

(Aus der Nervenabteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg  
[Prof. Dr. H. Pette].)

## Zur Anatomie und Pathophysiologie der Gehirnembolie im Tierexperiment<sup>1</sup>.

Von  
Dr. St. Környey.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1934.)

Die Frage der Auswirkung einer cerebralen Embolie corpusculärer Elemente haben in der letzten Zeit nur *Bodechtl* und *Müller*<sup>2</sup> tierexperimentell bearbeitet. Sie haben die im Gehirn auftretenden Veränderungen nach Injektion von Lycopodium- bzw. Maisstärkekörnchen sowie von Fett und Luft in die Arteria carotis communis untersucht; dabei fanden sie in der Großhirnrinde die aus den Untersuchungen der *Spielmeyer*-schen Schule bekannten Erbleichungsherde, wie sie bei den verschiedensten Kreislaufstörungen vorkommen.

Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, über die Emboliefolgen im Gehirn nach Carotisinjektion von corpusculären Elementen enthaltender Vaccinelymphe zu berichten. Die Versuche wurden ursprünglich zwecks Untersuchung der Vaccineauswirkung am Zentralorgan ausgeführt; über die diesbezüglichen Ergebnisse wurde in einer mit Prof. *H. Pette* gemeinsam verfaßten Arbeit berichtet<sup>3</sup>. Da aber außerdem teils die klinischen Befunde teils das anatomische Bild gewisse Ergänzungen zu unseren bisherigen Kenntnissen über die Emboliefolgen gezeigt haben, da ferner die histologische Untersuchung zur Erweiterung unserer Kenntnisse über die Gliareaktion beiträgt, erscheint es mir berechtigt, sie zum Gegenstand einer gesonderten Behandlung zu machen.

Die Experimente bestanden in einer Injektion von 0,2 ccm gewöhnlicher Vaccinelymphe (mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1,0 ccm verdünnt) in die Carotis communis bei Kaninchen. Die Lymphe ist eine trübe Flüssigkeit, in der freischwebende corpusculäre Elemente bereits makroskopisch erkennbar sind. Experimente wurden sowohl mit virulenter als auch mit durch 10 Min. andauerndes Kochen sterilisierter Lymphe ausgeführt. Es wird über Befunde, die bei 6 Tieren erhoben wurden, berichtet. Die Lebensdauer der Tiere nach dem Versuch gibt folgende Zusammenstellung wieder:

Kaninchen 6 etwa 15 Min., Kaninchen 52 und 47 weniger als 24 Stunden, Kaninchen 51 2 Tage, Kaninchen 13 4 Tage, Kaninchen 46 8 Tage.

Bei drei der Tiere (Kaninchen 47, 51, 46) beobachteten wir weder gleich nach der Injektion noch im weiteren Verlauf Herdsymptome. Da

<sup>1</sup> Herrn Prof. Dr. *Karl Schaffer* zum 70. Geburtstage.

<sup>2</sup> *Bodechtl u. Müller*: Z. Neur. **124**, 764 (1930). — <sup>3</sup> *Pette u. Környey*: Z. Hyg.

anatomisch auch bei ihnen ausgedehnte Rindenveränderungen gefunden wurden, ist der Schluß berechtigt, daß sich diese beim Kaninchen nicht unbedingt durch Auftreten von Herderscheinungen kundgeben müssen. Bei anderen Tieren wieder beobachteten wir klinische Erscheinungen, die vor allem auf eine Läsion tonusregulierender Zentren hindeuteten.

*Kaninchen 52* zeigte gleich nach dem Eingriff das Bild der Enthirnungsstarre: Opisthotonus und Streckerstarre aller Extremitäten, welches mit ab und zu auftretenden Laufbewegungen vergesellschaftet war. Dieses klinische Symptombild fordert in Anbetracht der bekannten Feststellungen von *Magnus* und *Rademaker* die Annahme einer Funktionsausschaltung des Nucleus ruber beiderseits. 2 Tiere zeigten das klinische Bild einer halbseitigen Mittelhirnläsion. Bei dem einen dieser (Kaninchen 6) waren der Kopf und der vordere Teil der Wirbelsäule nach links (Eingriffseite) gewendet, und zwar gleich vom Erwachsenen aus der Äthernarkose an. Beim Versuch zu laufen rollte das Tier nach rechts. *Kaninchen 13* lag über 2 Tage hindurch auf der Eingriffseite (links) und fiel, wenn aufgestellt, immer wieder nach dieser Seite hin. Bisweilen zeigte es Laufbewegungen. Nach etwa eintägiger Agone ist es am 4. Tage nach dem Eingriff gestorben. Die Kopf- und Rumpfwendung sowie die Rollbewegungen, die bei diesen Tieren beobachtet worden sind, entsprechen dem Syndrom der Halbseitenläsion des Mittelhirns, welches nach Durchtrennung der einen Mittelhirnhälfte bei der Katze von *Probst*<sup>1</sup> beschrieben wurde. Nach *Probst* besteht dieses Syndrom in einer Wendung und Drehung des Kopfes nach der unverletzten Seite, in einem Streckertonus der vorderen Extremität an der operierten Seite und in einem Beugertonus der anderen vorderen Extremität, wobei die vorderen Extremitäten nach der operierten, die hinteren nach der unverletzten Seite zeigen. Beim Versuch zu laufen, rollen die so operierten Tiere nach der nichtgeschädigten Seite. Nicht publizierte Versuche, die ich am Hund angestellt habe, sprechen dafür, daß auch nicht die ganze Mittelhirnhälfte durchtrennende Läsionen dasselbe Symptombild erzeugen können.

Wenn das von *Probst* beschriebene Syndrom nicht in voller Reinheit bei unseren Versuchstieren gefunden wurde, so liegt das wohl daran, daß die Auswirkung der Emboli im akuten Stadium nicht dem Ausfall eines funktionell einheitlichen Gebietes gleichzusetzen ist. Ferner machen die plötzliche Ausschaltung gewisser Teile aus der Blutversorgung sowie kollaterale Störungen es verständlich, wenn *gut definierbare Ausfallserscheinungen mit Reizsymptomen kompliziert werden*, so z. B. bei unseren Tieren die Enthirnungsstarre bzw. das mehr oder weniger ausgesprochene halbseitige Mittelhirnsyndrom mit spontanen Laufbewegungen. Auf Grund dieses Momentes kann auch das *Probstsche Halbseitensyndrom* verwischen werden, da die halbseitige Mittelhirnreizung ein fast in jeder Hinsicht entgegengesetztes Bild herbeiführt (*Graham Brown*<sup>2</sup>, *Spiegel* und *Környey*<sup>3</sup>, *Ranson*<sup>4</sup>).

Obwohl es sich in diesen Fällen um eine gleichzeitige Schädigung der Hemisphären und des Zwischen- bzw. Mittelhirns handelt, glaube ich die genannten Symptomkomplexe auf eine Herdläsion des Mittel-Zwischenhirnüberganges beziehen zu dürfen. Die Gründe hierfür sind teils symptomatologischer teils anatomischer Natur. Sowohl bei Kaninchen 6 als auch bei Kaninchen 13 bestand eine Ptosis links, also das Zeichen einer Oculomotoriuschädigung auf der Herdseite. Ferner wurden histologisch bei einigen Tieren — wie man auch nach den klini-

<sup>1</sup> *Probst, M.:* Jb. Psychiatr. **24**, 219 (1903). — <sup>2</sup> *Graham Brown:* J. of Physiol. **49** (1913). — <sup>3</sup> *Spiegel u. Környey:* Arb. neur. Inst. Wien **30**, 121 (1927). —

<sup>4</sup> *Ranson:* Internat. Neur.kongr., 1. Sept. 1931.

schen Erscheinungen erwarten konnte — Veränderungen im Zwischen-Mittelhirn gefunden. Bei Kaninchen 52, bei welchem die Zeitspanne zwischen Eingriff und Tod zur Ausbildung von Erbleichungsherden nicht reichte, finden sich Bezirke, die man als Vorstufen der Erbleichungsherde ansprechen kann<sup>1</sup>. Solche Bezirke kommen nun außer in der Rinde an jenen Stellen des Zwischen- bzw. Mittelhirns auf der Injektionsseite vor, in welchen wir bei anderen Tieren Erbleichungsherde finden konnten

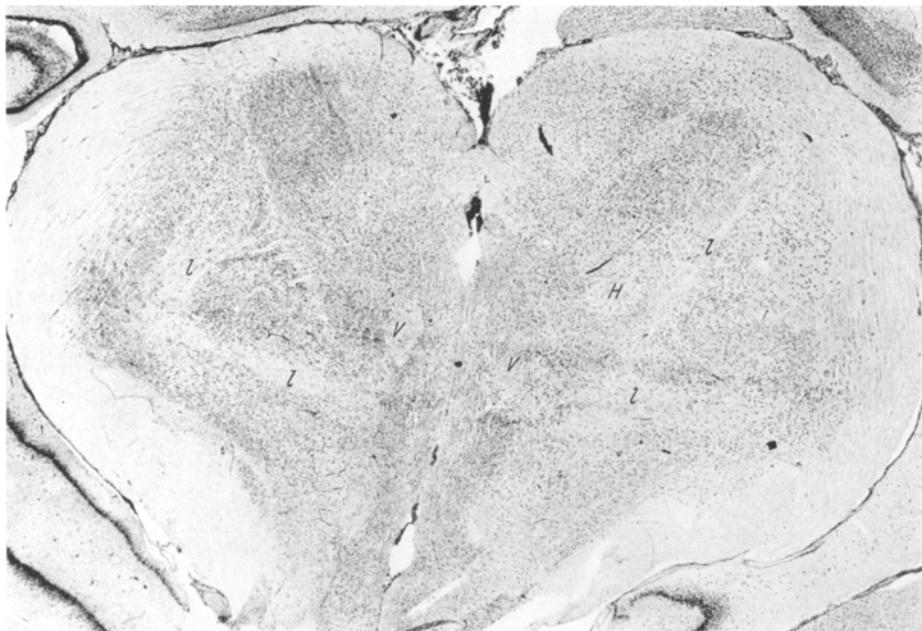


Abb. 1. Kaninchen 52. Beginnende Erbleichung (H) im Thalamus. Die Marklamellen (l) sowie die Vicq d'Azyrschen Bündel (V) sind nicht mit Ganglionzausfällen zu verwechseln. Toluidinpräparat.

(Abb. 1). Kleinere ähnlich veränderte Gebiete sieht man bei Kaninchen 52 auch in der anderen Hälfte des dorsalen Mittelhirns, so daß hierfür eine doppelseitige Mittelhirnläsion nachgewiesen ist. Wenn aber histologisch faßbare Veränderungen gerade im basalen Mittelhirnabschnitt, welcher ja für die Enthirnungsstarre verantwortlich ist, fehlen, so beweist das nur soviel, daß die physiologische Shockwirkung bei der Embolie sich auf ein größeres Gebiet ausdehnt als die anatomische Folgen hinterlassende Kreislaufstörung. Sehr schön präsentiert sich die Zwischen-Mittelhirnschädigung bei Kaninchen 13 in Form eines typischen Erbleichungsherdes, in dessen Bereiche auch die Markscheiden ihre Färbbarkeit verloren haben. Die Lagerung des Herdes im Thalamus zeigt Abb. 2,

<sup>1</sup> Ausführlichen Befund siehe Pette u. Környey: I. c., S. 757—759.

in das Mittelhirn reicht er in Form einer kleiner Erbleichung zwischen dem ventrolateralen Aquäductusanteil und dem mesencephalen Trigeminuskern hinein und zerstört teilweise den Oculomotoriuskern. Wenn bei Kaninchen 47, bei welchem der klinische Verlauf symptomlos war, ebenfalls ein Thalamus-Mittelhirnherd auf der Injektionsseite gefunden werden konnte, so spricht das nicht gegen die Berechtigung, das Substrat der Tonusanomalien in Herden dieses Gebietes zu erblicken; es beweist nur soviel, daß solche Herde, wenn sie eine gewisse Größe nicht erreichen, sich klinisch nicht kundzutun brauchen. Jedenfalls geht aus all diesem hervor, daß *man nach Injektion in die Carotis mit der Entstehung embolischer Herde im Mittel-Zwischenhirngebiet rechnen muß.*



Abb. 2. Kaninchen 13. Erbleichungsherd rechts im medialen Thalamusgebiet. Markscheidenfärbung nach Weigert-Wolters.

der Großhirnrinde betrifft, so sind sie in größter Zahl auf der Injektionsseite vom frontalen bis zum occipitalen Pol zu finden, fehlen aber auch auf der entgegengesetzten Seite nicht. Diese beiderseitige Herdverteilung nach einseitiger Injektion in die Carotis kennen wir aus *Spielmeyers*<sup>1</sup> Arbeit über cerebrale Befunde bei experimenteller Luftembolie sowie aus der erwähnten Arbeit von *Bodechtel* und *Müller*.

In größter Anzahl findet man die Herde in den mittleren Teilen der Hemisphären, in geringerer in der Nähe des frontalen und occipitalen Pols. Da *Bodechtel* und *Müller* in ihren Hundever suchen nur bei einem von 7 Tieren im Ammonshorn einen kleinen Herd gesehen haben, möchte ich erwähnen, daß in unserer Versuchsserie bei Kaninchen 47 beiderseits mäßig ausgedehnte Herde (Abb. 3) und bei Kaninchen 13 auf der einen Seite ein sehr ausgedehnter Ausfall im Ammonshornband nachzuweisen sind. Im allgemeinen findet man kleine Herde auch im Nucleus caudatus sowie im Putamen. Die Verteilung der Herde in der Rinde sowie im Striatum zeigt Abb. 2 der erwähnten Arbeit von *Pette* und *Környey*. Frei von Herden waren in meinen Fällen das Pallidum und

Im Rhombencephalon fand ich keine Herde, obwohl — wie wir aus den Versuchen von *Bodechtel* und *Müller* wissen — die Carotis-Embolie auch in die Gefäße dieses Hirnabschnittes hineingeraten können. Interessant ist, daß auch die genannten Autoren dennoch keine Herde in diesem Gebiet fanden.

Was die topographische Verteilung der Herde in

<sup>1</sup> *Spielmeyer*: Verh. Ges. inn. Med. 30, 259 (1913).

bis auf das mediale Thalamusgebiet das ganze Zwischenhirn. Im Hemisphärenmark sah ich nur in einem Spätfall eine kleine Erweichung.

Die emboliebildenden corpuskulären Anteile im histologischen Schnitte mit Sicherheit zu erkennen, gelang mir nicht, was verständlich ist, da diese in der Lymphe suspendierte tierische Gewebsbestandteile sind. Was ich bei den frühgestorbenen Tieren in manchen meningealen und intracerebralen Arterien finden konnte, waren teils gut erkennbare Zellkerne in großer Anzahl, teils basophile Zerfallsbröckel, die wohl auch von Zellkernen herrühren. Ob letztere aus Zellkernen der injizierten Lymphe oder aus Kernen weißer Blutzellen des Versuchstieres stammen, läßt sich freilich nicht entscheiden. Somit sind diese Versuche nicht geeignet, die Frage zu

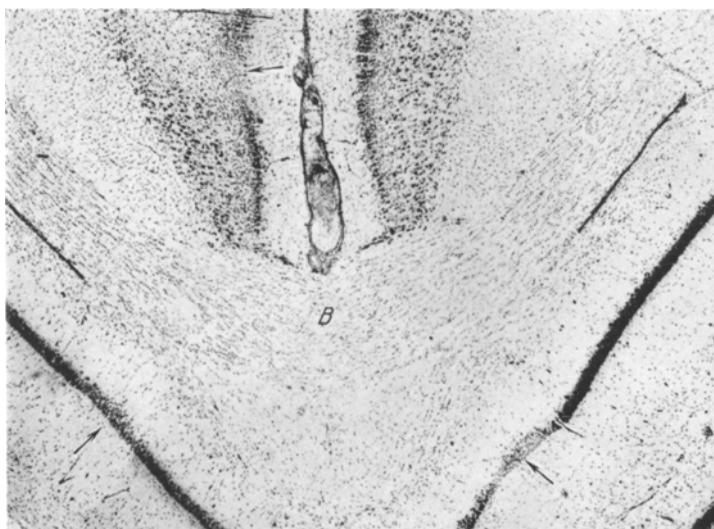


Abb. 3. Kaninchen 47. Erbleichungsherde mit Pfeil angezeichnet. Symmetrische Herdbildung im Ammonshornband beiderseits. Die rechtssitzige ist weiter fortgeschritten. Runder Herd im Gyrus cinguli links. B Balken. Toluidinpräparat.

beantworten, wieweit die gefundenen Veränderungen Folge des mechanischen Gefäßverschlusses, wieweit Folge von funktionellen Gefäßkontraktionen sind. Thromben konnte ich in den frühen Stadien in Arterien nicht nachweisen, dagegen in manchen Venen. Anzunehmen ist, daß hier ihre Entstehung durch eine Stauung infolge Fehlens der *vis a tergo* bedingt wurde. Bei dem nach 4 Tagen getöteten Tier sieht man in einigen kleinen und mittelgroßen Gefäßen Thromben, die Ansätze zur Organisation zeigen. Im allgemeinen ist ein Zusammenhang zwischen Parenchymveränderungen und Thromben nicht nachweisbar; jedoch fand ich bei diesem Tier die Gefäße, welche für das nekrotische Ammonshorngebiet bestimmt sind, thrombosiert.

Eine kurze Besprechung verdienen die mechanisch bedingten Gefäßwandveränderungen. Während die meningealen sowie die intracerebralen Arterien und Präcapillaren normalerweise eine kontinuierliche *Elastica interna* haben, welche bekanntlich zahlreiche Windungen aufweist, konnten in manchen Arterien im Bereich von Erbleichungsherden Bilder gesehen werden, in denen die *Elastica* eine glatte Schicht darstellte, die stellenweise dünner als unter normalen Verhältnissen, stellenweise sogar wie körnig zerfallen erschien. Es handelt sich wohl um eine starke

Dehnung der Gefäßwandung, wobei die Fältelung der Elastica abgeplattet wurde. Dieser Befund an meningealen Gefäßen war bei Kaninchen 6 das einzige Krankhafte, abgesehen von Veränderungen, die als Spontanencephalitis aufgefaßt werden mußten<sup>1</sup>; die Kreislaufstörung konnte sich naturgemäß im Nervengewebe noch nicht auswirken (Tod 15 Min. nach der Injektion). Bei Kaninchen 52 sind solche Gefäßveränderungen ebenfalls nachweisbar. In den Adventitialräumen derart veränderter kleiner Arterien finden sich ab und zu weiße Blutzellen.

Unsere Versuchsresultate erlauben einige allgemeine Bemerkungen zum Problem der zeitlichen Entwicklung der Erbleichungsherde. Der frischeste Fall, in dem wir solche fanden, betrifft *Kaninchen 47*, welches innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion gestorben war. Der Vergleich mit dem Befund bei Kaninchen 52 (s. *Pette* und *Környey* l. c., S. 759 sowie diese Arbeit, S. 235) veranschaulicht den Fortschritt des Prozesses. Auch bei Kaninchen 47 kommen noch Herde vor, in denen die Lichtung unvollkommen ist. Die Ganglienzellen sind zwar zahlenmäßig reduziert, jedoch zu einem wesentlichen Teil erhalten. Diese zeigen dann einmal das Bild der Verflüssigung im Sinne *Nissls*, das andere Mal das Bild der „homogenisierenden Erkrankung“, oder das der Schrumpfung mit gewundenen Fortsätzen. An einzelnen Stellen sind nur „Zellschatten“ erkennbar. In anderen Herden scheinen die Ganglienzellen fast ganz verschwunden zu sein; bei dem Rest ist das Plasma entweder ganz aufgelöst, oder zu einer wabig-gekörnelten Masse zusammengeschrumpft, der Kern oft nicht auffallend verändert, andere Male aber geschrumpft, hyperchromatisch. Am Randteil der Herde sind die Ganglienzellen erhalten, jedoch ist ihr Plasma wabig strukturiert, der Tigroidsubstanz beraubt, im ganzen leicht basophil geworden, wodurch evtl. auch die Dendriten weithin — die Apikaldendriten mitunter über mehrere Immersionsgesichtsfelder — verfolgbar wurden. Oft sind sie mehr oder weniger gewunden. An manchen Exemplaren ist das Plasma auch geschwollen. Der Kern ist meist geschrumpft, *in toto* leicht hyperchromatisch, jedoch mit sich distinkt abhebendem Kernkörperchen.

Wenn wir somit vom Zentrum der Herde peripherwärts eine Abstufung der Veränderungen feststellen, so soll damit lediglich gesagt werden, daß die erwähnten Veränderungstypen hier oder dort überwiegen, nicht aber, daß sie einzelne Teile der Herde ausschließlich beherrschen. Im Gegenteil können dicht nebeneinander verschiedene Veränderungen vorkommen, so z. B. ein Zellschatten in unmittelbarer Nachbarschaft einer geschrumpften, hyperchromatischen Zelle. Der Befund im Hämatoxylin-Eosinpräparat entspricht dem von *Husler* und *Spatz* bei Keuchhustenekklampsie, von *Neubürger* bei Luftembolie, von *Bingel* und *Hampel* bei Strangulation geschilderten<sup>2</sup>.

Über die Form der Erbleichungsherde unterrichtet den Leser Abb. 2 der erwähnten Arbeit von *Pette* und mir; hinzugefügt sei nur, daß sich

<sup>1</sup> *Pette* u. *Környey*: l. c., S. 753.

<sup>2</sup> *Husler* u. *Spatz*: Z. Kinderheilk. **38**, 442 (1924). — *Neubürger*, K.: Z. Neur. **95**, 278 (1925). — *Bingel* u. *Hampel*: Z. Neur. **149**, 644 (1934).

mitunter auch die von *Bodechtl* und *Müller* beim Hund beschriebenen ringförmigen Herde mit erhaltenem bzw. weniger geschädigtem Zentrum fanden.

48 Stunden nach der Injektion (Kaninchen 51) sind im Toluidinpräparat in den Herden nicht einmal mehr Reste von Ganglienzellen erkennbar. Bei diesem Tier hat auf der Seite des Eingriffes beinahe die ganze Konvexität der Hemisphäre ihre Rindenstruktur verloren (Abb. 4,



Abb. 4. Kaninchen 51. Ausgedehnte Erbleichung der Hirnrinde. Außerdem einige kleinere Herde (mit Pfeil angezeichnet). Infiltratbildung in der Pia. Die Kernansammlungen im erbleichten Gebiet entsprechen, wie man sich davon bei stärkerer Vergrößerung überzeugen kann, Leukozytenausstreuungen. Toluidinpräparat.

klinisch symptomfrei!). Die Ausfälle sind auch im Hämatoxylin-Eosinpräparat deutlich, jedoch sieht man in solchen oft noch eosinophile Plasmaleiber um die Zellkerne. An den Randteilen der Erbleichungs herde sind im großen ganzen die gleichen Ganglienzellveränderungen erkennbar wie bei Kaninchen 47.

Innerhalb von  $4 \times 24$  Stunden verschwinden die schwerer erkrankten Ganglienzellen gänzlich. Bei Kaninchen 13 — und freilich auch bei Kaninchen 46 — umgeben die völlig Ausfälle Ganglienzellen, deren Struktur nur mäßig verändert ist. Am häufigsten kommt es vor, daß der Plasmaleib feine Vakuolen einschließt und die Tigroidschollen zusammengeklumpt sind; seltener ist der körnige Tigroidzerfall.

Der Prozeß besteht also in einem wahren „Schwund“ der Ganglienzellen. Diese erkranken mit den verschiedenen Formen, deren Vorkommen

bei Kreislaufstörungen aus den Untersuchungen der *Spielmeyerschen Schule* hinlänglich bekannt ist, um schließlich zu zerfallen. Ihre Zerfallsprodukte werden nicht von Blut- oder Gliaelementen einverleibt, Neuro-nophagien sieht man niemals. Auf das Problem der Abräumung wird zweckmäßigerweise erst bei der Behandlung der Gliareaktion einzugehen sein.

Eine besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß bei Kaninchen 46 am Rand der Herde zweikernige Ganglienzellen zu finden sind. Es muß zwar zugegeben werden, daß in Gebieten, in welchen eine erhebliche Proliferation und Hypertrophie der Makroglia vorstatten geht, die Unterscheidung von Ganglienzellen und hypertrofischen Astrocyten mitunter auf unüberwindliche Schwierigkeiten stößt, jedoch glaube

ich mich nicht zu irren, wenn ich manche doppelkernige Elemente als Ganglienzellen anspreche (Abb. 5). Maßgebend ist hierbei weniger die Größe der Zellen als ihre Gestalt — eine so schöne Pyramidenform wie die abgebildete Zelle, haben Astrocyten nicht —, die regelmäßige Anordnung und das allmähliche Dünnerwerden der Dendriten sowie die regelmäßigen

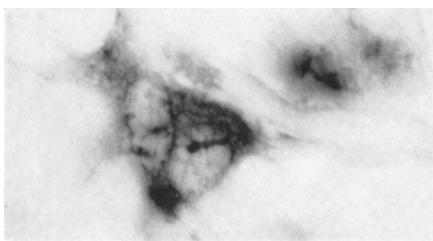


Abb. 5. *Kaninchen 46*. Doppelkernige Ganglienzelle aus der nächsten Nachbarschaft eines Erbleichungsherdes. Toluidinpräparat.

Konturen des Plasmaleibes. Daß man nur selten Exemplare findet, die man bei der nötigen Vorsicht als doppelkernige Ganglienzellen ansprechen kann, braucht kaum hervorgehoben zu werden. Ihr Vorkommen kann meines Erachtens zwanglos mit dem Prozeß in Zusammenhang gebracht werden; in diesem Sinne spricht in erster Linie, daß sie nur am Rand von Herden, niemals aber in der sonst ungeschädigten Nerven-substanz zu finden sind, ferner auch die Tatsache, daß in den gleichen Gebieten Ganglienzellen mit gelapptem Kern liegen, die man also als amitotische Teilungsformen ansprechen darf<sup>1</sup>.

*Verhalten des Mesoderms.* Kaninchen 6 und 52, bei welchen das histologische Bild durch eine Spontanencephalitis gestört wird, scheiden aus dieser Betrachtung aus. Bei Kaninchen 47 ist ein Teil der Herd- sowie der Piagefäße stark mit weißen Blutzellen gefüllt. Leukocyten sind oft in das Nervengewebe ausgestreut, stellenweise in ziemlich großer Anzahl (s. Abb. 3 auf S. 758 der erwähnten Arbeit von *Pette und Környey*). Manche Gefäßwände sind stark von Leukocyten infiltriert. Besonders in den Herdbezirken ist die Wandung vieler kleiner Gefäße wie ausgezeichnet, da die Endothelzellen geschwollen sind. Ob die mitunter sicht-

<sup>1</sup> Vgl. *Gaupps* Befunde von zweikernigen Ganglienzellen in traumatischen Hirndefekten. *Z. Neur.* **149**, 122 (1933).

baren kleinen Endothelstränge den normalerweise vorhandenen Capillaren angehören, oder bereits Sprossen darstellen, läßt sich nicht entscheiden. Die Pia ist mäßig lymphocytär infiltriert.

Das Verhalten des Mesoderms nach 48 Stunden veranschaulicht die Abb. 4, welche von Kaninchen 51 stammt. Auf dieser ist sowohl die piale als auch die perivasculäre Infiltratbildung erkennbar. Diese beschränkt sich aber keineswegs auf die Erbleichungsgebiete (s. Abb. 4 auf S. 758 der erwähnten Arbeit von *Pette* und *Környey*). Unter den Infiltrat-elementen erkennt man auch junge Plasmazellen, die ausnahmsweise 2 Kerne enthalten können. Freie Leukocyten sind in den erbleichten Gebieten noch immer zu sehen. Die Gefäßwandzellen sind oft auch weit entfernt von den Herdbezirken stark gewuchert; am Rand der Herde sind viele Endothelsprossen erkennbar. Der bei diesem Tier erhobene Befund ist lediglich Folge der Kreislaufstörung, da es mit gekochtem Impfmaterial injiziert wurde und Zeichen einer Spontanencephalitis fehlen.

Noch ausgesprochener ist die Wucherung der mesodermalen Elemente beim Kaninchen 13 (gestorben 4 × 24 Stunden nach dem Eingriff). Die Gefäßwandelemente proliferieren — zum Teil wenigstens auf mitotischem Wege — auch in den zentralen, noch mehr aber in den Randteilen der Herde in starkem Grade. Die Gefäßwände sind dementsprechend verdickt. In den kleineren Herden erstreckt sich die Wucherung auf sämtliche Gefäße, so daß man von einem mesodermalen Organisationsgerüst sprechen kann. Auch mit Gefäßwänden scheinbar nicht zusammenhängende Stränge mesenchymaler Elemente sind zu sehen, die ab und zu Mitosen enthalten. Runde freie Zellen mit deutlicher Zellmembran und geschrumpftem Kern können wir zweifellos als mesodermale Körnchenzellen ansprechen. Trotz der sonst erheblichen Gefäßwucherung sind aber in den größeren Herden noch ausgedehnte Teile nicht in die Organisation einbezogen. In diesen sind nun ebenso wie in den früheren Stadien nur blasses Kerne ohne Plasmaib bzw. Kerntrümmer erkennbar, so daß man annehmen muß, daß hier der nekrotische Prozeß noch fort-dauert. Diese Herdteile unterscheiden sich dadurch von den Herden des Kaninchens 51, daß in ihnen polymorphe Leukocyten nicht mehr zu finden sind. Die Gefäßwandveränderungen sind an die Herdgebiete gebunden; dagegen ist die Pia teils diffus teils in Form von kleinen Herden, welche keine örtlichen Beziehungen zu den Parenchymveränderungen haben, infiltriert. Jedoch sind auch die Piaveränderungen auf das Versorgungsgebiet der Carotiden beschränkt, da sie am Rautenhirn nicht mehr vorhanden sind.

Ebensowenig wie sich bei Kaninchen 13 die Mesodermwucherung auf das ganze Gebiet der Erbleichungsherde ausdehnt, ebensowenig ist dies der Fall bei Kaninchen 46, dessen Lebensdauer nach der Injektion noch 8 Tage betrug. Bei diesem Tier sind Erbleichungsherde ohne stärkere Zeichen einer mesodermalen Organisationstendenz zu finden;

allerdings fehlen die soeben erwähnten Gebiete, in denen die Nekrose sich noch nicht völlig abgespielt hat, da der gliöse Abräume- und Organisationsprozeß einen erheblichen Grad erreicht. Weit bescheidener ist bei diesem Tier die Infiltratbildung in der Pia, die sich auf kleine Lymphocyten- und Makrophagenansammlungen beschränkt. In der Wandung von Herdgefäßen finden sich in mäßiger Anzahl Plasmazellen.

Da unsere Versuche mit einem infektiösen Material ausgeführt wurden, so müssen wir uns die Frage vorlegen, ob die Mesodermveränderungen rein auf die Embolie zurückgeführt werden dürfen. Wie schon erwähnt, kann diese Frage für Kaninchen 51 bejaht werden, da dieses Tier mit vorher sterilisierter Lymphe injiziert wurde. Zwar erhielten die anderen Tiere virulentes Impfmaterial, dennoch ist die Tatsache, daß *Stief* und *Tokay*<sup>1</sup> auch bei rein funktionell bedingter Kreislaufstörung (Insulinvergiftung) mitunter infiltrative Veränderungen fanden, ein Beweis dafür, daß die Kreislaufstörung allein solche hervorrufen kann. Die in meinen Fällen mitunter ziemlich erhebliche Intensität der infiltrativen Veränderungen dürfte mit der embolischen Gefäßwand-schädigung erklärt werden können.

Innerhalb der ersten 24 Stunden (Kaninchen 47) zeigt die *Glia* im Bereich der Rindenherde keine sicheren Veränderungen außer einer leichten Schwellung vieler Kerne (wahrscheinlich Makroglia). Nur ganz selten liegen um Gliakerne herum runde basophile Punkte. Ebensowenig sind eindeutige Gliaveränderungen in der Peripherie bzw. in der Nachbarschaft der Herde erkennbar. Viel ausgesprochener als in den Rindenherden ist die Reaktionsbereitschaft der Glia an manchen Stellen des Hemisphärenmarks. Diese Tatsache steht im Einklang mit der Erfahrung von *Bodechtl* und *Müller*, welche schon bei einem innerhalb von 12 Stunden gestorbenem Hund im Mark eine Gliaproliferation beobachteten. Das Plasma vieler Gliazellen ist geschwollen, die Fortsätze sind deutlich sichtbar geworden. Die Kerne sind aufgebläht, ihr Inhalt hell, — abgesehen von Kernkörperchen, — nicht strukturiert. Diese Veränderung erleiden wohl alle drei Gliaarten. Man gewinnt mancherorts den Eindruck, als ob die Gliazellen vermehrt seien; dies dürfte jedoch durch ihre deutliche Färbung und Volumenzunahme vorgetäuscht sein. Mit Sicherheit findet man keine Zeichen der Proliferation, weder Amitosen, noch Mitosen, geschweige denn Gliaherde (in Abweichung von der Erfahrung von *Bodechtl* und *Müller*).

Nach Verlauf von 2 Tagen (Kaninchen 51) ist die Glia innerhalb der Herdbezirke noch immer reaktionslos; ja es ist die Zahl der Zellkerne in den Herden so gering, daß man annehmen muß, daß auch ein Teil der Gliaelemente verschwunden ist. Dagegen sehen wir in der Randzone der Herde bereits eine beginnende Gliareaktion. Manche Gliazellen sind geschwollen, ihre Fortsätze gut sichtbar geworden; stellenweise liegen 3—5 Gliaelemente dicht nebeneinander, eine kleine Gruppe

---

<sup>1</sup> *Stief u. Tokay: Z. Neur.* 139, 454 (1932).

bildend. An der Reaktion sind wohl alle drei Gliaarten beteiligt, besonders auffallend aber die Makroglia. Es hat also den Anschein, als ob an der Peripherie der Herde die noch funktionstüchtige Glia die nekrotische Partie demarkieren wollte, eine Erscheinung, welche *Spielmeyer*<sup>1</sup> bereits in seiner Histopathologie bei der Beschreibung der Koagulationsnekrose erwähnt. Sehr ausgesprochen ist diese „Demarkations-tendenz“ oft an der Rinden-Markgrenze, wo die Gliawucherung stellenweise einen erheblichen Grad erreicht.

Bei Kaninchen 13 ( $4 \times 24$  Stunden) fehlen in Teilen größerer Herde noch immer Zeichen einer gliösen Abräumung und Organisation. Dagegen ist an den Randteilen der größeren Herde bzw. in den kleineren Herden die Glareaktion bereits sehr hochgradig. Von ihrem Charakter gilt im wesentlichen das vom Kaninchen 51 Gesagte. Im Vordergrunde steht die makrogliese Abgrenzung der Herde, dabei ist aber auch die Mikroglia wucherung stellenweise ausgesprochen. Mitunter erkennt man schon fertige Körnchenzellen. Vereinzelt kommen Gliamitosen vor.

Schließlich erreicht bei Kaninchen 46 die Makroglia wucherung einen enormen Grad; es sind hypertrophische Exemplare zu finden, die an Größe mit Ganglienzellen wetteifern, ebenso mehrkernige Makrogliazellen, Gliarassen, alles bekannte Zeichen der Hypertrophie und Hyperplasie. Die Mikroglia erreicht in ausgedehntem Maße schon das Stadium der fertigen Körnchenzellen. Herdgebiete ohne Gliawucherung sind nicht mehr zu finden; allerdings kommt zur Erklärung dieser Tatsache

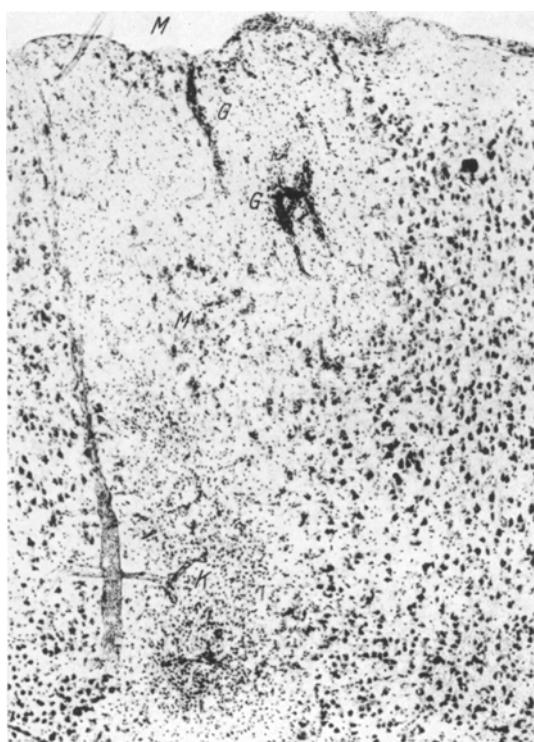


Abb. 6. Kaninchen 46. Mesoderm- und Gliawucherung im Bereich eines Rindenherdes. *G* starke Gefäßwandproliferation. In den unteren Schichten Körnchenzellherd (*K*), in einem umschriebenen Gebiet der oberen Schichten sowie in der ersten Schicht starke Makroglia wucherung (*M*). Toluidinpräparat.

<sup>1</sup> *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems I, S. 393. Berlin: Julius Springer 1922.

außer dem zeitlichen Faktor auch noch der Umstand in Betracht, daß bei diesem Tier nur kleinere Herde zu finden sind.

Maßgebend für die Beteiligung der verschiedenen Gliaarten scheint die Lokalisation des Herdes zu sein. Eindrucksvoll illustrieren dies diejenigen Herde, welche sich über sämtliche Rindenschichten (Abb. 6) bzw. auch auf das subcorticale Mark erstrecken. In den oberen Schichten fehlt entweder eine erheblichere Gliawucherung oder aber ist hauptsächlich die Makroglia proliferiert; in den unteren Schichten dagegen sehen wir eine lebhafte Proliferation der Mikroglia mit Körnchenzellbildung. Dieser Unterschied entspricht dem verschiedenen Markfasergehalt der oberen und unteren Rindenschichten. Offensichtlich werden in den beiden in dieser Hinsicht verschiedenen Etagen verschiedene Ansprüche an die Stützsubstanz gestellt: in der oberen, wo vornehmlich Ganglienzellen zerfallen sind, ist eine Lücke auszufüllen, in der unteren, wo Markfasern in großer Menge zugrundegehen, sind in erster Linie deren Zerfallsprodukte abzuräumen. Daher dort die Ersatztätigkeit der Makroglia, hier die Abräumetätigkeit der Mikroglia.

Diesen Unterschied sehen wir nicht durchweg in allen Herden. Es gibt auch tiefe Herde, in denen die Körnchenzellbildung fehlt und oberflächlichere Herde, in denen die Mikrogliareaktion überwiegt; allerdings scheint diese in den oberflächlichen Herden niemals mit nennenswerter Körnchenzellbildung einherzugehen.

Am imposantesten ist die Wucherung und Hypertrophie der Makroglia, von der ein charakteristisches Lichtbild in der erwähnten mit Prof. Pette gemeinsam veröffentlichten Arbeit (Abb. 5 auf S. 760) gegeben wurde. Von Einzelheiten des histologischen Bildes möchte ich nur erwähnen, daß oft die perivasculäre Glia gewuchert ist, so daß der Gefäßwand zahlreiche geschwollene Makrogliakerne und Oligodendrogliakerne anliegen, ferner, daß ein Teil der hypertrophierten Gliaelemente bereits regressive Veränderungen zu erleiden scheint. Wohl als solche sind aufzufassen, daß der Zellkörper ausgefranst erscheint und evtl. der Kern Chromatinfäden erkennen läßt, die nicht die schöne Mitoseanordnung zeigen. Besonders hervorgehoben zu werden verdient, daß die Makrogliareaktion nur selten im Herdbereiche, fast immer aber am Rande des normal erhaltenen Gewebes hochgradig ist; man möchte beinahe sagen, daß der Herd durch eine Wallbildung demarkiert wird.

In diesen Stadien fand ich Bilder, welche die *Analogie zwischen Ersatzwucherung und embryonaler Entwicklung der Stützsubstanz* sehr schön illustrieren. Ich meine das Verhalten des Ependyms bzw. der subpialen Glia, des Peridyms v. Lenhossek's. Das Verhalten des Ependyms konnte ich bei Kaninchen 13 studieren, bei dem der Zwischen-Mittelhirnherd in das periaquäuktale Grau hineinreicht. An der makroglösen Abgrenzung des Herdes nimmt eine offensichtlich vom Ependym ausgehende Wucherung teil. Zahlreiche bipolare Zellen reichen vom Ependym ins Erbleichungsgebiet; ihre Längsachse ist senkrecht zur Aquädukt-

wandung gerichtet (Abb. 7). Im Hinblick auf ihre Stäbchenform würde man sie unter Umständen für Mikrogliaelemente halten, wenn ihr Kern nicht wesentlich größer und heller wäre als der der Mikrogliazellen. Sowohl die Form als auch die Lagerung lassen schon beim ersten Blick an die morphologisch ähnlichen Verhältnisse der Makrogliaentwicklung, die wir besonders aus *Castros*<sup>1</sup> Arbeiten kennen, denken. Es handelt sich um eine Reproduktion der embryonalen Verhältnisse im Laufe der Ersatztätigkeit, die die Makroglia entfaltet. Vollends rechtfertigt meines Erachtens diesen Gedanken die Tatsache, daß mitunter die ventrikelnahen Fortsätze der bipolaren Gliazellen bis zur Ependymschicht reichen. Dies spricht dafür, daß es sich wenigstens zum Teil um eine Abschnürung vom Ependym handelt. Die bipolaren Elemente teilen sich mitunter mitotisch. Die Achse der Teilung kann senkrecht zur Ventrikelpfung gerichtet sein; gelegentlich sehen wir aber auch quer getroffene Mitoseplatten unter dem Ependym. In der Ependymzellreihe selbst habe ich keine Teilungsfiguren gesehen; doch scheinen die Ependymzellen in der Nachbarschaft des Herdes etwas gedrängter aneinanderzuliegen als im übrigen Teil der Ventrikelpfung; auch ist ihre Form mehr zylindrisch.

Ein dem eben geschilderten analoger Vorgang läßt sich — wie gesagt — auch am Peridym beobachten (Abb. 8). Dieses ist im postnatalen Leben nur durch in ziemlicher Entfernung voneinander verstreute subpiale Gliazellen vertreten. Wenn der Erbleichungsherd bis zur Oberfläche hinaufreicht, dann vermehren sich unter Umständen diese Elemente so stark, daß sie stellenweise dicht nebeneinander liegen. Die ursprünglich meist kleinen ziemlich dunklen Kerne schwollen zu großen, hellen, runden oder elliptischen evtl. gelappeten Gebilden an. Solange die Zellen noch nicht dicht zusammenliegen, ist die Längsachse des Kernes parallel der Oberfläche gerichtet, später jedoch mehr oder weniger senkrecht. Ihr Plasmaleib wird deutlich sichtbar und schickt einen korkzieherartig gewundenen Ausläufer rindenwärts. Die 1. Schicht enthält manche

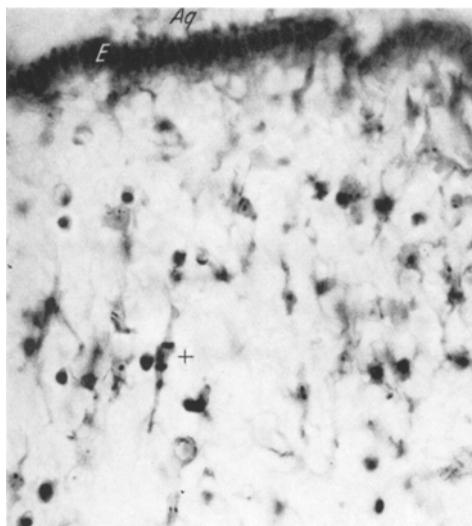


Abb. 7. Kaninchen 13. Subependymale Gliawucherung, bestehend aus großenteils senkrecht zur Wand des Aquädukts (Aq) orientierten uni- und bipolaren Elementen. E Ependym.  
Bei + Mitose im Diasterstadium. Toluidinpräparat.

<sup>1</sup> de Castro: Trab. Labor. Invest. biol. Univ. Madrid 18, 83 (1920).

bipolaren Elemente mit senkrecht zur Oberfläche gerichteter Längssachse, die teilweise dicht unter dem Peridym liegen. Somit ist ihre Abschnürung von der Oberflächenschicht wahrscheinlich. Also wieder eine Orientierung und Zellumformung im Sinne der Wiederholung der embryonalen Entwicklung. Im übrigen ist in der I. Schicht die Makrogliavermehrung auch dort deutlich, wo das Peridym passiv bleibt. Dies entspricht der bekannten Tatsache, daß die Glia der Zonalis besonders starken Anteil an jeder Wucherung nimmt.

Die angeführten Reproduktionen der Entwicklung machen es verständlich, daß auch in sonstigen Gebieten viele der neugebildeten Magro-

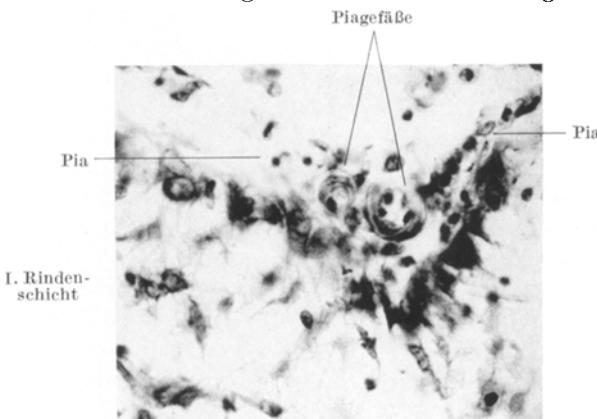


Abb. 8. *Kaninchen* 46. Wucherung und embryonale Orientierung von Peridymzellen. Toluidinpräparat.

gliazellen ihrer Form nach an embryonale Zellen erinnern: stäbchenförmige Makrogliazellen mit hellem Kern usw.

Schließlich einige Bemerkungen über das Schicksal der Markscheiden der Erbleichungsgebiete. Zum Studium der hierbei waltenden Verhältnisse eignet sich der Thalamusherd des Kaninchens 13, da er ein normalerweise markscheidenreiches Gebiet betrifft (Abb. 2). Bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung gewinnt man den Eindruck, als ob hier die Markscheiden gänzlich ausgefallen wären. Wenden wir aber stärkere Linsen an, so können wir uns davon überzeugen, daß ein Teil von ihnen noch erhalten ist, nur seine Färbbarkeit eingebüßt hat, d. h. in hellgrauer Farbe erscheint. Viele dieser sind perlchnurartig oder umschrieben geblätzt; auch freie Markscheidenkugeln sind zu sehen. Die Toluidinpräparate des gleichen Gebietes zeigen das Bild des einfachen Erbleichungsherdes ohne erhebliche gliöse Reaktion und vor allem ohne Körnchenzellbildung. Zu einem Abräumungsprozeß ist es also nicht gekommen. Über das spätere Schicksal derart veränderter Gebiete können wir nichts sagen, da entsprechende Stadien in unserem Material fehlen.

Die hier angeführten Befunde erlauben mir eine Stellungnahme zur Frage nach dem Verhältnis zwischen Koagulations- und Kolliquationsnekrose des Nervengewebes. Wesentlicher Charakterzug der Koagulationsnekrose ist die vollständige Aufhebung der histologischen Unterscheidbarkeit der ektodermalen Bestandteile des Zentralorgans. Eine Ausnahme macht höchstens ein Teil der Markscheiden, wie wir es eben am Beispiel des Thalamusherdes des Kaninchen 13 gesehen haben. Ob der biochemische Prozeß mit der Annahme einer „Zellgerinnung“ dem Verständnis näher gebracht wird, erscheint mir zum mindesten zweifelhaft. Die Strukturlosigkeit der „koagulierten“ Bezirke ist ja wahrscheinlich auch dadurch bedingt, daß die Gewebsbestandteile ihre Individualität verloren haben; allerdings trifft dies nicht für alle Bezirke und alle Stadien zu. In dieser Hinsicht müssen wir uns daran erinnern, daß in vielen Erbleichungsherden der Ganglienzelleib — wie es in Übereinstimmung mit *Huslers* und *Spatz'* sowie *Neubürgers* Feststellungen immer wieder gesehen wird — im Hämatoxylineosinpräparat oft noch durch eine leuchtend-rötliche Färbung erkennbar ist, ferner — wie vor kurzem *Bingel* und *Hampel*<sup>1</sup> beobachtet haben — an Stelle der Erbleichung der Toluidinpräparate bei Sudanfärbung der Ausfall durch Hervorhebung der lipophilen Ganglienzellen weniger stark erscheint. Trotzdem glaube ich, daß in ausgedehnten Erbleichungsgebieten, wie es z. B. das in Abb. 4 dargestellte ist, wo auch die Eosinfärbung nur spärliche Zellkörper zum Vorschein bringt, die Grenzen der einzelnen Gewebsbestandteile fast völlig aufgehoben sind.

Mit Recht haben *Bodechtel* und *Müller* darauf hingewiesen, daß die Koagulationsnekrose in eine Kolliquation übergehen kann und, daß *Neubürgers* Annahme, nach welcher die Form der Nekrose enge Beziehung zur Art der Schädigung habe, nicht zutrifft. Diejenigen Herde aber, bei denen in einem Teil direkt eine makroglöse Organisation erfolgt, in einem anderen Teil dagegen zunächst die Zerfallsprodukte durch Körnchenzellen abgeräumt wurden, beweisen andererseits, daß sich keineswegs alle Koagulationsbezirke in eine Kolliquationsnekrose umwandeln.

### Zusammenfassung.

Die embolisch bedingten Erbleichungsherde dehnen sich beim Kaninchen außer auf die Hirnrinde auch auf das mediale Thalamusgebiet sowie auf die Umgebung des Aquäduktes aus. Selbst sehr ausgedehnte Rindenaufläufe bedingen keine klinisch nachweisbaren Herdsymptome. Entsprechend der anatomisch nachgewiesenen Schädigung des Zwischen-Mittelhirnüberganges können Herdsymptome (Enthirnungsstarre, halbseitiges Mittelhirnsyndrom, Ptosis) auftreten.

In den Erbleichungsherden verschwinden die Ganglienzellen innerhalb von  $4 \times 24$  Stunden vollkommen. Nach diesem Zeitpunkt sind

<sup>1</sup> *Bingel* u. *Hampel*: I. c. S. 647.

am Rand der Herde nur geringfügige Ganglienzellveränderungen erkennbar, so daß der Ausfall sozusagen ohne Übergang an das gesunde Gebiet angrenzt. Wenn die Erbleichung markscheidenreiche Bezirke ergreift, so färben sich die Markscheiden teils gar nicht, teils gräulich. Ein Abbau durch Körnchenzellen braucht nicht unbedingt stattzufinden.

Am Rand der Erbleichungsherde kommen ausnahmsweise doppelkernige Ganglienzellen vor.

Da innerhalb der Erbleichungsherde auch die Glia zugrunde geht, sieht man als erstes Zeichen der gliösen Ersatztätigkeit eine demarkierende Wucherung am Rande des Herdes. Im allgemeinen steht die Ersatzwucherung der Makroglia im Vordergrunde, jedoch können innerhalb von 8 Tagen in den unteren Rindenschichten Körnchenzellherde entstehen. Die Beteiligung der verschiedenen Gliaarten hängt unter anderem wahrscheinlich auch von der Art der zerfallenen Parenchymbestandteile ab.

An der Makrogliauwucherung beteiligt sich das Ependym und das Peridym falls der Herd bis an sie heranreicht. Dabei treten den embryonalen Formen ähnliche Makrogliaelemente auf, die sich — wenigstens teilweise — auf mitotischem Wege vermehren.

Die Koagulationsnekrose kann, braucht aber nicht, in eine Kolliquationsnekrose überzugehen.

---