. Höhe der XII—X Kerne.	Nichts Besonderes.
Katze II.	Müller'sche Flüssigkeit.	Grosse pericelluläre Räume.	Normal.	Normal.
Katze III.	Müller'sche Flüssigkeit.	Grosse pericelluläre Räume.	Kleine Hämorrhagien. Sonst normal.	Normal.
Katze IV.	Hirn, Med. oblong., Rückenmark in Alc. abs., letzteres auch in HNO_3 , Osmiumsäure u. s. w.	Im Dorsalmark in den Seitenstrang - Grundbündeln Quellung der Markscheiden. Sonst normal.	Normal.	Normal.
Katze V.	Methode von Marchi.	Nichts Abnormes.	Nichts Abnormes.	Nichts Abnormes.

Wie man aus der Tabelle ersieht, ist das Resultat der Untersuchungen an den Ganglienzellen eigentlich als negativ zu bezeichnen. Weder im Rückenmark und der Medulla oblongata, noch in der Gross- und Kleinhirnrinde fand ich Bilder, die normal nicht vorkämen. Es machen in dieser Beziehung die Härtungsmethoden keinen Unterschied. Allerdings ist zu bemerken, dass es manchmal schwierig ist, über diese Verhältnisse sicher zu urtheilen. Ab und zu schien es mir, als ob die Zahl der Zellen mit unregelmässigen, unscharf begrenzten Kernen, mit peripherischen Vacuolen, ferner auch die pericellulären Räume in einzelnen Präparaten von operirten Thieren grösser sei, als bei normalen. Doch ergab der Vergleich mit den Präparaten der letzteren, dass ein in Zahlen ausdrückbares abnormes Verhältniss

der verschiedenen Zellformen und Veränderungen nicht nachweisbar war, das den pathologischen Charakter einer solchen Stelle hätte beweisen können. Ferner sah ich bei'm Affen bei der Nissl'schen Behandlung der Präparate ab und zu Bilder, welche etwas an die von Friedmann beschriebene homogene Schwelung und an den körnigen Zerfall der Ganglienzellen erinnerten. Bei ersterer soll vom Zellzentrum ausgehend allmählich die ganze Zelle durch eine homogene Masse ersetzt werden, welche nach der Peripherie fortschreitend die normale Protoplasmastuktur zerstört. Beim körnigen Zerfall lösen sich die chromatischen Streifen nach Friedmann in einzelne kleinere, kräftig färbbare Körnchen auf, die später ihre Färbbarkeit verlieren und der ganzen Zelle ein feinkörniges Aussehen geben.

Ich sah sowohl Ganglienzellen, bei denen sich eine von Spindeln und Körnern freie perinukleäre Zone fand, als auch in anderen Fällen solche, die statt Spindeln nur Körner aufwiesen. Es könnte dies als Beginn der genannten Degenerationen aufgefasst werden. Immerhin sind die Bilder so wenig ausgesprochen, dass sie ganz gut noch im Bereich des normalen liegen können. Die Spindeln können z. B. nur quer getroffen sein und auf diese Weise Körner darstellen. Ferner finden sich bei Zellen mit wenig Spindeln dieselben mit Vorliebe mehr nach der Peripherie hin. Ein Control-Affe stand mir leider nicht zur Verfügung.

Ueber die vereinzelten Vacuolen bei Hund V und Katze V habe ich mich schon oben ausgesprochen.

Diese letzten Bemerkungen ändern an der Thatsache nichts, dass meine Befunde an den Ganglienzellen der operirten Thiere der Hauptsache nach negativ waren. Dabei ist es ganz gut möglich, dass unter dem Einfluss der Kachexie gewisse schon normal vorkommende Erscheinungen an den Zellen etwas häufiger auftreten, wie dies Schultze in der Arbeit von Kreyssig für die Vergiftungsversuche hervorgehoben hat.

Dieses Resultat steht im Gegensatz zu den Befunden von Löwenthal, Albertoni und Tizzoni und von Rogowitsch. Der Grund liegt theils darin, dass die genannten Forscher zur Beurtheilung des als pathologisch zu bezeichnenden einen anderen Maassstab anwendeten, als dies im Vorstehenden geschehen ist, theils ist auch die Conservirungsmethode nicht so zu-

verlässig gewesen, wie in den hier ausgeführten Versuchen, wo durch Einspritzung in das Thier im Moment des Todes bei 38° der Müller'schen Flüssigkeit die höchste Fixirungs- und Conservirungsfähigkeit gegeben wurde.

Etwas anders verhält es sich mit den markhaltigen Nervenfasern. Hier sind wirklich Veränderungen nachweisbar. Rogowitsch sah Quellung der Axencylinder in den Ursprungsbündeln der vorderen Wurzeln, und Kopp hauptsächlich in der Pyramiden-Seitenstrangbahn, sowie zerstreut an verschiedenen Stellen der Medulla oblongata.

Auch mir ist bei einigen operirten Thieren (Hund I—IV, Katze I) an einzelnen Stellen eine leichte Quellung der Axencylinder aufgefallen; doch erreichte sie nie den von Kopp beschriebenen Grad, nehmlich das 3—4fache des normalen Durchmessers und zeigte nicht die bei Carminfärbung in den Kopp'schen Präparaten auffallende Abnahme der Färbarkeit mit Zunahme des Durchmessers. Es handelte sich vielmehr um Axencylinder, welche das normale Maximalmaass nicht oder nur wenig überschritten, und die Veränderung bestand eher darin, dass sich an gewissen Stellen solche maximal dicke Axencylinder in grösserer Zahl fanden, als an entsprechenden Stellen normaler Thiere. Da nun aber, wie schon Arndt hervorhebt, bei Hunden und Katzen die Dicke der Axencylinder sehr wechselnd ist, so könnte man für meine Präparate noch bezweifeln, dass hier wirklich ein pathologischer Zustand vorliegt, um so mehr, da ich die Veränderung nicht bei allen operirten Thieren und auch wo sie vorhanden war, nicht in gleichmässiger Localisation gefunden habe. Ich muss diese Frage also ungelöst lassen, will aber auch das Vorkommen einer derartigen Veränderung nicht leugnen, da sie doch von den beiden genannten Forschern in so auffallender Weise gesehen worden ist.

Dass bei meinen Thieren etwa durch die sofortige Injection mit Müller'scher Lösung eine postmortale Quellung verhindert worden wäre, ist mir nicht wahrscheinlich, da gerade bei dem Affen, bei dem das Centralnervensystem etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode ohne Injection einfach in Müller'sche Flüssigkeit eingelegt wurde, und bei Katze II und III, welche erst einige Stunden nach dem Tode injicirt wurdein, jede Quellung der Axencylinder vermisst wurde.

Etwas anders steht es mit der zweiten Veränderung, der Quellung der Markscheiden, auf die ich hier noch etwas genauer eingehen will. Die Combination der durch Längs- und Querschnitte mit den verschiedenen Färbungsmethoden, besonders Carmin und Pal-Carmin gewonnenen Bilder ergiebt Folgendes: Die im Uebrigen normale Markscheide weitet sich an einer 30 bis 50 μ langen Stelle auf den doppelten bis dreifachen Durchmesser (10 bis 15 μ) aus. Der Axencylinder, in diesem Gebiet öfter deutlich unregelmässig in Form und Färbbarkeit mit Carmin, besonders oft blass, zeigt im Ganzen den normalen Durchmesser. Meist legt er sich beim Eintritt in die blasen- oder spindelförmige Ausweitung seiner Hülle der einen Seite der Markscheidenwand an; seltener durchsetzt er etwas gewunden oder auch ziemlich direct den Hohlraum. In letzterem lassen sich bisweilen körnige blass gefärbte Massen als Spuren einer coagulirten Flüssigkeit finden. Diese von mir bei normalen Thieren nicht beobachtete Veränderung wurde am genauesten an Hund II studirt, wo sie die grösste Ausdehnung zeigte. In den Hintersträngen des Brustmarkes an einzelnen Fasern beginnend nahm sie nach oben successive zu, bis in der Halsanschwellung ein grosser Theil der Hinterstrangfasern sowie einzelne Fasern der übrigen weissen Substanz, besonders der Vorderstränge, sich betheiligt zeigten. Im unteren Theil der Medulla oblongata war die Erscheinung an Hinter- und Seitenstrangfasern noch deutlich, war aber weder in das Corpus restiforme, noch in die Schleife weiter zu verfolgen.

Ich habe auch die Präparate von Kopp auf diese Veränderung hin durchgesehen. Sie findet sich hier ganz in der gleichen Form. Vielleicht gehört auch das hierher, was Kopp über einen Theil der gequollenen Axencylinder sagt. Er sieht nehmlich hier und da einen sehr feinen Axencylinder noch von einer blass rothen Masse umgeben, wobei er annimmt, dass hier nur die peripherische Rindenschicht gequollen wäre. Es wäre also hier eine feinkörnige, für Carmin in geringem Grade empfängliche Masse zwischen den Axencylinder und die erweiterte Markscheide getreten, wie ich sie mehr ausnahmsweise und nie in dieser Ausdehnung an meinen Präparaten gesehen habe. Da es indessen nicht ausgeschlossen ist, dass sich eine solche Verände-

rung noch in der ersten Zeit der Einwirkung der erhärtenden Flüssigkeit ausbilden kann, und da sie vereinzelt auch beim normalen menschlichen Rückenmark gesehen wird, so wurde sie von Kopp nicht weiter berücksichtigt. Einen solchen Ursprung der beschriebenen Veränderung halte ich bei Vergleichung der verschiedenen Versuchstiere, soweit es meine Präparate betrifft, nicht für wahrscheinlich. Ist sie demnach auch wahrscheinlich kein Kunstprodukt, so ist sie doch bei der Kachexie durchaus kein regelmässiger Befund; ich sah sie nur bei Hund II und IV und Katze I und III, und zwar ohne constante Localisation. Wenn sie auch da, wo sie vorkommt, nicht ohne klinische Symptome bleiben mag, so kann sie doch nicht als wesentlich für die Tetanie angesehen werden, sondern sie stellt nur eine nicht seltene Begleiterscheinung derselben dar.

Die Untersuchung des Centralnervensystems der an Tetania thyreopriva erkrankten Thiere hat also keine einzige Veränderung ergeben, welche durch constantes Vorkommen berechtigen würde, sie mit irgend einem typischen Symptom der Tetanie in ätiologische Beziehung zu setzen. Damit ist nicht gesagt, dass alles, was von den oben genannten Untersuchern gefunden worden ist, ausschliesslich einer mangelhaften Conservirung und der Verwechselung von pathologischen Veränderungen mit Härtungsprodukten zur Last zu legen sei. Ich gebe vielmehr zu, dass sich Einzelnes findet, das als pathologisch gedeutet werden kann und vielleicht sogar muss. Jedenfalls ist man aber nicht berechtigt, aus dem Wenigen eventuell als pathologisch zu Deutenden eine Encephalomyelitis parenchymatosa subacuta zu machen, wie es Rogowitsch gestützt auf seine Befunde thut.

Zum Schluss der Arbeit sei es mir noch gestattet, die Hauptresultate derselben in einige kurze Sätze zusammenzufassen.

Experimentelles.

1. Die Tetania thyreopriva ist die ziemlich constante, allerdings durch Modification der Ernährung oft einer Milderung fähige Folge der Totalexstirpation der Schilddrüse bei Katzen und Hunden.
2. Sie ist durchaus nicht die Folge von Nebenverletzungen

am Halse oder von irgend welchen mit der Operation als solcher oder dem Wundheilungsprozess in Zusammenhang stehenden Vorgängen.

3. Sie hat den Charakter einer Vergiftungerscheinung des ganzen Nervensystems mit ungleich grösserer Beteiligung des Centralnervensystems, speciell des Gehirns.

4. Zwischen Schilddrüse und Milz besteht weder beim Menschen, noch bei den von mir benutzten Versuchstieren ein compensatorischer Zusammenhang. Milzhypertrophie tritt also bei Thyreoidektomie in keinem Stadium der Kachexie auf.

Histologisches.

5. Der verschiedenen Färbbarkeit der normalen Ganglienzenellen liegen nicht nur Unterschiede in der Conservirung, sondern auch vitale Differenzen zu Grunde. Die Färbungsunterschiede hängen wahrscheinlich mit dem verschiedenen Gehalt der Zellen an geformten chromophilen Elementen zusammen.

6. Das Centralnervensystem der an *Tetania thyreopriva* zu Grunde gegangenen, oder nach schwerer Erkrankung in verschiedenen Stadien getöteten Thiere (Katzen, Hunde, Affen) zeigt mit den heutigen Mitteln der Untersuchung keine Veränderungen, welche das typische Bild oder einzelne Hauptsymptome desselben bedingen könnten. Die Befunde, welche als pathologisch aufgefasst werden könnten, sind inconstant und stellen nur eine Begleiterscheinung, nicht die anatomische Grundlage der Tetanie dar.

Meinem hochverehrten Lehrer und gewesenen Chef Herrn Prof. Langhans spreche ich zum Schluss noch meinen aufrichtigsten Dank aus für die mir bei dieser Arbeit gewährte Unterstützung.

L i t e r a t u r.

a. Zur Kachexiefrage.

(Da Horsley in seiner in der Festschrift für Virchow erschienenen ausführlichen Arbeit eine erschöpfende Zusammenstellung der diesbezüglichen Literatur giebt, so beschränke ich mich auf die Angabe der von mir eingehender berücksichtigten Arbeiten.)

- Albertoni und Tizzoni, Centralbl. f. medic. Wissensch. XXIII. No. 13 u. 24 — Archivio per le Scienze mediche. Tom. 10. 1886. — Archives italiennes de Biologie. Tom. VII.
- Arthaud et Magon, Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1891. No. 24.
- Breisacher, Arch. für Anat. u. Physiol. 1890.
- Christiani, Arch. de physiol. 1893. No. 1.
- Credé, Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 28. S. 401.
- Drobnik, Die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1888.
- von Eiselsberg, 1) Ueber Tetanie im Anschluss an Kropfoperationen. Samml. Medicin. Schriften. Wien 1890. 2) Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. von Ziegler u. Kahlden. 1893. S. 353.
- Ellenberger und Baum, Anatomie des Hundes. 1891.
- Fuhr, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1886. Bd. 21 u. 1889. Bd. 25.
- Gley, 1) Effets de la thyroïdectomie chez le lapin. 2) Contribution à l'étude des effets de la thyroïdectomie chez le chien. 3) Recherches sur la fonction de la grande thyroïde. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1892. Jan.—April.
- Grundler, Mittheil. aus der chirurg. Klinik zu Tübingen, von P. Bruns. 1884. 3. Heft. S. 420.
- Herzen, Revue médicale de la suisse romande. Tom. VII. p. 225. 1886. p. 503. 1889. p. 105. — Semaine médicale. 1886. p. 313, 354. — Bulletins de la société vaudoise des sciences naturelles. Vol. XXIII. p. 95. — Annali di Chimia e di Farmakologia. 1888. p. 302.
- Hofmeister, Zur Physiologie der Schilddrüse. Fortschr. der Medicin. 1892. No. 3 u. 4.
- Horsley, Die Function der Schilddrüse. Internat. Beiträge zur wissenschaftl. Medie. Berlin 1891. (Festschrift für Virchow. Bd. 1. S. 367.)
- Kocher, Zur Verhütung des Cretinismus und cretinoider Zustände. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. XXXIV.
- Kopp, Dieses Archiv. 1892. Bd. 128. S. 290.
- Langhans, Ueber Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Kachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie bei Cretinismus. Dieses Archiv. Bd. 128. S. 318.
- Löwenthal, Revue médicale de la suisse romande. VII. 225. 1887.
- Munk, Untersuchungen über die Schilddrüse. Sitzungsberichte d. preuss. Akad. d. Wiss. 1887. S. 823. 1888. S. 1059.
- Piana, Gazetta degli ospitali. 1886. No. 42.
- Rogowitsch, 1) Sur l'effet de l'ablation du corps thyroïde chez les animaux. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1888. No. 8. 2) Centralblatt f. med. Wissensch. 1886. No. 30.
- Sanguirico und Canalis, Archives italiennes de Biologie. 1884. — Archivi per le scienze mediche. Vol. 8. No. 10. — Gazzetta delle Cliniche. 1885. No. 9.

- Schiff, Revue médicale de la suisse romande. 1884. p. 65. — Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. 1884. p. 25. — Internationaler Physiologencongress. Basel 1889.
- Weiss, Ueber Tetanie. Volkmann's Samml. klin. Vortr. No. 189.
- Wölfler, Die Aortendrüse und der Aortenkropf. Wiener med. Wochenschr. 1879. No. 8.
- Zesas, Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 28. Bd. 30. S. 395. Bd. 31. S. 267.

b. Zur Histologie des Centralnervensystems.

(Vergleiche auch die Literaturangaben in Kölliker's und Stricker's Handbuch der Gewebelehre und in Obersteiner: Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane.)

- Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.
- Arndt, Dieses Archiv. Bd. 72. S. 37. Bd. 73. S. 319.
- Beevor, Die Kleinhirnrinde. Arch. f. Physiol. v. Du Bois-Reymond. 1883. Physiol. Abth. S. 363.
- Boll, Die Histologie und Histogenese der nervösen Centralorgane. Berlin 1872. Cit. nach den Jahresberichten für Anatomie von Schwalbe.
- Butzke, Ueber den feineren Bau der Grosshirnrinde. Arch. f. Psych. 1872. Bd. 3. S. 575. Cit. nach den Jahresberichten von Schwalbe.
- Denissenko, Arch. f. mikr. Anat. XIV. 1877. S. 203.
- Deiters, Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des Menschen und der Säugetiere. Braunschweig 1865.
- Flesch, Mitth. der naturf. Gesellsch. Bern 1887. S. 192.
- Forel, Untersuchungen über die Haubenregion u. s. w. Arch. f. Psych. VII. 1877. S. 393.
- Friedmann, 1) Archiv f. Psych. XIX. S. 244. 2) Centralbl. f. Neurol. 1891. S. 1.
- Frommann, Dieses Archiv. Bd. 31. S. 138 u. Allg. Zeitschr. f. Psych. XLVI. S. 498. Cit. nach den Jahresberichten von Schwalbe.
- Ganser, Vergleichend-anatomische Studien über das Gehirn des Maulwurfs. Morphol. Jahrb. Bd. 7. S. 52.
- Gitiss, Beitr. zur vergl. Histol. der peripher. Ganglien. Bern 1887.
- Hubrich, Zeitschr. f. Biol. Bd. II. S. 391.
- Jakimowitsch, Journal de l'anatomie année XXIII. 1888. p. 142. Cit. nach den Jahresber. von Schwalbe.
- Kaiser, Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. 1889. S. 471.
- Karabowitsch, Ueber den Bau des Rückenmarks vom Frosche. Arb. d. St. Petersb. Gesellsch. d. Naturf. 1871. S. 402. Cit. nach den Jahresber. von Schwalbe.
- Herzog Karl von Bayern, Dieses Archiv. Bd. 69. S. 55.
- Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. 5. Aufl. 1867.
- Koneff, H., Beiträge zur Kenntniss der Nervenzellen in den peripheren Ganglien. Bern 1886.

- Kossowitsch, Dieses Archiv. Bd. 128.
- Kotlarewsky, A., Physiologische und mikrochemische Beiträge zur Kenntniss der Nervenzellen in den peripheren Ganglien. Bern 1887.
- Kronthal, Neurol. Centralbl. 1890. No. 2.
- Kreyssig, Dieses Archiv. Bd. 102. S. 286.
- Marchi u. Algeri, Rivista sperim. di fren. XI. 1885.
- Mauthner, Beiträge zur näheren Kenntniss der morphol. Elemente des Nervensystems. Sitzungsber. der kaiserl. Akad. d. Wiss. Math.-naturw. Cl. Bd. 39. S. 583.
- Nansen, Anatom. Anz. 1888. Cit. nach den Jahresber. von Schwalbe.
- Nissl, Bericht über die Naturforscher-Versamml. in Strassb. 1885. S. 135 u. 506. — Tagebl. d. Versamml. deutscher Aerzte u. Naturf. in Köln. 1888. S. 194. (Letzteres war mir nicht im Original zugänglich.)
- Obersteiner, Anleit. z. Bau u. s. w. 2. Aufl. 1892.
- Popoff, Dieses Archiv. Bd. 93. S. 351.
- Rosenbach, Neurolog. Centralbl. 1883. S. 337.
- Schaffer, Centralbl. f. Neurologie. 1891. S. 232.
- Schultz, Centralbl. f. Neurologie. 1883. S. 529.
- Schultze, M., 1) Vorwort zum Werk von Deiters. 2) Allgemeines über die Strukturelemente des Nervensystems in Stricker's Handbuch.
- Schwalbe, Bemerk. über d. Kern der Ganglienzellen. Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. Bd. X. S. 25.
- Stieda, Referat in den Jahresberichten über die Fortschritte der Anatomie und Physiologie. 1861. S. 52.
- Stieglitz, Arch. f. Psych. XXIV. S. 1.
- Stilling, Ueber den Bau der Nervenprimitivfaser und der Nervenzelle. 1856.
- Stricker, Handbuch der Lehre von den Geweben. Leipzig 1871.
- Trzebinsky, Dieses Archiv. Bd. 107. S. 1.
- Virchow, H., Centralbl. f. Nervenheilkunde. XI. 1888. No. 2. S. 34. — Neurolog. Centralbl. 1887. S. 263.
- Weber, Ueber die sog. freien Kerne in der Substanz des Rückenmarks. Sitzungsber. d. kgl. bayr. Akad. d. Wissensch. zu München. 1872. Heft 2. S. 209. Cit. nach den Jahresber. von Schwalbe.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XIV.

Sämtliche Figuren sind mit der homogenen Immersion $\frac{1}{4}$ von Winkel mit Ocular 1 gezeichnet. (Vergrösserung 600.)

- Fig. 1. Ganglienzelle aus dem Hinterhorn eines normalen Hundes. Methylenblaufärbung nach Alkoholhärtung. (Ebenso Fig. 2—13.)
- Fig. 2. Ganglienzelle aus dem Vorderhorn desselben Präparates.

- Fig. 3. Ganglienzelle aus dem Deiters'schen Kern desselben Hundes.
- Fig. 4 u. 5. Vorderhornzellen von Hund V.
- Fig. 6. Kleine Zellen der Substantia gelatinosa Rolandi eines normalen Hundes.
- Fig. 7. Purkyne'sche Zelle desselben Hundes, längs getroffen.
- Fig. 8. Purkyne'sche Zelle desselben Hundes, quer getroffen.
- Fig. 9. Purkyne'sche Zelle von Hund V, mit zwei Vacuolen.
- Fig. 10. Purkyne'sche Zelle desselben Hundes, schräg getroffen.
- Fig. 11. Pyramidenzelle der Grosshirnrinde eines normalen Hundes.
- Fig. 12. Dasselbe bei Hund V.
- Fig. 13. Blasse Zellen in der Grosshirnrinde, bei Hund V.
- Fig. 14 u. 15. Vorderhornzellen eines normalen Hundes mit peripherischen Vacuolen, erstere auch mit Anhäufung von Leukocyten an der Peripherie. Härtung in Müller'scher Flüssigkeit, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin.
- Fig. 16. Quellung der Markscheiden bei Hund II. Längsschnitt durch die Hinterstränge im Halsmark.
- Fig. 17. Querschnitt durch dieselbe Stelle. Beide nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit nach Pal gefärbt, mit Carminnachfärbung (vgl. Technik). Die Markscheiden sind dunkel, die Axencylinder hell gehalten.