

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Nordkaukasischen Staatsuniversität. — Direktor: Prof. *Sch. J. Krinitzky*.)

Pathologisch-anatomische Veränderungen im Zwischenhirne bei der Lyssa¹⁾.

Von

Dr. B. S. Slotwer.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. März 1926.)

Eine ganze Reihe klinischer Symptome bei der Lyssa sollten, wie es scheint, der gegenwärtigen Lehre von den vegetativen Zentren im Zwischenhirne gemäß, ihre pathologisch-anatomische Grundlage gerade in diesem Bezirke des Zentralnervensystems finden.

Die Ergebnisse der klinischen und experimentalen Untersuchungen sowohl wie die histologischen Befunde in dem Diencephalon bei Störungen des Kohlenhydrat-, Salz-, Fett- u. a. Stoffwechsels werden, wie bekannt, mit den im Zwischenhirn angelegten vegetativen Kernen verbunden.

Es genügt, die Versuche von *Aschner* und *Leschke* (ein Stich in den Hypothalamus ruft eine Polyurie mit oder ohne Zuckergehalt hervor) oder diejenigen von *Leschke*, *Freund* und *Gräf* (die Zentren des Zwischenhirnes, welche die Steigerung oder das Hemmen des Eiweißzerfalls befördern), *Erdheims* Beobachtungen über *Dystrophia adiposo-genitalis*, die Versuche von *Karplus* und *Kreidl*, mit der Vasomotoreninnervation der Tränen-, Speichel- und Talgsekretion zu erwähnen, um das Zwischenhirn in die Reihe der höheren Zentren, welche die verwickelte Arbeit des lebenden Organismus regeln, zu stellen.

Wie bekannt, ist der Zuckergehalt in dem Urin eines der wichtigsten postmortalen Symptome der Lyssa. Dieses Symptom ist so charakteristisch, daß eine ganze Reihe von Untersuchern darauf hingewiesen haben: schon vor 45 Jahren hat *Nocard* die Glykosurie in 50% der Fälle bei den untersuchten Hunden gefunden.

Ich werde auch darauf hinweisen, daß der Zucker im Urin des Menschen, der Ziege, des Kamels, des Esels, des Pferdes, des Kaninchens und anderer Tiere beobachtet wurde. Es spricht genügend für die

¹⁾ Vorgetragen in der 2. allrussischen Pathologenversammlung am 15. IX. 1925.

Stetigkeit der Kohlenhydratstoffwechselstörung bei der Lyssa (bei verschiedenen Tieren).

Die Untersuchungen von *Grüner* und *Porschner* zeigen auf einen Zuckergehalt von 95% bei den Tieren, daher ist es natürlich angezeigt, solche vegetative Störungen, wie Zuckergehalt in dem Harn, Speichelfluß und eine Reihe anderer Störungen bei der Lyssa mit den Lebenszentren zu verbinden, indem wir ihre anatomische Rechtfertigung im Zentralnervensystem finden.

Das klinische Bild der Lyssa hat uns den Gedanken gegeben, das Zwischenhirn zu untersuchen, und ich habe, der Aufforderung von Prof. *Krinitzky* folgend, das Werk der Bearbeitung des Materials begonnen.

Meine Arbeit erscheint wie ein Anhang zu der seinigen, und sie beleuchtet mit Genüge die Vollständigkeit der Störungen des ganzen Stamnteiles des Gehirnes.

Das untersuchte Material bezieht sich auf 6 Fälle, von denen 5 Männer in dem Alter von 55, 16, 7, 30, 10 und ein Mädchen von 12 Jahren sind. Es ist besonders zu erwähnen, daß alle diese Fälle rein, d. h. unkompliziert waren, und daß sie 2—5 Stunden nach dem Tode untersucht wurden. Makroskopisch ist das Zwischenhirn weich, hat ödemähnliches Aussehen, die Gefäße sind gefüllt, es kommen punktförmige Blutergüsse vor.

Für die Untersuchung der vegetativen Kerne wurde das Zwischenhirn durch frontale Schnitte durch das Tuber cinereum in 3 Teile zerschnitten, und die Corpora mamillaria in 2 Teile. In allen Fällen wurde auch die Substantia nigra Sömmeringii untersucht. Fixation: Formalin, Müller-Formol, Spiritus, Gefrier- und Celloidinschnitte. Färbung: Hämatoxylin, Eosin, van Gieson, Nissl, Bielschowsky, Tionin, Nilblausulfat.

Mikroskopische Untersuchung. Starke Füllung der Gefäße der Gehirnsubstanz, deren löcherförmiges Aussehen, infolge des Ödems, eine Vergrößerung des Hisschen Periadventitialraumes und nicht selten eine Anhäufung darin von Erythrocyten. In der Gehirnsubstanz sind punktförmige Blutergüsse zu bemerken. Das Innere der Gefäße ist mit Erythrocyten und einzelnen Kernen ausgefüllt, oft stellen die letzteren den einzigen Befund in den kleinen Gefäßen. Die Stase des Blutes ist ein seltener Vorgang. Die Wände einiger Gefäße und der Perivascularraum sind mit Kernen infiltriert, welche sich kompakt lagern und eine Art von Zellmantel rund um die innere Wand des Gefäßes bilden. In den vegetativen Kernen sowohl wie auch in den Leitgängen nehmen die Infiltrate ganze Sehfelder ein, oder sie haben das Aussehen einzelner, begrenzter Zellanhäufungen, deren Mitte aus eng aneinander liegenden Zellen besteht, während sie an den Rändern mehr auseinanderweichen. Die Zellen, die die Gehirnsubstanz infiltrieren, kann man auf zwei Typen zurückführen: 1. Runde Zellen mit stark gefärbten Kernen, die an Lymphocyten erinnern und sehr oft in großer Anzahl in den die Gefäße umringenden Mänteln vorkommen. 2. Etwas größere als die ersten, runde Zellen mit gut ausgeprägter Chromatinsubstanz (Neurogliazellen).

Sowohl in den großen Infiltrationsschichten wie auch in den kleinsten Granulomen kann man Zellen beider Typen erkennen. Außer den beschriebenen Zellen kommen noch andere mit Stäbchen, kommaförmigem Kern und auch einzelne Zellen (in der Wand der Gefäße selbst oder in unmittelbarer Nähe derselben) polymorph-kernige Leukocyten vor. Die Veränderungen des Zwischenhirnes, welche einen entzündlich degenerativen Charakter tragen, lokalisieren sich in den folgenden vegetativen Kernen:

1. *Nucleus paraventricularis*. Die Zellen sind aufgedunsen, ihre Umrisse sind eigenartig; die Tigroidsubstanz ist schwach ausgeprägt; der Kern ist verlagert;



Abb. 1. Prot. 158/25. ♀ 12 J. Rechts 2 Knötchen aus Rundzellen vom Neuroglia typ bestehend. Links Nucleus Paraventricularis. Färb.: Hämotox-Eosin, Ok. 2, Apochr. 16 mm.

das Protoplasma hat einen schaumartigen Charakter. Nur einzelne Zellen haben ihre Nisslsche Körnung mit dem zentral gelegenen Kern behalten. Es kommen Zellen vor, welche in eine grobe, bläschenförmige Masse verwandelt sind, in deren Mitte unförmige Häufchen zum Vorschein kommen, die nach *Nissl* stark blau gefärbt sind. Der Vorgang der blasigen Umwandlung erstreckt sich auf den Anfangsteil der Fortsätze. Der Charakter der Zelldegeneration verändert dermaßen die Größe und Form der Zelle selbst, daß neben einer gesunden oft solche Ganglienzellen vorkommen, die 2—3 mal größer als eine normale Zelle sind. Die degenerativen Veränderungen steigern sich von einem leicht ektopierten Kern bis zu einer kleinblasigen Transformation des stark aufgedunsenen Zellkörpers. Der Unter-

gang der Kerne geschieht meistens durch Karyolysis. Außer den degenerativen Veränderungen besteht noch ein Infiltrat aus den obenerwähnten Zellarten.

2. *Nucleus supraopticus*. Die Veränderungen seiner Ganglienzellen wechseln an Stärke. Der Kern sieht infolge seiner Infiltration mit Rundzellen verwaschen aus, ferner auch durch seine punktförmige Beschaffenheit und das Vorhandensein überzähliger Neurogliazellen. Die Ganglienzellen selbst aber haben undeutliche Umrisse, ihre Ränder sind gleichwie abgerissen. Das Protoplasma färbt sich schlecht, ist degeneriert, die Nisslsche Körnelung ist zusammengeflossen; zuweilen erhält die Zelle das Aussehen einer detritusartigen Masse,

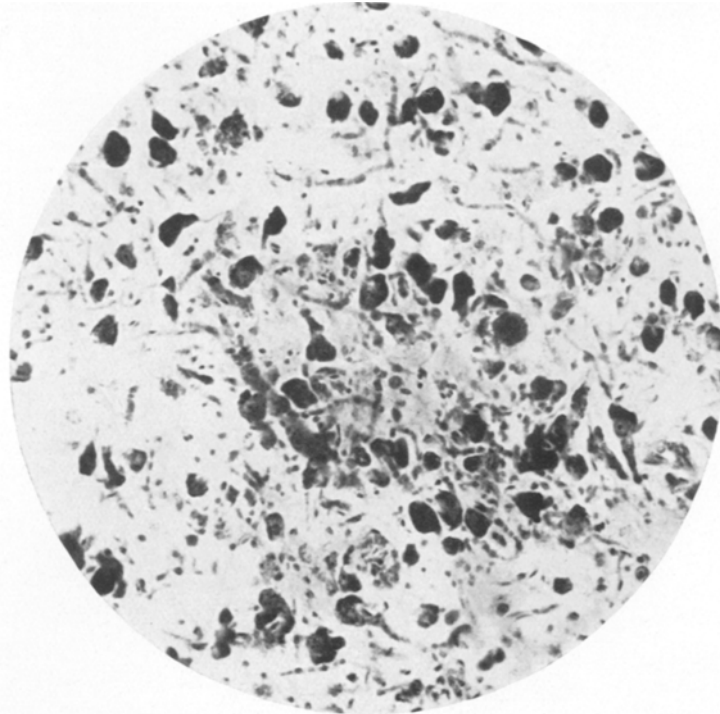


Abb. 2. Prot. 32/25. ♂ 55 J. Sehr veränderte Zellen des Nucleus supraopticus: zerrissene, unregelmäßig konturierte Protoplasmaränder. Die Zellen sind wegen diffuser Farbeaufnahme tintenfleckähnlich. Färb.: Nissl, Ok. 4, Apochr. 8 mm.

so daß man sie nur an dem erhaltenen Nucleus erkennen kann. Die Lage des letzteren ist in der Regel eine exzentrische, und nur selten liegt er außerhalb der Ganglienzelle.

3. In der *Substantia nigra Sommeringii* erscheinen zuweilen knotenartige Anhäufungen von Zellen in der Anzahl von 6—9 Exemplaren im Gesichtsfelde, oder das Infiltrat erhält einen diffusen Charakter. In der Regel korrespondieren die Knötchen mit den Ganglienzellen oder dem an ihrer Stelle befindlichen Lipofuscin. In den Zellen, welche Pigment besitzen, kann man verschiedene Stadien ihres Absterbens beobachten. Nur einzelne von ihnen haben einen zentral

gelegenen Kern und ein Protoplasma, welches ihre Umrisse behalten hat, und einen Herdinhalt von gelbem Pigment.

Neben einer solchen Zelle liegen ihre Überreste in der Form eines größeren oder kleineren Häufchens von Lipofuscin, welches von Neurogliazellen phagocytiert wird. Die Ganglienzellen, welche sich in dem dem Zerfall bevorstehenden Stadium befinden, erhalten einen Umfang, der 2—3 mal größer als der normale ist. Diese Vergrößerung entsteht nicht nur auf Kosten der Zellensubstanz selbst, welche den Anschein einer kleinblasigen Masse annimmt, sondern auch auf Kosten der Einschließung in die stark veränderte Ganglienzelle anscheinend

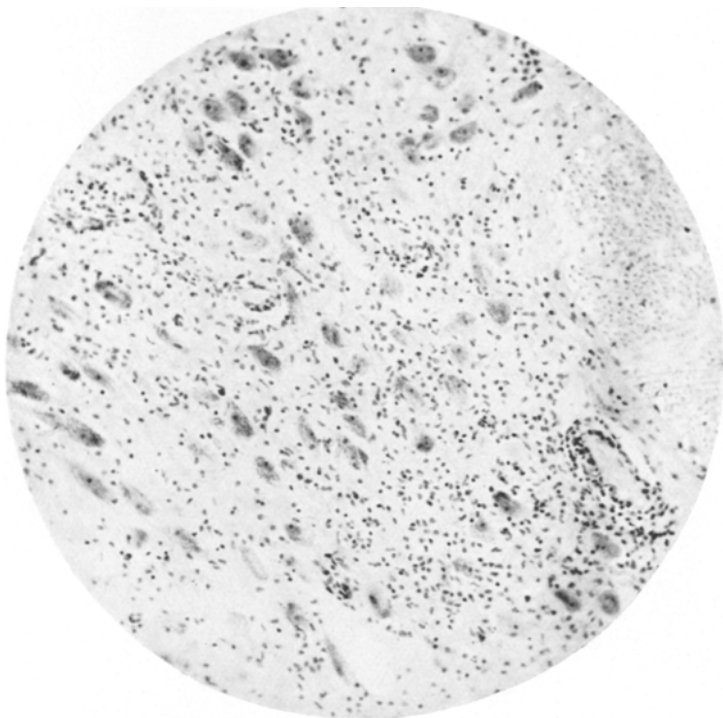


Abb. 3. Prot.-Nr. 204/24. ♂ 16 J. Die Substantia nigra ist hauptsächlich mit Neurogliazellen infiltriert. Färb. Hämat.-Eosin. Ok. 4, Apoehr. 16 mm.

von Neurogliaelementen, welche den Protoplasmakörper zu resorbieren scheinen. Der Untergang der Zellen der Substantia nigra Sommeringii geschieht hauptsächlich durch das Zusammenschrumpfen des Nucleus und das Aufquellen und die Vakuolisierung des Protoplasmas.

4. In den *Nuclei corporis mamillaris intercalatus* der *Substantiae griseae centralis* und *Corporis Luysii* beobachtet man eine Herdinfiltration von kleinen Zellen und einen stark ausgeprägten Zustand der Dekonstruktion der Ganglienzellen.

Nach Beendigung der histologischen Analyse der Veränderungen in den vegetativen Kernen des Zwischenhirnes (welche kurz als völlige

oder Herdinfiltration, Verwischung der Zellenumrisse, Umfangsvergrößerung oder, umgekehrt, Vakuolisierung oder trümmerartiger Zerfall des Protoplasmas, Karyolysis, Zusammenschrumpfen des Nucleus und dessen Ektopie aufgefaßt werden können), werde ich in einigen Worten erwähnen, daß auf die destruktiven Veränderungen in den Ganglienzellen bei der Lyssa eine ganze Reihe von Autoren hinweist. *Lentz* findet solche in den Pyramidalzellen und im Cornu ammonii bei den Kaninchen, *Golgi* in den Purkinje-Zellen, *Schaffer* in den Vorderhorn-

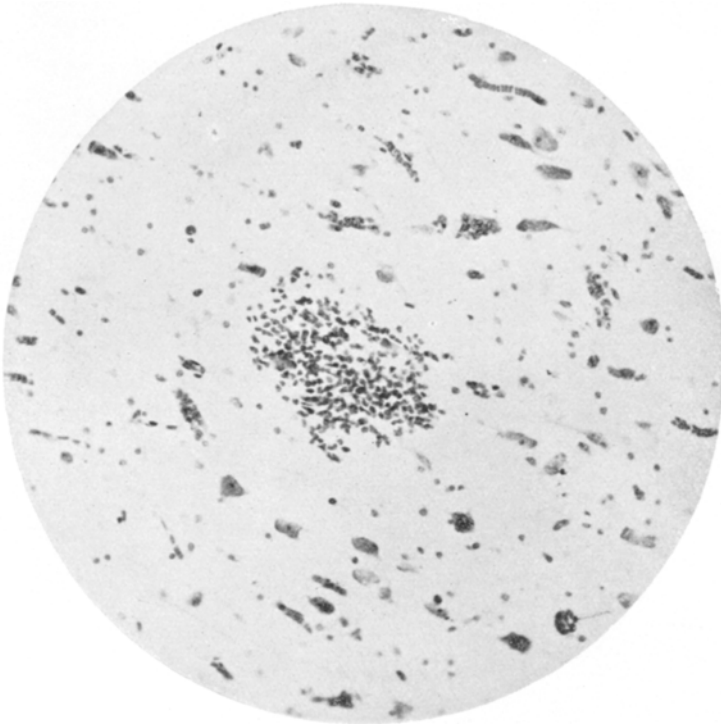


Abb. 4. Prot.-Nr. 69/25. ♂ 30 J. Aus Gliazellen bestehendes Knötchen im Corpus Luyssii. Färb. Nissl. Ok. 4, Apochr. 8 mm.

zellen des Rückenmarkes bei dem Menschen. Eine Beschreibung solcher Veränderungen finden wir auch bei *Popow* und *Pokatilow*.

Unsere Beobachtungen bezüglich der Entartung der Ganglienzellen des Zwischenhirnes stimmen im ganzen mit denen dieser Untersucher überein.

Was die degenerative Verfettung der Nervenzellen nach *Golgi* anbetrifft, so hatten wir keine Gelegenheit, eine solche zu beobachten; übrigens verbindet der Autor selbst diese Veränderungen mit einer ziemlich langen Dauer der Krankheit.

In welchem Maße der entzündlich degenerative Charakter der Veränderungen im Zwischenhirn mit den vollbrachten Vaccinationen, der Dauer der Inkubationsperiode und derjenigen der symptomatisch festgestellten Krankheit wechseln können, konnten wir auf Grund unseres geringen Materials nicht genau bestimmen, und daher werden wir uns vorläufig endgültige Schlüsse zu ziehen vorbehalten.

In der zu meiner Verfügung stehenden Literatur über die Lyssa

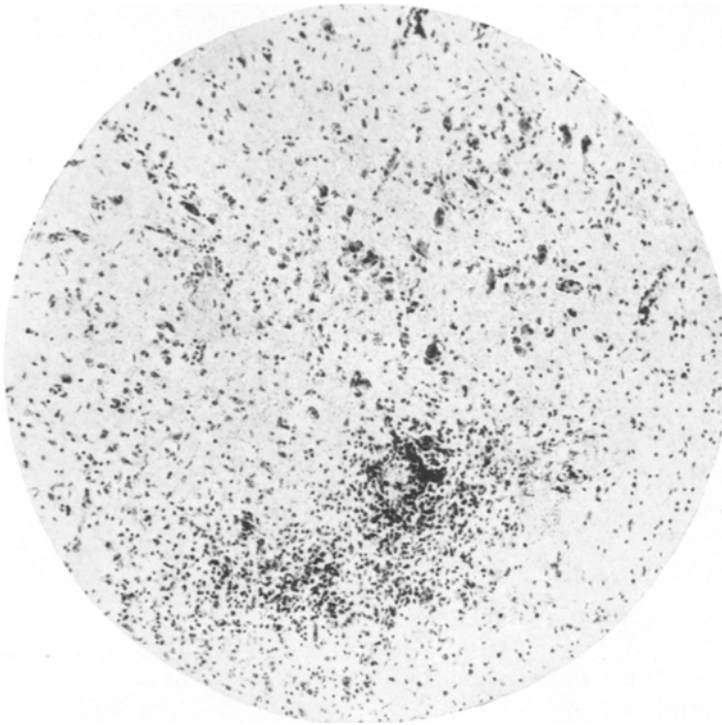


Abb. 5. Prot.-Nr. 204/24. ♂ 16 J. Im unteren Gesichtsfeld ein Knötchen in der Substantia grisea centralis liegend, mit exzentrisch gelagertem Gefäß. Färb.: Hämatox.-Eosin. Ok. 4, Apochr. 16 mm.

habe ich nirgends Hinweise auf die Veränderungen im Zwischenhirn gefunden. Dieselben könnten aber im Lichte der gegenwärtigen Lehre von dem Diencephalon eine ganze Reihe von klinischen Symptomen (Glycosurie, Speichelfluß, Schwitzen, Erweiterung der Pupillen usw.) erklären.

Ich werde sehr vorsichtig in dem Ziehen von klinisch-anatomischen Parallelen sein, da unser Material gering und die Lehre von der Funktion des Diencephalon erst in das Anfangsstadium ihrer Entwicklung getreten ist.

Die Schlüsse, die wir uns berechtigt fühlen auf Grund der histologischen Befunde zu machen, sind folgende:

1. Im Zwischenhirn finden stark ausgesprochene entzündlich-degenerative Veränderungen statt. Diese letzteren haben den Charakter von entweder großen Infiltrationsfeldern oder von Knötchen.

2. Die Zellansammlungen zeigen in der Regel zwei Typen: einen anscheinend neuroglialen und einem lymphocytären; letzterer in den die Gefäße umringenden Mänteln.

3. Die degenerativen Veränderungen in den vegetativen Kernen wechseln an Stärke in denselben Nucleis in verschiedenen Fällen und in verschiedenen Nucleis in ein und demselben Falle.

4. Je nach dem Grade der Schädigung des Lebenszentrums im Zwischenhirn kann man die letzteren in folgender Weise einteilen:

- a) Substantia nigra Sommeringii . . . in 6 Fällen
- b) Nucleus supraopticus „ 5 „
- c) Nucleus paraventricularis „ 5 „
- d) Grisea centralis „ 3 „
- e) Corpus Luysii „ 3 „

5. Der Untergang der Ganglienzellen ist als Ausdruck einer starken Giftigkeit des Lyssagiftes zu deuten.

6. Die Art der Schädigung in den Nucleis des Zwischenhirnes ist wahrscheinlich spezifisch, obwohl eine positive Antwort auf diese Frage von den Vergleichungsuntersuchungen des Diencephalon bei anderen Infektionen abhängt.

7. Eine genaue Untersuchung der Kranken bezüglich des Kohlenhydrat-, Salz- und Wasserstoffwechsels und anderer vegetativer Störungen ist höchst wünschenswert.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Müller, L. M., Die Lebensnerven. 2. Aufl. 1924. — ²⁾ Müller, L. M., und R. Grewing, Über den Aufbau und die Leistungen des Zwischenhirnes und über seine Erkrankungen. Med. Klinik 1925, Nr. 16 u. 17. — ³⁾ Carplus und Kreidl, Aschner und Leschke, zitiert nach Grewing: Beiträge zur Anatomie des Zwischenhirnes und seiner Funktion. Über den Regulationsmechanismus der vegetativen Zentren in der Zwischenhirnbasis auf Grund cytoarchitektonischer und fasersystematischer Untersuchungen. Zeitsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **99**, Heft 1/2. 1925. — ⁴⁾ Freund und Grafes, zitiert nach Müller: Die Lebensnerven. 2. Aufl. 1924. — ⁵⁾ Epstein, Die Reflexe des vegetativen Nervensystems. 1925. — ⁶⁾ Grinstein, Zentrale Visceralinnervation. Acta Medica, Beilage zur Zeitschr. „Wratschebnoje Djelo“ 1924. — ⁷⁾ Ternowsky und Mogilnitzky, Das Vegetativnervensystem und seine Pathologie. 1925. — ⁸⁾ Lentz und Schaffer, zitiert nach Koch: Pathologische Anatomie. Histologische Veränderungen des Zentralnervensystems. S. 836; Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle und v. Wassermann. 2. verm. Aufl. Bd. 8. 1913. — ⁹⁾ Nocard, zitiert nach Marie, Die Lehre von den Soonosen. 1909. — ¹⁰⁾ Colgi, Camillo, Über die pathologische Histologie der Rabies experimentalis. Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 14. — ¹¹⁾ Popoff, Veränderungen der Nervenlemente bei Lyssa. Wien. Arch. **122**. 1890.