

Aus dem pathologischen Institut der Kgl. Tierärztlichen Hochschule
zu Dresden.

Weitere Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn- Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pfer- des, mit besonderer Berücksichtigung des Infektionsweges und der Kerneinschlüsse.

Von

Prof. Dr. E. Joest.

(Mit 3 Abbildungen.)

Die vorliegende Mitteilung bildet eine Ergänzung zu meiner Arbeit über die pathologische Histologie, Pathogenese und postmortale Diagnose der hier in Frage stehenden Krankheit.¹⁾ Sie ist ein Auszug aus der ausführlicheren Arbeit, die ich unter Beigabe von 2 Tafeln unter dem gleichen Titel in der Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere (Bd. 10, 1911, S. 294) veröffentlicht habe.

Bezüglich der Pathogenese konnte ich auf Grund meiner damaligen Untersuchungen sagen, dass die der Bornaschen Krankheit zugrunde liegende Encephalitis am Riechhirn, und zwar am Bulbus olfactorius beginnt, und dass angenommen werden muss, dass die Infektion von der Nasenschleimhaut aus auf dem Wege der den Nervus olfactorius begleitenden Lymphbahnen erfolgt. Ich hatte damals die Riechkolben in nur zehn Fällen von Bornascher Krankheit prüfen können, weil sich mir erst im Laufe der Untersuchungen auf Grund des regelmässigen Befundes ausgeprägter entzündlicher Veränderungen in der Riechwindung die Überzeugung aufdrängte, dass im Riechhirn der Ausgangspunkt der Encephalitis zu suchen sei. Die Untersuchung der Bulbi olfactorii in diesen zehn Fällen konnte, da es sich um in der üblichen Art und Weise exenterierte Gehirne handelte, und da ja die Riechkolben bei der Herausnahme des Gehirnes aus der Schädelhöhle durch das Abreissen des Nervus olfactorius stets eine Beschädigung erleiden, zudem eine nur unvollständige sein. Bei der Wichtigkeit

1) Vgl. diese Zeitschrift. Bd. 42. 1911. S. 293.

der Frage des Infektionsweges erschienen mir deshalb weitere Untersuchungen an intakten Riechkolben von Bornapferden geboten. Diese Untersuchungen waren durch die Prüfung des Verhaltens der Nasenhöhle zu ergänzen. Ausserdem war auch eine Fortsetzung der Studien über die durch unsere bisherigen Forschungen noch nicht klargestellte Natur der von mir erstmalig im Jahre 1909¹⁾ beschriebenen Kerneinschlüsse der Ganglienzellen bei Bornascher Krankheit angezeigt. — Diese Momente veranlassten mich, zu Beginn des Jahres 1911 die Arbeiten über die seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde von neuem aufzunehmen. Das Material erhielt ich, wie bei den ersten Untersuchungen, grösstenteils durch die sächsischen Bezirkstierärzte.

Die Verarbeitung des eingesandten Materials in dem mir unterstellten Institut erfolgte unter Mitwirkung meines Assistenten Herrn Oberveterinär Semmler.

Sie geschah in der Weise, dass unmittelbar nach dem Eintreffen der Köpfe zunächst das Siebbein mit den Riechkolben und dem Nervus olfactorius in situ herausgesägt wurde. Diese Teile fixierten wir in verdünnter Formalinlösung, entkalkten sie, betteten sie in Paraffin ein und zerlegten sodann die Riechkolben mit Nervus olfactorius und Siebbein in sagittale Längsschnitte, die in der üblichen Weise gefärbt wurden. Ausserdem wurden von jedem Falle noch Teile der lateralen Riechwindung und der Ammonshörner untersucht.

Allgemeines.

Von den eingesandten Köpfen bornakranker Pferde gelangten 31, die hinreichend frisch im Institut eintrafen, zur näheren Untersuchung. Ausserdem wurden zum Vergleich Riechkolben und Nervus olfactorius von zwei nicht an Bornascher Krankheit leidenden Pferden entsprechend dem Bornamaterial verarbeitet.

In 27 von den 31 mit der Lebendiagnose „Bornasche Krankheit“ eingesandten Fällen ergab sich bei der histologischen Untersuchung der Riechwindung und des Ammonshornes das in meiner früheren Arbeit²⁾ beschriebene Bild der Bornaencephalitis in typischer Form.

Die Art der entzündlichen Infiltrate, ihr vorwiegend vaskuläres Auftreten und ihre Zusammensetzung, wich in keiner Weise von dem seinerzeit von mir eingehend geschilderten Bilde ab. Die Infiltratzellen bestanden auch in den neuuntersuchten Fällen ausschliesslich aus mononukleären Elementen, vorwiegend aus Lymphocyten und daneben aus Polyblasten. Besonders achteten wir in allen Fällen (in der

1) Zeitschrift für Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten und Hygiene der Haustiere. Bd. 6. 1909. S. 348.

2) Diese Zeitschrift. Bd. 42. 1911. S. 293.

Riechwindung) auf die Mengenverhältnisse der Plasmazellen (Färbung mit Methylgrün-Pyronin). Im allgemeinen wurden, wie bei unseren früheren Untersuchungen, Plasmazellen nur vereinzelt oder jedenfalls in mässiger Zahl in den vaskulären Infiltraten gefunden.

Wie ein genauer Vergleich der für jeden Fall bekannten Krankheitsdauer mit der Menge der Plasmazellen ergab, bestanden keine bestimmten Beziehungen zwischen beiden Momenten. Bei längerer Dauer der Erkrankung fanden sich im allgemeinen nicht mehr Plasmazellen wie bei schnellerem Krankheitsverlauf.

In vier von den insgesamt untersuchten 31 Fällen, die mit der Lebendiagnose „Bornasche Krankheit“ eingesandt worden waren, also in 12,9 Proz. der Fälle, fehlten entzündliche Infiltrate in Riechwindung, Riechkolben und Ammonshorn (ebenso wie auch Kerneinschlüsse in letzterem) vollkommen. Nach den Erfahrungen an dem grossen Material, das ich bei meiner früheren Arbeit verwenden konnte, können diese Fälle nicht als Fälle von Bornascher Krankheit bezeichnet werden; es handelt sich hier um klinische Fehldiagnosen.

Riechkolben und Nervus olfactorius.

In den von uns neuerdings untersuchten 27 Fällen von Bornascher Krankheit wiesen die Riechkolben, wie in den zehn früher studierten Fällen (vgl. meine frühere Arbeit) ausnahmslos überaus charakteristische Veränderungen in Form entzündlicher Infiltrate auf. Ich habe seinerzeit in der soeben erwähnten Arbeit auf Grund der Untersuchung der freilich beschädigten Riechkolben der zehn Bornafälle angegeben, dass die entzündlichen Erscheinungen des Bulbus olfactorius denjenigen der Riechwindung entsprechen. Diese Angabe wurde bei unseren jetzigen Untersuchungen für die Mehrzahl der Fälle bestätigt. Nur bei einzelnen Pferden erschien der Riechkolben anscheinend um ein Geringeres schwächer betroffen als die Riechwindung. Dagegen zeigte aber in einem ziemlich hohen Prozentsatz (37 Proz.) der untersuchten Fälle der Bulbus olfactorius stärker ausgebildete entzündliche Infiltrate als die entsprechende Riechwindung. Da bei Bornascher Krankheit die Riechwindung, wie meine früheren Untersuchungen dargetan haben, von den untersuchten Teilen des Gehirns den am stärksten betroffenen darstellt, so ist die Tatsache, dass der Riechkolben im allgemeinen ebenso stark, ja in vielen Fällen noch stärker affiziert ist, ein Moment, das sehr bemerkenswert ist.

Die entzündlichen Infiltrate, die wir, wie gesagt, regelmässig im Bulbus olfactorius antreffen, sind vorwiegend in der grauen Sub-

stanz lokalisiert. Das Riechmark weist zwar auch stets vereinzelte vaskuläre Infiltrate auf; fast nie erreichen diese aber den Umfang der entzündlichen Veränderungen der grauen Substanz. Auch hier findet also die bei meinen früheren Untersuchungen ermittelte Regel von dem stärkeren Betroffensein der grauen Substanz bei der Bornaschen Krankheit ihre Bestätigung.

Die in allen untersuchten Fällen am meisten veränderte Partie des Riechkolbens ist die Glomerulusschicht. Stark infiltrierte Gefässe ziehen sich aus der grauen Substanz zwischen die Glomeruli olfactorii und peripheriwärts meist bis ziemlich weit in die Schicht der sich auflösenden Nervenfaserbündel des Olfactorius.¹⁾ Abgesehen von diesen fast stets sehr stark ausgeprägten vaskulären Infiltraten treffen wir in der Glomerulusschicht in der Regel ebenfalls stark hervortretende Gewebsinfiltrate, die meist diffus, zum Teil aber auch herdförmig auftreten.¹⁾ Diese Gewebsinfiltrate erreichen in vielen Fällen eine solche Mächtigkeit, dass die Riechknäuel förmlich in dichte Massen von Infiltratzellen eingebettet erscheinen. Die Glomeruli sind in derartigen Fällen auch selbst in Mitleidenschaft gezogen. Sie erscheinen auseinandergedrängt sowie zum Teil deformiert, und einzelne von ihnen sind von lymphocytären Infiltratzellen mehr oder weniger dicht durchsetzt:

Im Bereiche der durch die Siebbeinplatte tretenden Nervenfäden des Olfactorius habe ich entzündliche Infiltrate nicht regelmässig gefunden. In einzelnen Fällen liessen sich jedoch am Rande der Nervenfäden (also im Bereich ihrer Scheide) schwache oder mässig starke entzündliche Infiltrate erkennen, die hier und da auch zwischen den Bündeln des betreffenden Nervenfadens zu sehen waren. Stets fanden sich diese entzündlichen Erscheinungen aber nur an den Eintrittsstellen der Nervenfäden in die Schädelhöhle. Ausserhalb der Schädelhöhle habe ich keine Infiltrate am Olfactorius mehr feststellen können. In manchen Präparaten konnte man verfolgen, wie die Infiltrate der Nervenscheiden auf die Pia übergriffen und diese (ebenfalls in geringem oder mässigem Grade) durchsetzten.

Die Dura, das Siebbein und die Riechschleimhaut der Nase liessen keine pathologischen Veränderungen erkennen.

Die Infiltrate im Bulbus und Nervus olfactorius zeigen die gleiche Zusammensetzung wie diejenigen der Riechwandung und der übrigen Hirnabschnitte. Die Infiltratzellen bestehen auch hier vor-

1) Ich verweise auf die Mikrophotogramme von erkrankten Riechkolben, die ich meiner ausführlicheren Arbeit in der Zeitschrift für Infektionskrankheiten usw. der Haustiere (Bd. 10, 1911, S. 293) beigegeben habe.

wiegend aus Lymphocyten und daneben aus Polyblasten. Mit der Methylgrün-Pyroninfärbung konnten Plasmazellen mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Die zur Entkalkung nötige Säurebehandlung des Materials hinderte die färberische Darstellung dieser Elemente. Die Säurebehandlung ist auch wohl dafür verantwortlich zu machen, dass der Nachweis von Kerneinschlüssen in den Riechkolben nicht gelang.

Zur Kontrolle haben wir die Riechkolben von zwei nicht mit einer Krankheit des Zentralnervensystems behafteten Pferden in gleicher Weise behandelt und auf Infiltrate untersucht. Es wurden entzündliche Erscheinungen nicht nachgewiesen. Ebenso fehlten derartige Veränderungen auch in den Riechkolben jener oben von mir als klinische Fehldiagnosen erwähnten Fälle.

Aus den erhobenen Befunden ergibt sich, dass bei der Bornaschen Krankheit nicht nur in den Riechkolben, sondern auch im Nervus olfactorius entzündliche Veränderungen auftreten, wie wir sie als typisch für diese Krankheit kennen (vgl. meine obenerwähnte frühere Arbeit). Die entzündlichen Erscheinungen sind besonders auf die Glomerulusschicht, also auf die Partie lokalisiert, in deren Bereich der Nervus olfactorius sich in die Hirnrinde einsenkt. Die Glomerulusschicht gehört ja teils dem Gehirn, teils dem Olfactorius an. Aber auch in den aussen von der Glomerulusschicht gelegenen, nicht mehr dem Gehirn zuzurechnenden Teilen des Riechnerven finden sich meist, wenn auch weniger ausgeprägt als in der Glomerulusschicht, die typischen entzündlichen Infiltrate.

Liefert das ausnahmslose und starke Ergriffensein des Riechkolbens in Verbindung mit dem Befund an der Riechwandung, im Vergleich zu den übrigen Hirnabschnitten, den Beweis, dass der charakteristische Entzündungsprozess, der der Bornaschen Krankheit zugrunde liegt, von dieser Stelle des Gehirns seinen Ausgang nimmt, so bezeichnet die Erkrankung des Nervus olfactorius und seiner Scheiden (sowie der Pia) mit Sicherheit den Weg, auf dem das entzündungserregende Agens in die Riechkolbensubstanz eingedrungen sein muss. Das tatsächliche Vorhandensein eines derartigen Weges und seine Gangbarkeit für Infektionserreger haben uns Key und Retzius (vgl. meine frühere Arbeit) durch ihre anatomischen Forschungen über die Lymphbahnen der Gehirnhäute kennen gelehrt. Dass das entzündungserregende Agens bei der Bornaschen Krankheit auf diesem Wege von der Nase aus in das Gehirn eindringt, wie ich dies mit grösster Wahrscheinlichkeit schon in meiner früheren Arbeit

zeigen konnte, ist durch den Nachweis der regelmässigen starken Mitbeteiligung des Riechkolbens sowie des Nervus olfactorius an der typischen Erkrankung zur Gewissheit geworden. Damit ist der pathologisch-histologische Beweis dafür, dass bei der Bornaschen Krankheit die Infektion von der Nasenhöhle aus durch Vermittlung des Nervus olfactorius oder, besser gesagt, der zu diesem Nerven gehörigen Lymphbahnen erfolgt, als vollerbracht anzusehen.

Nasenhöhle.

Nachdem festgestellt war, dass der Infektionsstoff der Bornaschen Krankheit von der Nasenhöhle aus in das Gehirn eindringt, musste das Verhalten der Nasenschleimhaut ganz besonders interessieren. Wir haben infolgedessen bei allen neuerdings eingesandten Fällen der Untersuchung der Nasenhöhle und ihrer Nebenhöhlen unsere besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Dabei ergaben sich keine Veränderungen, die für die Bornasche Krankheit als charakteristisch bezeichnet werden können.

Kerneinschlüsse.

Wie ich oben bereits bemerkt habe, wurde in allen neuerdings untersuchten 31 Fällen, wie in den früheren, besonders auf das Vorkommen der von mir zuerst im Jahre 1909 beschriebenen Kerneinschlüsse im Ammonshorn geachtet.

In den oben bereits erwähnten 4 Fällen, die keine entzündlichen Infiltrate in Bulbus olfactorius, Riechwindung und Ammonshorn aufwiesen und die deshalb nicht als Bornasche Krankheit zu rechnen sind, fehlten die Kerneinschlüsse. Unter den übrigen 27 auf Grund des Vorhandenseins typischer entzündlicher Infiltrate als Bornasche Krankheit anzusprechenden Fällen liessen sie sich in 22 Fällen in wechselnder Menge, zum Teil sehr zahlreich, im Ammonshorn nachweisen. In vier Fällen gelang der Nachweis nicht mit Sicherheit, weil die Ganglienzellen bereits kadaverös verändert waren, während in einem Falle, der die Ganglienzellen grossenteils noch ziemlich gut erhalten zeigte, die Untersuchung resultatlos verlief.

Auf Grund meiner gesamten, früher und neuerdings ausgeführten zahlreichen Untersuchungen scheint es, als ob die Kerneinschlüsse, die im allgemeinen einen regelmässigen Befund bei Bornascher Krankheit bilden, doch in seltenen Fällen¹⁾ nicht nachweisbar sein können. Ich

1) Bisher sind insgesamt unter 61 zur Untersuchung geeigneten (d. h. nicht zu kadaverös veränderten) Fällen zwei Fälle (= 3,3 Proz.) gefunden
Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde. Bd. 44. 15

halte es aber nicht für ausgeschlossen, dass ihre Unauffindbarkeit in diesen Fällen doch äusseren Umständen (Untersuchung einer zu geringen Anzahl von Schnitten) zuzuschreiben ist. Die Spezifität der Gebilde wird aber auch dann, wenn es sich zeigen sollte, dass sie in seltenen Fällen von Bornascher Krankheit tatsächlich vollständig fehlen, ebensowenig bezweifelt werden können, wie die Spezifität der Negrischen Körperchen bei Tollwut, die in etwa 4 Proz. der Lyssa-fälle bei Hunden trotz der Infektiosität des Gehirns nicht nachweisbar sind.

Bezüglich des morphologischen und färberischen Verhaltens unserer Kerneinschlüsse möchte ich zusammenfassend folgendes Wesentliche aus den Ergebnissen aller bis jetzt angestellten Färbungen hervorheben.

Die Kerneinschlüsse der Ganglienzellen bei Bornascher Krankheit sind Gebilde, die sich bei fast allen Färbungen vom Chromatin wie auch vom Zytoplasma der Ganglienzellen unterscheiden. Bei einzelnen Färbungen (am auffälligsten bei der meist von uns angewandten Lentzschens „Färbung A“) unterscheiden sie sich auch vom Nucleolus der Ganglienzellen; bei vielen Tinktionen dagegen präsentieren sie sich in gleichem oder ähnlichem Farbenton wie der Nucleolus, nur meist in der Intensität der Färbung von diesem abweichend. Die Kerneinschlüsse bestehen aus einer Substanz, die sich bei manchen Färbungen chromatinähnlich zu verhalten scheint, die aber, wie besonders die Lentzschens Färbungen und die Giemsa-Färbung zeigen, mikrochemisch zweifellos etwas anderes ist als Chromatin; sie ist beispielsweise nicht basophil wie Chromatin, sondern mehr azidophil. Die Giemsa-Färbung lässt keinerlei rote Bestandteile in unseren Kerneinschlüssen nachweisen. Auf Grund des Verhaltens der Gebilde verschiedenen Färbungen, besonders der Giemsa-Färbung, der Heidenhainschen Eisenalaun-Hämatoxylinfärbung, der von Kroghschen und Stutzerschen Färbung gegenüber können sie als aus einer den Nucleolarsubstanzen nahestehenden Masse, aus einer plastinartigen Substanz bestehend aufgefasst werden. Dem entspricht auch ihr Verhalten bei der Mannschen Färbung und Lentzschens Färbung A, wenn wir beispielsweise die Negrischen Körperchen, deren Grundsubstanz nach von Prowazek ebenfalls als plastinartige Masse zu bezeichnen sein würde, zum Vergleich heranziehen.¹⁾

worden, in denen der Nachweis der Kerneinschlüsse nicht gelang. Auch in diesen Fällen wurden wie in allen übrigen nur verhältnismässig wenige Schnitte auf Kerneinschlüsse geprüft.

1) Im übrigen zeigt die Substanz unserer Kerneinschlüsse (vgl. z. B. die Färbungen nach Neri, von Krogh und Stutzer) doch ein noch etwas anderes Verhalten, wie die Grundsubstanz der Negrischen Körperchen.

Unsere Kerneinschlüsse sind homogen, ohne Protoplasmastruktur. Sie setzen sich nur aus Plastinsubstanz zusammen. Aus Chromatinsubstanz bestehende Innengebilde lassen sich mit keinem Färbeverfahren in ihnen nachweisen.

Unsere Kerneinschlüsse zeigen stets scharfe Umrisse und eine in sich geschlossene Form. Mit dem Nucleolus und dem Chromatin des Kernes der sie beherbergenden Ganglienzellen stehen sie in keinerlei Zusammenhang. Sie sind vielmehr allen Kernbestandteilen gegenüber durch einen hellen, meist farblos erscheinenden Hof abgeschlossen. Dieser Hof ist, wie sich bei vielen Färbungen, besonders aber bei der

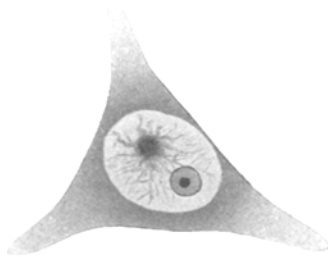


Fig. 1.

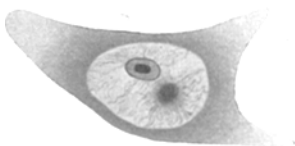


Fig. 2.



Fig. 3.

Stutzersehen und Heidenhainschen Färbung zeigt, keine Vakuole, sondern eine geschlossene Hülle, die sich, wenn auch schwer, färberisch darstellen lässt, und die nach aussen zu, d. h. nach dem Karyoplasma zu, durch eine deutliche, dunkle Linie abgegrenzt wird (vgl. die Textfiguren 1—3¹⁾). Die Hülle scheint in dieser geschlossenen Ausbildung nicht sämtlichen nachweisbaren Kerneinschlüssen zuzukommen. Vielleicht sind nur bestimmte Stadien mit der geschlossenen Hülle ausgestattet. Die Frage, aus was für einer Substanz diese zweifellos zu den Kerneinschlüssen (und nicht zu normalen Bestand-

1) Vgl. auch die Textfigur auf S. 352 meiner ersten Mitteilung über die Kerneinschlüsse (*Zeitschrift für Infektionskrankheiten usw. der Haustiere*. Bd. 6. 1909).

teilen des betroffenen Ganglienzellkernes) gehörige Hülle besteht, muss vorläufig offen bleiben.

Die Form unserer Kerneinschlüsse ist in der Regel kugelförmig. Ausserdem werden aber häufig die in meiner ersten Mitteilung bereits beschriebenen diplokokkenartigen Doppelformen beobachtet, die anscheinend die Körperchen in Teilung darstellen. Ein Übergang von den kugelförmigen zu den diplokokkenartigen Gebilden wird durch ebenfalls früher bereits beschriebene ovoide Formen geschaffen, die anscheinend im Begriff stehen, sich zu teilen (vgl. die Textfiguren).

Die mit Kerneinschlüssen behafteten Ganglienzellen bei Bornascher Krankheit sind gut erhalten und zeigen keine auffälligen Degenerationserscheinungen.

Wenn wir uns nunmehr die Frage vorlegen, was diese Kerneinschlüsse bei der Bornaschen Krankheit sind, so können wir nach vorstehendem zunächst normale Bestandteile der Ganglienzellen und ihres Kernes, wie ich übrigens schon in unserer ersten Mitteilung bemerkt habe, ausschliessen; denn es gibt keine normalen Zellbestandteile, die sich morphologisch so verhalten wie unsere Kerneinschlüsse.

Ebenso können die Gebilde nicht Bakterien sein; denn abgesehen davon, dass Bakterien, wenn sie intracellulär vorkommen, im Cytoplasma und nicht im Kern liegen, spricht die verschiedene Grösse der Gebilde, vor allem aber ihr färberisches Verhalten (mangelhafte Darstellung durch basische Anilinfarben) gegen Bakterien.

Da die Kerneinschlüsse bei fast allen Fällen von Bornascher Krankheit in bestimmten Ganglienzellen des Gehirns nachgewiesen werden können, und da sie bei normalen Pferden und bei Pferden, die an sonstigen Erkrankungen des Gehirnes gelitten haben, konstant fehlen, so sind sie für die Bornasche Krankheit als spezifisch anzusehen. Dabei ist zu erwägen, ob es sich 1. um Reaktionsprodukte degenerativer Art der durch infektiöse oder toxische Einflüsse geschädigten Ganglienzellen, oder aber 2. um in die Ganglienzellen und ihren Kern von aussen eingedrungene parasitäre Gebilde oder Reaktionsprodukte von solchen handelt.

Die Frage, ob die Kerneinschlüsse bei Bornascher Krankheit als Reaktionsprodukte degenerativer Art aufzufassen sind, habe ich bereits in meiner ersten Mitteilung über diese Gebilde im Jahre 1909 erörtert und verneinend beantwortet. Ich habe sie noch einmal ausführlich in meiner Arbeit in der Zeitschrift für Infektionskrankheiten

usw. der Haustiere¹⁾ besprochen. Hier soll nur folgendes bemerkt werden.

Gegen die Annahme, dass die Kerneinschlüsse Reaktionsprodukte degenerativer Art sind, spricht zunächst die Tatsache, dass die Gebildé in Ganglienzellen, die die Merkmale einer weitgehenden Degeneration zeigen, nicht beobachtet werden, dass vielmehr, wie besonders die Heidenhainsche Eisenalaun-Hämatoxylinfärbung, die von Krogh- und Stutzerpräparate zeigen, die normalen Kernbestandteile der mit Kerneinschlüssen beladenen Ganglienzellen gut erhalten sind. Ferner spricht gegen diese Annahme die Tatsache, dass die Gebilde, die in sich geschlossen und scharf umrissen erscheinen, von Chromatin und Nucleolus durch einen Hof, oder besser gesagt eine Hülle vollständig getrennt sind, sowie das Vorkommen der beschriebenen charakteristischen Doppelformen, dass sich mit der Annahme von Degenerationsprozessen in keiner Weise vereinigen lässt.

Wenn wir die Frage nach der parasitären Natur unserer Kerneinschlüsse erörtern, so müssen wir in erster Linie an jenes Gebilde denken, die von Prowazek 1907 unter der Bezeichnung „Chlamydozoen“ zusammengefasst hat.

v. Prowozek bezeichnet mit diesem Namen pathogene Mikroorganismen, die den Protozoen näher zu stehen scheinen als den Bakterien, Mikroorganismen, die sich grösstenteils intracellulär (und zwar in Zellen des Ektoderms) entwickeln und die, zum Unterschied von den Bakterien, in der meist gut erhaltenen Wirtszelle die Produktion spezifischer morphologisch scharf differenzierter Reaktionsprodukte (Einschlüsse) der Zelle bewirken, die mit Kernsubstanzen, und zwar mit den Nukleolarsubstanzen, verwandt sind und die demgemäss als aus Plastinsubstanz bestehend aufgefasst werden müssen. Die Chlamydozoen (oder wenigstens bestimmte Formen oder Entwicklungsstadien von ihnen) passieren die gewöhnlichen Bakterienfilter.

Es gehören unter anderen hierher die Erreger der Variola und Vakzine, des Trachoms, des Molluscum contagiosum des Menschen, des Epithelioma contagiosum der Vögel, der Tollwut, vielleicht auch diejenigen der Hühnerpest, der Hundestaupe und der Schweinepest. Die Reaktionsprodukte, die die Erreger dieser Krankheiten in den von ihnen befallenen Zellen erzeugen, sind als Guarnierische Körperchen (bei Variola-Vakzine), Prowazeksche Körperchen (bei Trachom), Molluskum- und Epitheliomkörperchen, Negrische Körperchen (bei der Tollwut) usw. bekannt. Uns interessiert, dass Zelleinschlüsse in

1) Bd. 10. 1911. S. 369.

den Ganglienzellen vorkommen bei der Tollwut, der Hühnerpest und der Hundestaupe.

Können die Kerneinschlüsse der Ganglienzellen bei der Bornaschen Krankheit als Parasiten, als Chlamydozoen, aufgefasst werden? — Diese Frage ist so, wie sie gestellt ist und wie ich sie auch früher bereits aufgeworfen hatte, natürlich zu verneinen; denn unsere Kerneinschlüsse besitzen weder Protoplasmastruktur, noch enthalten sie Chromatin. Sie bestehen vielmehr aus einer homogenen Masse, die, wie oben des näheren dargelegt wurde, wohl als Plastinsubstanz aufgefasst werden muss, und die den Reaktionsprodukten der Chlamydozoen, nicht aber diesen selbst, entspricht.

Wenn also die Kerneinschlüsse bei Bornascher Krankheit auch nicht selbst, also so wie wir sie bei den angewandten Färbungen sehen, als Parasiten, als Chlamydozoen, angesprochen werden können, so darf der Gedanke, dass die Gebilde die Produkte einer spezifischen Reaktion der Ganglienzelle auf die Einwirkung eines freilich noch nicht näher bekannten parasitären Agens darstellen können, keineswegs von der Hand gewiesen werden.

Die Chlamydozoen sind, wie oben bereits bemerkt, imstande, die gewöhnlichen Bakterienfilter zu passieren. Dementsprechend dürfen wir annehmen, dass in ihrer Entwicklung ausser den als unschwer nachweisbare Innengebilde der Einschlüsse, oder frei in den Zellen als sogenannte Elementar- und Initialkörperchen auftretenden Formen noch invisible oder wenigstens an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Formen vorkommen. Auch diese invisiblen Formen vermögen, wie angenommen werden muss, in den von ihnen befallenen Zellen aus Plastinsubstanzen bestehende Reaktionsprodukte zu erzeugen, die, viel massiger als sie selbst, sichtbar sind und als Zelleinschlüsse imponieren. Derartige Zelleinschlüsse werden also nur aus einer homogenen, strukturlosen Plastinmasse zu bestehen scheinen, d. h. Innengebilde werden hier in den Einschlüssen fehlen oder, besser gesagt, unsichtbar sein. Mit anderen Worten: Die charakteristischen aus Plastinmasse bestehenden Reaktionsprodukte der Zelle, also die Zelleinschlüsse, bilden einen Indikator dafür, dass die Zelle von Chlamydozoen befallen ist, auch wenn diese selbst nicht mikroskopisch nachweisbar sind.

Wenn wir diese aus den bisherigen Forschungen auf dem Gebiete der Chlamydozoen sich ergebenden allgemeinen Punkte festhalten und sie auf die Kerneinschlüsse bei der Bornaschen Krankheit anzuwenden versuchen, so entsteht zunächst die Frage, ob unsere Kerneinschlüsse, die, wie oben dargelegt, keine Degenerationsprodukte der Zelle schlechthin sein können, in ihrem ganzen Verhalten den Reak-

tionsprodukten, wie sie die Chlamydozoen in den von ihnen befallenen Zellen hervorrufen, entsprechen. Diese Frage ist nach den oben gegebenen Darlegungen zu bejahen. Tun wir dies aber, so ergibt sich nach Vorstehendem ohne weiteres die Annahme, dass unsere Kerneinschlüsse sehr wahrscheinlich Produkte der Reaktion der Ganglienzellen auf die Invasion von Chlamydozoen sind, wenn sich auch die Parasiten selbst unmittelbar nicht nachweisen lassen.¹⁾

Für diese Auffassung spricht das eigenartige charakteristische morphologische Verhalten dieser Gebilde, wie auch der gute Erhaltungszustand der betroffenen Ganglienzellen.

Wie ich es schon in meiner ersten Mitteilung im Jahre 1909 beschrieben habe, lassen sich drei Formen unserer Kerneinschlüsse unterscheiden: 1. Runde Formen, 2. ovoide Formen und 3. diplokokkenähnliche Doppelformen. Die letzteren lassen sich, worauf ich schon früher hinwies, als Teilungsstadien auffassen, ja müssen als Teilungsstadien aufgefasst werden, weil sich diese sehr auffälligen Gebilde sonst in keiner Weise erklären lassen. Die ovoiden Formen stellen dabei offenbar das Vorstadium dar, das den Übergang von den runden Gebilden zu den Doppelformen vermittelt. Eine eigene Teilungsfähigkeit kann unseren Kerneinschlüssen, d. h. keinerlei Protoplasmastruktur zeigenden, vollständig homogenen Plastingebilden, natürlich nicht zugeschrieben werden. Sie müssen aber wohl etwas Organisiertes in sich beherbergen, was sich teilt und was die Teilung der sichtbaren Platinmasse im Gefolge hat. Dieses Etwas kann man wohl in invisiblen chlamydozoenähnlichen Parasiten innerhalb der Einschlüsse suchen. Ja, ich möchte fast sagen, muss man suchen. Denn mit dem, was von den Chlamydozoen bisher bekannt ist, steht eine solche Erklärung gut im Einklang, und ohne die Annahme eines invisiblen chlamydozoenähnlichen Parasiten innerhalb der Einschlüsse lässt sich deren merkwürdige Teilung überhaupt nicht verstehen.

Das zweite morphologische Charakteristikum ist das Vorhandensein einer besonderen äusseren Hülle um die aus Platinmasse bestehenden Kerneinschlüsse. Auch diese Erscheinung kann in keiner anderen Weise erklärt werden als durch die Annahme eines organisierten, invisiblen parasitären Agens innerhalb der Kerneinschlüsse. Mit der Annahme eines parasitären chlamydozoenähnlichen Agens innerhalb der Kerneinschlüsse dagegen lässt sich die Bildung einer

1) Ob das Virus der Bornaschen Krankheit in der Tat filtrierbar und invisibel ist, muss erst experimentell festgestellt werden. Meines Wissens sind derartige Versuche in beweiskräftiger Form bis jetzt noch nicht gemacht worden.

besonderen Hülle um dieselben unschwer erklären: Die Chlamydozoen bedingen die Ausscheidung eines mantelförmigen, aus Kernsubstanzen bestehenden Reaktionsproduktes. Bei der Bornaschen Krankheit muss man den vermuteten chlamydozoenartigen Parasiten innerhalb des Kernes suchen. Hier werden daher auch ganz besonders günstige Verhältnisse für die Mantelbildung gegeben sein, weil die hierzu notwendigen Kernsubstanzen ja nicht erst aus dem Kern auszutreten brauchen. Es können sich hier infolgedessen nicht nur Nuklear-(Plastin-)substanzen, sondern auch noch andere Stoffe an der Mantelbildung beteiligen. Es wird hier deshalb das vermutete, in den Kern eingedrungene parasitäre Agens seitens des Zellkerns nicht nur mit einem Mantel aus Plastinsubstanz, sondern ausserdem noch mit einer besonderen, der Plastinsubstanz sich aussen anlagernden Hülle umgeben werden können. Bei unseren Kerneinschlüssen haben wir eine solche besondere Hülle, die die Plastinmasse (die Einschlüsse) umgibt. Die vermuteten chlamydozoenähnlichen Parasiten der Bornaschen Krankheit würden also einen Doppelmantel von Reaktionsprodukten besitzen. Der äussere Mantel beteiligt sich, wie die Befunde an Teilungsstadien (besonders bei Stutzerscher Färbung) ergeben, nicht am Teilungsvorgang, sondern umgibt als kontinuierliche Hülle die aus Plastinmasse bestehenden Doppelformen.

Wenn sich auch unsere Kerneinschlüsse von den bekannten Chlamydozoen oder, genauer gesagt von den Reaktionsprodukten von solchen durch ihre intranukleäre Lage, ihre besondere Hülle rings um die Plastinmasse, das Fehlen von Innenformationen sowie die Art ihrer Teilung unterscheiden, so glaube ich doch nicht, dass diese Unterschiede die Möglichkeit ausschliessen, dass unsere Kerneinschlüsse Produkte einer Invasion von Chlamydozoen sind. Vielleicht ist der vermutete Bornaparasit als ein besonderer Typus der noch so wenig fest umschriebenen Gruppe der vorläufig mit dem Namen „Chlamydozoen“ belegten Mikroparasiten anzusprechen.

Zusammenfassend möchte ich noch sagen, dass ich die Kerneinschlüsse bei Bornascher Krankheit auf Grund unserer gesamten Untersuchungen und auf Grund vergleichender Studien mit grosser Wahrscheinlichkeit für Produkte der Reaktion der Ganglienzellen auf die Invasion eines organisierten, parasitären Agens halte, das zu den Chlamydozoen zu rechnen sein oder diesen nahestehen dürfte.

Die pathologisch-anatomischen Beziehungen der Bornaschen Krankheit zu anderen Krankheiten des Zentralnervensystems habe ich in meiner früheren Arbeit bereits erörtert und besonders auf die weitgehende Übereinstimmung ihres histologischen Bildes mit demjenigen

der Kinderlähmung (Heine-Medinschen Krankheit) hingewiesen. Eine ziemliche Ähnlichkeit mit dem pathologisch-anatomischen Bilde der Bornaschen Krankheit zeigen auch, soweit sich dies auf Grund der vorliegenden Untersuchungen beurteilen lässt, die Tollwut, die Hühnerpest und die Hundestaupe.

Der ähnliche histologische Befund weist darauf hin, dass alle diese Krankheiten möglicherweise auch ätiologisch eine gewisse Zusammengehörigkeit besitzen. In dieser Beziehung ist die Tatsache von grossem Interesse, dass bei Tollwut, Hühnerpest und Hundestaupe ¹⁾ wie bei der Bornaschen Krankheit eigentümliche Ganglienzelleinschlüsse auftreten, die sich freilich in mancher Beziehung etwas anders verhalten wie die von mir bei der Bornaschen Krankheit beschriebenen Gebilde, aber doch das Gemeinsame mit ihnen haben, dass sie in Ganglienzellen auftreten. Ob dieser Tatsache eine besondere Bedeutung zukommt, müssen weitere ätiologische Forschungen bei diesen Krankheiten lehren. Jedenfalls ist sie aber bei weiteren Untersuchungen im Auge zu behalten.

1) Bei der Kinderlähmung konnten Ganglienzelleinschlüsse bis jetzt nicht nachgewiesen werden.