

(Aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. R. Adelheim] und dem Pharmakologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. C. Amsler] der Lettländischen Universität zu Riga¹.)

Experimentelle toxische Encephalitis durch Cicutoxin.

Von

R. Adelheim, C. Amsler, V. Nicolajev und Ed. Rentz.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. August 1934.)

Durch Überlegungen, die hier nicht weiter zur Erörterung stehen, war der eine von uns (Adelheim) zur Überzeugung gekommen, daß das Gift des Wasserschierlings (*Cicuta virosa*), das Cicutoxin, imstande sei, eine Encephalitis hervorzurufen.

Das Cicutoxin ist ein zähflüssiger, widrig schmeckender, sehr giftiger, harzartiger Bitterstoff, welcher in der frischen Wurzel zu 0,2%, in der getrockneten zu 1,5—3,5% vorhanden ist.

Das Cicutoxin, über welches ausführlich zuerst von *Böhm* berichtet wird, ist ein Krampfgift, welches tonisch-klonische, von den Kopf- und Nackenmuskeln ausgehende, über den ganzen Körper, namentlich auf die Atmungsmuskeln sich ausbreitende Krämpfe erzeugt. Es tötet Katzen per os von 0,05 g pro Kilogramm Körperegewicht an. Gleichzeitig wirkt es reizend und entzündungserregend auf die Schleimhaut des Verdauungsapparates. Die Vergiftungsscheinungen bestehen bei Tieren in Speichelfluß, Spasmus der Hals- und Kopfmuskeln, Taumeln, Schwäche, Lähmung und Atmungskrämpfen. Der Tod erfolgt meist innerhalb 24 Stunden. Bei der Sektion findet man entzündliche Rötung der Magen-Darmschleimhaut, Lungenhyperämie, Gehirnhyperämie und Gehirnödem (*Fröhner*).

Experimentelle Verfütterungen von Wasserschierling an Pferde sind von *Krause*² vorgenommen worden. 500 g getrocknetes und gepulvertes Schierlingskraut erzeugten nach 2 Stunden Appetitlosigkeit und Kolik, nach 4 Stunden Tympanitis, Betäubung, Pupillenerweiterung, Herzklöpfen, nach 6 Stunden krampfhaftes Abbeugen des Kopfes nach rechts sowie krampfartige Bewegungen der Gliedmaßen und des Unterkiefers neben Unvermögen, zu stehen, und führten nach 15 Stunden unter heftigen allgemeinen Krämpfen zum Tode. Bei der Sektion fand man dunkelrote Flecken auf der Schleimhaut des Magens, des Blind- und Grimmdarmes.

Veterinär-klinische Fälle sind mehrfach beschrieben worden. *Kettritz*³ sah 4 Kühe plötzlich eingehen, welche am Rande eines Teiches geweidet hatten. Die Sektion ergab Magenentzündung. 2 andere Tiere zeigten Aufblähung, Eingenommenheit und Mattigkeit, genasen aber nach 3 Tagen. *Kruckow*⁴ beschreibt einen ähnlichen Fall. 6 Ochsen, welche an einem Grabenrand geweidet hatten, verendeten im Verlaufe weniger Stunden. Sie zeigten zuerst Aufblähung, dann Schwanken und Taumeln, worauf sie unter Krämpfen zugrunde gingen. Die Sektion ergab entzündliche Rötung des Magens. *Wermbter*⁵ sah 3 Kühe, welche an einem See geweidet hatten, plötzlich erkranken und innerhalb 1 Stunde verenden. 1 Kuh

¹ Die Versuche sind mit freundlicher Unterstützung der *Hoffmann-La Roche*-Stiftung, Basel, durchgeführt worden, welcher auch an dieser Stelle bester Dank gesagt sei. — ² *Krause*: Magazin 3. — ³ *Kettritz*: Berl. Arch. 1804. — ⁴ *Kruckow*: Berl. Arch. 1895. — ⁵ *Wermbter*: Berl. Arch. 1896.

ging gewissermaßen apoplektisch ein. Die anderen zeigten Aufblähung, Zittern, Speicheln, Krämpfe und brachen zusammen. Weidekühe zeigten nach der Aufnahme von Wasserschierling Schwanken, Taumeln, Tobsucht, Krämpfe, Lähmung und Benommenheit¹. Weitere klinische Beobachtungen von Cicutavergiftungen bei Rindern und Schweinen sind von *Gips*², *Höhne*³, *Hackbarth* und *Collmann*⁴, *Damitz* und *Oeltze*⁵, *Scaller*⁶, *Weidmann*⁷ u. a. gemacht worden (alles zitiert nach *Fröhner*).

Vergiftungen von Menschen mit Cicutoxin sind relativ selten. *Erben* gibt folgendes an: Am häufigsten gibt das knollige, einen gelben Milchsaft führende Rhizom zu Vergiftungen Anlaß, aber auch die Stengel, die von Kindern zu Pfeifen benutzt werden, und die petersilienähnlichen Blätter kommen in Betracht.

Eine absichtliche Vergiftung ist von *Přibram* beschrieben worden: Eine Frau gab auf Rat einer Wahrsagerin ihrem Manne eine Wurzel von *Cicuta* (eine Wurzel kann letal wirken) in einen Kuchen verbacken, um ihn zu betäuben. Der Mann starb.

Auch Selbstmordfälle sind bekannt (*Trojanowsky*). Gewöhnlich handelt es sich jedoch um ökonomische Vergiftungen und solche durch Saugen am Stengel und Genuß der Wurzel durch Kinder (*Simon, Lender, Kelp, Lesser* u. a.), Verwechslung der Wurzeln mit Rüben, Pastinak, Petersilie, Sellerie und Kalmuswurzeln (*Späth*), der Blätter mit Petersilie. Eine medizinale tödliche Vergiftung durch Verabreichung von Extractum cicutae statt Extractum filicis maris erwähnt *Kobert*.

Beim Menschen scheint das Cicutoxin lähmend auf das Gehirn zu wirken, erregend auf das Krampfzentrum und die motorischen Zentren des Rückenmarks (gesteigerte Reflexerregbarkeit), sowie auf das Vagus- und Vasomotorenzentrum. Es scheint die autonom fördernden Nerven zu reizen (*Erben*).

Bezüglich der Symptomatologie läßt sich nach den vorliegenden Literaturangaben folgendes sagen: Schon einige Minuten nach der Aufnahme beginnen die Erscheinungen mit Brennen im Munde, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz und Herzschmerz (*Přibram*), dann folgen zunehmende Benommenheit, allgemeine Lähmung und Anästhesie. Erst jetzt kommen schwere epileptiforme Krämpfe, die durch Berührung ausgelöst werden können (Schaum vor dem Munde, Zahneknirschen, Schreien, klonische Krämpfe der Extremitäten, Opisthotonus). Dabei ist die Atmung, manchmal auch die Herzaktion sistiert, daher starke Cyanose. Sonst sind schwere Dyspnöe (Stertor), harter, verlangsamter Puls, Arrhythmie, weite, reaktionslose Pupillen (im Lesserschen Falle Miosis) und Unfähigkeit zu Schlucken festzustellen. Die Körpertemperatur sinkt nach vorausgehender kurzer Erhöhung. Der Tod erfolgt auf der Höhe des Krampfanfalles oder in einem Intervall im Zustande schwerer Lähmung mit Kollaps meist nach 10—12 Stunden, ausnahmsweise später (im Kobertschen Falle nach 82 Stunden). Die Mortalität beträgt etwa 50%.

Bekanntlich wurde *Sokrates* durch den Schierlingsbecher getötet. Nach allgemeiner Ansicht ist es nicht der Wasserschierling gewesen, sondern der Schierling schlechtweg, auch Fleckschierling genannt, *Conium maculatum*, ebenfalls eine Umbellifere, die ein sehr giftiges, nach Mäuseharn riechendes Alkaloid, das Coniin enthält. Dieses ist ein lähmendes Gift für die motorischen Nerven der quergestreiften Muskeln, desgleichen für das Gehirn und Rückenmark. *Platon* nennt das Gift im *Phaidon* nur to pharmakon. Es bleibt dahingestellt, ob es sich um *Conium maculatum* oder um *Cicuta virosa* gehandelt hat. Im alten Griechenland kamen beide Pflanzen vor.

¹ *Wermber*: Preuß. Vet.-Ber. 1909; 1911. — ² *Gips*: Berl. Arch. 1892. — ³ *Höhne*: Berl. Arch. 1887. — ⁴ *Hackbarth* u. *Collmann*: Preuß. Mitt. 1883. — ⁵ *Damitz* u. *Oeltze*: Magazin 1840. — ⁶ *Scaller*: Magazin 1864. — ⁷ *Weidmann*: Schweiz. Arch. 8.

Aus der Literatur ist deutlich ersichtlich, daß das Cicutoxin ein Gift sein muß, das am Zentralnervensystem angreift. Welche Veränderungen jedoch daselbst vor sich gehen, ob sie degenerativer Natur sind, oder ob es sich um einen Entzündungsprozeß handelt, die Beantwortung dieser Frage bleibt der nachfolgenden histopathologischen Untersuchung vorbehalten.

Die charakteristischen knolligen Rhizome von *Cicuta virosa* wurden Ende Juni und Anfang Juli der Jahre 1929, 1930 und 1931 in der Umgebung von Riga gesammelt. Im Frühjahr soll die Pflanze viel weniger giftig sein. *Böhm* gibt an, daß ihre Giftigkeit in trockenen Sommern geringer sei als in feuchten. Da eine Reindarstellung des Cicutoxins aus technischen Gründen nicht möglich war, begnügten wir uns mit der Herstellung eines Extraktes in Anlehnung an die Methode von *Wikszemski*. Die Wurzeln wurden fein zerhackt, an der Sonne getrocknet (1 kg frischer Wurzeln ergab etwa 100 g getrocknete Substanz) und darauf im Soxhlet-Apparat 15 Stunden lang mit Äther extrahiert. Dann destillierte man den Äther ab und nahm den Rückstand, eine dunkelbraune, sirupartige Masse (3 kg getrocknete Wurzeln ergaben etwa 100 ccm davon) in so viel absolutem Alkohol auf, daß 1 ccm dieser alkoholischen Lösung 10 g der getrockneten Wurzel entsprach.

Für unsere Versuche verwandten wir eine große Anzahl von Kaninchen, weißen Ratten, weißen Mäusen und Hunden. Es wurden sowohl akute als auch vor allem chronische Versuche angestellt. Das Gift wurde größtenteils subcutan, in einigen Fällen auch intraperitoneal bzw. intravenös beigebracht. Ratten und Mäuse erhielten jeweils etwa 0,01 bis 0,025 ccm der Stammlösung, Kaninchen und Hunde meist 0,5 ccm der mit absolutem Alkohol¹ zehnmal verdünnten Lösung. In den akuten Versuchen erhielten die Tiere bis zu 5, in den chronischen 1—2 Injektionen täglich, wobei die Dosen allmählich größer genommen wurden. Hierbei war es interessant festzustellen, daß sich bei allen Tieren eine Art Gewöhnung einstellte in dem Sinne, daß sonst tödliche Giftmengen im chronischen Versuch überschritten werden konnten, ohne zum Tode zu führen. So tötete beispielsweise eine einmalige Injektion von 1 ccm der Stammlösung ein Kaninchen in wenigen Stunden, während bei täglichen Gaben von anfänglich 0,5 ccm nach 2 Wochen 1,5 ccm injiziert werden konnten, ohne daß das betreffende Tier verendete.

Allgemeines Bild der Cicutavergiftung. Weiße Mäuse und Ratten zeigen nach subcutaner Injektion des Giftes folgendes: sie werden zunächst schlaftrig, ihr Gang wird schwankend, sie verlieren die Freßlust, und die Körpertemperatur sinkt (wie auch nach anderen Krampfgiften). Einige Stunden später erweist sich die Reflexerregbarkeit der Tiere als stark gesteigert, und die Atmung ist beschleunigt. Bei Erschütterung des Käfigs

¹ Bei Benutzung verdünnten Alkohols bildet sich ein Niederschlag, und sowohl das Filtrat als auch die Schüttelmixtur werden ungiftig.

kommt es zu strychninähnlichen Krämpfen. Die Krampfanfälle treten anscheinend auch spontan auf, und die Tiere gehen entweder während eines Streckkrampfes ein, oder aber sie erholen sich unter Zittern des ganzen Körpers und werden für einige Zeit wieder schlaff und schlaftrig, wonach es erneut zu einem Krampfanfall kommen kann.

Bei Kaninchen tritt vorwiegend die gesteigerte Reflexerregbarkeit in Erscheinung. Die Tiere schreien bei Berührung, knirschen mit den Zähnen, und die Krämpfe sind schwer und führen zu einem charakteristischen Opisthotonus.

Hunde sind sehr schwer zu vergiften. Die Vergiftung erfolgt unter dem Bilde der aufsteigenden Lähmung (*Typus Landry*). Zuerst werden die Hinterbeine paretisch, das Tier kann nicht mehr aufstehen, dann folgen die Vorderbeine. Die Berührung der Extremitäten ist schmerhaft und kann klonische Krämpfe auslösen. Der Speichelfluß ist vermehrt, und es tritt Schaum aus dem Maul. Dann nehmen die Tiere Seitenlage ein, die Empfindlichkeit erlischt allmählich, und der Körper wird steif und unbeweglich. Die ersten Symptome traten erst nach etwa zweiwöchiger täglicher Injektion auf, und bis zu den terminalen Lähmungserscheinungen verging noch etwa 1 Woche.

Die vergifteten Tiere wurden zum Teil in einem Zeitpunkt getötet, in welchem sich die ersten Symptome von seiten des Zentralnervensystems einstellten, zum Teil als die Vergiftung eine weitere schwerere Phase erreicht hatte, zum Teil aber ließ man die Tiere an der Vergiftung eingehen.

Gehirn- und Rückenmarksteile wurden in jedem Falle lebenswarm teils in Alkohol, teils in Formol fixiert. Zur weiteren Verarbeitung wurde das Material dem Laboratorium der staatlichen Irrenanstalt Güntershof bei Jelgava (Mitau) überwiesen (*Nicolajev*). Der makroskopische Befund bei der Obduktion war gering. Hyperämie der Magenschleimhaut, bei Hunden kleine submucöse Blutungen waren wohl das wesentliche. Die histologische Untersuchung sämtlicher Organe (mit Ausnahme der Gehirne) von 2 Kaninchen und 2 Ratten ergab keinerlei Veränderungen, welche der Schwere des Krankheitsprozesses entsprochen hätten. Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Leber- und Gehirnveränderungen sei vermerkt, daß nennenswerte Veränderungen an der Leber nicht zu beobachten waren.

In sämtlichen Fällen war jedoch Hyperämie und Ödem der weichen Hirnhäute festzustellen. Bezuglich der Hirnsubstanz selbst ließ sich bisweilen eine leicht rötliche Verfärbung (hortensienfarben) der weißen Substanz beobachten. Auf eine genaue Wiedergabe unserer Versuchsprotokolle müssen wir verzichten.

Den histopathologischen Untersuchungen ist nur ein Teil der Gehirne von den im ganzen vergifteten Kaninchen, weißen Ratten, weißen Mäusen und Hunden zugrunde gelegt worden. Gröbere Veränderungen

jedoch, die auch bei den übrigen festzustellen waren, bestätigten die bei den verarbeiteten Gehirnen erhobenen Befunde.

Durch die Gehirne der Tiere sind in verschiedener Höhe Horizontal-schnitte angelegt worden. Es wurden vielfach Serien- bzw. Stufenschnitt gemacht. Dadurch wurde ein Überblick über die Veränderungen in der gesamten Hirnsubstanz ermöglicht. Besonders wichtig war für uns die Feststellung, ob die gefundenen Veränderungen symmetrisch in der Gehirnsubstanz verteilt seien, unter Bevorzugung bestimmter Hirngebiete (Systeme), in Analogie mit denen bei anderen Encephalitisformen. Die Schnitte wurden gefärbt nach *Nissl* und *van Gieson*, die Gefrierschnitte mit Hämatoxylin-Scharlachrot. Markscheidenfärbung nach *Weigert-Pal.* Wir konnten folgendes pathologische Geschehen feststellen:

1. Entzündliche Veränderungen an den Meningen.

2. Entzündliche Veränderungen am Gefäßwandapparat (Gefäß - Stützgewebsapparat).

3. Veränderungen an der Stützsubstanz des Zentralnervensystems (Neuroglia), teils entzündlicher, teils degenerativer Natur (gliöse Wucherungen usw.).

4. Degenerative Veränderungen an den Ganglionzellen.

5. Reparatorische Wucherungen zum Ersatz untergegangenen Nervengewebes.

Die entzündlichen Veränderungen an den Meningen finden sich bei allen Tieren, wenn auch in wechselnder Stärke und nicht überall gleichmäßig ausgeprägt. Nicht immer läßt sich hier ein Zusammenhang zwischen Schwere der Vergiftung und Stärke des Entzündungsvorganges feststellen. Als erstes und wichtigstes Zeichen ist eine Hyperämie, eine Erweiterung der Gefäße festzustellen, die stellenweise zur Ruptur kleinsten Gefäße und zu kleinen Blutungen geführt hat (sog. meningeale Blutungen). Abb. 1 gibt einen Überblick über einen hochgradigen Entzündungszustand. Wir sehen, daß die Subarachnoidalräume mit lymphoiden Zellen von wechselnder Größe und verschiedenem Aussehen angefüllt sind, denen sich noch abgeschilferte Reticuloendothelien hinzugesellen. Bei länger dauernder Vergiftung sehen wir auch Wucherungen neugebildeter Reticuloendothelien. In anderen Fällen oder auch an anderen Stellen herrscht

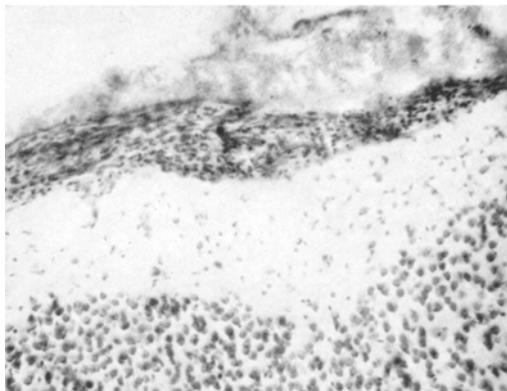


Abb. 1. Ratte. Hochgradige entzündliche, hauptsächlich lymphocytäre Infiltration der Meningen. Leitz Periplanat. Okul. 10×. Obj. 16 mm Apochrom. Vergr. 120×.

mehr eine zellarme Exsudation vor. Die Stärke der Entzündungsvorgänge in den Meningen geht nicht immer jener bei Entzündungsvorgängen in der Substanz des Zentralnervensystems parallel. Auch unter schwer entzündeten Meningen brauchen nicht immer ebenso schwere Entzündungsprozesse in der Gehirnsubstanz vorhanden zu sein. Für die auffallende stellenweise Akzentuation des Entzündungsvorganges fehlt jede Erklärung. Nicht selten sieht man breite „Pialtrichter“, umsäumt von Entzündungszellen. Die Gefäße der Meningen zeigen hochgradige

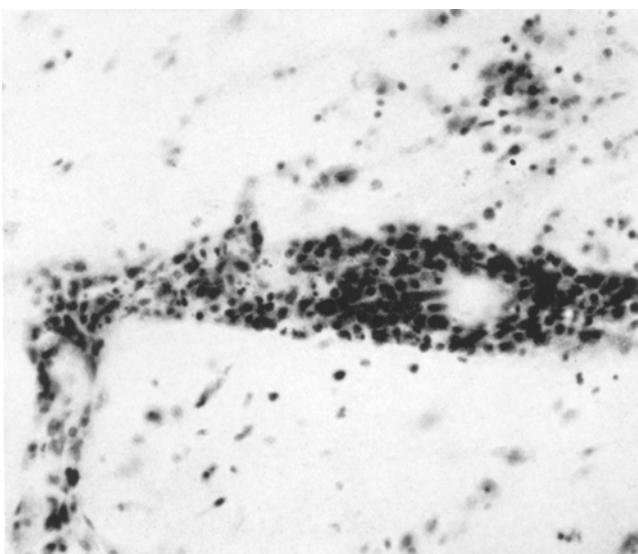


Abb. 2. Hund. Hochgradig infiltriertes Gefäß. Lymphocyten und Plasmazellen. Beginn der Gliaproliferation. Rechts Beginn einer nicht gefäßgebundenen Gliaproliferation.
Leitz Periplanat. Okul. 10×, Obj. 16 mm Apochrom. Vergr. 120×.

Alteration ihrer Wandelemente: aufgeblähte Endothelien, Pyknose oder Karyolyse der Kerne, kleinzelige Infiltration der Gefäßwand, auch ödematöse Auflockerung. Alles in allem läßt sich also sagen, daß es sich um eine lymphocytäre (nicht eitrige) Meningitis von wechselnder Stärke handelt. Die entzündlichen Infiltrate gehen längs den Gefäßen der Pialtrichter in die Rindenschicht der Hirnsubstanz über.

In keinem der Gehirne wurden Reaktionen von seiten des Gefäß-Stützgewebsapparates vermißt. Es handelt sich um Veränderungen in der Wandung mittlerer und namentlich kleinstter Gefäße, und diese Veränderungen finden sich hier und da vor, bald stärker, bald schwächer ausgeprägt, ohne Bevorzugung einer bestimmten Region. Es handelt sich um zellige Infiltrate mesodermaler Herkunft, in der Hauptsache um lymphocytäre Zellen, auch um Plasmazellen, während Leukocyten sehr

selten anzutreffen sind. Große einkernige Exsudatzellen, mononucleäre Histiocyten sind hingegen häufiger zu finden. Alle diese Zellen finden sich sowohl in der Wand der Gefäße wie auch besonders in den *Virchow-Robinschen* perivasculären Räumen und dringen von hier, die Membrana limitans externa durchbrechend, in die Gehirnsubstanz ein (Abb. 2 und 3). Bisweilen sieht man die periadventitiellen Lymphspalten hochgradig erweitert und durch ein zellarmes Exsudat eingenommen, sie klaffen daher weit. Seltener nimmt, durch Wandruptur kleinerster Gefäße, der ganze entzündliche Exsudationsprozeß einen hämorrhagischen Charakter an, keineswegs jedoch ein charakteristischer Befund für die Vergiftung mit *Cicuta*

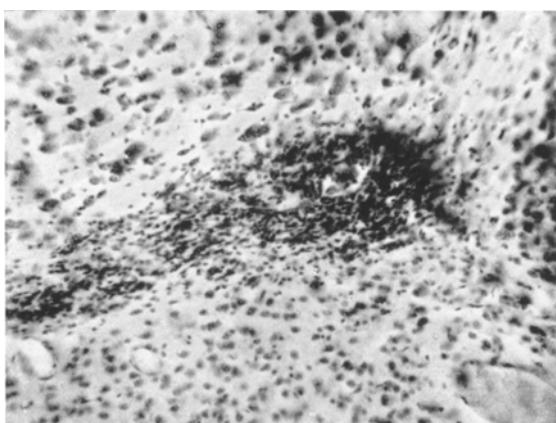


Abb. 3. Kaninchen. Perivasculärer Entzündungsherd. Infiltration von mesodermalen Zellen und Wucherung von Gliazellen. Um den Entzündungsherd eine Aufhellungszone (Quellung der Hirnsubstanz).
Leitz Periplanat. Okul. 10×, Obj. 16 mm Apochrom. Vergr. 120×.

virosa. Daß bei länger dauernder Vergiftung auch eine Wucherung fixer Gefäßwandzellen hin und wieder zu beobachten ist, ovaler Zellen mit hellem Kern, ist verständlich, gehört aber nicht zum Wesen des akuten Prozesses. Ob man diese Zellen poikilomorphotische Adventitiazellen (*Ranke*), *Ranviersche* Zellen oder *Marchandsche* Adventitiazellen nennt, ist völlig gleichgültig, es handelt sich um eine Wucherung von fixen Bindegewebszellen der äußeren Wandschicht der Gefäße, wie man sie als Teilerscheinung der Proliferation und Reparation bei jeder Entzündung anzutreffen pflegt. Das Auftreten von Körnchenzellen, mögen sie nun bindegewebiger oder gliöser Abstammung sein, haben wir relativ selten beobachten können.

Die Veränderungen, die sich an der Neuroglia abspielen, kann man in solche einteilen, die sich in unmittelbarer Nähe der Gefäße vorfinden und in direktem Zusammenhang mit der mesodermalen Infiltration stehen, und in solche, die unabhängig von Gefäßen als mehr oder



Abb. 4. Kaninchen. Subependymäre Gliawucherung.
Leitz Periplanat. Okul. 8×. Obj. 16 mm Apochrom. Vergr. 96×.

weniger selbständige Gliaproliferationen auftreten. Allerdings ist zu sagen, daß auch letztere sich häufig in allernächster Nähe der Gefäße vorfinden, nur zeigen diese keine Alteration ihrer Wandung.

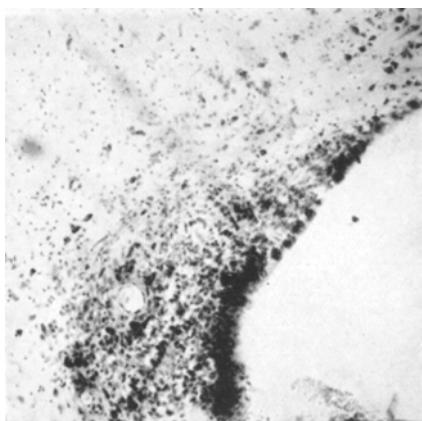


Abb. 5. Kaninchen. Hochgradige subependymäre Gliaproliferation, die sich mit einer gleichartigen Proliferation um ein Gefäß verbindet. Stäbchenzellen, Körnchenzellen. In der Umgebung Verquellung der Hirnsubstanz. Leitz Periplanat. Okul. 10×. Obj. 3 Achromat. Vergr. 103×.

Bezüglich der Gliaproliferationen um die entzündlich infiltrierten Gefäße läßt sich sagen, daß die Proliferation und Ausstreuung lymphocytärer Elemente das erste Stadium der Prozeßentwicklung darstellt. Ihr folgt erst das gliöse Stadium, bisweilen, jedoch durchaus selten, von Fettkörnchenzellbildung begleitet. Daß die Gliazellen mannigfaltige Veränderungen aufweisen, wird weiter zu erörtern sein. Sie entsprechen vollkommen den Veränderungen, wie sie in den selbständigen, nicht gefäßgebundenen Gliaproliferationen anzutreffen sind. Im übrigen scheint es, daß die Gliawucherungen um die erkrankten Gefäße

beim Kaninchen häufiger und früher aufzutreten pflegen als beim Hunde. Hin und wieder sieht man um schwer erkrankte Gefäße ein

auffallend kernarmes Hirngewebe. Es handelt sich hier um eine perivaskuläre Verquellung der Hirnsubstanz außerhalb der Membrana limitans externa. Die Bezeichnung Ödem wollen wir vermeiden, da wir darunter nur die Ansammlung von Gewebsflüssigkeit in Lymphräumen verstehen, während es sich im gegebenen Falle um Flüssigkeitsansammlung in nicht präformierten Räumen, in den Gewebsmaschen, handelt.

Die entzündlichen gliösen Proliferationen sind in der Hirnsubstanz herdförmig verteilt. Die Herde sind ziemlich scharf umgrenzt und wahllos verstreut. Man sieht sie in der Rinde ebenso häufig wie in der weißen Substanz. Vielfach liegen sie an der Grenze zwischen Rinde und Mark, und in manchen Fällen nehmen sie eine ausgesprochen subependymäre Lage ein (Abb. 4 und 5). Ihre Größe ist sehr variabel.

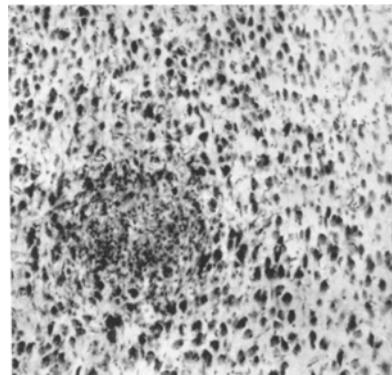


Abb. 6. Ratte. Rundes kleines Gliaknötchen. Degenerative Veränderungen an den Gliakernen. Leitz Periplanat. Okul. 10×. Obj. 16 mm Apochrom. Vergr. 120×.

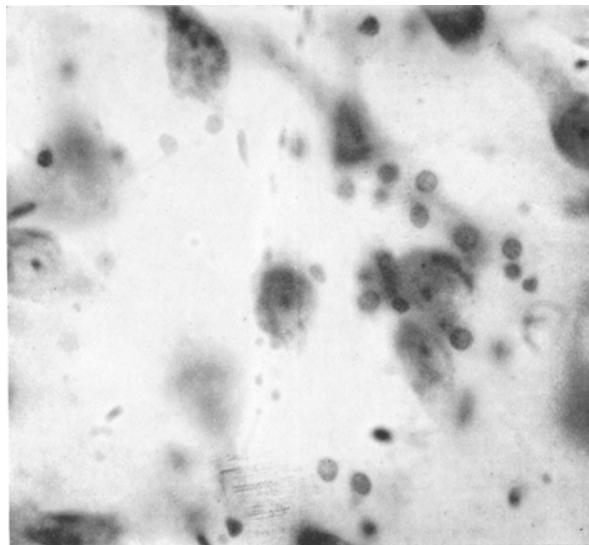


Abb. 7. Hund. Neuronophagie. Hochgradige degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen. Leitz Periplanat. Okul. 8×. $\frac{1}{2}$ Immersion Achrom. Vergr. 760×.

Von kleinen Knötchen bis zu förmlichen Granulomen finden sich alle Übergänge. In der Rinde sind die Herde meist rund (Abb. 6) und

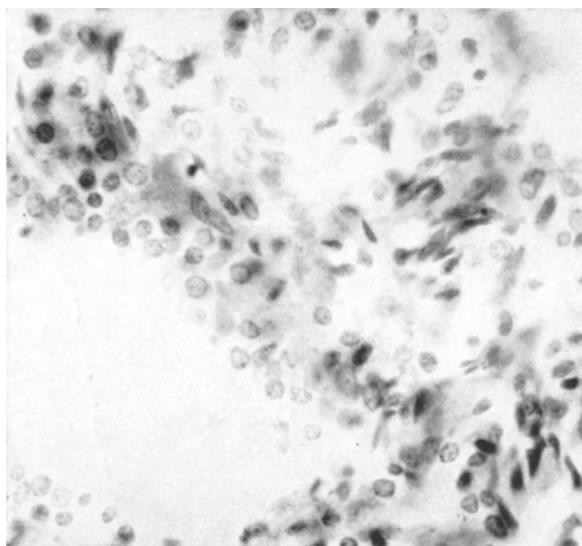


Abb. 8. Hund. Beginnende Sklerose. Lebhafte Wucherung von Gliazellen, Hortegaelementen und mesenchymalen Zellen.
Leitz Periplanat. Okul. 10×. Obj. 4 mm Apochrom. Vergr. 460×.

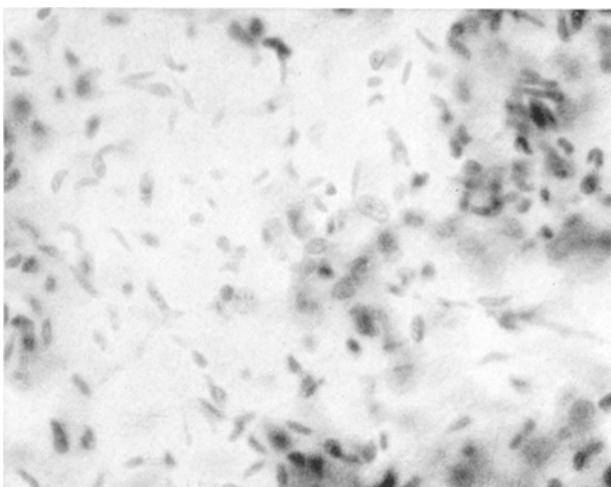


Abb. 9. Kaninchen. Späteres Stadium der Vergiftung. Zellanhäufung im Mark in der Nähe eines kleinen Gefäßes. Wucherung von Hortegaelementen und mesodermalen Zellen.
Leitz Periplanat. Okul. 10×. Obj. 4 mm Apochrom. Vergr. 460×.

erscheinen bei schwacher Vergrößerung als Flecken, die dunkler sind als ihre Umgebung, weil die an der Bildung der Herde beteiligten Gliazellen vielfach in einen syncytialen Verband getreten sind und ein besser färbbares Plasma erhalten haben. Kleinere Rindenherdchen

erscheinen lichter und zellärmer und haben auch nicht immer eine rundliche, sondern vielmehr eine unbestimmte Form.

An der Markgrenze und im Mark sind die Herde länglich oder oval, ebenso erscheinen die ganz dicht oder in einiger Entfernung unter dem Ependym der Seitenventrikel gelegenen Zellanhäufungen streifenförmig und dem Ependym parallel gerichtet.

Die Anzahl der in allen Serienschnitten eines Gehirns gesichteten Herde ist nicht immer gleich. Sie schwankt zwischen einigen wenigen und unzählig vielen. Tiere, die lange gelebt haben, zeigen in allen Schnitten mehrere Herdchen.

Es wurde schon gesagt, daß sich in der Nachbarschaft dieser Herde häufig Gefäße vorfinden, die aber bemerkenswerterweise mit wenigen Ausnahmen völlig intakt sind. Umgekehrt ist an Stellen, wo die Gefäßwand stark zellig infiltriert erscheint, und auch gliöse Wucherungen sich den mesenchymalen anschließen, in der nächsten Nachbarschaft keine selbständige Gliaproliferation zu beobachten. Hinsichtlich der Zusammensetzung stellen die Herde ein lockeres Gefüge von gliösen Elementen dar, in welches reichlich Lymphocyten, wenige Plasmazellen und ganz ver einzelte Leukocyten eingestreut sind. In der Umgebung der Herde ist eine Vermehrung der *Hortega*-Elemente und Stäbchenzellen unverkennbar.

Es ist verständlich, daß an allen an der Herdbildung beteiligten Zelltypen mannigfaltige degenerative Umwandlungen anzutreffen sind, so namentlich an den Plasmazellen, deren Kernchromatin vielfach, anscheinend infolge des Membranverlustes, die Radspeichenstruktur verloren hat und in einzelne Brocken zerfallen ist.

Die ovalen und länglichen Infiltrate der Rinden-Markgrenze und des Markes bestehen ausschließlich aus kleinzelligen Elementen, aus Gliazellkernen und Lymphocyten. In den subependymären Zellagern scheinen außerdem noch mesenchymale Fibroblasten in reicherlicher Menge vertreten zu sein.

Zweimal (einmal bei einem Hund und einmal bei einer Ratte) konnten Veränderungen festgestellt werden, die von der sonstigen Infiltrationsbildungswise wesentlich abweichen. Es sind dies ausgedehnte diffuse Zellwucherungen im Hemisphärenmark. Im einen Falle ist diese Wucherung rein gliös und besteht aus dichtgedrängten, völlig gleichen Gliazellen.

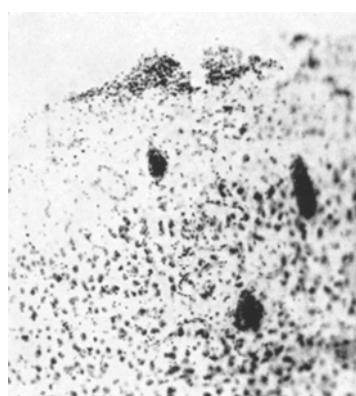


Abb. 10. Kaninechen. Meningealer Entzündungsherd mit auffallender Akzentuierung. Durchschnitte durch drei hochgradig infiltrierte Gefäße. Geringe diffuse Gliazellwucherung.
Leitz Periplanat. Okul. 8×.
Obj. 3 Achrom. Vergr. 82×.

Im anderen Fall wird sie durch Zellen mit schlanken, spindeligen Kernen, anscheinend mesenchymalen Ursprungs, gebildet, denen spärliche Gliazellen beigesellt sind. Es handelt sich hier um Tiere, die eine längere Vergiftung durchgemacht haben.

Auch Rindenbezirke, deren Ganglienzellenarchitektonik intakt ist, zeigen mancherorts eine Neigung zu diffuser Vermehrung des gliosen

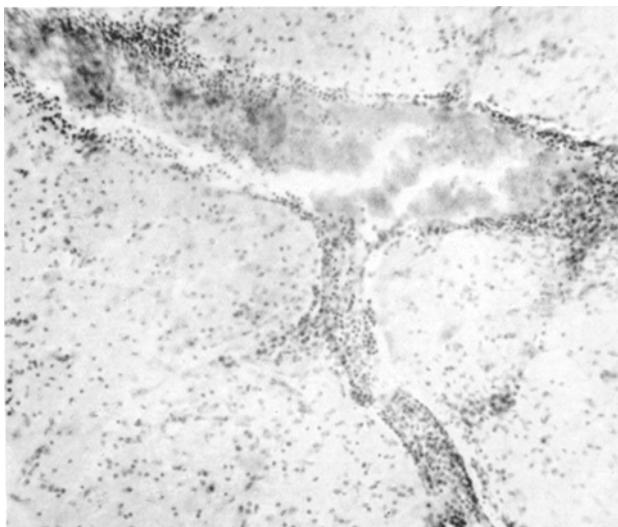


Abb. 11. Hund. Hochgradig entzündlich infiltriertes Gefäß. Beginnende perivasculäre Gliaproliferation. Leitz Periplanat. Okul. 8×. Obj. 3 Achrom. Vergr. 82×.

Stützgewebes. An anderen Partien hingegen, die von gliosen und spindelkernigen Elementen durchwuchert sind, sieht man bei stärkerer Vergrößerung an den Ganglienzellen die verschiedensten Grade degenerativer Umwandlung. Sie besitzen Vakuolen, weisen Zerstäubung der Tigroidsubstanz auf und sind von Gliakernen dicht umklammert (gliose Neuronophagie) oder haben vielfach die Gliakerne bereits in ihren schattenhaft gewordenen Zelleib aufgenommen. Abb. 7 gibt das Bild dieser Neuronophagie wieder, wozu allerdings gesagt werden muß, daß auch eine lymphocytäre Neuronophagie beobachtet werden kann. Bei länger dauernden Vergiftungen können wir das Bild einer diffusen Sklerosierung größerer Gehirnpartien sehen, unter lebhafter Beteiligung von *Hortega*-Elementen (Abb. 8). Nicht selten sieht man bei Tieren, die längere Zeit gelebt haben, fleckenförmige Ganglienzellausfälle und Ersatz durch Gliastrachwerk (Abb. 9 u. 12). Im Markscheidenpräparat kann man ferner feststellen, daß an den Stellen, an denen sich entzündliche Vorgänge abspielen, die Markfaserung deutlich gelichtet ist.

Scharlachrotpräparate zeigen keine nennenswerte Verfettung der

Ganglienzellen, wohl aber eine geringfügige fettige Entartung der Gliazellen und Gefäßendothelien innerhalb der Entzündungsherde.

Kurz wollen wir noch einmal auf die wenn auch geringfügigen Unterschiede im pathologischen Geschehen bei unseren Versuchstieren hinweisen. Während beim Hunde die Gefäßinfiltration bei weitem überwiegt, tritt sie bei der Ratte gegenüber der gliosen, zum Teil nicht gefäßgebundenen Reaktion wesentlich zurück. Die Kaninchen nehmen eine Mittelstellung ein, insofern, als beide Prozesse in annähernd gleicher Stärke in Erscheinung treten. Als Ersatz für untergegangenes Nervengewebe erscheint bei der Ratte eine gliose Narbenbildung, während beim Hunde vorwiegend eine mesenchymale Sklerosierung stattfindet. Die meningitischen Erscheinungen sind bei allen Tierarten in gleicher Stärke ausgeprägt.

Handelt es sich bei der Vergiftung mit *Cicuta virosa* um eine echte Encephalitis? Wir stellen uns rückhaltlos auf den Standpunkt von *Nissl-Spielmeyer-Spatz*, daß unter einer Encephalitis nur ein engbegrenzter morphologischer Symptomenkomplex verstanden werden kann, soll nicht der ganze Begriff, namentlich in klinischer Hinsicht, zu einer vollkommen verschwommenen Vorstellung werden. Die encephalitische Reaktion stellt einen *aktiven* Vorgang dar, der sich wie bei jedem Entzündungsprozeß am Gefäßstützgewebsapparat abspielt. Dieser aktive und selbständige Prozeß am Gefäßwandapparat ist das ausschlaggebende Moment auch für die Encephalitis. Keine Entzündung hingegen ist es, wenn es auf dem Boden primärer alterativ-degenerativer Veränderungen, die häufig mit einer Störung im statischen Aufbau des Gewebes verbunden sind, zu Erscheinungen von seiten der Gefäße kommt, die zwar dem entzündlichen Prozeß ähnlich, ihrem Wesen nach jedoch nicht als echte Entzündung angesprochen werden können, denn sie stellen nur die Reaktion auf den primären degenerativen Vorgang dar und sind somit als symptomatische Entzündung (*Spielmeyer*) aufzufassen. Die echte Encephalitis stellt eine Summe von Vorgängen seitens der Gefäße dar, die selbständig in Erscheinung treten auf einen Reiz hin, welcher das Gefäß und das das Gefäß versorgende Gewebe trifft. Wenn auch den Endothel-

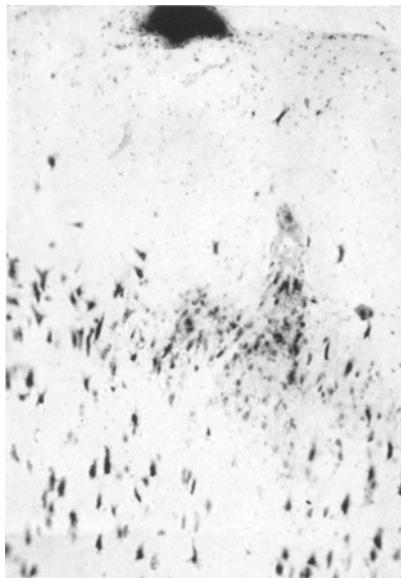


Abb. 12. Hund. Gliastromalwerk als Ersatz für einen herdförmigen Ganglionzausfall. Ammonshorn. Leitz Periplanat. Okul. 10×. Obj. 3 Achrom. Vergr. 103×.

zellen keine besondere Drüsenfunktion zugeschrieben werden kann, so treten sie doch vermittels gewisser biologischer Eigenschaften aus dem Rahmen gewöhnlicher Wandzellen heraus, und wir müssen anerkennen, daß, je funktionell hochwertiger ein Gewebe ist, desto feiner organisiert auch die Endothelzellen seiner Gefäße sind. Ebenso müssen wir annehmen, daß Toxine, die eine besondere Affinität zu einem Gewebe haben, dieselbe zu einem Teil auch auf die Endothelzellen der Gefäße erstrecken, daß mithin eine gewisse Verwandtschaft im biologisch-immunologischen Sinne zwischen Gewebe und Endothelzellen der Gefäße besteht. Auf die besonderen Verhältnisse im Gehirn übertragen ist das von Bedeutung. Ein vasoneurotropes Gift — und das Cicutoxin ist ein exquisit vasoneurotropes Gift — besitzt also eine ausgesprochene Affinität zum Zentralnervensystem und erreicht es auf dem Wege der Blutbahn, wo es die ersten Entzündungserscheinungen hervorruft. Die gliösen Wucherungen um die infiltrierten Gefäßwände oder unabhängig davon erscheinen später, beherrschen dann aber allerdings in manchen Fällen das mikroskopische Blickfeld. Ob die subependymäre Lage vieler gliöser Herde irgendwelche Schlußfolgerungen bezüglich der Anwesenheit des Giftes im Liquor erlaubt, wollen wir nicht entscheiden. Vermerkt sei nur, daß die Plexus chorioidei keine besondere Alteration aufweisen, ja bisweilen völlig intakt erscheinen, ein auffallender Gegensatz zu den stark infiltrierten Meningen.

Sowohl aus der Beschreibung unserer Befunde als auch aus den Abbildungen ist deutlich ersichtlich, daß die entzündliche Infiltration, die gesamte Summe der lokalen Reaktionen des Gefäßstützgewebsapparates primär und selbständig in Erscheinung tritt und nicht etwa durch degenerative Veränderungen oder Abbauvorgänge in der Hirnsubstanz oder durch Blutungen oder schließlich durch schwere degenerative Veränderungen der Gefäßwand selbst hervorgerufen wird. Es liegt mithin nicht ein pseudoencephalitischer Symptomenkomplex vor, sondern die gesamten Gewebsreaktionen — und das bezieht sich selbstverständlich auch auf die Gliaproliferationen — sind gegen eine Schädlichkeit gerichtet, eben gegen das im Blute zirkulierende vasoneurotrope Cicutoxin und nicht gegen eine Schädigung der Hirnsubstanz. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung tritt ja auch eine solche auf, sie stellt aber nicht das Wesen der Erkrankung dar.

Es ist uns selbstverständlich zur Genüge bekannt, daß von den Neuropathologen eine rein toxische Encephalitis nicht anerkannt wird. Sämtliche bisher beobachteten Encephalitiden sind infektiösen Ursprungs, wenn auch die Infektionserreger nicht immer gefunden werden, zumal es sich ja häufig um invisible Vira handelt. Uns steht ein großes Encephalitismaterial zur Verfügung (Lyssa, Fleckfieber, *Bornasche* Krankheit, *Heine-Medinsche* Krankheit, cerebrale Form der Hundestaupe, *Economosche* Krankheit, Grippe, aus dem städtischen Kinderhospital zahlreiche Encephalitisfälle bei Masern, Scharlach, Pertussis, Bronchopneumonie, Recurrens usw.). Experimentell haben wir uns mit der Polio-

myelitis, der Lyssa-, Variola-, Vaccineenencephalitis und mit der Vitalfarbstoffencephalitis beschäftigt (*Adelheim* und *Kaktin*). Vergleiche der Befunde am Zentralnervensystem bei allen diesen als einwandfrei geltenden Encephalitisformen mit den bei Cicutoxinvergiftungen auftretenden Veränderungen ergaben prinzipiell eine völlige Übereinstimmung der Veränderungen, so daß an der entzündlichen Natur der Veränderungen am Zentralnervensystem unserer Versuchstiere nicht gezweifelt werden kann: *die experimentelle Cicutoxinvergiftung führt zu einer echten Encephalitis.*

Den ablehnenden Standpunkt, den man den experimentellen toxischen Encephalitiden gegenüber bisher eingenommen hat, teilen wir vollkommen. Die Guanidinvergiftung ist auch nach unserer Ansicht keine Encephalitis. Daß gerade diese Vergiftung weitere interessante Ausblicke geben kann, werden *Adelheim* und *Nicolajev* an anderer Stelle zeigen. Ebensowenig führt weder akute noch chronische Bleivergiftung zu einer Encephalitis, auch nicht die Autointoxikation nach Anlegung einer *Eckschen Fistel*. Alle Toxine nicht bakteriellen Ursprungs, mit denen man glaubte, eine Encephalitis erzeugen zu können, sind zudem keineswegs exquisit neurotrop. Man kann vom Blei nicht sagen, daß es eine ausschließlich elektive Einwirkung auf das Nervensystem ausübt, und noch weniger läßt sich das vom Guanidin sagen. Aber auch die Veränderungen, welche man bei Kampfgasvergiftung (Chlor, Phosgen) im Gehirn findet, sind nach *Adelheims* Überzeugung keine echte Encephalitis. Zwar sieht man bisweilen mikroskopische Bilder, die einer Encephalitis verblüffend ähnlich sind, man darf sich jedoch bei der Encephalitissforschung nicht mit Einzelbildern begnügen. Im selben Gehirn finden sich Vorgänge, die deutlich zeigen, wie dieser pseudoencephalitische Vorgang entstanden ist, daß eben degenerative Veränderungen an den Gefäßen (häufig von Blutungen begleitet) und der Gehirnsubstanz das Primäre darstellen und die entzündliche Reaktion ein vollkommen sekundärer Vorgang ist. *Adelheim* und *Nicolajev*¹ haben ferner zeigen können, daß verschiedene Leber- und Blutgifte (Pyrodin, Phosphor, Toluylén-Diamin usw.) schwerste Veränderungen in Leber und Gehirn hervorzurufen vermögen. Auch hier können die Veränderungen im Zentralnervensystem der Encephalitis sehr ähnlich sehen. Man kann immer ein Gesichtsfeld mikroskopisch einstellen, welches ein der Encephalitis täuschend ähnliches Bild ergibt. Man vergleiche aber nur im selben Schnitt andere Veränderungen um die Gefäße oder außerhalb dieser und man erhält einen wesentlich anderen Eindruck.

Für die Tatsache, daß es bisher nicht gelungen ist, auf paraneuralem Wege (*Spatz*), durch perorale, subcutane und intravenöse Einverleibung von Giften eine Encephalitis zu erzeugen, wird die Blut-Gehirnschranke verantwortlich gemacht, die ein unüberwindliches Hindernis für das Eindringen der Gifte in das Zentralnervensystem darstellt, wobei *Spatz* annimmt, daß gewisse Gifte und Toxine durchaus imstande wären, eine spezielle Reaktion im Gehirn hervorzurufen. Das geschieht nur deswegen

¹ Die ausführliche Arbeit von *Nicolajev* wird demnächst erscheinen.

nicht, weil die Schutzvorrichtungen dieses Organs für gewöhnlich die nötige lokale Konzentration der Stoffe verhindern. Man kann das bei der Vitalfarbstoffencephalitis gut beobachten. Nun sind aber die Vitalfarbstoffe weder als neurotrop zu bezeichnen, noch sind sie besonders giftig für das Zentralnervensystem. Wenn sie dennoch, zwar unter völlig unphysiologischen Bedingungen, eine Encephalitis erzeugen, so zeigt das nur, wie zart das Zentralnervensystem ist; wenn es seiner natürlichen Schranke beraubt wird. Anders beim Cicutoxin. Dieses Gift ist exquisit neurotrop und hochgradig giftig für das Zentralnervensystem. Es ist zudem auch vasotrop. Gelangt es auf dem Wege der Blutbahn ins Gehirn, so durchbricht es, dank seiner besonderen Affinität, die Grenzmembranen. Dieser Durchbruch gehört zum Wesen eines Gehirngiftes und ist die Voraussetzung für dessen Wirkung und führt auch bei der geringen Konzentration, in welcher das Gift im Blut vorhanden ist, zu den Erscheinungen, die wir als Encephalitis bezeichnen. Das Wesentliche eines entzündungserregenden Gehirngiftes ist allerdings nicht allein die Neurotropie, sondern außerdem noch eine gewissermaßen spezifische Affinität zu den Hirngefäßen, zum Gefäßstützgewebsapparat und zum Stützapparat des Gehirns, die sich morphologisch als Entzündungsprozeß manifestiert. Gifte wie Morphin, die Barbitursäurederivate, Chloroform usw. sind zwar neurotrop, es fehlt ihnen aber die Vasotropie. Sie sind mithin keine entzündungserregenden Gifte.

Jedem, der mit der Encephalitisfrage vertraut ist, wird es schon aufgefallen sein, daß die Encephalitis nach Cicutoxin eine große Ähnlichkeit mit der Masernencephalitis und der Encephalitis post vaccinationem hat. Diese Ähnlichkeit bezieht sich zunächst auf die überwiegend gliose Reaktion, wobei die progressiv veränderten Gliazellen häufig den Charakter von Gitterzellen annehmen. Es kommt auch hier nicht zu Erweichungen, sondern die Zellen behalten größtenteils ihren syncytialen Zusammenhang. Ferner sind die encephalitischen Herde unregelmäßig in der gesamten Hirsubstanz verstreut und nicht an bestimmten Stellen symmetrisch lokalisiert, was für andere Encephalitisarten so überaus charakteristisch ist. Sie führen ferner in einem weiteren Stadium zu ausgedehnten, allerdings begrenzten Gliosen bzw. Sklerosen.

Wir wollen uns nicht weiter auf die Frage einlassen, wodurch es zu jener auffallenden Verteilungsart der Herde bei den verschiedenen Encephalitisformen kommt (chemische Affinität, biologische Avidität, Systemotropie, vasale Faktoren usw.). Bei unserer Vergiftung ebenso wie bei der Masernencephalitis und der Encephalitis post vaccinationem sehen wir diese spezifische Lokalisation nicht. Wir haben auch nicht den Eindruck, daß die Encephalitis nach Cicutoxin zum Teil oder ausschließlich, wie etwa die Masernencephalitis, dem Verlauf der Venen folgt. Wenn wir uns der zwar sehr komplizierten Klassifikation für die Veränderungen im Zentralnervensystem von Schaffer bedienen, so wären die durch die Cieuta virosa hervorgerufenen Veränderungen entzündlicher

Natur bedingt durch ein mesodermo-ektodermotropes Gift. Es überwiegen also aktive Veränderungen am Gefäß- und Parenchymstützapparat gegenüber degenerativen Veränderungen in der Gehirnsubstanz, und dadurch sind die Hirnveränderungen nach Vergiftung mit Cicutoxin genügend als echte Entzündung gekennzeichnet.

Hier sei noch bemerkt: Warum werden die Masernencephalitis und die Encephalitis post vaccinationem nicht als von den invisiblen, in Frage kommenden Vira, sondern durch Aktivierung eines unbekannten Erregers hervorgerufen angesehen? Unseres Erachtens liegen dafür keine stichhaltigen Gründe vor, da nach unserer Beobachtung weder die Masernencephalitis noch die Encephalitis post vaccinationem notwendigerweise mit zeitweilig herrschenden Encephalitisepidemien in Zusammenhang gebracht werden können. Wir werden an Hand unserer Versuche und Beobachtungen auf diese Frage an anderer Stelle zurückkommen.

Wenn die Cicutoxinvergiftung nach unserer Auffassung zu einer echten Encephalitis führt, so könnte dagegen noch ein anderer Einwand erhoben werden, nämlich der, daß die vorliegende Encephalitis gar nicht die Folge der Vergiftung mit Cicutoxin ist, sondern daß bei den Kaninchen eine Spontanencephalitis vorgelegen habe, bei den Hunden eine cerebrale Staube, und daß es sich bei den Ratten und Mäusen um die Mobilisierung oder Aktivierung irgendeines anderen Encephalitisvirus handele. Hierauf haben wir folgendes zu erwidern. Der eine von uns (*Adelheim*) ist seit 20 Jahren Vorstand der Wutschutzstation (Pasteur-Institut) in Riga, des einzigen derartigen Institutes in Lettland. Die Encephalitisforschung gehört gewissermaßen zu den laufenden Aufgaben des Instituts. Als die ersten Mitteilungen über die Spontanencephalitis der Kaninchen erschienen (wir erfuhren davon erst 1920), war es unsere selbstverständliche Aufgabe, sämtliche Gehirne unserer Passagewutkaninchen auf das Vorkommen einer Spontanencephalitis zu untersuchen. Denn wir mußten uns sagen, daß eine solche das Passagewutvirus gefährden oder in verhängnisvoller Weise modifizieren könnte. In der Literatur ist darüber nichts zu finden. Auch auf der internationalen Lyssa-Konferenz in Paris 1927 ist die Spontanencephalitis der Kaninchen nicht erwähnt worden. Wir haben daher Hunderte von Gehirnen von Passagewutkaninchen auf das Vorkommen einer Spontanencephalitis untersucht, ohne daß je eine solche aufgedeckt werden konnte. Zudem sind im Institut ständig gehirnpathologische Experimente gemacht worden (Milzbrand, Farbstoffencephalitis, experimentelle Poliomyelitis, Modifikation des Lyssavirus usw.), ohne daß jemals ein Bild angetroffen wurde, das dem bei der Vergiftung durch *Cicuta virosa* entsprach. Wir glauben, daß diese zahlreichen Untersuchungen uns ein genügendes Kontrollmaterial geliefert haben. Dasselbe gilt auch für die Gehirne anderer Tiere. Über 500 Hundehirne sind von uns auf Encephalitis untersucht worden. Über 300 mal haben wir eine Lyssaencephalitis gefunden, mehrere Male die cerebrale Form der Hundestaube, und siebenmal haben wir bei Pferden *Bornasche* Krankheit

feststellen können. Die Gehirne weißer Mäuse und weißer Ratten haben wir in ausgedehnten, sich auf die Hirnpathologie beziehenden Experimenten untersucht (*Adelheim* und *Nicolajev*), ohne je ein Bild anzutreffen, das dem bei der *Cicuta virosa*-Vergiftung entsprach. Wir halten es somit für ausgeschlossen, daß die Veränderungen, die wir in den Gehirnen unserer Versuchstiere angetroffen haben, nicht auf die direkte Giftwirkung des Cicutoxins zurückzuführen wären, zumal sie bei allen 4 Tierarten dieselben waren.

Weiteren Untersuchungen wird es vorbehalten bleiben, auch das Rückenmark cicutoxinvergifteter Tiere einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen.

Zusammenfassung.

1. Das Cicutoxin ist ein Gift, das auf paraneuralem Wege eine Encephalitis bei Kaninchen, weißen Mäusen, weißen Ratten und Hunden hervorruft.
2. Die entzündlichen Erscheinungen erweisen sich als lymphocytäre Meningitis, als entzündliche Reaktion am Gefäßwandapparat und als Gliaproliferationen. Ihnen gesellen sich degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen zu.
3. Das Cicutoxin ist ein vasoneurotropes Gift (mesodermo-ektodermotropes Gift nach *Schaffer*), das nach Durchtritt durch die Blut-Gehirnschranke in das Zentralnervensystem eindringt.

Literaturverzeichnis.

- Adelheim*: Z. Hyg. 89 (1919). (Lyssaencephalitis.) — 1. Estländ. Ärztekongr. Dorpat 1921. — Virchows Arch. 236 u. 240 (1923). — Jb. Kinderheilk. 114 (1926). — Wien. klin. Wschr. 1926, Nr 15. — Protokolle lettänd. neur. Ges. Riga 1931. — Z. Hyg. 113 (1932). (Lyssaencephalitis.) — Protokolle lettänd. neur. Ges. Riga 1931 und Protokolle Ges. prakt. Ärzte Riga, 6. Sept. 1933. — Veränderungen des Zentralnervensystems bei Kampfgasvergiftung (Phosgen). 1934. (Im Druck.) — *Adelheim* u. *Kaktin*: Klin. Wschr. 1924. — *Amsler*: Arch. f. exper. Path. 166 (1932); 169 (1933). — *Böhm*: Arch. f. exper. Path. 3 (1875); 5 (1876). — *Demme*: Z. Immun.-forsch. 55 (1926). — Dtsch. Z. Nervenheilk. 116 (1930). — *Erben*: Vergiftungen. Handbuch der Sachverständigenhaftigkeit. Leipzig und Wien 1910. — *Fischer-Wasels*: Der Entzündungsbegriff. München 1924. — Frankf. Z. Path. 42 (1931). — *Fröhner*: Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte. Stuttgart 1919. — *Fuchs*: Wien. med. Wschr. 1921, Nr 16. — *Herxheimer*: Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr 43. — *Kaktin*: Z. Immun.forsch. 1931; Inaug.-Diss. Riga 1934. — *Keller*: Nervenarzt 1928. — *Kelp*: Vjschr. gerichtl. Med. 30 (1879). — *Kobert*: Kompendium der praktischen Toxikologie. Stuttgart 1887. — v. *Lehoczky*: Arch. f. Psychiatr. 98 (1933). — *Lender*: Vjschr. gerichtl. Med. 3 (1865). — *Lesser*: Vjschr. gerichtl. Med. 16 (1898). — *Levy* u. *Tiefenbach*: Z. Neur. 71 (1921). — *Löwen* u. *Dittler*: Z. exper. Med. 1 (1913). — *Panze*: Fortschr. Neur. 5 (1933). — *Pette*, *Demme* u. *Környey*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 128 (1932). — *Příbram*: Arch. Kriminalanthrop. 4 (1900). — *Schaffer*: Virchows Arch. 241 (1923). — Arch. f. Psychiatr. 86 (1929). — *Simon*: Liebigs Ann. 31 (1839). — *Späth*: Süddtsch. Apoth.ztg 44 (1904). — *Spatz*: Handbuch der Geisteskrankheiten. Spezieller Teil: Anatomie der Psychosen. Berlin 1930. — Nervenarzt 4 (1931). — *Spielmeyer*: Z. Neur. 118 (1929). — *Trojanowsky*: Dorpat. med. Z. 1874. — *Wikszemsky*: Inaug.-Diss. Dorpat. 1875.

Die übrige Literatur über den Entzündungsbegriff (*Aschoff*, *Marchand*, *Ricker*, *Schade* u. a.) wird als bekannt vorausgesetzt.