[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky)
[und aus dem Hygien. Institut der Tierärztlichen Hochschule in Berlin]
(Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Frosch.)

Studien zur Ätiologie der Tollwut.

Von

Dr. Josef Koch,
Abteilungsleiter
am Institut für Infektionskrankheiten,

und

Dr. Paul Rissling,
Repetitor am Hygienischen Institut.

(Hierzu Taf. I—III.)

Durch die grundlegenden Arbeiten Pasteurs und seiner Mitarbeiter über das Wesen der Tollwut wissen wir, daß der Erreger dieser eigenartigen Erkrankung regelmäßig im Gehirn und Rückenmark der an Tollwut erkrankten Tiere gewissermaßen in Reinkultur vorhanden ist. Wir wissen ferner, daß auch die Speicheldrüsen ihn beherbergen, während das Virus in den anderen Organen entweder gar nicht oder nur inkonstant angetroffen wird.

Mit diesen Feststellungen Pasteurs war der Weg der ätiologischen Forschung bei der Tollwut gegeben. Im Hinblick auf die folgenden Ausführungen ist es nicht uninteressant, einen kurzen historischen Rückblick auf die Befunde zu werfen, die bisher beim Studium der Ätiologie der Lyssa erhoben worden sind.

In der Sitzung vom 26. Februar 1884¹ berichtete Pasteur über Kulturversuche des Erregers der Lyssa, die er im Verein mit seinen Mitarbeitern Chamberland und Roux teils mit der Spinalflüssigkeit, teils mit Rückenmarksextrakten oder anderen Nährböden gemacht hatte. Beim Vergleich eines normalen Bulbus des Rückenmarkes und dem eines lyssa-

¹ *Bulletin de l'Académie de Médecine.* 1884. S. 337.

kranken Tieres konstatierte er, daß beide eine große Zahl molekulärer Granulationen zeigten „mais le bulbe rabique en montre de plus fines, de plus nombreuses et on est tenté de croire à un microbe d'une petitesse infinie, n'ayant ni la forme de bacille, ni celle d'un microcoque étranglé, ce sont comme de simples points“. In einer Anmerkung zu diesen Worten sagt Pasteur, daß bisher noch keine definitiven Beweise dafür vorlägen, daß diese Granulationen die Wuterreger seien. Er sei aber beschäftigt, die Beweise dafür zu sammeln. Es ist jedoch nichts darüber bekannt geworden, ob Pasteur diesen Befund weiter verfolgt hat.

Mikrokokkenähnliche Körnchen wurden von Bouchard und Roux (1884) im verlängerten Mark, von Gibier in der Gehirnemulsion gefunden.

Fol (1885) beschrieb Körnchen, die in den Lücken der Neuroglia und zwischen den Achsenzylindern und ihren Verästelungen im Rückenmark vorkommen sollen. Von diesen und den ähnlichen Körnchen Dowsdewels (1886) bemerkt Högyes, daß sie höchstwahrscheinlich nichts weiteres als Körner des körnig degenerierten Nervenprotoplasmas seien.

Im Jahre 1896 hat Babes im Innern der veränderten Nervenzellen feinste Körnchen abgebildet¹, die nach Beizung und intensiver Färbung, z. B. nach Ziehl, manchmal gefärbt werden.

In seiner Arbeit „Untersuchungen über die Negrischen Körper und ihre Beziehung zu dem Virus der Wutkrankheit“² spricht er sich über diesen Befund dahin aus:

„Auf Grund dieser Befunde kann man mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit annehmen, daß bestimmte, bei Wut auftretende feinste Körperchen, welche sich nach Cajal-Giemsas schwarz oder blau färben und ausschließlich im Innern des Cytoplasmas der entarteten Nervenzellen in den am meisten ergriffenen Stellen des Nervensystems gefunden werden, die Parasiten der Wut im aktiven Zustande darstellen, während die Negrischen Körperchen, welche bei der Wut öfters fehlen, in auch sonst weniger ergriffenen Gegenden des Zentralnervensystems sitzen und mit den hauptsächlichsten Symptomen der Wut nicht eng zusammenhängen, wohl nicht die aktiven Wuterreger sind.“

Diese staubförmigen Granulationen haben nach der Schilderung von Babes wenig unter 0.1 μ Durchmesser, stellen sich dar und färben sich wie die Innenkörper der Negrischen Gebilde. Sie bilden Doppelpunkte, manchmal unregelmäßige Kettchen oder Stäbchen; sie finden sich im

¹ *Atlas der pathologischen Histologie des Nervensystems*. 1896. Lieferung VII. Tafel IV.

² *Diese Zeitschrift*. 1907. Bd. LVI.

Innern und an der Oberfläche der Zellen, nicht aber im Kern (s. auch Zeichnung der Babesschen Arbeit).

Domenico Pace beschreibt unter dem Namen „Pseudoparasiten der Nervenzellen“¹ in den Ganglienzellen Tollwutkranker endozelluläre Bildungen, die ihm auf den ersten Anblick den Eindruck von Protozoen machten. Er nennt sie eosinophile Bildungen, weil sie sich mit Eosin stark rot färben, indem man das Methylenblau und Eosin nach der Mannschen Methode auf die in Zenkerscher, in Müllerscher Flüssigkeit oder auch in Formalin fixierten Gewebe anwendet. Je nach ihrem Aussehen teilt er sie in drei Gruppen ein:

1. Feinste Körnchen, wie Staub oder Sand an einem oder beiden Polen der Nervenzelle.
2. Größere Körnchen, wie wahre Körperchen, wie die vorhergehenden zusammengehäuft.
3. Vereinigte und fast verschmolzene Körperchen um einen zentralen maulbeerartigen (morula-) oder rosettenartigen Kern.

Die Maulbeer- und Rosettenform erinnert nach Pace aufs genaueste an einige Phasen der Sporulation der Protozoen. Diese Bildungen fand Pace zuerst in den großen Ganglienzellen eines Lyssakranken, später jedoch auch bei ganz anderen Krankheiten, bei Aorteninsuffizienz, Marasmus senilis, Gehirnluues usw.

Dominici hat diesen Befund bestätigt (zit. nach Pace). Aus diesem Grunde sind diese Bildungen als Pseudoparasiten der Nervenzellen zu betrachten. Ob die von Babes beschriebenen schwarzen Körnchen, die staubförmigen Granulationen mit dem von ihm beschriebenen eosinophilen roten Sande identisch, ob sie zu den Parasiten oder Pseudoparasiten der Nervenzelle zu rechnen sind, will Pace durch geeignete Kontrolluntersuchungen entscheiden.

Über den Babesschen Befund bemerkt Lipschütz: „Über mikroskopisch sichtbare filtrierbare Virusarten“, „Über Strongyloplasmen“² daß, nachdem der Nachweis der Körperchen ausschließlich in nach Ramon y Cajal imprägnierten Schnitten gelungen ist, die Färbung von Ausstrichpräparaten mit gebräuchlichen Farbstoffen, die gewiß viel einfachere Beobachtungsverhältnisse darbietet, von Babes nicht erwähnt wird, dem erwähnten Befunde derzeit keine Bedeutung beigelegt werden kann. Äußerst zahlreiche Untersuchungen mit Hilfe der Geißelfärbungsmethoden und der Giemsa-Färbung an dünnsten Ausstrichen von Virus fixe haben Lipschütz bisher keine oder jedenfalls keine eindeutigen Resultate geliefert.

¹ *Diese Zeitschrift.* Bd. LX. S. 64.

² *Centralblatt für Bakteriologie.* 1909. Orig. Bd. XLVIII. S. 84.

Aus dieser kurzen Übersicht geht hervor, daß von verschiedenen Forschern „feinste Körnchen“, „staubförmige Granulationen“, „mikrokokkenähnliche Gebilde“ beschrieben worden sind. Keiner dieser Befunde hat sich aber einer Anerkennung als Erreger der Lyssa zu erfreuen gehabt. Die positiven Versuche über seine Filtrierbarkeit sind nach einigen Forschern ein Beweis für die invisible Natur des Erregers der Tollwut.

Ein außerordentlicher Fortschritt der mikroskopischen Diagnose der Wutkrankheit ist die wichtige Entdeckung Negris über das Vorkommen eigenartiger Körperchen in den Ganglienzellen des Gehirns, besonders in denen des Ammonshorns. Daß diese Negrischen Körperchen nur bei der Tollwut gefunden werden, also für diese Krankheit absolut spezifisch sind, darüber herrscht heutzutage vollkommene Übereinstimmung. Anders verhält es sich aber mit der Frage, ob wir in diesen Körperchen den eigentlichen Parasiten der Tollwut zu erblicken haben. In seiner neuesten Arbeit: „Über die Morphologie und den Entwicklungszyklus des Parasiten der Tollwut“ (*Neuroryctes hydrophobiae* Calkins)¹ vertritt Negri die Ansicht, „daß man es bei den Tollwutkörperchen mit Gebilden zu tun hat, die konstante Merkmale und eine konstante Struktur aufweisen, im Innern der Nervenzellen ein Wachstum erfahren und durch eine Reihe von innersten nach bestimmten, gleichfalls konstanten Gesetzen vor sich gehenden Modifikationen einem Teilungsprozeß unterliegen, infolgedessen das ursprüngliche Gebilde in toto in eine bedeutende Anzahl durchweg gleich großer die ursprüngliche Struktur des Muttergebildes besitzender Tochter-elemente (Sporen) umgewandelt wird, welche letztere sich auch frei machen können.“ Das nach ihm genannte Gebilde hält Negri also für ein Protozoen, das die wesentlichen Bestandteile jedes anderen unizellulären Wesens zeigt: „Die Grundmasse,“ die man als Protoplasma ansprechen kann, die „Innenformationen“, die sich als Kerne deuten lassen.

Negri glaubt, daß dieser Zyklus keineswegs den ganzen Lebenskreis des Parasiten darstelle, sondern nur einen bemerkenswerten Teil desselben, der viele die Tollwutinfektion betreffenden Erscheinungen erkläre.

Nach längerem Studium der Negrischen Körperchen war Jos. Koch zu der auch von Babes vertretenen Ansicht gekommen, daß die Innenkörperchen der Negrischen Gebilde den eigentlichen Parasiten der Tollwut, wenn auch in veränderter deformierter Gestalt darstellen könnten. Daß das ganze Negrische Körperchen, wie es mit der Eosin-Methylenblaufärbung dargestellt wird, der eigentliche Erreger der Erkrankung nicht sein kann, auch kein Protozoen ist, in dieser Ansicht stimmt die größte Mehrzahl der Autoren überein. Andererseits gehen aber wohl diejenigen

¹ Diese Zeitschrift. 1909. Bd. LXIII.

zu weit, die in den Negrischen Körperchen nichts anderes als spezifische Zelldegenerationen sehen. Gegen die direkte parasitäre Natur der Negrischen Körperchen spricht vor allem der Umstand, daß sie in ca. 10 bis 12 Prozent der tollwutkranken Gehirne überhaupt fehlen, (unter 195 Gehirnen, die der Berliner Wutschutzabteilung im Jahre 1908/09 zuzingen, befanden sich 84 von sicher tollwutkranken Tieren, die Negrischen Körperchen waren aber nur bei 70 Gehirnen nachweisbar;) sprechen ferner nach P. Frosch¹ verschiedene Erwägungen und eine Reihe von Tatsachen, die er dahin wiedergibt:

1. Das gänzliche Fehlen der Körperchen in sicher virulentem Material, wie im Speichel, in Speicheldrüsen und der Nervensubstanz im ganzen Verlauf der Krankheit, sowie die ausgesprochene Seltenheit im Rückenmarke.

2. Selbst in dem Organ ihres hauptsächlichsten und gewöhnlichsten Sitzes (Ammonshorn) fehlen sie in der Inkubationsperiode, obwohl das Organ bereits infektiös ist.

3. Das Lyssagift geht durch bakteriendichte Filter usw.

Wenn aber die Annahme richtig war, daß möglicherweise die Innenkörperchen der Negrischen Gebilde die eigentlichen Erreger sind, so mußten sie am ehesten noch an den Stellen zu finden sein, an denen die ersten und stärksten pathologischen Veränderungen aufzutreten pflegen, das ist die graue Substanz des Lumbal- und Halsmarkes, sowie der Gehirnrinde und der großen Ganglien. Aus dieser Überlegung wurden vor allem die Frühstadien der Erkrankung dieser Partien des Rückenmarkes bei Hunden und Kaninchen histologisch untersucht. Sowohl mit der modifizierten Eosin-Methylenblaufärbung nach Lentz, als auch mit dünnster Karbol- und Anilin-Fuchsinlösung während 24 Stunden konnte Jos. Koch öfter in der grauen Substanz, sowie in den Ganglienzellen des Lumbal- und Halsmarkes blauschwarze bzw. rot gefärbte kokkenähnliche Gebilde nachweisen (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 5 u. Mikrophotographie 4 u. 5, Taf. II). Auch in den Blutgefäßen und den miliaren Blutungen, wie sie schon kurze Zeit nach künstlicher Infektion im Rückenmark der Versuchstiere sich vorfanden, lagen zwischen den veränderten Blutkörperchen öfter zu größeren Massen verklumpt diese Gebilde, die in Färbung, Größe und Gestalt durchaus mit den Innenkörperchen der Negrischen Gebilde übereinstimmten.

Trotz verschiedener Modifikationen der Eosin-Methylenblaufärbung gelang es nur in einzelnen Fällen, diese Gebilde in den Ganglienzellen

¹ P. Frosch, Lyssa. Kolle-Wassermann. Ergänzungsband I.

selbst zur Anschauung zu bringen. Außer diesem großen Nachteil haftete den Färbemethoden noch die weitere Unvollkommenheit an, daß die Gebilde von Zelldegenerationen, Kernresten zuweilen nicht sicher zu unterscheiden waren.

Es gibt jedoch eine Färbung, die viel besser in den Ganglienzellen, in den Gefäßen und frei in der grauen Substanz des Gehirnes vorkommende Gebilde darstellt, das ist die Färbung nach Heidenhain mittels Hämatoxylin nach vorheriger Beizung mit Eisenammonium.

Auf diese Weise konnte Jos. Koch an den Ganglienzellen, an den Gefäßen, sowie der grauen Substanz des Ammonshornes lyssakranker Tiere Befunde erheben, über die er auf der II. Tagung der Deutschen tropenmedizinischen Gesellschaft zu Berlin am 6. bis 7. April 1909 kurz berichtet hat. Die weiteren Untersuchungen über Passagewut, Veränderungen der Speicheldrüsen, sowie die notwendigen Kontrollen wurden im Verein mit Hrn. Dr. Rissling ausgeführt.

Material und Färbemethoden.

Als Untersuchungsmaterial diente uns das Rückenmark und das Gehirn von ca. 50 Hunden, die sämtlich intramuskulär mit Straßenwut infiziert worden waren, indem den Tieren 2 bis 5^{cem} einer Emulsion des verlängerten Markes von an Straßenwut verendeten Hunden mit positivem Befund an Negrischen Körperchen im Ammonshorn in die Lendenmuskulatur neben der Wirbelsäule injiziert wurden.

Ferner stand uns das reiche Material von Hundeköpfen und einzelnen anderen Tieren zur Verfügung, das der Berliner Wutschutzabteilung zu diagnostischen Zwecken eingesandt wird.

Zu den Untersuchungen über Passagewut wurden die Gehirne von 10 Kaninchen benutzt, von denen der Impfstoff zur Schutzimpfung der Patienten gewonnen wird. Diese Tiere werden subdural mit einer Gehirnemulsion eines an Passagewut verendeten Kaninchens infiziert.

Die Tiere wurden zu verschiedenen Zeiten getötet. Ganz besonders haben wir unser Augenmerk auf die Frühstadien der Erkrankung und auf das Studium der ersten pathologischen Veränderungen nach künstlicher Infektion gerichtet.¹ Über einige Resultate dieser Untersuchungen hat Jos. Koch in seiner Arbeit: „Über abortive Tollwut“¹ bereits berichtet.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. LXIV.

Eine Reihe von Hunden wurde daher an verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen nach stattgehabter Infektion, eine andere Reihe kurz vor oder beim Beginn der ersten Symptome der Wut getötet, während bei einer Anzahl das Ende der ausgebrochenen Tollwut abgewartet wurde. Die Tiere, bei denen der Ausbruch oder das Ende der Erkrankung verfolgt wurde, boten bis auf zwei das Bild der stillen Wut: Kurze und wenig ausgeprägte Aufregungszustände, Verweigerung der Futteraufnahme, beginnende und unaufhaltsame fortschreitende Lähmung der Extremitäten, geringe Krampfstöße, Tod in tiefster Bewußtlosigkeit.

Die Fixierung des Gehirnes und des Rückenmarkes geschah stets lebend frisch bis auf einzelne Ausnahmen, wenn das Tier in der Nacht verendet war.

Rückenmark und Gehirn der ersten 14 Hunde haben wir in Aceton-Alkohol fixiert, in dem wir stets die Ammonshörner zum Zweck der Diagnose auf Negrische Körperchen härteten. Die Härtung der Organteile der übrigen Hunde erfolgte in konzentrierter Sublimatlösung, in die das Gehirn bei einer Reihe von Hunden teils in toto, teils nach Herausnahme der zur Untersuchung bestimmten Teile eingelegt wurde.

Die zu untersuchenden Teile der dem Institut zur Diagnose eingesandten Tiergehirne haben wir in derselben Weise behandelt.

Daß unser lebend frisch eingelegtes Material den Vorzug vor dem von auswärts eingehenden verdiente, brauchen wir nicht besonders zu betonen. Nach unseren Erfahrungen ist letzteres Material zum Studium der bei der Lyssa vorkommenden feinen Gebilde, die wir später beschreiben, sowie zum Studium der Negrischen Körperchen in einzelnen Fällen weniger brauchbar. Während die Färbung der Innenkörperchen an diesem Material oft sehr viel zu wünschen übrig ließ, zeigten die Präparate der lebend frisch eingelegten Fälle eine ganz vorzügliche intensive blaue Farbe im leuchtenden Rot der übrigen Teile des Körperchens. Die Innenkörperchen verlieren also nach dem Tode sehr an Färbbarkeit. Dasselbe ist auch bei anderen Gebilden der Fall, die in den Wutgehirnen vorkommen. Auf die Tatsache, daß Fäulnis die Färbbarkeit der Negrischen Körperchen und besonders der Innenkörperchen schnell herabsetzt und die hierin sich äußernde geringe Widerstandsfähigkeit der Körperchen gegen schädigende Einflüsse, hat bereits Lentz in seiner Arbeit: „Über spezifische Veränderungen an den Ganglienzellen wut- und staupekranker Tiere“¹ hingewiesen. Wir möchten daher denen, die unsere Resultate nachprüfen wollen, den Rat geben, möglichst frisch eingelegtes Material zum Studium zu benutzen.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. LXII.

Die weitere Härtung war die übliche in 70 prozent. bis absolutem Alkohol. Dem ersten Alkohol wurde zur Beseitigung des Sublimats Jodtinktur hinzugesetzt. Nach Aufhellung der Stücke in Xylol erfolgte die Einbettung in Paraffin: Schnitte von 5 μ Dicke genügen zum Studium der Präparate, doch sind dünnere selbstverständlich bei weitem vorzuziehen.

Für die Färbung der Präparate mit Eosin-Methylenblau in der Modifikation von Lentz¹, sowie mit dünner Karbol- oder Anilinfuchsinlösung eignet sich besonders das Material, das in Acetonalkohol gehärtet ist. Jedoch schrumpfen die Gewebe stark; ein naturgetreues Bild der Veränderungen erhält man auf diese Weise nicht.

Es gelingt aber leicht, zumal wenn nach der Eosin-Methylenblaufärbung eine Beizung der Präparate erfolgt, feine kokkenähnliche Gebilde von verschiedener Größe, die zerstreut im veränderten Gewebe des Lenden- und Halsmarkes der mit Straßenwut infizierten Hunde vorkommen, zu färben. Auch färben sich zuweilen kokkenähnliche Formen, die mit den zerstreut im Gewebe liegenden identisch sind, innerhalb der Reste der noch vorhandenen Ganglienzellen, sowie innerhalb der Kapillaren der grauen Substanz.

Bei der Färbung mit dünnster Karbol- bzw. Anilinfuchsinlösung lassen wir die Präparate 24 Stunden in der Färbeflüssigkeit; aus dieser kommen sie in absoluten Alkohol, Xylol und Kanadabalsam.

Die Färbung, die durchweg für das in Sublimatalkohol fixierte Material in Frage kam, war die mit Hämatoxylin nach Heidenhain nach vorhergehender 24 stündiger Beizung in einer Lösung von Eisenammonium (Aqua dest. 1000·0, Ferr. oxyd. ammoniat. 35·0).

Die Hämatoxylinlösung gebrauchten wir in folgender Zusammensetzung:

Hämatoxylin krist. (Grübler) . .	4·0
Alkohol absol.	40·0
Aqua dest.	360·0

In brauner Flasche aufzubewahren! Je älter die Lösung, desto besser färbt sie.

Der Gang der Beizung und Färbung gestaltete sich folgendermaßen:

1. Die auf die Objektträger aufgeklebten Schnitte kommen nacheinander in Xylol, Alkohol absol., 85- und 70 prozent. Alkohol.
2. 24 Stunden in die Beize von Eisenammonium, nach der Beizung
3. kurzes Abspülen in dest. Wasser, von dort
4. 24 Stunden in die Hämatoxylinlösung, darauf
5. kurzes Abspülen in frischem Leitungswasser,

¹ Vgl. *Centralblatt für Bakteriologie*. Orig. 1907. Bd. XLIV.

6. Differenzieren in der Eisenammoniumlösung,
7. Abspülen $\frac{1}{4}$ Stunde lang in frischem Leitungswasser,
8. 70-, 85prozent. absol. Alkohol, Xylol, Kanadabalsam.

Als Kontrastfärbung empfehlen wir die Gegenfärbung mit Eosin; von dem roten Untergrund heben sich die schwarz gefärbten Gebilde viel deutlicher ab.

Die Beizung und Färbung nehmen wir in kleinen Wannen vor, die je zehn Präparate fassen. Die Gefahr der Niederschläge ist bei der Heidenhainfärbung, zumal wenn man die Lösungen stets vorher filtriert, nicht zu fürchten.

Über den Grad der Differenzierung lassen sich schwer Vorschriften geben. Ob der nötige Grad erreicht, kontrolliert man am besten unter dem Mikroskop, indem man die Präparate aus der Beize herausnimmt. Die Differenzierung der Ganglienzellen des Rückenmarkes ist dann genügend, wenn das Protoplasma gleichmäßig grau erscheint, schwarze Massen von Nisslschen Körperchen nicht mehr zu erkennen sind, während ein eventuell noch vorhandener Kern mit Kernkörperchen deutlich hervortritt. Sehr oft haben die Ganglienzellen des Rückenmarkes bei der Tollwut die Nisslsche Felderung schon infolge der Erkrankung verloren. Viel intensiver halten die großen Ganglienzellen der Hirnrinde den Farbstoff fest.

I. Befunde an der grauen Substanz des Ammonshornes und der Großhirnrinde.

Bei einer Reihe von Ammonshörnern von Hunden und anderen Tieren, die teils experimentell mit Straßenwut intramuskulär zu beiden Seiten der Wirbelsäule infiziert worden waren, teils von Köpfen stammten, die dem Institut zur Diagnosenstellung auf Tollwut zugingen, fanden wir die graue Substanz oft überschwemmt von sehr feinen kokkenartigen Gebilden, deren Beschreibung wir an der Hand des Befundes beim Hunde Nr. 13 (natürliche Straßenwut) und des Hundes Nr. 21 (infiziert am 18. III. 09 mit 3^{cem} des Gehirns Insterburg Nr. 189 Negri positiv, tot am 3. IV. 09), bei dem sie sich durch ihre Größe und ihre intensive Färbung auszeichneten, hiermit im folgenden geben:

Präparate nach Heidenhain gefärbt. Nachfärbung mit Eosin.

Der mit Eosin rot gefärbte Untergrund ist übersät mit kokkenartigen schwarz gefärbten Gebilden von runder Gestalt, die entweder einzeln oder als Diploformen, selten auch in Ketten von 3 bis 4 Gliedern sich dem Auge präsentieren. Zwischen der Größe eines feinen Staphylokokkenkornes bis zu der eines eben sichtbaren punktförmigen Gebildes gibt es alle

Übergänge. Die meisten sind von einer hellen Zone umgeben. Sie durchsetzen besonders die graue Hirnsubstanz und kommen an Stellen, wo das Gewebe einen faserigen, fibrillären Charakter trägt, nur sehr spärlich vor (s. Taf. I, Mikrophotographie Nr. 1).

Was die feinere Struktur der größten Formen anbetrifft, so erscheinen sie bei starken Vergrößerungen (Zeiss, Homogene Immersion Komp.-Ocul. Nr. 12) meist nicht ganz kreisrund, sondern mehr eckig, manchmal durch eine feine Linie halbiert oder auch zuweilen in vier Teile geteilt, bei anderen ist die Mitte heller gefärbt, vielfach hat man auch den Eindruck, als sei ein größeres Korn aus mehreren kleineren zusammengesetzt (siehe Taf. III, Zeichnung Nr. 1).

Diese von uns gefundenen kokkenartigen Formen konnten wir auch öfter in den großen Ganglienzellen des Ammonshornes konstatieren, zumal wenn die Negrischen Körperchen entweder gänzlich fehlten (Hund Nr. 21, Nr. 45, Kuh Nr. 151) oder nur spärlich in den Zellen vertreten waren. Die Menge der in den Ganglienzellen und in der grauen Substanz vorkommenden kokkenartigen Gebilde wechselt; manchmal sind sie nur spärlich, manchmal dagegen in großer Menge über das ganze Protoplasma der Zellen und das übrige Gewebe verstreut zu finden. Auch hier gibt es große und kleine Formen. Die größeren erscheinen vielfach aus mehreren zusammengesetzt (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 6).

Wir machen darauf aufmerksam, daß die Gebilde nach Aussehen und Form durchaus mit denen übereinstimmen, die Negri in seiner neuesten Arbeit über die Morphologie und den Entwicklungszyklus des Parasiten der Tollwut¹ abgebildet hat. Der Unterschied zwischen unseren und den Negrischen Befunden besteht unseres Erachtens darin, daß wir diese Gebilde frei in der grauen Substanz oft in sehr großer Anzahl angetroffen haben, während Negri sie nur in den nach ihm benannten Körperchen gefunden und abgebildet hat.²

Hinsichtlich der Färbung und Sichtbarmachung dieser freien kokkenartigen Gebilde gibt es große Unterschiede. Die besten Präparate haben wir von Hunden gewonnen, die experimentell mit Straßenwut intramuskulär infiziert und unter dem Bilde der stillen Wut verendet waren. Die Ammonshörner von Hunden, die von den dem Institut zur Diagnose zugesandten Gehirnen stammten, eigneten sich in verschiedenen Fällen weniger gut zum Nachweise dieser Gebilde.

¹ Diese Zeitschrift. Bd. LXIII.

² Vgl. Zeichnung Nr. 1 mit den Abbildungen Negris Figg. 40–42, Taf. XVII. Ebenda. Bd. LXIII.

Sind nämlich die Gehirne nicht mehr frisch, hat bereits ein Zerfall des Myelins stattgefunden, so sind die feinen kokkenartigen Gebilde oft nur sehr schwer oder gar nicht von den im Zerfall begriffenen Gewebsbestandteilen zu unterscheiden. Auch ihre Färbbarkeit scheint bereits gelitten zu haben.

Wer die Gebilde sieht, der ist bei erster Betrachtung geneigt, sie für Niederschläge zu halten und geht leicht darüber hinweg. Für ihre Natur als organisierte Gebilde spricht aber eine Reihe von Gründen und zwar:

1. die meist kugelförmige Gestalt;
2. die feinere Struktur der größten Formen, die durch feine Linien zuweilen halbiert oder geteilt erscheinen;
3. das Vorkommen in den Ganglienzellen;
4. die gleichmäßige, herdweise Durchsetzung der grauen Hirnbezirke, während sie in denen mit faserigem fibrillären Bau nur spärlich oder gar nicht anzutreffen sind.

Die Gebilde wurden von uns gefunden:

1. bei experimenteller Straßenwut (Ammonshorn der Hunde Nr. 20, 21, 45, 50, 52);
2. bei natürlicher Straßenwut (Ammonshorn des Hundes Nr. 2, 12, 13 (hier sehr intensiv gefärbt) Nr. 14, 18, 31 (hier sehr feine Diploformen), Nr. 32, 37, 151 (bei einer Kuh; Negrische Körperchen negativ, Tierversuch positiv), beim Hund Nr. 160, 171, 172, 184, 191, 200, 201, 202, beim Ochs 204 (Negri positiv, daneben aber die Ganglienzellen des Ammonshornes erfüllt von einer großen Anzahl der kokkenartigen Gebilde, die mit Eosin-Methylenblau nicht darstellbar waren).

Auch in der grauen Substanz der Großhirnrinde haben wir freie kokkenartige Gebilde oft in großer Anzahl gesehen. Das ganze Gewebe wird an einzelnen Stellen von ihnen durchsetzt. Bemerkenswert ist, daß ihr Vorkommen an die graue Substanz des Gehirns gebunden und ein ausgesprochen herdförmiges ist. Es bedarf daher zuweilen der Durchmusterung mehrerer Schnitte, um derartige Herde aufzufinden. Wir konstatierten sie in der Stirnrinde beim Hund Nr. 21, 44, 45, 49, 50, 52, die sämtlich an experimenteller Straßenwut zugrunde gegangen waren.

Wegen der großen Gefahr der Verwechslung solch feiner Gebilde mit zerfallenen Hirnbestandteilen mußten die Kontrollen in besonders sorgfältiger Weise angestellt werden. Bekanntlich kommt es bei der Blausäurevergiftung zu hochgradigen molekularen Veränderungen in der Großhirnrinde, besonders in der grauen Substanz. Derartige pathologisch veränderte Gehirne sind demnach gut zur Untersuchung darauf geeignet,

ob die bei der Lyssa von uns aufgefundenen kokkenförmigen Gebilde eventuell durch einen Zerfall des Hirngewebes entstanden sein konnten. Wir haben nun bei den mit Blausäure vergifteten sieben Hunden in der Tat in der Großhirnrinde und auch sonst in der grauen Substanz hier und dort sich nach Heidenhain intensiv schwarz färbende Körnchen nachweisen können, auch war gewöhnlich ein hochgradiger Zerfall der Nisslschen Körperchen der Ganglienzellen und des Myelins zu beobachten. Von diesen Zerfallsprodukten waren jedoch die von uns im Ammonshorn gefundenen kokkenförmigen Gebilde, zumal wenn sie in großer Anzahl vorhanden waren, scharf und deutlich zu unterscheiden. Derartige Formen, wie wir sie in der Taf. I, Mikrophot. Nr. 1 abgebildet haben, haben wir weder bei den mit Blausäure vergifteten, noch bei normalen oder nervöser Staupe erlegenen Hunden gesehen. Dagegen waren die Gebilde in der Großhirnrinde der an Tollwut verendeten Hunde von den Körnchenbildungen in der Hirnrinde der mit Blausäure vergifteten Hunde wegen ihrer Kleinheit nicht sicher zu unterscheiden, da sie durch die Heidenhainfärbung gleichmäßig schwarz gefärbt werden und Einzelheiten der Gebilde nicht zu beobachten waren.¹ Aus diesem Grunde unterlassen wir es, uns über die Art und das Wesen der bei Lyssa in der Großhirnrinde von uns nachgewiesenen Gebilde auszusprechen und beschränken uns auf die Mitteilung des Befundes.

II. Befunde an den Ganglienzellen der Großhirnrinde und des Rückenmarkes.

Außer diesen frei im Gewebe anzutreffenden Formen haben wir mit der Färbung nach Heidenhain auch in den Ganglienzellen des Großhirnes und des Rückenmarkes endozelluläre Bildungen, die wir kurz als „Einschlüsse“ bezeichnen wollen, konstatieren können. Als Paradigma geben wir hier den Befund beim Hunde Nr. 20 (infiziert am 5. II. 09, getötet nach 10 Tagen) wieder, bei dem sie besonders scharf und deutlich zu konstatieren waren (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 2).

Schnitte durch die graue Substanz des das Ammonshorn umgebenden Gewebes.

Ganglienzellen hochgradig verändert. Die Zellen erscheinen gleichmäßig grauweiß (bei Kontrastfärbung mit Eosin rot). Nisslsche Felderung nirgends vorhanden, Kern meist verloren gegangen, wo er erhalten, er-

¹ Nachtrag bei der Korrektur. Beim Hund Nr. 52 (Experim. Straßenwut) konnten die in der Großhirnrinde massenhaft vorkommenden kokkenförmigen Gebilde wegen ihrer Größe, guter Differenzierung mit den im Ammonshorn vertretenen Formen identifiziert werden.

scheint das Kernkörperchen blaßbräunlich. In dem Protoplasma der Ganglienzellen sieht man feinste, intensiv schwarz gefärbte, scharf voneinander getrennte Gebilde von wechselnder Gestalt. Sie erscheinen dem Auge als feinste Punkte, öfter als feine Diplokokken oder als kurze Stäbchen. Charakteristisch für sie ist eine helle Zone oder Hof, der sie umgibt. Sie liegen entweder vereinzelt über das ganze Protoplasma der Zellen verstreut oder zuweilen auch in kleinen Häufchen zusammen. Aber auch bei dieser Anordnung erkennt man deutlich den charakteristischen das Einzelindividuum umgebenden hellen Saum. Mustert man die Umgebung der Ganglienzellen, so findet man auch hier und da regellos im Gewebe schwarze Körnchen liegen, öfter auch von einer hellen Zone umgeben.

Vergleicht man diese „Zelleinschlüsse“ mit den frei in der grauen Substanz des Ammonshornes vorkommenden kokkenartigen Gebilden, so sind sie im allgemeinen kleiner; es fehlt ferner den meisten die runde kugelförmige Gestalt, obschon auch hier ausgesprochen runde Formen, die wie feine runde Punkte oder Doppelpunkte aussehen, vorkommen (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 3). So scharf die „Einschlüsse“ durch ihre schwarze Farbe sich auch von dem grauen Zellprotoplasma abheben, so erscheinen die Ränder der Einzelindividuen sehr häufig unscharf und unregelmäßig. Man hat den Eindruck, als seien sie durch die Tätigkeit der Zelle deformiert (s. Taf. I, Mikrophotographie Nr. 2). Gemeinsam mit den oben beschriebenen Gebilden im Ammonshorn haben viele die Hofbildung. In ihrer Größe und Gestalt stimmen sie mit den Innenkörperchen der Negrischen Gebilde überein.

Nicht immer sind die „Einschlüsse“ so deutlich im Protoplasma der Ganglienzellen zu erkennen. Sind die Nisslschen Körperchen oder das Tigroid im Zerfall begriffen und als schwarze Massen noch vorhanden, so sind sie oft gar nicht oder nur schwer von der gleich gefärbten Umgebung zu unterscheiden. Der helle Hof verrät dann häufig ihre Anwesenheit innerhalb der Zellen. In der Beurteilung derartiger Befunde ist aber die größte Vorsicht geboten; denn durch den Zerfall des Tigroids der Ganglienzellen und Auflösung desselben in schwarze körnige Massen entstehen häufig Bildungen, die den „Einschlüssen“ sehr ähnlich sind. Wo aber das Tigroid überhaupt nicht vorhanden oder gänzlich geschwunden ist, das Protoplasma der Zellen durch die Differenzierung gleichmäßig grau erscheint, da treten die „Einschlüsse“ in charakteristischer Form klar und deutlich hervor (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 2, 3, 6 u. 7). Wenn sie durch die Färbung in dieser Weise sichtbar gemacht sind, können sie nach unserer Ansicht keineswegs als das Produkt einer Zelldegeneration gedeutet werden. Dagegen spricht die scharfe Begrenzung, die Hofbildung,

sowie ferner der Umstand, daß sie auch außerhalb der Zellen vorkommen können.

Die Beurteilung dieser „Einschlüsse“ wird aber dadurch ganz besonders erschwert, daß durch die Heidenhainfärbung nicht nur diese „Einschlüsse“ in den Ganglienzellen, sondern — und das haben wir besonders bei den großen Zellen der grauen Substanz des Lenden- und Halsmarkes konstatieren können — auch große Haufen von Körnern, unregelmäßigen Schollen und feiner Granula sich färben, die zuweilen einen beträchtlichen Teil des Zelleibes, vielfach aber die Randpartien einnehmen, so daß man geradezu von einer Randstellung dieser Gebilde sprechen kann (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 4). Von diesen Körnerhaufen ziehen sich vielfach feine schwarze Einzelkörnerchen am Rande der Zelle entlang oder durchsetzen ihr Protoplasma in bogenförmigem Zuge.

Wir haben diese Körnerhaufen in den Ganglienzellen des Rückenmarkes einer Reihe unserer Versuchshunde vorgefunden. Bei zwei normalen Kontrollhunden fehlten sie, während sie bei einer größeren Anzahl von mit Tollwut infizierten Hunden, sowie solcher, die mit Blausäure vergiftet waren, vorhanden waren. In einem Falle so zahlreich, daß nur wenige Zellen des Halsmarkes frei von ihnen sich zeigten.

In den Ganglienzellen der Hirnrinde, besonders des Stirnhirns haben wir sie auch gefunden, jedoch war ihr Vorkommen hier nicht so häufig; auch waren die Einzelgebilde, aus denen sich die Haufen zusammensetzten, viel plumper und hatten mehr die Form von unregelmäßigen Schollen. Bei Kaninchen scheinen sie zu fehlen. Bei einer großen Anzahl von Tieren konnten wir jedenfalls nichts derartiges feststellen.¹

Was stellen diese mit der Färbung nach Heidenhain sich schwarz färbenden Körnerhaufen der Ganglienzellen vor? In einer Arbeit: „Ein Beitrag zur Lehre vom Bau der Ganglienzellen“², ferner in einer anderen im Verein von B. v. Fenyvessy: „Über das Lipochrom der Nervenzellen“³, beschreibt Rosin körnchenartige Gebilde als Befund normaler Ganglien-

¹ In den Ganglienzellen der Medulla oblongata eines an Tollwut verendeten Pferdes (Nr. 9, Thorn) (s. Mikrophotographie Nr. 3, Taf. II) fand sich in einzelnen Zellen eine große Anhäufung von schwarzen kokkenartigen Gebilden, in den meisten der degenerierten und stark veränderten Ganglienzellen dagegen die „Einschlüsse“, wie wir sie in der Zeichnung Nr. 2 und 3 (Taf. III) abgebildet haben, und die sich von diesen Haufen vor allem dadurch unterscheiden, daß sie das Protoplasma der veränderten Zellen gleichmäßig durchsetzten, und daß sie mit einem scharfen hellen Hof umgeben waren. Wir registrieren diesen Befund, ohne uns auf eine Deutung einzulassen.

² *Deutsche med. Wochenschrift*. 1896.

³ *Virchows Archiv*. Bd. CLXII. S. 534

zellen des Menschen und gibt dazu die entsprechenden Abbildungen, die mit denen von uns gefundenen Körnergruppen innerhalb der Ganglienzellen der Hunde vollkommene Übereinstimmung zeigen. In allen untersuchten 17 normalen Rückenmarken fanden Rosin und v. Fenyvessy nicht nur in den großen Ganglienzellen der Vorderhörner, sondern auch in allen kleineren Ganglienzellen, auch den kleinsten in den Hinterhörnern, dieselben schwarzen Körner in einem ganz beträchtlichen Teil des Leibes angehäuft. Dasselbe war bei den Ganglienzellen der Großhirnrinde der Fall. Von den untersuchten kleineren Tieren, Kaninchen, Ratten, Katzen, Hunden und Mäusen enthielt keines von der in Frage stehenden Substanz auch nur eine Andeutung in irgend einer Nervenzelle. Dagegen fanden sich die schwarzen Körnchen auch bei großen Tieren und zwar bei drei Rindern, die Rosin untersuchte. Auch die Adventitia der Venen, Kapillaren, sind streckenweise von derselben Substanz, dem Lipochrom, erfüllt, wie die Ganglienzellen. Auf Grund genauer Studien über die Natur dieser Körnerhaufen und Gruppen ist Rosin zu der Ansicht gekommen, daß „die normalen Ganglienzellen des erwachsenen Menschen mit körnchenartigen Gebilden angefüllt sind, welche eine Fettsubstanz darstellen, die hellgelb pigmentiert ist, deren Pigmentierung im Alter zunimmt, welche aber bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der Fettsubstanz ist. Es handelt sich also um ein Lipochrom (Krukenberg), welches die meisten Ganglienzellen erfüllt, welches in den Purkinjeschen Zellen fast und in den übrigen kleinen Zellen völlig fehlt, bei Neugeborenen kaum vorhanden ist, welches die kleinen Tiere gar nicht besitzen.“

Beim Vergleich der Abbildungen Rosins zu seiner Arbeit in „Virchows Archiv“ haben wir konstatieren können, daß die von ihm beschriebenen Körnerhaufen mit denen, die wir bei einer Reihe von Hunden gefunden haben, in der Tat eine vollkommene Übereinstimmung zeigen. Von den in den Ganglienzellen bei lyssakranken Hunden vorkommenden „Einschlüssen“ unterscheiden sie sich jedoch in einigen Punkten. Diese durchsetzen das Protoplasma der stark veränderten Ganglienzellen meist diffus. Die Einzelindividuen haben durchweg einen hellen Hof, kommen endlich auch in Zellen vor, wo die Körnergruppen und -Haufen gänzlich fehlen. Auch bei Kaninchen, wo das Pigment fehlt, haben wir sie gefunden. Wenn diese scharf umschriebenen „Einschlüsse“ in kleineren Gruppen zusammenliegen, so sind die Einzelindividuen doch häufig durch den hellen Saum voneinander getrennt. Eine schärfere Trennung ist jedoch nicht zu geben, und wo von den großen Pigmenthaufen eine Reihe von Einzelgebilden losgelöst und an den Rändern der Zelle entlang verteilt ist, da ist nach unserer

Ansicht eine Unterscheidung von den bei Lyssa vorkommenden „Einschlüssen“ außerordentlich schwer. Sie wird geradezu ein Ding der Unmöglichkeit, wenn eine Deformierung der Gestalt dieser feinen „Einschlüsse“ durch die Tätigkeit der Zelle herbeigeführt ist, eine Beobachtung, die wir ja auch bei anderen parasitären endozellulären Bildungen machen können.

Daß aber die von uns mit der Heidenhainfärbung in den degenerierten Ganglienzellen lyssakranker Hunde und Kaninchen, eines Pferdes und eines Menschen (Knabe Z. aus Thorn) nachgewiesenen „Einschlüsse“ etwas anderes darstellen als die Körnerhaufen des Pigments, des Lipochroms normaler Nervenzellen, dafür spricht die Tatsache, daß wir diese „Einschlüsse“ als kokkenartige Gebilde auch öfter mit der Eosin-Methylenblaufärbung, zumal bei Beizung mit Lugolscher Lösung, im Protoplasma der entarteten Ganglienzellen sowohl bei experimenteller (Hund Nr. 2, 13, 14) als auch natürlicher Straßenvut (Hund Nr. 30, 97, Kuh Nr. 226) haben nachweisen können (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 5 u. Mikrophotographie Nr. 4 u. 5), ferner, daß diese mikrokokkenartigen Gebilde auch frei im Gewebe, in den miliaren Blutungen der grauen Substanz lyssakranker Hunde von uns gefunden sind, und daß wir sie auch in den Gefäßen zwischen den roten Blutkörperchen als blau gefärbte Gebilde nachgewiesen haben.

Die Mikrophotographien Nr. 4 und 5 (Taf. II) sind von einem Eosin-Methylenblaupräparat aufgenommen; sie zeigen degenerierte Ganglienzellen und diffus im Protoplasma verteilt, kokkenartige Gebilde, die „Einschlüsse“, die in Größe und Form durchaus mit den frei in der grauen Substanz vorkommenden übereinstimmen. Die kleinste blasse Zelle (Fig. 5, Taf. II) zeigt z. B. zwei sehr feine Diploformen am Rande.

Mit der Annahme, daß diese „Einschlüsse“ etwas anderes als das Pigment der Nervenzellen darstellen, befinden wir uns weiter in Übereinstimmung mit Babes, der bereits „staubförmige Granulationen“, nach Cajal-Giemsa gefärbt, in den veränderten Nervenzellen bei lyssakranken Hunden beschrieben und abgebildet hat, die nach ihm den Parasiten der Tollwut im aktiven Zustande darstellen. Nach Babes Beschreibung müssen wir die von ihm beschriebenen Granulationen mit den von uns mit der Heidenhain- und Eosin-Methylenblaufärbung nachgewiesenen „Einschlüssen“ der Ganglienzellen für identisch halten, während die „Pseudoparasiten“ der Nervenzelle Paces (s. S. 87) wahrscheinlich fetthaltige Pigmente sind.

Die Schwierigkeiten bei der Deutung dieser „Einschlüsse“ sowie der Körnerhaufen und Granula der normalen oder durch andere Krankheits-

zustände veränderten Nervenzellen werden noch erheblich durch den Umstand vermehrt, daß auch beim Zerfall des Tigroids Gebilde zustande kommen können, die bei oberflächlicher Betrachtung mit parasitären „Einschlüssen“ verwechselt werden können.

Wenn also auch nach den Babesschen und unseren Befunden mittels der Färbung nach Cajal-Giemsa und mit Eosin-Methylenblau Gebilde anscheinend parasitärer Natur nachgewiesen sind, so müssen wir dennoch konstatieren, daß zurzeit mit der Färbung nach Heidenhain eine scharfe Trennung mit anderen in den Ganglienzellen vorkommenden Bildungen nicht möglich ist. Die Frage, was als parasitär, was als fetthaltiges Pigment oder Lipochrom zu gelten hat, wird in vielen Fällen nicht zu beantworten sein. Wo die „Einschlüsse“ als kokkenartige Gebilde in der grauen Substanz, z. B. des Ammonshornes vorkommen und gleichzeitig das Protoplasma der in ihr gelegenen Ganglienzellen durchsetzen, da dürfte es sich nach unserer Ansicht um Einschlüsse parasitärer Natur handeln (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 6). Wo aber Lipochrom und „Einschlüsse“ zusammen vorkommen, was besonders bei den großen Ganglienzellen des Rückenmarkes der Fall ist, wenn vielleicht in den Körnerhaufen des Pigmentes selbst „Einschlüsse“ vertreten sind, was nach unseren Befunden zuweilen der Fall zu sein scheint, da ist eine Differenzierung der mit der Heidenhainfärbung sich schwarz färbenden Gebilde unmöglich. Betonen möchten wir an dieser Stelle, daß wir alles das, was sich innerhalb des Kernes an Zerfallsprodukten, an Chromidialsubstanz mit der Färbung nach Heidenhain schwarz färbt, bei der Beurteilung der Befunde außer Betracht gelassen haben. Bei der Wichtigkeit der Sache wäre es wünschenswert, wenn auch von anderer Seite über die Differenzierung der endozellulären „Einschlüsse“ weitere Untersuchungen angestellt würden.

Zum Nachweis der bei der Tollwut vorkommenden anscheinend parasitären Gebilde der Ganglienzellen des Gehirnes und Rückenmarkes eignen sich weder die ganz frühen Stadien der Erkrankung noch jene Tiere, die der Krankheit erlegen sind; zwar haben wir sie bei den Hunden Nr. 24 und 25, die am 3. bzw. 4. Tage nach der intramuskulären Infektion getötet wurden, in den Ganglienzellen des Lendenmarkes im Verein mit Gefäßveränderungen, kokkenähnlichen Gebilden innerhalb der dilatierten Gefäße und leukozytärer Infiltration des Gewebes nachweisen können, dagegen fehlten sie bei zwei anderen Hunden derselben Versuchsserie, die an den darauffolgenden Tagen getötet worden waren. Hier waren auch keine sonstigen pathologischen Veränderungen innerhalb der grauen Substanz des Rückenmarkes zu konstatieren. Untersuchten wir dagegen die Ganglienzellen der Großhirnrinde, des Lenden- und Hals-

markes von Hunden, die der Krankheit erlegen waren, so fanden wir die Zellen entweder gänzlich zerstört oder die noch vorhandenen wenigstens sehr stark verändert. Das war besonders bei den großen Ganglienzellen der Großhirnrinde (— wir haben meist das Stirnhirn daraufhin untersucht —) der Fall. Als wir die Zellen der Großhirnrinde einer Reihe von Hunden Nr. 44, 45, 46, 49 u. 50 auf die „Einschlüsse“ untersuchen wollten, mußten wir die Erfahrung machen, daß die Ganglienzellen bis auf wenige vollkommen zerstört und untergegangen waren. Bei einer anderen Serie von Hunden Nr. 15, 16, 17, 18, 19, 20, die getötet wurden, als die ersten Symptome der Tollwut, Verweigerung der Futteraufnahme, Paresen der Hinterhand usw. sich bemerkbar machten, konnten wir den Prozeß der Degeneration der Ganglienzellen des Stirnhirnes in allen Stadien verfolgen. Charakteristisch war die hyaline Entartung mit vollständigem Zerfall des Tigroids und gänzlichem Untergang der Zellen, deren hyalin entartete Schollen später vollständig verschwinden. In vielen Zellen waren die „Einschlüsse“ an ihrem hellen Hof, dem isolierten Auftreten in einem Teil der Zelle zu erkennen (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 8). Ob die hyaline Entartung, die man auch an weiten Strecken der Gefäße und Kapillaren zuweilen beobachten kann, durch sie herbeigeführt wird, das soll hier unerörtert bleiben. Nach unseren Erfahrungen dürften sich am besten die Tiere zur Untersuchung auf „Zelleinschlüsse“ der großen Ganglienzellen des Großhirnes sowie des Rückenmarkes eignen, die kurz vor oder beim Auftreten der ersten Krankheitssymptome getötet werden.

III. Befunde an den Gefäßen.

Es ist bekannt, daß bei der Tollwut des Hundes und des Menschen konstant Veränderungen der Gefäße in allen Teilen des Gehirnes und Rückenmarkes vorhanden sind. Nach Kolessnikow sind es sogar die häufigsten und stärksten. Durchweg sind die Gefäße des Zentralnervensystems erweitert, mit Blutkörperchen prall gefüllt; die perivaskulären Lymphräume von Leukozyten erfüllt. In den Frühstadien der Erkrankung fanden wir um einige Gefäße in den Hinterhörnern des Rückenmarkes das Gewebe nekrotisch (Hund Nr. 15, 16, 17, 23). Öfter finden sich auch hyaline Massen im Lumen. Aus den veränderten Gefäßen kommt es häufig zu Blutungen in das Gewebe, die wir sowohl in den Früh-, als auch in den Spätstadien der Erkrankung öfter gefunden haben.

Außer diesen Gefäßveränderungen konnten wir aber verhältnismäßig häufig einen den Inhalt der Gefäße betreffenden Befund erheben, der bisher noch nicht beschrieben, uns aber nicht unwichtig zu sein scheint. Sowohl in den erweiterten und prall mit Blutkörperchen gefüllten Ge-

fäßen des Rückenmarkes als auch ganz besonders in denen der Großhirnrinde sieht man zuweilen zwischen den roten Blutzellen, die nach der Differenzierung bei der Heidenhainfärbung meist als blasse runde Scheiben scharf hervortreten, zahlreiche schwarz gefärbte kokkenartige Gebilde, die entweder als einzelne Körnchen oder in Diploform, auch als kleine Ketten von 3 bis 4 Gliedern sich von dem Inhalte des Gefäßes abheben; auch trifft man zuweilen größere Klümpchen an, die bei stärkeren Vergrößerungen aus mehreren kleinen kugeligen Gebilden zusammengesetzt erscheinen. Einzelne derselben lassen auch zuweilen einen hellen Hof erkennen.

Die Mikrophotographie Nr. 6, Taf. II (Schnitt durch das Lendenmark des Hundes Nr. 25) zeigt die beschriebenen Gebilde in einem Gefäß der grauen Substanz in großer Anzahl zwischen und auf den roten Blutkörperchen liegen. Man kann auch hier erkennen, daß die größeren schwarz gefärbten Klümpchen vielfach aus Einzelkugeln zusammengesetzt sind.

Diesen Befund konnten wir an zahlreichen Gefäßen (beim Hund Nr. 16, 17, 18, 19, 20) (auf Schnitten durch das Rückenmark und die Großhirnrinde, beim Hund Nr. 23, 24, 25 Frühstadien, auf Schnitten durch das Lendenmark) erheben. Es handelt sich also keineswegs um einen vereinzelt Befund, vielmehr lassen sich sowohl an den Präparaten aus der Stirnrinde wie vom Rückenmark, doch hier seltener, Gefäße finden, in denen diese kokkenförmigen Gebilde zwischen den roten Blutkörperchen vorkommen.

Bei der Beurteilung der in den Blutgefäßen mit der Heidenhainfärbung sich schwarz färbenden Gebilde raten wir auch hier zur größten Vorsicht; denn bei dieser Färbung kommen zuweilen auch bei anderen pathologischen Veränderungen des Nervensystems vereinzelt schwarz gefärbte Körnchen, die Kokken vortäuschen können, vor. Als positiv in unserem Sinne haben wir nur die Bilder gelten lassen, wo diese Gebilde innerhalb des Lumens des Gefäßes in großer Menge vorkamen.

Ob diese in den Gefäßen bei Tollwut vorkommenden Formen mit denen identisch sind, die von uns in der grauen Substanz des Ammonshornes oder der Hirnrinde als freie Formen aufgefunden wurden, lassen wir dahingestellt. Nach Größe, Form und Lagerung einzelner Individuen zu kleinen Häufchen besteht jedenfalls eine weitgehende Übereinstimmung. Für Degenerationsprodukte der roten oder weißen Blutkörperchen halten wir diese Gebilde nicht.

Wir wollen nicht unterlassen, darauf aufmerksam zu machen, daß wir sie auch in den Gefäßen der Speicheldrüsen sowohl bei experimenteller als auch natürlicher Straßenwut zuweilen in großer Menge gefunden haben.

Wir machen weiter darauf aufmerksam, daß wir die kokkenähnlichen Gebilde bei Hunden schon wenige Tage nach der intramuskulären Infektion in den Gefäßen des Lenden- und Halsmarkes gesehen haben (Hund Nr. 23, 24, 25). Beim Hund Nr. 23 (s. Taf. I, Mikrophotographie Nr. 7) fanden wir die Gefäße der Hinterhörner erweitert, und zwischen den Blutkörperchen in großer Menge die erwähnten Gebilde. Um einzelne dieser Gefäße war das Gewebe nekrotisch und zerfallen; diese besonders in den Vorder- und Hinterhörnern der grauen Substanz auftretenden zirkumskripten Nekrosen halten Schaffer und Gamaleia für die *Lyssa humana* geradezu charakteristisch. Beim Hund Nr. 25 (getötet 4 Tage nach intramuskulärer Infektion) waren fast alle Gefäße der grauen Substanz hochgradig erweitert und mit den Gebilden vollgepfropft (s. Taf. II, Mikrophotographie Nr. 6).

Unsere **Untersuchungen bei Passagewut** erstreckten sich auf 10 Kaninchen, die mit *Virus fixe* subdural infiziert und der Infektion erlegen waren. Sowohl in den Gefäßen des Rückenmarkes der Passagetiere als auch solcher, die an Straßenwut verendet oder in den Frühstadien der Erkrankung getötet sind, finden sich bei der Heidenhainfärbung intensiv schwarz gefärbte Gebilde, die mit Kokken Ähnlichkeit haben, aber viel größer sind als die Gebilde, welche wir bei Straßenwut in den Gefäßen gesehen haben. Was sie vorstellen, können wir nicht sagen. „Einschlüsse“ der Ganglienzellen bei Passage- und Straßenwut als feine runde Gebilde mit hellem Hof kommen vor; sie sind aber viel spärlicher als bei Hunden anzutreffen.

Starke Veränderungen fanden wir dagegen bei einigen Kaninchen an der Großhirnrinde. Neben Zellveränderungen war bei dem Tier Nr. 1, 2, 3, 7 und 9 die graue Substanz der Rinde übersät mit feinen Gebilden sehr unregelmäßiger Form. Bei schwächeren Vergrößerungen (Homog. Immers. Kompens. Oc. 4) erscheinen sie als Körnchen von durchweg runder Gestalt, vielfach auch in Diploform, auch längliche stäbchenförmige Gebilde kommen vor. Diese letzten Formen sowie die größten von runder Gestalt erweisen sich bei stärkeren Vergrößerungen aus mehreren kleinen Gebilden zusammengesetzt. Sie erinnern durchaus an die feinen kokkenförmigen Gebilde des Ammonshornes, nur daß sie bei der Passagewut kleiner sind, bedeutend blasser gefärbt und daher wenig von der Umgebung sich abheben. Sie sind daher nicht leicht von anderen Gewebsbestandteilen zu unterscheiden.

Zur Beurteilung der in der Großhirnrinde bei Passagewut vorkommenden Gebilde ist ein Vergleich mit Schnitten von normaler Hirnrinde

absolut erforderlich. Denn schon normalerweise kommt in der grauen Substanz der Großhirnrinde bei Kaninchen eine molekulare Schicht vor. Durch den Zerfall der Ganglienzellen sowie der Nervenfasern wird die Orientierung an Schnitten der Passagen im Gehirne noch weiter erschwert.

Zusammenfassung.

Mit der Färbung nach Heidenhain ist es uns gelungen, in der grauen Substanz des Ammonshornes einer Reihe von Hunden, die einer natürlichen oder einer experimentellen Straßenwut erlegen waren, sowie zweier an Tollwut verendeten Rinder feine kokkenähnliche Gebilde nachzuweisen. Sie durchsetzen kleinere oder größere Bezirke der grauen Substanz oft in ungeheurer Anzahl und kommen auch in den im Ammonshorn gelegenen großen Ganglienzellen vor; dabei können Negrische Körperchen entweder gänzlich fehlen oder nur spärlich vertreten sein. Die größten Formen erscheinen vielfach halbiert, durch Teilungslinien zuweilen in vier Teile geteilt, manchmal auch aus einzelnen winzigen Kügelchen zusammengesetzt. In verschiedenen Fällen konnten wir neben Negrischen Körperchen eine große Anzahl dieser Formen in den Ganglienzellen nachweisen, die mit der Eosin-Methylenblaumethode ungefärbt blieben. Bei den Kontrollhunden haben wir sie nicht gefunden.

Auch die graue Substanz der Großhirnrinde erwies sich oft überschwemmt von feinen schwarz gefärbten punktförmigen Gebilden von wechselnder Größe, die in Gestalt und Aussehen die größte Ähnlichkeit mit den im Ammonshorn vorkommenden Gebilden zeigten, ebenso die Formen, die in den Gefäßen vorkommen.

In den veränderten Ganglienzellen des Gehirnes und Rückenmarkes, besonders des Lenden- und Halsmarkes an Straßenwut erkrankter Tiere haben wir sowohl in frühen als auch in den späteren Stadien der Erkrankung endozelluläre Bildungen „Einschlüsse“ mit der Heidenhainfärbung nachweisen können. Sie präsentieren sich als feinste Punkte, öfter als feine Diploformen oder auch als kurze Stäbchen. Charakteristisch für sie ist eine helle Zone oder Hof, der sie umgibt. Die Ränder der Einzelindividuen erscheinen meistens unscharf und unregelmäßig. Diese Deformierung ist wohl als eine Folge der sie beherbergenden Zellen anzusehen. In Größe und Gestalt stimmen sie mit den Innenformationen der Negrischen Körperchen überein.

Bei der Untersuchung der Großhirnrinde von Passagekaninchen fanden wir in einzelnen Fällen ähnliche Formen wie diejenigen, die von uns in der grauen Substanz des Ammonshornes beschrieben worden sind.

Es liegt nahe, an diese Befunde weitergehende Schlußfolgerungen zu knüpfen. Die Deutung begegnet jedoch erheblichen Schwierigkeiten, so daß große Vorsicht geboten ist.

Da diese kokkenähnlichen Gebilde außerordentlich klein sind, fast gar nichts Charakteristisches an sich haben und in ihrer Größe stark differieren, ist dort, wo sie frei im Gewebe der grauen Substanz der Hirnrinde vorkommen, nicht viel über ihre Bedeutung auszusagen. Zudem ist die Gefahr, sie mit anderen in normalen und pathologisch veränderten Gehirnen vorkommenden Körnchen und Zerfallsprodukten zu verwechseln, außerordentlich groß. Wir erinnern nur daran, daß in der normalen Großhirnrinde eine granuläre Schicht vorhanden ist, daß beim Zerfall des Chromatins der Ganglienzellen und der Zellfortsätze allerlei Körnchenbildungen im Gehirn auftreten können, die mit der Heidenhainfärbung sich in gleicher Weise färben.

Wo aber die kokkenartigen Gebilde in Beziehungen zu Zellen oder zu bestimmten Gewebsarten treten, von denen sie leicht unterschieden werden können, wie es in einer Reihe von Fällen an den Ammonshörnern der Tollwut erlegenen Tiere von uns beobachtet wurde, wenn sie Zellen und die graue Substanz gleichmäßig durchsetzen, wenn durch die Größe der Formen Einzelheiten an ihnen sichtbar werden, die sie als parasitäre Gebilde charakterisieren, da läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit vermuten, daß es sich hier um derartige Bildungen handelt. Als solche möchten wir die von uns in der grauen Substanz des Ammonshornes gefundenen feinen kokkenartigen Gebilde auffassen (s. Taf. I, Mikrophotographie Nr. 1 und Zeichnung Nr. 1).

Welche Beziehungen haben diese kokkenartigen Gebilde zu den Negrischen Körperchen?

Bei der Färbung nach Heidenhain färben sich diese meistens intensiv schwarz, öfter aber kann man erkennen, daß das ganze Körperchen aus kleinen kokkenartigen Formen zusammengesetzt ist; sehr selten findet man sogar Körperchen, bei denen die Zusammensetzung aus einer großen Zahl dieser feinen Gebilde deutlich in die Erscheinung tritt.¹ Unsere Beobachtungen decken sich demnach durchaus mit den Befunden, die Negri in seiner letzten Arbeit über den feineren Bau seiner Körperchen veröffentlicht hat. Be-

¹ Anmerkung bei der Korrektur. Auf Grund weiterer Untersuchungen möchten wir uns dahin aussprechen, daß die von uns gefundenen freien Formen, die kokkenförmigen Gebilde der grauen Substanz, mit den Innenformationen der Negrischen Körperchen identisch sind.

merkwürdig ist auch der von uns erhobene Befund, daß in einzelnen Fällen bei der Heidenhainfärbung neben den Negrischen Körperchen noch eine größere Zahl dieser kokkenartigen Gebilde sichtbar wird (s. Taf. III, Zeichnung Nr. 7).

Das Negrische Körperchen selbst deuten wir als ein Reaktionsprodukt der Ganglienzellen des Ammonshornes auf den eingedrungenen Parasiten. Die Ansicht von Negri, daß das Körperchen ein Protozoen ist, können wir nicht teilen. Wir schließen uns vielmehr auf Grund unserer Beobachtungen der von Babes vertretenen Auffassung an. Während die Zellen des Rückenmarkes und der Großhirnrinde durch den Wutparasiten meist zerstört werden, erweisen sich die großen Zellen des Ammonshornes ihm gegenüber als sehr widerstandsfähig. Diese Zellen sind imstande, den eingedrungenen Parasiten, die Innenkörperchen, nicht nur zu deformieren, sondern ihn auch durch eine hyaline Entartung des Zellprotoplasmas gewissermaßen einzukapseln. An gutem Material haben wir öfter auch bei der Eosin-Methylenblaufärbung Negrische Körperchen gefunden, bei denen die Innenformationen in Form kleinster Kokken noch wohl erhalten waren (vgl. auch die Abbildungen bei Lentz: „Ein Beitrag zur Färbung der Negrischen Körperchen“).¹ Im übrigen weisen wir nochmals darauf hin, daß zwischen den Formen, die Negri in seiner letzten Arbeit als Sporen seiner Körperchen abgebildet hat und den von uns gefundenen freien kokkenförmigen Gebilden des Ammonshornes und der Großhirnrinde die größte Übereinstimmung besteht.

¹ *Centralblatt für Bakteriologie.* Abt. Orig. Bd. XLIV. Hft. 4.

Literatur-Verzeichnis.

1. Pasteur, *Bulletin de l'Académie de Médecine*. 1884. S. 337.
2. Högyes, Lyssa. Nothnagels *Handbuch der spez. Pathologie u. Therapie*.
3. Babes, Untersuchungen über die Negrischen Körper und ihre Beziehung zu dem Virus der Wutkrankheit. *Diese Zeitschrift*. 1907. Bd. LVI.
4. Pace, Pseudoparasiten der Nervenzellen. *Ebenda*. Bd. LX.
5. Lipschütz, Über mikroskopisch sichtbare filtrierbare Virusarten. (Über Strongyloplasmen.) *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XLVIII. Org.-Bd.
6. Negri, Über die Morphologie und den Entwicklungszyklus des Parasiten der Tollwut. (*Neuroryctes hydrophobiae* Calkins.) *Diese Zeitschrift*. Bd. LXIII.
7. Frosch, Lyssa. Kolle-Wassermanns *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. Ergänzungsband I.
8. Josef Koch, Über abortive Tollwut. *Diese Zeitschrift*. Bd. LXIV.
9. Lentz, Über spezifische Veränderungen an den Ganglienzellen wut- und staupekranker Tiere. *Ebenda*. Bd. LXII.
10. Derselbe, Ein Beitrag zur Färbung der Negrischen Körperchen. *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. XLIV. Abt. I. Orig.
11. Rosin, Ein Beitrag zur Lehre vom Bau der Ganglienzellen. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1896. Nr. 31.
12. Rosin und B. v. Fenyvessy, Über das Lipochrom der Nervenzellen. *Virchows Archiv*. Bd. CLXII.
13. Kolessnikow, Über patholog. Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks der Hunde bei der Lyssa. *Ebenda*. Bd. LXXXV.

Erklärung der Abbildungen.¹

(Taf. I—III.)

Tafel I u. II.

Mikrophotographie Nr. 1.²

Partie aus der grauen Substanz des Ammonshornes des Hundes Nr. 13, natürliche Straßenwut.

Das Gesichtsfeld bedeckt mit zahlreichen, runden, kokkenförmigen Gebilden von verschiedener Größe. Sie treten vielfach als Diploformen auf. Die größten erscheinen nicht ganz rund, sondern etwas eckig; die Mehrzahl der Gebilde läßt einen hellen Saum (Hofbildung) deutlich erkennen. (Vgl. die Abbildungen Negris, Taf. XVII, *diese Zeitschrift*, Bd. LXIII.)

Mikrophotographie Nr. 2.

Die Ganglienzelle aus dem Lendenmark des Hundes Nr. 16 (experiment. Straßenwut, intramuskulär infiziert, am 4. II. 09 mit 5^{cem} einer Hirnemulsion eines tollwütigen Hundes aus Treis. Negri pos. Getötet 9. II. 09.)

Die Zelle mit stark erweitertem, perizellulärem Raum zeigt zahlreiche „Einschlüsse“ mit hellem Saum. Gestalt und Ränder der Einzelformen unscharf (Deformierung!).

Mikrophotographie Nr. 3.

Ganglienzelle aus der Medulla oblongata eines an Tollwut verendeten Pferdes (Kreis Thorn).

¹ Wir raten, beim Betrachten der Abbildungen eine schwache Lupe anzuwenden.

² Die Mikrophotographien Nr. 1, 2, 3, 6 und 7 sind von Hrn. Übel (Hygien. Institut der Tierärztl. Hochschule), die Mikrophotographien Nr. 4 und 5 von Hrn. Prof. Zettnow hergestellt. Beiden Herren sprechen wir an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank aus.

Die Mikrophotogramme sind in einer ca. 1200fachen Vergrößerung angefertigt.

Große Anhäufung kokkenartiger Gebilde in der Zelle, einzelne auch außerhalb. Andere Ganglienzellen enthielten die „Einschlüsse“, wie sie in der Mikrophotographie Nr. 2 und in den Zeichnungen Nr. 3 und 4 abgebildet sind.

Mikrophotographie Nr. 4 und 5.

Zellen aus dem Lendenmark des Hundes Nr. 2, intramuskulär infiziert am 19. VIII. 08, getötet am 29. VIII. 08.

Die stark veränderte, von Wanderzellen umgebene Ganglienzelle der Mikrophotographie Nr. 4, erfüllt mit feinen kokkenartigen Gebilden (Präparat mit Eosin-Methylenblau gefärbt). Spärlicher sind sie in der großen Zelle der Mikrophotographie Nr. 5 im Protoplasma der Zelle mit erhaltenem Kern sichtbar. In der kleinen blassen Zelle zwei feinste Diploformen am Rande eben sichtbar.

Mikrophotographie Nr. 6 und 7.

Das Bild zeigt ein Gefäß der grauen Substanz des Lendenmarkes vom Hund Nr. 25 (experiment. Straßenwut, infiziert am 12. IV. 09 mit 3 ^{cem} einer Gehirnemulsion eines tollwütigen Hundes [Memel], Negri pos., getötet am 17. IV. 09, Färbung nach Heidenhain).

Zahlreiche Gefäße, die auf dem Querschnitt durch das Lendenmark zu sehen waren, stark erweitert, mit Blutkörperchen prall gefüllt, die Wandungen an einzelnen Stellen defekt; zwischen und auf den hellen Blutzellen massenhafte, kokkenförmige Gebilde in Einzel- und Diploformen, die zuweilen einen hellen Hof erkennen lassen, vielfach zu kleinen und größeren Klümpchen verbacken; beim Hund Nr. 23, Mikrophotographie Nr. 7, der zur selben Zeit infiziert, aber schon am zweiten Tage getötet wurde, zeigte die ödematöse Umgebung einiger derart mit den kokkenartigen Gebilden erfüllter Gefäße der Hinterhörner Nekrose und Zerfall des Gewebes.

Tafel III.

Zeichnung Nr. 1. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. 12.)

Einzelne der größten kokkenförmigen Gebilde aus der grauen Substanz des Hundes Nr. 21, der dasselbe Bild wie Hund Nr. 13 bot (s. Mikrophotographie Nr. 1), (experiment. Straßenwut, infiziert mit 3 ^{cem} Gehirn des Hundes 189 Insterburg. Negri pos. am 18. III. 09; am 1. IV. krank, Lähmung der Hinterhand, tot am 3. IV. 09. Gehirn und Rückenmark gehärtet in Sublimat-Alkohol, Färbung nach Heidenhain, Gegenfärbung mit Eosin.)

Die Zeichnung zeigt die wechselnde Größe der Einzelformen sowie Linien im Innern, wodurch das Einzelkorn in mehrere geteilt erscheint, ein Bild, wie man es bei in Teilung begriffenen Kokken sieht.

Zeichnung Nr. 2. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Hund Nr. 20 (experiment. Straßenwut, infiziert am 4. II. 09 mit Gehirnemulsion des Hundes Nr. 53 aus Treis. Negri pos.; getötet am 15. II. 09. Gehirn u. Rückenmark gehärtet in Sublimat-Alkohol.)

Schnitt durch die graue Substanz des das Ammonshorn umgebenden Gewebes; Färbung nach Heidenhain, Gegenfärbung mit Eosin; Ganglienzellen, die noch gut erhalten in dem sonst hochgradig veränderten Gewebe; fast alle Ganglienzellen durchsetzt von den auf der Zeichnung dargestellten feinen „Einschlüssen“, die meisten mit ausgesprochener Hofbildung; die Einzelformen mit Hof waren in dem mit Eosin rötlich gefärbten Zellprotoplasma außerordentlich deutlich, aber vielfach deformiert, zu sehen, ebenso freie Formen im Gewebe. Gefäße sowie viele Ganglienzellen zeigten auf den Schnitten starke hyaline Entartung.

Zeichnung Nr. 3. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Ganglienzelle aus dem Lendenmark des Hundes Nr. 16. (Experiment. Straßenwut, intramuskulär infiziert am 4. II. 09 mit 5^{cem} einer Gehirnemulsion des Hundes aus Treis. Negri pos.; getötet am 19. II. 09; Zelle erfüllt mit „Einschlüssen“ von verschiedener Größe und Gestalt; sichtbar sind Diploformen, feinste Doppelpunkte, auch einige stäbchenartige Gebilde, fast alle von einem hellen Saum umgeben.)

Zeichnung Nr. 4. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Zelle aus dem Halsmark des Hundes Nr. 24. Sie zeigt am Rande unregelmäßige Schollen, Körner zu einem großen Haufen vereinigt. Einzelkörnchen auch am Rande sich hinziehend; gewöhnliche Lagerung des fetthaltigen Pigmentes des Lipochroms der Nervenzellen, das sich nach Heidenhain ebenso wie die „Einschlüsse“ schwarz färbt.

Zeichnung Nr. 5. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Ganglienzelle aus dem Lendenmark des Hundes Nr. 2. (Experiment. Straßenwut, intramuskulär infiziert am 19. VIII. 09 mit Gehirn vom Hunde aus Herschbach. Negri pos.; getötet am 29. VIII. 08. Rückenmark in Aceton-Alkohol fixiert. Färbung mit Eosin-Methylenblau.

Die Zelle enthält feine, blauschwarz gefärbte Gebilde von wechselnder Größe und Gestalt; vielfach als feinste Doppelpunkte; mit stärkeren Okularen sehen sie wie feine Kokken aus. Diese Gebilde fanden sich auch frei im Gewebe, sowie in den thrombosierten Kapillaren zwischen den roten Blutkörperchen, vielfach zusammengeballt, stark deformiert. Mit den Innenformationen der Negrischen Körperchen in den Ganglienzellen übereinstimmend.

Zeichnung Nr. 6. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Ammonshorn des Hundes Nr. 45. (Experiment. Straßenwut, intramuskuläre Infektion mit 3^{cem} einer Gehirnemulsion vom Hund Nr. 127, Lauterecken; Negri pos.; am 27. VIII. 09 vollständige Lähmung der Nachhand; tot am 28. VIII. 09; Gehirn und Rückenmark in Sublimat-Alkohol fixiert; mit Eosin-Methylenblau keine Negrischen Körperchen nachweisbar; bei Färbung nach Heidenhain ist die graue Substanz überschwemmt von freien kokkenartigen Gebilden verschiedener Größe; ebenso die Ganglienzellen. Die Zeichnung zeigt diese Formen sowohl in der Zelle als auch im benachbarten Gewebe (vgl. auch Mikrophotographie Nr. 1).

Zeichnung Nr. 7. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Ganglienzelle aus der Bucht des Ammonshornes eines an Tollwut verendeten Ochsen Nr. 204. Negri pos. Bei Färbung nach Heidenhain und Gegenfärbung

112 JOSEF KOCH U. PAUL RISSLING: STUDIEN Z. ÄTIOLOGIE D. TOLLWUT.

mit Eosin werden in den Ganglienzellen außer den Negrischen Körperchen außerdem noch eine große Anzahl feiner Gebilde, teils als Diploformen, teils als runde Körperchen sichtbar, die bei Eosin-Methylenblau nicht gefärbt werden. Die Negrischen Körperchen anderer Zellen desselben Schnittes vielfach aus kleinen runden Gebilden zusammengesetzt.

Zeichnung Nr. 8. (Zeiss, homog. Immers. Kompens. Oc. Nr. 8.)

Ganglienzelle aus der Gehirnrinde des Stirnlappens des Hundes Nr. 17 (intramuskulär infiziert; am 4. II. 09 getötet nach 16 Tagen, als der Hund krank wurde). Die degenerierte Zelle zeigt zahlreiche „Einschlüsse“ mit sehr deutlichem Hof.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 7.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 6.

Fig. 5.