

(Aus der Prosektur des Donischen Bezirksgesundheitsamtes und dem Pathologischen Institut der Nordkaukasischen staatlichen Universität.)

Veränderungen im zentralen Nervensystem bei Tollwut¹⁾.

Von

Prof. Sch. I. Krinitzky.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. März 1926.)

Schon vor einigen Jahren äußerte ich in einer von meinen Arbeiten den Gedanken, daß bei jeder Infektionskrankheit im Organismus morphologische Veränderungen — streng spezifisch für diese Erkrankung — entstehen müssen.

Heutzutage ist diese Auffassung noch lange nicht von unbestreitbarer Gültigkeit, nichtsdestoweniger bleibt es Tatsache, daß die pathologische Anatomie langsam aber sicher immer neue Stellungen erobert und die Zahl der Infektionskrankheiten ohne spezifische morphologische Veränderungen immer kleiner wird. Dieser Umstand veranlaßte mich anzunehmen, daß bei der Tollwut, die sich klinisch in sehr vielfachen und verwickelten Störungen des Zentralnervensystems äußert, auch in letzterem stets ausgeprägte morphologische Veränderungen sein müssen, da doch ohne Formveränderungen keine Funktionsstörungen Platz haben.

Mit dieser Arbeit, die ich im Jahre 1918 anfang, beabsichtigte ich auf dem Wege eingehender Untersuchungen des Kopf- und Rückenmarks, in allen dessen Teilen, festzustellen: welcher Art Formveränderungen bei der Tollwut vorkommen, ob diese ständig und spezifisch sind. Im weiteren stellte ich mir die Aufgabe, den Gehirnteil ausfindig zu machen, in welchem diese Veränderungen am stärksten ausgeprägt sind.

Hierbei wurde eine möglichst einfache Untersuchungsmethode in Aussicht genommen, nämlich die Untersuchung von mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten.

Falls sich meine Vermutungen bestätigen sollten und es gelänge, für Tollwut spezifische Veränderungen festzustellen, gleicherweise die am meisten betroffenen Gehirnteile festzulegen, so wäre in Zukunft die Möglichkeit geboten, an Gefrierschnitten des betroffenen Gehirnteiles

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

eine schnelle Diagnose zu stellen. Solche Möglichkeit würde nicht nur eine rein wissenschaftliche, sondern auch eine große praktische Bedeutung haben.

Die gegenwärtige Diagnostik der Tollwut — das Auffinden der Negri-Körperchen — ist technisch schwer und verwickelt und erfordert größere Übung. In einigen wenigen Fällen (bis 5%) fällt die Untersuchung, trotz biologisch bestimmt nachweisbarer Tollwut, negativ aus. Wenn wir in Betracht ziehen, daß das Auffinden der Negri-Körperchen bei wutkranken Tieren, die vor ihrem natürlichen Ableben erschlagen wurden, sich um 50% vermindert und zweitens, daß Fälle beschrieben worden sind, wo bei nicht tollwutkranken Tieren Negri-Körperchen gefunden wurden, so ist es klar, daß die gegenwärtige Diagnostik unvollkommen ist und dringend neue Untersuchungsmethoden erfordert. Natürlich ist der Gedanke verlockend, eine Stunde nach dem Ableben des verdächtigen Tieres an mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Gefrierschnitten eine genaue Bestimmung der Wutkrankheit zu treffen. Welche Veränderungen des Zentralnervensystems sind nun in der Literatur beschrieben worden? Eine Reihe von Arbeiten ergibt, daß die meisten Untersucher sich über scharf ausgeprägte Formänderungen des zentralen Nervensystems bei Tollwut einig sind (*Benedikt, Babes, Fermi, Grigorjew und Iwanow, Kolesnikow, Lenz, Popow, Volpius, d'Amato, v. Faggella, Mary* u. a.). Diese Änderungen äußern sich in starker Degeneration der Ganglienzellen, Infiltration der Gefäßwände hauptsächlich mit Rundzellen, Bildung von Entzündungsherden in Form von Knötchen („Tollwutknötchen“ nach *Babes*). Nach einigen Untersuchern sind die pathologischen Erscheinungen am stärksten in der Medulla oblongata und im Halsteile des Rückenmarkes ausgeprägt.

Die beschriebenen Veränderungen werden jedoch nicht von allen Untersuchern gleich bewertet. Während die einen sie spezifisch für die Tollwut bezeichnen, deuten sie die anderen nicht in diesem Sinne. *Golgi* z. B. hält die degenerativen Veränderungen in den Nervenzellen für dermaßen spezifisch, daß er die Tollwutdiagnose allein auf deren Anwesenheit begründet. Viele andere Untersucher sind der Ansicht, daß nur Auffinden der Negri-Körperchen eine Diagnose der Wutkrankheit zuläßt, während obige Erscheinungen diagnostisch belanglos seien. Gesondert stehen die Untersuchungen von *Schulze*, nach dessen Ansicht die Wutkrankheit, gleichwie der Tetanus, keine morphologischen Veränderungen des Nervensystems beim Menschen hinterläßt. Gleichermäßen fehlen diese auch im Marke wutkranker Hunde.

Wir sehen, daß die Auffassungen der Forscher auseinandergehen, was möglicherweise dadurch zu erklären ist, daß jeder von ihnen seine Folgerungen an der Hand eines nur sehr geringen menschlichen Krankematerials — im ganzen 2–5 Fälle — zu machen hatte.

Wir haben die Untersuchungen über Veränderungen bei Tollwut schon im Jahre 1918 während unseres Studiums des Fleckfiebers aufgenommen. Wir sammelten seitdem geeignetes Material, insgesamt 20 Fälle, die dieser Arbeit zugrunde liegen. Bis zum Jahre 1924 gelang es uns, 7 Fälle zu untersuchen, im Jahre 1924 weitere 4 Fälle und schließlich 1925 noch 9 Fälle. Im Jahre 1925 haben wir somit eine Häufung der Todesfälle infolge von Tollwut zu verzeichnen.

Unser Sektionsmaterial bestand aus 14 männlichen und 6 weiblichen Leichen, dem Alter nach aus 4 Fällen des 1., 2., 4. und 6., 3 Fällen des 5., 1 Falle des 7. Lebensjahrzehntes. Klinisch sind diese Fälle nicht alle eingehend beobachtet worden, da die Kranken in schwerkrankem Zustande aufgenommen wurden und 1—3 Tage, in einem Falle 5 Tage, in der Klinik verbrachten. Alle waren von tollen Hunden gebissen. Bißwunden wurden am Augenlid, Lippe, Wange, Hand, Finger, Knie und Fuße gefunden.

Die kürzeste Inkubationsfrist dauerte 18 Tage bei einem Biß in das rechte Augenlid (Protoc. Nr. 137/925 ♂ 50 Jahre alt), die längste währte etwa 3 Monate bei einem sehr geringen Bisse in den Daumen (Prot. Nr. 147/925 ♂ 46 Jahre alt). Meist dauerte die Krankheit 3 Tage, einige Male 5 Tage. Klinisch wurde die Diagnose in allen Fällen richtig auf Tollwut gestellt, allerdings nicht immer mit Bestimmtheit. In einem Falle schwankte sie zwischen Tollwut und Flecktyphus. Beachtenswert ist, daß in den Krankengeschichten bei 4 Fällen ein vorausgegangener voller Impfkursus, der in den ersten Tagen, nachdem die Kranken gebissen waren, vorgenommen wurde, vermerkt ist. In einem Falle sind nur 17 vorausgegangene Impfungen vermerkt. Die Sektionen wurden in den meisten Fällen möglichst rasch nach dem Tode vorgenommen, nach 1—2 Stunden. Die Präparate wurden in Formalin, Spiritus oder Müller-Formol fixiert. Untersuchung an Gefrier- und Celloidinschnitten. Färbung mit Hämatoxylin und Eosin, van Gieson, Unna-Pappenheim, Niessl, Thionin, Bielschowsky.

Zur histologischen Untersuchung wurden folgende Teile genommen: Aus verschiedenen Teilen der Rinde 3—4—5 und mehr Stückchen, aus den subcorticalen Ganglien 2—4, aus dem Ammonshorn 2—3, aus der Varolsbrücke 2—3, aus der Medulla oblongata vom Boden des 4. Ventrikels in der Höhe der Pyramidenkreuzung 3—4, aus den Hals-, Brust- und Lendenteilen des Rückenmarkes, dem Nucleus dentatus, Plexus choroideus des 4. und der Seitenventrikel.

Die Gesamtzahl der untersuchten Stückchen schwankte in jedem Falle zwischen 20 und 40.

Auffallend war das Fehlen irgendwelcher morphologischer Veränderungen, auch bei genauester Leichenuntersuchung, die als nächste Todesursache zu deuten wären. In allen Fällen wurde nur einmal eine

chronische, fibröse Lungentuberkulose mit Kavernen gefunden, während die anderen, abgesehen von chronischen Malariaerscheinungen mit mehr oder weniger ausgeprägter Milzmelanose, reine Tollwutfälle vorstellten.

Die makroskopische Untersuchung ergab im Zentralnervensystem keine spezifisch scharfen Veränderungen. Als ständige Erscheinung fanden wir eine sehr starke Füllung aller Blutgefäße der weichen Hirnhäute wie auch der Hirnsubstanz. Die Konsistenz des Gehirns war meist schlaff infolge des Ödems, seltener fest.

Der Flechsig'sche Schnitt ergab eine scharfe Abgrenzung der grauen und weißen Hirnsubstanz. Mitunter fällt eine eigenartige hellrote Färbung der grauen Substanz, ein Vorquellen derselben gegenüber der weißen und deren schleimige Beschaffenheit auf.

Solche makroskopische Eigenarten der grauen Substanz sind nach unseren Beobachtungen für eine akute Encephalitis kennzeichnend. In der Gehirnssubstanz sind mitunter einzelne punktförmige Blutungen bemerkbar; häufiger sind diese in dem Stammteile.

Histologischer Befund.

Die Veränderungen in den weichen Hirnhäuten äußern sich in einer geringen Verdickung, die als Folge einer sich ansammelnden Ödemflüssigkeit und Zerstreuung der Häute auftritt. Zwischen den Fasern lagern sich in geringer Anzahl Erythrocyten, Lymphocyten, einzelne polynucleäre und infolge des Ödems vergrößerte Endothelzellen. In einigen Fällen werden größere Blutaustritte beobachtet. Die weichen Hirnhäute werden nicht in dem Maße geschädigt, wie es häufig beim Fleckfieber der Fall ist.

Das Studium der pathologischen Veränderungen in den weichen Hirnhäuten berechtigt uns zu behaupten, daß diese Veränderungen keineswegs charakteristisch für die Tollwut sind, da wir ein gleiches Bild bei vielen akuten Infektionskrankheiten vorfinden (Unterleibstypus, Pocken, Cholera u. a.).

Hirnrinde. Die Veränderungen in der Hirnrinde sind nicht spezifisch für Tollwut, da solche als Regel bei der nicht eitrigen Encephalitis, die mitunter als Nebenerscheinung einige infektiöse Erkrankungen begleitet, vorkommen.

Diese Veränderungen äußern sich in einer außerordentlich starken Füllung aller Blutgefäße bis in deren feinste Verzweigungen und betreffen besonders die graue Substanz; häufig sind punktförmige Blutergüsse; die perivascularären (Hischen) Räume sind erweitert. In einigen venösen perivascularären Räumen wurden Anhäufungen von größeren Mengen eines goldbraunen Pigments in Form von verschiedenen großen Klumpen beobachtet, welches sich oft intracellulär lagerte und die Eisenreaktion ablehnte (siehe Mikroph. Nr. 1).

Eine Menge untersuchter Präparate von verschiedenen Fällen führte uns zu der Folgerung, daß dieses Pigment aus in den Extravasaten zerfallenen Erythrocyten entstehen mußte.

Höchst selten beobachteten wir eine Anhäufung von kleinen runden Zellen in 2—3 Schichten, die die kleinen Venen teilweise umkreisten. Die Hirnsubstanz, besonders in ihrer oberen Schicht, erwies sich stark ödematös; in den erweiterten pericellulären Räumen befindliche Zellen erweckten den Eindruck, daß diese sich in einem leeren Raume befinden. Die Pyramidenzellen ergaben verschiedengradige degenerative Veränderungen, angefangen von den leichtesten — mit einer Verlagerung des Zellkerns, bis zu hochgradigen, wo an Stelle der Zelle Häufchen von feinkörnigen Trümmern zurückblieben.

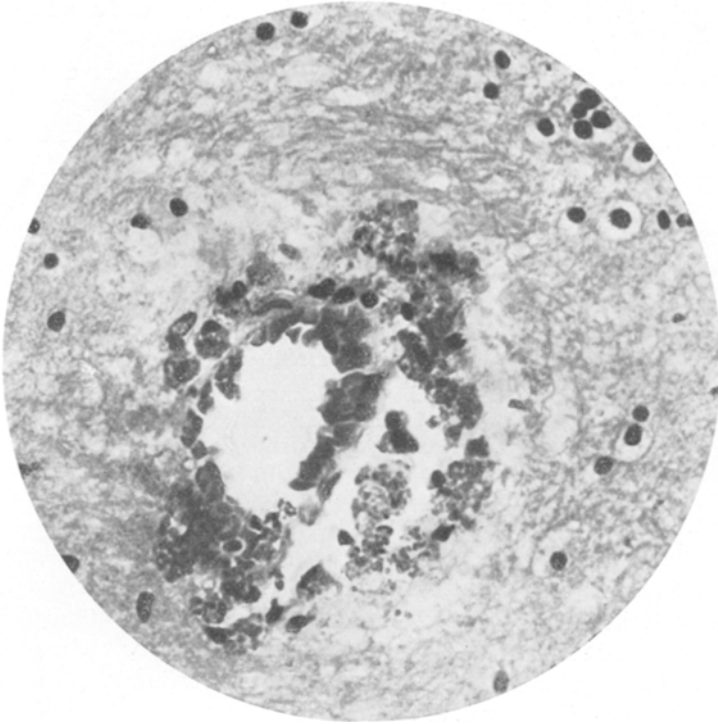


Abb. 1. Prot.-Nr. 137/925. ♂, 50 Jahre alt. *Markrinde*. Kleine Vene. Anhäufung einer großen Menge von amorphem Pigment in den perivaskulären Räumen. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss, Komp. oc., Apochr. 4 mm.

Eine Wucherung der Gliazellen war in den meisten Fällen nicht bemerkbar oder nur schwach ausgeprägt, und nur in einigen Fällen fiel eine bedeutende Vermehrung davon, besonders in der grauen Substanz, auf. Die neu entstandenen Zellen waren zerstreut in der Hirnmasse verteilt, ohne herdartige Anhäufungen zu bilden.

Wenn wir die histologischen Bilder verschiedener Rindenabschnitte verglichen, so war es schwer, einen ständigen Unterschied zu vermerken. Jedoch ließ es sich mitunter feststellen, daß die obenerwähnten Veränderungen in der motorischen Gegend schärfer zum Ausdruck kamen.

Subcorticale Ganglien. Qualitativ handelt es sich hier um die gleichen Veränderungen wie in der Rinde. Als Regel konnte festgestellt werden, daß die sub-

corticalen Ganglienzellen mehr betroffen waren. In beliebigen subcorticalen Ganglien ist die Stärke der pathologischen Veränderungen um so ausgeprägter, je näher sie sich an den Hirnventrikeln befinden. Es gelingt ohne Schwierigkeiten festzustellen, daß die Formveränderungen in diesen desto schärfer zum Vorschein kommen, je näher sie dem Hirnstamme liegen. In einigen Fällen fanden wir hin und wieder feine Venen, um die herum als schmaler Streifen feine runde Zellen gelagert waren.

Wie in den subcorticalen Ganglien, so auch in der Rinde, konnten mitunter leicht ausgeprägte Erscheinungen einer Neuronophagie vermerkt werden.

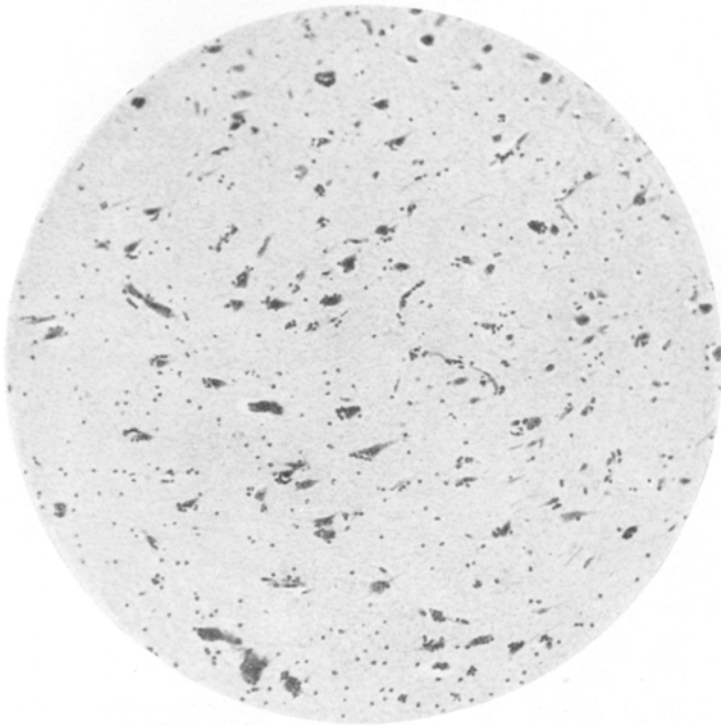


Abb. 2. Prot.-Nr. 147/925. ♂, 46 Jahre alt. *Ammonshorn*. Neuronophagie. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss 4, Komp. oc., Apoehr. 16 mm.

Ammonshorn. Veränderungen, wie in der Rindensubstanz. Als besonders charakteristisch ist nach unseren Beobachtungen die Neuronophagie, die in keinem anderen Gehirnteile solche Stärke erlangt wie gerade hier (siehe Mikroph. Nr. 2).

Wir konnten auch feststellen, daß die Neuronophagie im *Ammonshorn* desto größer ist, je stärker die spezifischen Veränderungen im Stammteile des Gehirns vorkommen. Bemerkenswert ist, daß wir oft Anhäufungen von großen Mengen kleiner runder Zellen um wenig beschädigte Pyramidenzellen sahen, während um die benachbart liegenden stark geschädigten Zellen keine Anhäufungen von Satelliten zu bemerken waren.

*Varolsbrücke, verlängertes Mark in der Gegend des Bodens des 4. Ventrikels
und in der Höhe der Pyramidenkreuzung.*

Da in diesen Gehirnabschnitten die Veränderungen bei Tollwut am größten sind und nur Mengenschwankungen unterliegen, so wollen wir diese, soweit sie alle Teile betreffen, zusammen abhandeln, um nicht wiederholt das gleiche zu erwähnen.

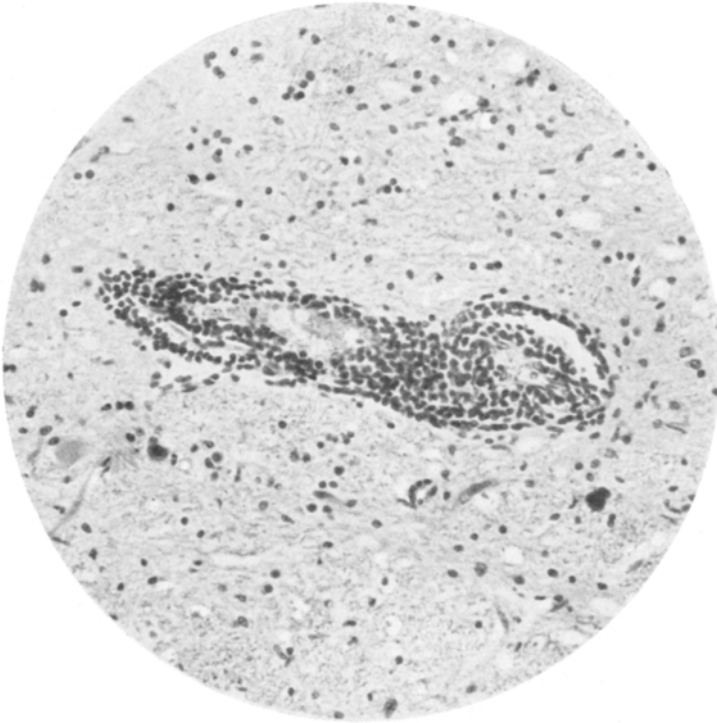


Abb. 3. Prot.-Nr. 141/925. ♂, 12 Jahre alt. *Medulla oblongata in der Höhe der Pyramidenkreuzung.* Infiltration der Venenwand mit kleinen runden Zellen. Färbung: Hämatox. mit van Gieson. Zeiss, KoDp. Oc. 4; Apochr. 4 mm.

Veränderungen in diesen Abschnitten kommen ausnahmslos in allen Fällen von Tollwut vor. Sie sind am geringsten in der Varolsbrücke und am stärksten im verlängerten Mark in der Gegend des Bodens des 4. Ventrikels und in der Höhe der Pyramidenkreuzung ausgeprägt. In der Varolsbrücke konzentrieren sie sich im basalen Abschnitte, d. h. in der Haube, und berühren nicht im geringsten den oberen Teil.

Als Regel konnten wir feststellen, daß die pathologischen Veränderungen zunahmen, je näher die untersuchten Teile dem verlängerten Mark lagen.

In diesen Gehirnabschnitten äußern sich die Veränderungen bei Tollwut folgendermaßen:

1. Die Wände aller Gefäße, besonders der Venen, sind geschädigt und von Zellen durchsetzt (siehe Photographie Nr. 3). Bei geringer Anzahl der Zellen ist deren Zusammensetzung einförmig, und das Infiltrat besteht aus kleinen runden Zellen mit stark färbbaren festen Kernen und einem schmalen Protoplasmastreifen; bei größeren Anhäufungen ist bedeutende Vielgestaltigkeit zu verzeichnen.

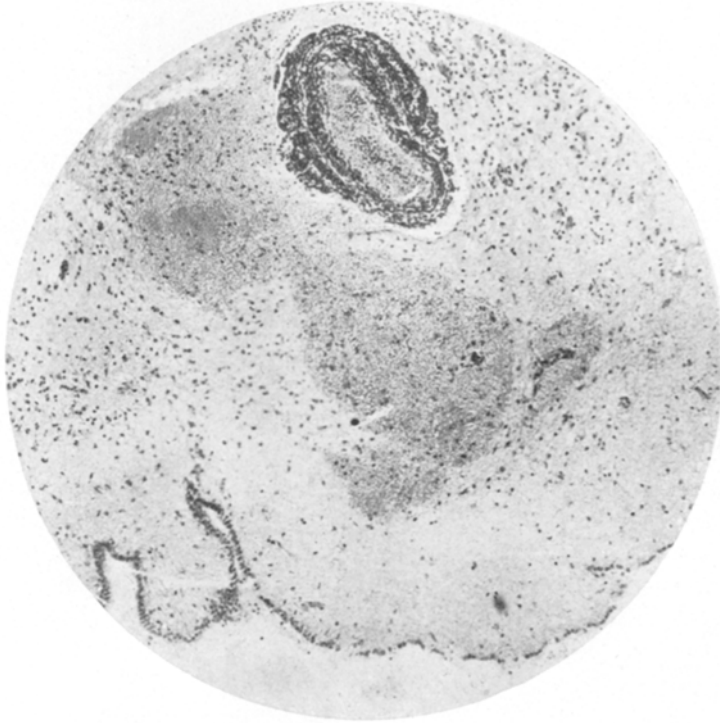


Abb. 4. Prot.-Nr. 128/924. ♂, 57 Jahre alt. *Medulla oblongata*, Boden des 4. Ventrikels. Infiltration der ganzen Venenwand mit Bildung von breiten Zellringen. Das Markgewebe ist zwischen Vene und Ependym mit einem Extravasat getränkt. Färbung: Hämatoxylin mit van Gieson. Zeiss Komp Oc. 4; Apochr. 4 mm.

Außer der Infiltration der Gefäßwände kommt als ständige Erscheinung die Bildung eines Zellringes von verschiedener Breite vor (siehe Mikroph. Nr. 4). Bei darauf ausgesprochenen Veränderungen konnte man oft eine durch das Infiltrat auf Extravasat hervorgerufene Lockerung der Gefäßwände sehen (siehe Mikroph. Nr. 5 und 13).

Dem Veränderungsgrade der Gefäßwände entsprechend, können die von uns untersuchten Tollwutfälle in 3 Gruppen geteilt werden: Zur 1. Gruppe gehören die Fälle mit geringen Schädigungen — es sind nur einige, hauptsächlich die feinen Gefäße betroffen, deren Wände

von Rundzellen durchsetzt sind und um die sich hin und wieder wenig geschichtete Zellringe lagern.

Zur 2. gehören Schädigungen mittleren Grades, indem eine große Anzahl von feineren und mittleren Gefäßen mit Bildung breiter Zellmäntel und mitunter mit Spaltung der Gefäßwände durch Infiltrate und Extravasate betroffen sind.



Abb. 5. Prot.-Nr. 55/919. ♂, 39 Jahre alt. *Medulla oblongata*. Spaltung der Gefäßwand durch Infiltrate und Extravasate. Diffuse Infiltration des Gewebes ringsum die Gefäße mit feinen Zellen. Färbung: Hämatoxylin mit Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apoehr. 16 mm.

Zur 3. gehören schwere Schädigungen, wo der Krankheitsprozeß sehr ausgebreitet ist und kaum ein Gefäß vorkommt, dessen Wände nicht betroffen sind; meist alle Gefäßwände aufgespalten sind und oft breite Zellmäntel die Gefäße umgeben.

Von unseren 20 untersuchten Fällen gehören 3 zur 1. Gruppe, 6 zur 2., 11 zur 3.

2. In dem Markgewebe bilden sich entzündliche Infiltrate, die regelmäßig verschwommene Grenzen aufweisen. Am häufigsten werden diese bei Gefäßschädigungen der 2. und 3. Gruppe beobachtet.

Abhängig von der Größe des Gefäßes und der Stärke der entzündlichen Erscheinungen in dessen Wand kann die Zellinfiltration sich mehr oder weniger in die Umgebung des Markgewebes ausbreiten. Diese Zellansammlungen können klein und groß sein und nehmen bisweilen bedeutende Hirnabschnitte ein (s. Mikroph. Nr. 6, 7 u. 8).

Die Zellen in den kleinen Ansammlungen sind einer Art — es sind die gleichen Zellen wie in den Gefäßwänden, d. h. kleine runde Zellen



Abb. 6. Prot.-Nr. 158/925. ♀, 12 Jahre alt. *Medulla oblongata* in der Höhe der Pyramidenkreuzung. Die Wände von zwei Venen und das Markgewebe zwischen ihnen sind reichlich mit Zellelementen infiltriert. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 8 mm.

mit kompaktem Kern. In den großen Infiltraten dagegen sind die Zellen vielgestaltig und bestehen scheinbar hauptsächlich aus Gliazellen, wohingegen Polynucleäre, Plasmazellen und Polyblasten weniger an der Bildung der Infiltrate sich beteiligen.

3. Es bilden sich, meist unabhängig von den Gefäßen, feine Zellknötchen, deren Begrenzung nicht immer scharf umrissen ist.

Sie werden in beschränkter Zahl vorgefunden, kommen aber bei jedem Tollwutfalle zur Beobachtung (s. Mikroph. Nr. 9 u. 10). In den Oliven wurden sie nie gesehen.

4. Scharf ausgeprägte degenerative Veränderungen in den Nervenzellen.

5. Neuronophagie, mitunter scharf ausgesprochen.

6. Punktförmige Blutergüsse, mitunter in großer Anzahl, die sich mit Vorliebe in der Nähe der Ventrikel lokalisieren. Oft sind die Blutgefäße mantelförmig von den Extravasaten umgeben.

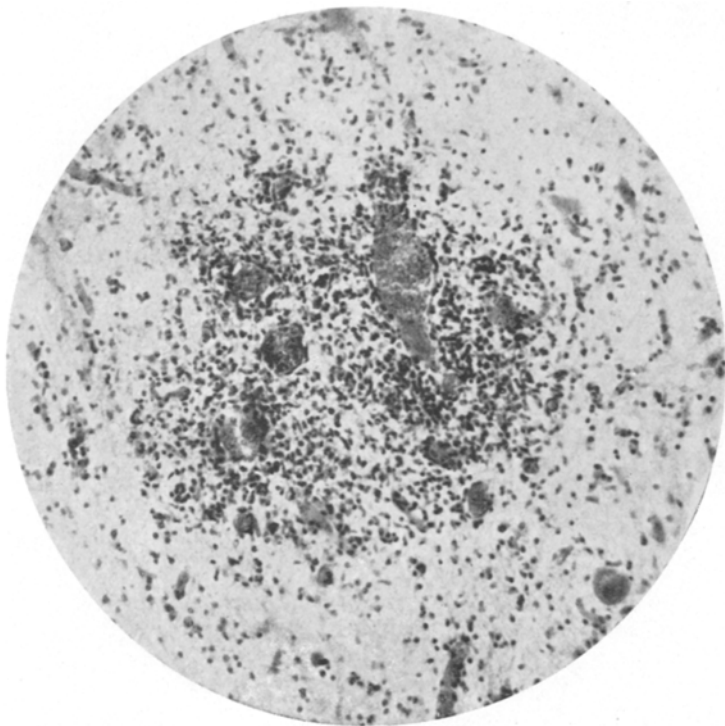


Abb. 7. Prot.-Nr. 140/924. ♀, 57 Jahre alt. *Medulla oblongata* in der Höhe der Pyramidenkreuzung. Starke Füllung der Blutgefäße. Das Markgewebe ist in bedeutendem Umfange mit Zellelementen infiltriert. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 8 mm.

Alle obenerwähnten Veränderungen kommen — je näher zu den Ventrikeln — schärfer zum Ausdruck.

Bemerkenswert ist, daß eine Ausbreitung des Entzündungsprozesses auf die Oliven höchst selten zur Beobachtung kam. Wir sahen eine Ausbreitung der Infiltrate bis in die Oliven nur in Fällen von schwerster Beteiligung des Mittelhirns, während die Oliven sonst nur degenerative Veränderungen der Zellen aufweisen (s. Mikroph. Nr. 11).

Am schwersten sind die Veränderungen in dem verlängerten Marke in der Gegend des Bodens des 4. Ventrikels in der Höhe der Pyramiden-

kreuzung. Welcher von diesen beiden Abschnitten am meisten betroffen wird, ist schwer zu sagen.

In einigen Fällen sind die Veränderungen am Boden des 4. Ventrikels schärfer ausgeprägt als in der Ebene der Pyramidenkreuzung, mitunter ist Umgekehrtes der Fall.

Eine Verödung feiner Venen mit Koagulations- und Konglutinations-thromben konnten wir selten und nur in einzelnen Fällen vermerken.



Abb. 8. Prot.-Nr. 18/918. ♂, 9 Jahre alt. *Medulla oblongata* in der Höhe der Pyramidenkreuzung. Sehr scharf ausgeprägte Infiltration des Gewebes mit Zellelementen. Polymorphismus der Zellen im Infiltrate. Färbung: Hämatox-Eosin. Zeiss Oc. 4; Apoehr. 8 mm.

Das vorzugsweise Entarten dieser Abschnitte des Mittelhirns halten wir bei der Wutkrankheit für spezifisch und scheint ein Auffinden der beschriebenen Erscheinungen uns zu einer richtigen Diagnosestellung zu berechtigen.

Rückenmark. Als Regel gelten Veränderungen am Rückenmark, anfangen vom Halsabschnitte und allmählich abnehmend bis zu dessen Lendenmarksverdünnung. Die Stärke der Entartungserscheinungen im Rückenmark geht gleichlaufend mit solcher im verlängerten

Mark; je ausgeprägter die Veränderungen in letzterem sind, desto auffallender vermehren sich solche im Rückenmark, nur sind sie hier weniger stark.

Die Veränderungen treten in einigen Fällen als Zelldurchsetzungen einiger Gefäßwände, Bildung von schmalen Zellringen und feinen Zellknötchen auf. Andererseits, was häufiger der Fall ist, konnten wir bei stark entwickelten Entartungsprozessen mitunter kaum ein Gefäß finden, dessen Wände nicht mit Zellen

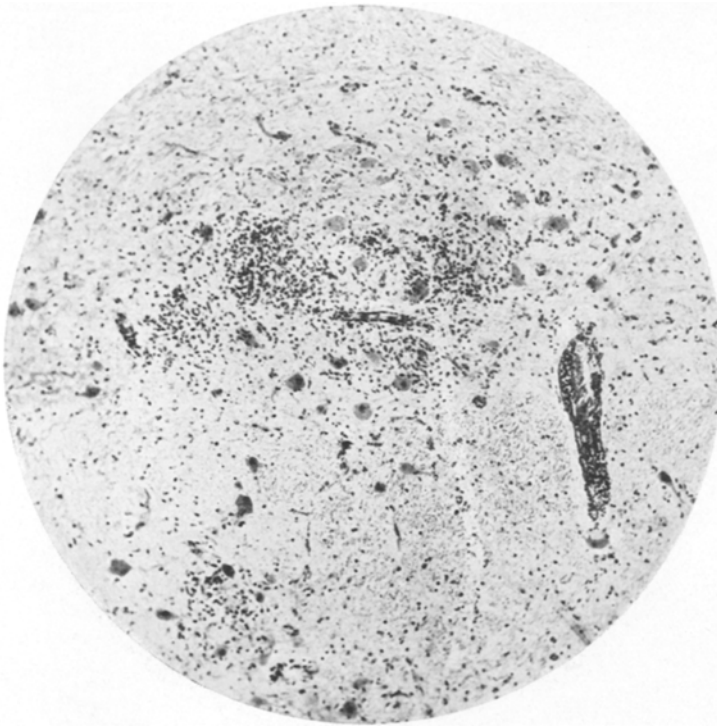


Abb. 9. Prot.-Nr. 147/925. ♂, 46 Jahre alt. *Medulla oblongata*. Infiltration der Venenwand mit Zellen. Nicht scharf begrenzte Tollwutknötchen. Degenerative Veränderungen in den Nervenzellen. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 16 mm.

infiltriert wären, bei gleichzeitigem Auftreten von breiten Zellmänteln (siehe Mikroph. Nr. 12 und 13). Mitunter sind diese so umfangreich, daß sie ihre Oberflächen bei naheliegenden Gefäßen berühren. Bei hochgradig entwickelten Entartungen macht sich eine bisweilen große Abschnitte einnehmende Zellinfiltration des Markgewebes bemerkbar. Oft kommen punktförmige Blutergüsse vor, und zwar häufig in größerer Anzahl. Sie lokalisieren sich fast ausschließlich in der grauen Substanz.

Alle erwähnten Veränderungen betreffen die graue Substanz, vornehmlich in den Vorderhörnern. Eine Symmetrie konnten wir hierbei nicht wahrnehmen; während in dem einen Horn die Erscheinungen stark ausgeprägt sind, zeigt das Horn der anderen Seite nur geringe Veränderungen. Die Zellen der Hörner sind

stark degeneriert. Die weiße Substanz ist selten und gering betroffen. Man findet Rundzellendurchsetzungen einiger Venenwände (siehe Mikroph. Nr. 14) und selten Bildung kleiner Zellknötchen. Im Zentralkanal besteht oft eine Wucherung und Abstoßung des Epithels.

Kleinhirnrinde, Nucleus dentatus. Für Tollwut charakteristische Veränderungen fanden wir hier nicht vor. In allen Fällen verzeichneten wir eine starke Hyperämie, punktförmige, seltener größere Blutergüsse, verschiedengradige degenerative Veränderungen der Zellen, besonders der Purkinjeschen und des Nucleus

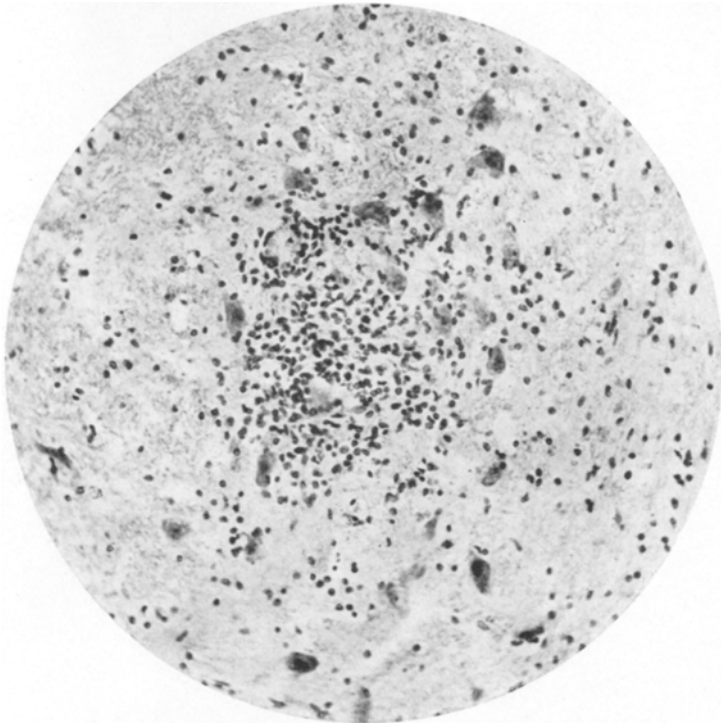


Abb. 10. Prot.-Nr. 158/925. ♀, 12 Jahre alt. *Varolsbrücke*. Ein großes Tollwutknötchen. Scharf ausgeprägte degenerative Veränderungen in den Nervenzellen. Färbung: Hämatox.-van Gieson. Zeiss, Komp. Oc. 4; Apochr. 8 mm.

dentatus. In letzterem kam häufig eine scharf ausgeprägte Neuronophagie zum Ausdruck.

In einigen Fällen konnten wir eine Vermehrung der Gliazellen, welche ohne Neigung zu Haufenbildung diffus gelagert waren, beobachten.

Plexus chorioideus des 4. und der Seitenventrikel. Aufs stärkste ausgeprägte Füllung aller Blutgefäße. Häufige kleinere und größere Blutergüsse. Rundzelleninfiltration von Gefäßwänden mit nachfolgender Bildung von Zellmänteln. Mitunter Rundzelleninfiltration der bindegewebigen Grundlage des Plexus.

Somit sind wir der Ansicht, daß die beschriebenen Veränderungen in dem verlängerten Mark in der Gegend des Bodens des 4. Ventrikels

und in der Ebene der Pyramidenkreuzung *spezifisch* für Tollwut sind. Wir nehmen an, daß eine schnelle Diagnose der Wutkrankheit auf Grund histologischer Untersuchungen dieser beiden Gehirnabschnitte oder eines davon zu stellen ist.

Zum Beweise hierfür ist aber zunächst zu entscheiden, ob die Veränderungen des verlängerten Marks bei anderen Infektionskrankheiten von denen bei der Wutkrankheit beschriebenen abweichen.



Abb. 11. Prot.-Nr. 18/918. ♂, 9 Jahre alt. *Medulla oblongata*. Ausbreitung des Entzündungsherd auf die Olive. Infiltration der Wände aller Gefäße mit Zellelementen. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 16 mm.

Wir untersuchten deshalb das verlängerte Mark bei Fleckfieber, Unterleibs- und Rückfalltyphus, Rotz, Pocken, Milzbrand, Tetanus, Cholera, croupöser Pneumonie, komatöser Malaria, spanischer Grippe, chronischer epidemischer Encephalitis — im ganzen waren es 300 Vergleichsuntersuchungen, von welchen 170 auf Fleckfieber fallen — und in keinem Falle konnten wir den bei Tollwut beschriebenen entsprechenden Veränderungen feststellen. Die Veränderungen bei Tollwut sind denen bei Fleckfieber am ähnlichsten. Auf für die Diagnostik wichtige Unterschiede werden wir später eingehen.

Das Vorkommen oben beschriebener Veränderungen in jedem der 20 untersuchten Tollwutfälle und das Fehlen dieser Veränderungen bei 12 genannten Infektionskrankheiten scheint uns ein Recht auf folgende Schlußfolgerungen zu geben:

1. Bei der Leicheneröffnung von an Tollwut verstorbenen Menschen fällt es auf, daß morphologische Veränderungen, die als nächste Todesursache gelten dürften, fehlen.

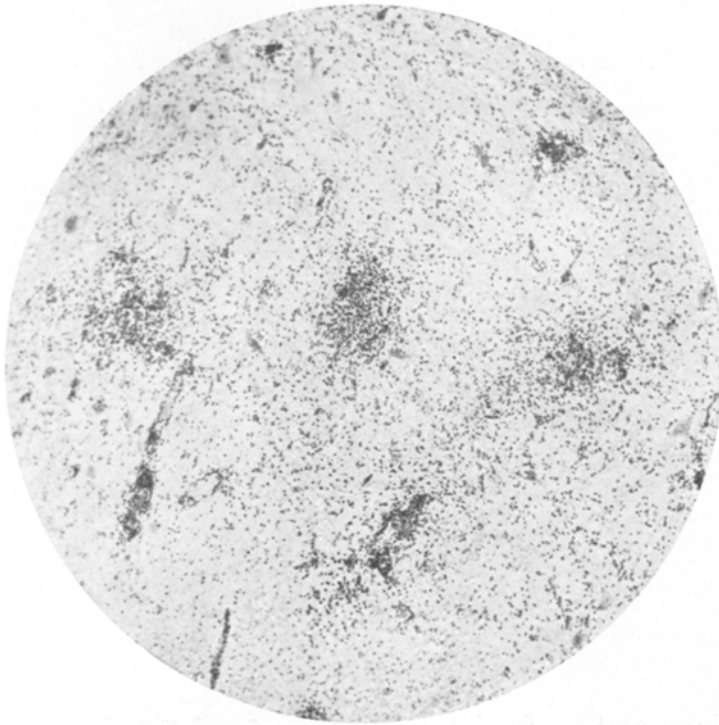


Abb. 12. Prot.-Nr. 158/925. ♀, 12 Jahre alt. *Halsabschnitt des Rückenmarkes*. Infiltration der Gefäßwand mit Zellen. Tollwutknötchen. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 16 mm.

2. Die makroskopischen Veränderungen im zentralen Nervensystem ergeben nichts Charakteristisches.

3. Veränderungen in den weichen Hirnhäuten bestehen in Ödem, starker Hyperämie, Extravasation und Infiltration von einer geringen Anzahl Leukocyten. Infiltration der Gefäßwände mit feinen runden Zellen und Bildung von Zellringen sind selten.

4. Histologisch sind bedeutende Veränderungen in allen Abschnitten des zentralen Nervensystems zu verzeichnen.

5. In der Rinde, den subcorticalen Ganglien, im Ammonshorn und im Kleinhirn sind scharf ausgeprägte degenerative Veränderungen der Pyramiden- und Ganglienzellen, Kreislaufstörungen in Blut und Lymphe zu beobachten (Hyperämie, Blutergüsse, Ödem).

6. In allen Abschnitten des Gehirns ist deutlich eine Neuronophagie wahrnehmbar, die im Ammonshorn ihren Höhepunkt erreicht.

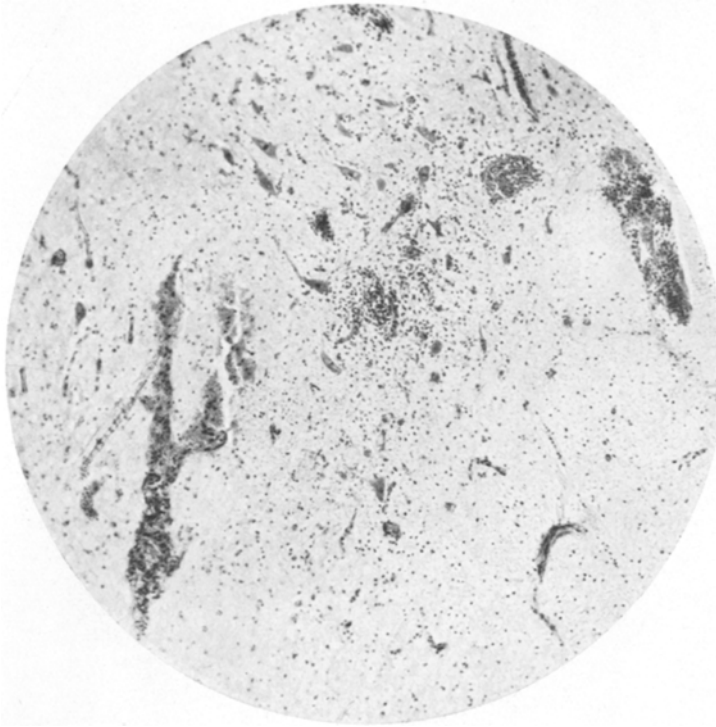


Abb. 13. Prot.-Nr. 69/925. ♂, 35 Jahre alt. *Halsabschnitt des Rückenmarkes*. Spaltung der Gefäßwände durch Infiltrate und Extravasate. In der Mitte ein Tollwutknötchen mit unscharfen Grenzen. Scharf ausgeprägte degenerative Veränderungen in den Zellen des Horns. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 16 mm.

7. Mehr typische Veränderungen sind in der Varolsbrücke, im verlängerten Mark und im Halsabschnitt des Rückenmarkes zu verzeichnen.

8. Am stärksten ist der Entartungsprozeß im verlängerten Mark in der Gegend des Bodens des 4. Ventrikels und der Ebene der Pyramidenkreuzung ausgeprägt, indem dessen Stärke beiderseits — aufwärts mehr als abwärts — abklingt.

9. Spezifisch für Tollwut sind in diesem Abschnitte:

- a) Infiltration der Gefäßwände, insbesondere der Venen, mit Rundzellen und gleichzeitiger Bildung von breiten Zellmänteln.

- b) Häufige Aufspaltung der Gefäßwände durch Infiltrate und Extravasate.
- c) Rundzelleninfiltration des die Gefäße umgebenden Markgewebes in mehr oder weniger großem Umfange.
- d) Anwesenheit von Tollwutknötchen, hauptsächlich in der Nähe des Ependyms. Diese haben regelmäßig undeutliche Umrisse.

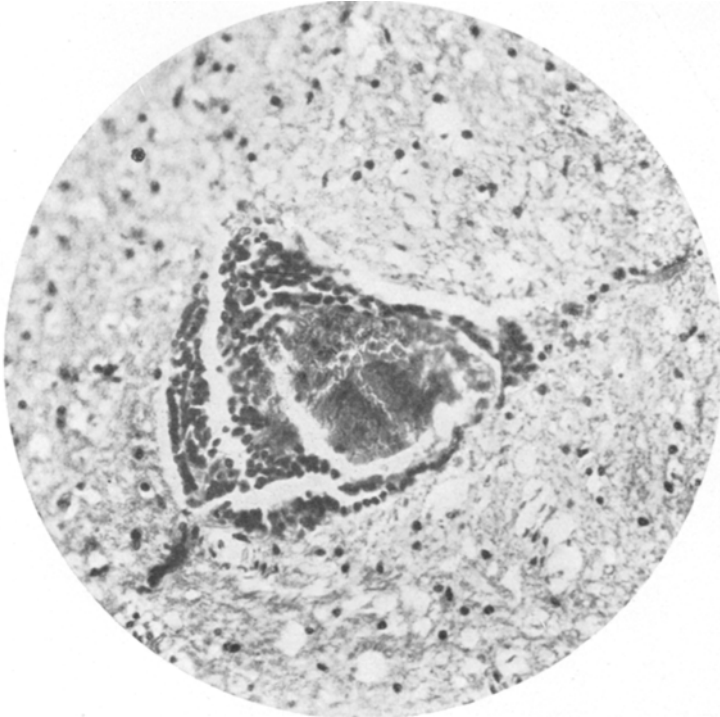


Abb. 14. Prot.-Nr. 141/925. ♂, 12 Jahre alt. *Halsabschnitt des Rückenmarkes*. Infiltration einer Venenwand in der weißen Substanz. Färbung: Hämatox.-Eosin. Zeiss Komp. Oc. 4; Apochr. 4 mm.

- e) Von einigem diagnostischen Werte ist eine scharf ausgesprochene degenerative Veränderung in den Nervenzellen.
- 10. Eine Ausbreitung des Entzündungsprozesses auf die Oliven wird selten beobachtet.
- 11. Koagulations- und Konglutinationsthromben in den Venen sind selten.
- 12. Die Stärke der entzündlichen Erscheinungen in unseren Tollwutfällen war sehr verschieden, was vermutungsweise von der Virulenz des Erregers abhängt.
- 13. Eine Abhängigkeit von der Stärke des Entzündungsprozesses und der Bißstelle oder der Inkubationsdauer festzustellen gelang uns nicht.

14. Eine schnelle Diagnose der Tollwut ist auf Grund von Gefrierschnitten aus dem verlängerten Mark in der Gegend des Bodens des 4. Ventrikels und der Ebene der Pyramidenkreuzung zu stellen.

15. Differentialdiagnostisch für Tollwut kommt nur Flecktyphus in Frage.

16. Die Diagnose hat sich auf folgende Merkmale zu stützen:

Flecktyphus.

a) Vorzüglich knotiger Charakter des Prozesses (Knötchen).

b) Die Knötchen sind immer scharf begrenzt („wie mit einem Locheisen ausgeschlagen“).

c) Die Knötchen lokalisieren sich mit Vorliebe in den Oliven.

d) Veränderungen der Blutgefäße sind ständig.

e) Entzündliche Infiltrate, in der Umgebung der Gefäße des Markgewebes werden nicht beobachtet.

f) Entzündliche Vorgänge in der Rinde und den subcorticalen Ganglien während des Höhepunktes der Krankheit sind stets vorhanden.

g) Veränderungen im Rückenmark sind gering.

Tollwut.

a) Knötchen werden immer nur in beschränkter Anzahl beobachtet.

b) Die Grenzen der Knötchen sind immer sehr undeutlich.

c) Die Oliven werden höchst selten betroffen.

d) Die Gefäße sind meist stärker geschädigt. Häufig sind Spaltungen der Gefäßwände durch Infiltrate und Extravasate.

e) Infiltrate kommen häufig vor.

f) Spezifische Veränderungen in der Rinde und den subcorticalen Ganglien fehlen.

g) Veränderungen gehören zur Regel, sind scharf ausgeprägt, besonders im Halsmarke.

17. Am schwersten sind Tollwutfälle zu diagnostizieren, in denen die Gefäßschädigungen der Gruppe 1 entsprechen. Hierbei müssen zur Begründung der Diagnose eingehende Untersuchungen aller Abschnitte des Gehirns und des Rückenmarkes vorgenommen werden.
