

(Aus der Prosektur der Krankenanstalt Rudolfstiftung. — Vorst.: Hofrat Prof. Dr.
Richard Palttauf in Wien.)

Zur Kenntnis der Encephalitis. Die Erkrankung beim Hunde.

Von
Robert Koritschoner.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Oktober 1924.)

In der ersten Zeit ihres fast pandemischen Auftretens ist die Encephalitis epidemica vorwiegend von klinischer und anatomischer Seite gewürdigt worden. Später ist eine Reihe von Arbeiten erschienen, die versuchen, auf experimentellem Wege dem Wesen dieser noch in vieler Beziehung unerforschten Krankheit näher zu kommen. Es sind da vor allem die Übertragungsversuche von *Doerr* und *Schnabel*, *Loewe* und *Strauß*, *Levaditi*, *Harvier* und *Nicolau*, *Zdansky* und die immunisatorischen Experimente über die Wechselbeziehung zwischen Encephalitis- und Herpes-virus von *Doerr* und *Vöchting*, *Doerr* und *Schnabel*, *Doerr* und *Berger*, *Levaditi*, *Luger* und *Lauda* zu erwähnen. Auf die verschiedenen Angaben von Zellveränderungen, die von *Da Fano*, *Levaditi*, *Volpino et Desderi*, *Ottolenghi*, *d'Antona et Tonietti*, *Joest*, *Luksch*, *Mittasch*, *Herzog* bei Encephalitis beschrieben wurden und die zum Teil als für diese Krankheit typisch bezeichnet werden, wird später eingehend zurückzukommen sein.

Unsere Versuche erstreckten sich auf die Übertragung eines Stammes auf Kaninchen und Hunde, und es soll im folgenden ausführlicher darüber berichtet werden.

Den Ausgangspunkt für unsere Versuche bot ein Fall von Encephalitis, der sowohl wegen seiner Vorgeschichte, als auch seines Verlaufes von besonderem Interesse erscheint.

Es handelte sich um einen 47 jährigen Mann, der 3 Tage vor seiner Einlieferung in das Spital an Bauchschmerzen, Fieber, Schlaflosigkeit und Schlingbeschwerden erkrankte. Da der Pat. 5 Wochen vor seiner Erkrankung von einem Hunde gebissen worden war, wurde seine Erkrankung für Lyssa gehalten und er mit dieser Diagnose ins Spital gebracht. Er hatte schon vor seiner Einlieferung eine Morphiumeinspritzung erhalten und der aufnehmende Arzt verabreichte ihm bald darauf eine Scopolamininjektion. Durch diese beiden Einspritzungen erschien das Krank-

heitsbild etwas getrübt. Er bot dabei folgende Erscheinungen: Mittelkräftiger, magerer Kranker, Nackensteifigkeit, Kopf dabei nach links gerichtet, angedeuteter Trismus und Risus sardonius. Pupillen sehr eng. Tiefe, verlangsamte Atmung, Schluckbewegungen, Reflexe erloschen, Kernig negativ. Gliedmaßen gestreckt, steif. Weder Äro- noch Hydrophobie. Pat. trinkt, wenn auch sehr mühsam. Schlafsucht, aus der der Pat. leicht zu erwecken ist und sich dann als vollkommen orientiert erweist. Eigentümliche Bewegungen der Hände, ähnlich dem Flockenlesen. Augenhintergrund normal, Puls 80, Atmung 24, Temperatur 38,2°. Lumbalpunktion: Unter geringem Druck entleert sich klare Flüssigkeit, in deren Sediment sich vereinzelte Leukocyten und Lymphocyten finden. Kultur steril. *Kein Herpes*. Am nächsten Morgen Temperatur 39,9°. Kleiner Puls. Aussetzen der Atmung. Tod.

Aus dem Obduktionsbefund (Dr. *Koritschoner*), Prot.-Nr. 244 vom 21. IV. 1923, sei folgendes hervorgehoben: Dura mater gespannt, blutreich, in dem Sinus flüssiges und locker geronnenes Blut. Weiche Hirnhäute hochgradig hyperämisch, Blutgefäße zart. Gehirnschubstanz stark durchfeuchtet. Rinde rötlichgrau, von zahlreichen, zerfließenden, abwischbaren Blutpunkten übersät. Ventrikel etwas erweitert, Liquor klar, nicht vermehrt. Im Mittelhirn neben den abwaschbaren auch bleibende Blutpunkte. Das Rückenmark in seiner Konsistenz herabgesetzt, am Durchschnitt leicht vorquellend. Die Hinterhörner besonders links, verschmälert, fleckig, graurot. Die weiße Substanz an zahlreichen Stellen grau gefärbt, besonders am Rande. In beiden Teilen bleibende Blutpunkte. Von den übrigen Organbefunden sei eine beiderseitige Lobulärpneumonie der Unterlappen und eine braune Pigmentation des Herzmuskels erwähnt.

Zur *histologischen* Untersuchung wurden zahlreiche Stückchen aus Gehirn und Rückenmark verwendet und mit Hämatoxylin-Eosin, Pyronin-Methylgrün, nach *Nissl*, *Heidenhain* und *Lenz* gefärbt.

Die gewebliche Untersuchung ergab keine neuen Tatsachen und sei deshalb nur kurz mitgeteilt.

Die Häute zeigen Hyperämie, die Gefäße sind prall mit Blut gefüllt. In den Blutgefäßen finden sich nur spärlich Leukocyten. In dem feinen Maschenwerk der Meningen sieht man nur sehr spärlich Rundzellen. Die Hyperämie im Großhirn und Hirnstamm ist sehr wechselnd. Neben prall gefüllten Gefäßen sieht man solche, die kein Blut enthalten und deren Wand zusammengefallen erscheint. Bei ersteren kann man vereinzelt Blutaustritte beobachten, die jedoch den *His'schen* Lymphraum selten überschreiten. Mit der Blutfülle der Gefäße nicht parallel geht eine bis zwei Reihen nicht übersteigende Infiltration des perivaskulären Lymphraumes. Was die Natur des Infiltrates betrifft, so besteht es vorwiegend aus kleinen, protoplasmaarmen Rundzellen mit chromatinreichem Kerne, sehr spärlichen polymorphkernigen Leukocyten und etwas größeren, protoplasma-reichen einkernigen Zellen. Daneben findet sich eine nicht sehr bedeutende Kernvermehrung im Gewebe, die wieder vorwiegend aus Rundzellen besteht und am deutlichsten in der grauen Substanz zum Ausdruck kommt.

An den Ganglienzellen können nur *geringe alternative* Veränderungen festgestellt werden. Dieselben äußern sich teils in feinkörnigem Zerfall des Tigroids, teils in Verklumpung desselben. Es findet sich Vermehrung von Rundzellen um die Ganglienzellen, besonders in der Rinde, andererseits weisen dieselben jedoch auf weite Strecken ihre normale Struktur auf. Die Glia ist besonders in der Umgebung der Gefäße vermehrt, die Gliazellen etwas angeschwollen. Sehr reichlich finden sich innerhalb der verbreiterten Randglia der Medulla oblongata und der Großhirnrinde, aber auch in der nächsten Umgebung der Gefäße Corpora amylacea. Am stärksten ausgesprochen sind die pathologischen Veränderungen im Rücken-

mark und zwar besonders im unteren Brust- und Lendenmark. Hier ist die perivaskuläre Infiltration der grauen Substanz, die sich längs der Gefäße auch in die weiße fortsetzt, viel hochgradiger, in vielen Reihen liegen besonders lymphocytäre Gebilde in den die Gefäße umgebenden Lymphräumen. Die Ganglienzellen zeigen ihren normalen Bau, doch ist vielfach die umgebende Glia in Wucherung. Auch sonst ist in der grauen Substanz eine diffuse ungleichmäßige Vermehrung der Zellen zu beobachten, die dem Bilde ein unruhiges Aussehen verleiht. Sehr zahlreich sind die Corpora amylacea in der Randglia, aber auch in der Nähe der Gefäße und um die ein- und austretenden Nerven.

Bei zusammenfassender Betrachtung bietet der klinische Befund zwar ein etwas von der Norm abweichendes Bild; jedoch bei der außerordentlichen Vielseitigkeit der beobachteten Symptome bei der Encephalitis epidemica, auf die ja auch die zahlreichen Beinamen wie lethargica, myoclonica, choreiformis hinweisen, läßt sich vorliegender Fall wohl besonders rückschauend zwanglos unter die bekannten Formen einreihen. Schwieriger gestaltete sich die Diagnosestellung *intra vitam*, besonders da der Hundebiß in der Vorgeschichte und die zuerst im Zusammenhange damit gestellte Diagnose Lyssa eine gewisse Voreingenommenheit rechtfertigen. Für den Geübten bot vorliegender Fall nicht ein Symptom von Lyssa; da aber Verwechslungen im Bereiche der Möglichkeit liegen, besonders bei dem vielfach wechselnden Bilde der Encephalitis, sei nachdrücklich auf die Differentialdiagnostik dieser beiden Krankheiten hingewiesen. Ein Fall, den wir zu beobachten Gelegenheit hatten, möge die manchenmal auftretenden Schwierigkeiten der Diagnosestellung beleuchten.

Am 30. VI. 1921 wurde ein 55jähriger Mann auf der II. med. Abteilung des Rudolfsspitals (weil. Prim. Bamberger) mit folgendem Krankheitsverlauf aufgenommen.

Anamnese: Pat. wurde am 14. V. 1921, also vor 6 Wochen, von einem unbekannten, wutverdächtigen Hund gebissen und wies damals zwei tiefe Bißwunden am linken Hypotenar auf, die sich bis in die Muskulatur erstreckten. Er wurde in der Zeit vom 15. bis 28. V. der Schutzimpfung im Pasteur'schen Institute in Wien (Hofrat Dr. *Pallauf*) unterzogen. 8 Tage vor der Spitalsaufnahme traten Schmerzen in dem verletzten Arme und allgemeine nervöse Störungen auf. Bei seiner Aufnahme gibt er außer den Schmerzen ein Zucken und Ameisenlaufen in dem betreffenden Arme an.

Status praesens: Beiderseitige Conjunctivitis, Pupillen mittelweit, reagieren gut. Schnupfen. Rachenorgane gerötet, kein Belag. Zunge wenig belegt. Hirnnerven frei, Sensorium leicht getrübt. Geringe motorische Unruhe, beschäftigt sich nur mit seiner Person, ist gegen die Umgebung indifferent. Temperatur 38,5°. Beschleunigte regelmäßige Atmung. Lungen ohne pathologischen Befund. Herz normal, Puls 100. Milz nicht fühlbar. Reflexe normal.

3. VII. Nachts plötzlicher Ausbruch heftiger motorischer Unruhe. Pat. steht fortwährend aus dem Bett auf, legt sich wieder nieder, zupft an der Bettdecke, hastiges Ergreifen von Gegenständen, dabei Ataxie, Erbrechen und Durchfälle. Die Sprache undeutlich. Schaum vor dem Munde. Schluckbeschwerden; kurzandauernde Krämpfe in den Beinen. Keine Äro- oder Hydrophobie. Temperatur 39,6°.

4. VII. Pat. ruhiger, keine Krämpfe. Cyanose des Gesichts. Kernig positiv, Babinski angedeutet. Temperatur 36,4°. 11 Uhr abends Tod.

Die *Obduktion* ergab als einzigen Befund: Hyperämie der Hirnhäute und der grauen Substanz; das Gehirn stark durchfeuchtet, in seiner Konsistenz herabgesetzt. An der Hirnbasis, besonders in der Gegend des Vierhügelpaares die Hirnsubstanz gequollen, zerfließend.

Nach der Obduktion, die den Fall ebenfalls nicht aufklären konnte, standen sich die Ansichten, daß es sich um Lyssa oder eine andere Krankheit handeln könnte, gegenüber.

Man erwartete die endgültige Erklärung vom Tierversuche. Die Kaninchen gingen unter Lähmungserscheinungen ein, so daß der Fall bis zur histologischen Untersuchung doch für Lyssa gehalten wurde. (Wird anderwärts veröffentlicht werden.)

Zusammenfassend ergab die *histologische* Untersuchung des Zentralnervensystems des eingangs geschilderten Falles eine vorwiegende Beteiligung des Rückenmarkes. Während im Gehirn und in den Meningen Hyperämie, sehr spärliche perivaskuläre Infiltration und kleine Ringblutungen zu sehen waren, bot das Rückenmark, besonders die graue Substanz schon viel ausgesprochenere Infiltration, auch eine relativere Gewebsvermehrung, die wohl den Ausdruck für ein längeres Befallensein gegenüber den anderen Teilen des Zentralnervensystems darstellt.

Was die Natur des Infiltrates, sowohl des perivaskulären, als auch des mehr diffusen im Rückenmark betrifft, so ist es sehr schwer, aus morphologischen Befunden Schlüsse auf die Genese zu ziehen. Ein Teil der Zellen stammt ja wohl aus der Blutbahn, doch dürfte auch die Gefäßwand selbst mit den Elementen an den reaktiven Vorgängen beteiligt sein und schließlich nimmt ja zweifellos auch die Glia, besonders in den mehr diffus erkrankten Anteilen des Rückenmarkes an der hier auftretenden Kernvermehrung teil.

Zu bemerken wäre, daß die Infiltrate sich im Verlaufe eines Gefäßes aus der grauen in die weiße Substanz in gleicher Stärke fortsetzen, also ein Aufhören derselben, wie es *Economo* beschreibt, nicht stattfindet, ein Umstand, den auch *Adolf* und *Spiegel* auf Grund ihrer Untersuchungen nicht feststellen konnten.

Auffallend ist in unserem Falle das massenhafte Auftreten von Corpora amylacea nicht nur in der Randglia des Großhirnes und besonders des Rückenmarkes, sondern auch in der Umgebung der Gefäße. Sie erscheinen als kugelige, mit allen Kernfärbemitteln darstellbare Gebilde, an denen vereinzelt eine Fortsetzung nach einer oder beiden Seiten in eine feine Faser nachgewiesen werden konnte. Über ihre Entstehung herrscht keine einheitliche Anschauung und es kann aus der Untersuchung vorliegenden Falles diese Frage ihrer Entscheidung nicht näher gebracht werden. Es sei nur bemerkt, daß sie entweder nach *Obersteiner* und seiner Schule (besonders *Redlich*) aus veränderten Gliakernen abgeleitet wurde, während *Alzheimer* sie als Niederschläge aus dem Gewebssafte auffaßt, die vom Lymphstrom verschleppt und dort abgesetzt werden, wo die Glia gegen das mesodermale Gewebe

einen dichten Filter bildet. Schon nach dem 40. Jahre bilden sie nach *Obersteiner* einen regelmäßigen Befund, doch sind sie als große Seltenheit bereits in jugendlichem Alter beobachtet worden (z. B. von *Tuczek* bei einem 9jährigen Mädchen). Es dürfte sich bei der Verwertung ihres Befundes weniger um den Nachweis überhaupt, als um die gefundene Zahl handeln. Ein so reichliches Vorhandensein von Corpora amylacea wie im vorliegenden Falle, der dabei noch in relativ jüngerem Alter stand, konnte ich niemals, auch nicht bei sehr alten Patienten beobachten und es scheint mir dieser Befund schon für einen Zusammenhang mit der vorliegenden Erkrankung zu sprechen. Das Auftreten der Corpora amylacea in einiger Entfernung vom Entzündungsprozeß kann dabei nicht als Gegenbeweis gelten, denn es werden Abbauprodukte des Nervengewebes gegen die Gefäße zu abtransportiert, andererseits nimmt *Stürmer* auch eine Lymphströmung gegen die Peripherie an. — Auch in der Literatur gibt es bereits eine Reihe von Beobachtungen, die für den Zusammenhang des massenhaften Auftretens von Corpora amylacea mit Erkrankungen des Zentralnervensystems ohne Rücksicht auf das Alter zu sprechen scheinen. *Groß* berichtet über einen solchen Befund bei einem 35jährigen an Encephalitis verstorbenen, *Bauer-Jökl* über einen 26jährigen an Landry'scher Paralyse, einen 29jährigen an Polyomyelitis und einen 40jährigen an luetischer Meningitis verstorbenen Patienten (von letzterer aber nicht in unserem Sinn gedeutet). Bei Encephalitis haben *Adolf* und *Spiegel* regelmäßig eine große Zahl von Corpora amylacea gefunden und wollen das zahlreiche Auftreten derselben nicht nur auf das Alter der Verstorbenen, sondern auf die bei Entzündungen vor sich gehenden Abbauvorgänge im Nervengewebe, resp. reaktiven Veränderungen der Glia beziehen. Auch wir möchten uns dieser Ansicht anschließen.

Kurz möchte ich noch darauf hinweisen, daß in unserem Falle gleich wie bei den Fällen von *Oberndorfer*, *Adolf* und *Spiegel*, die von *Economo* als charakteristisch bezeichnete Neuronophagie fehlte.

Was nun die Lokalisation der krankhaften Veränderungen anbelangt, so muß wohl eine diffuse Erkrankung des ganzen Nervensystems angenommen werden, wobei jedoch das Rückenmark in erster Linie befallen erscheint. Unter den zahlreichen Beschreibungen verschiedenster Lokalisation finden sich auch solche mit alleiniger oder vorwiegender Beteiligung des Rückenmarkes. *Gerlach* berichtet über 2, *Siegmund* über 3 Fälle mit vorwiegendem Befallensein des Rückenmarkes, während *Spiegel* 1 Fall von Myelitis nach Grippe beschreibt, in dem sich Veränderung nur im Rückenmarke fanden, die einerseits in entzündlicher Infiltration, andererseits in Malacien bestanden.

Auf die Beziehungen unseres Virus zum Rückenmark wird noch später im experimentellen Teil zurückgekommen werden.

Da, wie schon erwähnt, von klinischer Seite der Verdacht von Lyssa ausgesprochen worden war, wurde sowohl von Ammonshorn als auch vom Rückenmark eine Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung subdural und intramuskulär Kaninchen eingespritzt. Die Obduktion hatte bereits den Verdacht erweckt, daß es sich bei dem geschilderten Falle um eine akute Myeloencephalitis handle, und diese Ansicht wurde durch die Tierversuche zur Gewißheit. Das intramuskulär geimpfte Tier ist bis heute gesund; die anderen erkrankten alle in typischer Weise und auch die weiteren Übertragungsversuche, sowie ein später angestellter Cornealversuch verliefen in ähnlicher Art. Da der klinische Verlauf bis auf kleine Schwankungen ein einheitlicher war, kann von einer gesonderten Besprechung der einzelnen Versuche abgesehen werden. Alle Tiere erkrankten nach einer Inkubation von 3 Tagen mit Unruhe, Freßunlust, gesteigerter Speichelung und besonders deutlichem Zähneknirschen. Die Erscheinungen nahmen rasch zu, es traten krampfartige Laufbewegungen, opisthotonische Krämpfe und schließlich Paresen der Gliedmaßen auf, die bald in vollständige Lähmung übergingen und innerhalb von 2 Tagen zum Tode führten. Der Obduktionsbefund ergibt nur Hyperämie der Meningen und Rindensubstanz. Die histologischen Veränderungen sind noch nicht sehr ausgesprochen, wenn man auch bei sorgfältiger Durchsicht deutlich eine allgemeine Schädigung des Zentralnervensystems wahrnimmt. Die Häute zeigen Hyperämie, sie sind ödematös, in denselben ein sehr spärliches monocytäres Infiltrat. Die Gefäße der Großhirnrinde sind zum Teil prall mit Blut gefüllt. In ihren Lymphgefäßscheiden vereinzelte einkernige Zellen. In den Ganglienzellen sind nur vereinzelte Veränderungen in Form von Homogenisierung oder Verklumpung des Tigroids anzutreffen. Stärker erscheinen diese Befunde im Rückenmark, wo außerdem die Trabanzellen oft stark vermehrt sind.

Wenn wir das Ergebnis unserer Versuche an Kaninchen zusammenfassen, so kommen wir zu dem Schlusse, daß sich dasselbe weder in klinischer noch anatomischer Hinsicht irgendwie von dem bereits bekannten Bilde (*Doerr und Schnabel, Loewe und Strauß, Levaditi, Harvier und Nicolau, Kling, Davide und Lilienquist, Zdansky*) unterscheidet. Folgen wir der Einteilung *Zdanskys*, so müssen wir unsere Fälle dem ersten von ihm aufgestellten Typus dem „initialen Stadium“ anreihen. Er charakterisiert dasselbe durch starke Blutfülle der Meningen und der Nervensubstanz, besonders der Gehirnrinde und des Rückenmarksgraus mit verschieden stark ausgebildeten capillären Blutungen, eben beginnender Zellwucherung in den Hirnhäuten und akut regressiv Veränderungen an den Ganglienzellen. Mit Ausnahme der capillären Blutungen stimmen unsere Befunde mit dem Paradigma *Zdanskys* überein.

Erwähnenswert ist nur der Verlauf der cornealen Infektion, bei der nach 6tägiger Inkubation das typische allgemeine Krankheitsbild entstand, ohne daß weiter eine lokale Reaktion beobachtet worden wäre. Darauf wird im Zusammenhang mit einem Hornhautversuch beim Hunde später zurückgekommen werden.

Wir haben nun versucht das Virus vom Kaninchen auf Hunde zu übertragen. Über den Ausgang dieser Versuche wird im folgenden berichtet:

Hund 1. Ca. 1 Jahr alter Hund von mittlerer Größe, sehr lebhaftes, spielfreudiges Tier.

Am 2. V. subdural geimpft mit ca. 0,1 ccm Gehirnemulsion in physiologischer Kochsalzlösung nach Trepanation. Das Gehirn stammt von einem Kaninchen der 2. Passage und wurde frisch verwendet.

6. V. 4. Tag. Keine Änderung der Lebhaftigkeit und Freßlust. Als einziges Symptom ist ein deutlicher Strabismus divergens zu beobachten.

7. V. 5. Tag. Das Tier liegt den ganzen Tag ruhig im Käfig. Beim Herantreten wedelt es mit dem Schwanz und versucht aufzustehen. Mit Mühe gelingt es ihm sich zu erheben. Kaum auf allen Vieren stehend, sinkt das Hinterteil zur Seite. Der Vorderkörper wird zur Aufrechterhaltung in die entgegengesetzte Seite gewendet und durch diese fortgesetzte Bemühung entsteht eine drehende Bewegung, fast immer nach links.

8. V. 6. Tag. Der Hund liegt auf der Seite ausgestreckt, mit nach rückwärts abgebeugtem Kopfe; er reagiert nicht mehr auf Zuruf, die Giedmaßen sind vollkommen gestreckt, steif, kein Versuch einer gewollten Bewegung. In unregelmäßigen Zwischenräumen, oft alle Minuten, treten verschieden langandauernde Krämpfe auf, die von fürchterlichem Heulen und Winseln begleitet sind. Die Extremitäten werden abwechselnd, in raschem Tempo gebeugt und gestreckt, so daß der Eindruck einer koordinierten Laufbewegung hervorgerufen wird. Der Schädel ist dabei scharf nach rückwärts gebeugt, die Zähne liegen bloß, Schaum tritt vor den Mund. Der Anfall dauert ca. 10 Sekunden, um nach kurzen Pausen wieder von neuem zu beginnen. Am 7. und 8. Tage ist der Befund unverändert.

11. V. 9. Tag. Das Tier liegt bewegungslos mit gestrecktem Kopfe und Gliedern, das Fell ist struppig, die Augen starr, glanzlos. Nur von Zeit zu Zeit treten in den Extremitäten unter leisem Winseln schwache Krämpfe auf, die den früheren in ihrer Art gleichen und nur an Heftigkeit bedeutend verloren haben. Da das Tier tagelang keine Nahrung zu sich genommen hat, werden ihm 250 cm Traubenzuckerlösung an verschiedenen Stellen unter die Haut gespritzt. Das Einstechen der Nadel und Einfließenlassen der Flüssigkeit lösen jedesmal Streckkrämpfe und Winseln aus.

12. V. 10. Tag. Das Tier liegt vollständig bewegungslos in Streckstellung. Atmung verlangsamt.

13. V. 11. Tag. Zustand unverändert. Abends Tod.

(Dieser Fall diente zu einer Mitteilung in der Gesellschaft der Ärzte in Wien am 13. V. 1923.)

Obduktionsbefund: Meningen und Gehirn blutreich, am Durchschnitt stark durchfeuchtet. Konsistenz des Gehirnes herabgesetzt. Liquor etwas vermehrt, klar.

Zur histologischen Untersuchung wurden zahlreiche Stücke des Großhirns (Rinde, Striatumkomplex) Mittelhirn, Medulla oblongata, Kleinhirn und Rückenmark verwendet. Es wurden zahlreiche Schnitte nach Alkoholfixation gefärbt und zwar mit Hämatoxylin-Eosin, Pyronin-Methylgrün, nach Gram, Giemsa, Lenz, Mann, Heidenhain (Eisenhämatoxylin), Nissl.

Histologischer Befund: Großhirn. Die *Meningen* weisen in ihrem bindegewebigen Maschenwerk verschieden dichte, zellige Infiltrate auf, die in der Umgebung der Gefäße und in der Tiefe der Sulci besonders stark ausgeprägt sind. Das Infiltrat, in dem Leukocyten nur vereinzelt vorkommen, besteht zum größten Teile aus mononucleären Zellen, insbesondere aus großen lymphoiden Zellen mit hellerem Kerne und breiterem Protoplasma, daneben spärlichen Plasmazellen. Kleine Lymphocyten sind in viel geringerer Zahl nachzuweisen. Daneben finden sich Zellen, die sich von den vorher erwähnten durch einen größeren und helleren Kern, der oval und vielfach gebuchtet erscheint, sowie durch ihr breites, reichlich vakuoliertes Protoplasma unterscheiden. An zahlreichen Kernen ist Karyorrhesis und Pyknose zu beobachten.

Die *Gefäße* sind erweitert, strotzend mit Blut gefüllt und weisen eine mitunter beträchtliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen auf, die zwar auch mitten im Lumen zwischen den Erythrocyten, besonders reichlich aber in der Nähe der Gefäßwand liegen.

Die *Großhirnrinde* ist überaus schwer verändert, besonders in den oberen Schichten. Die präcapillaren und auch größeren Gefäße sind von einem mantelartigen Infiltrat umgeben, das einreihig bis vielschichtig, in seiner Zusammensetzung den Hirnhautinfiltraten gleicht. Dasselbe lockert die Gefäßwand auf, erfüllt die perivascularären Lymphräume und grenzt sich in der Regel gegen die umgebende Nervensubstanz scharf ab. Die Endothelzellen besonders in den Capillaren, sind gebläht, auf das zwei- bis dreifache ihres normalen Volumens vergrößert, die Wand ist vielfach in eine homogene, glasige, mit Eosin hellrot gefärbte Masse verwandelt. Die Veränderung der nervösen Substanz besteht in einer beträchtlichen Zellvermehrung, die sich aus einigen deutlich differenten Zelltypen zusammensetzt. Lymphocytenformen und Zellen mit hellerem, vielgestaltigem Kerne und breitem, Fortsätze aufweisenden Zelleib einerseits, wechseln mit ganz charakteristischen Zellen ab, die in ihrer Zahl über erstere überwiegen. Es sind dies längliche Zellen mit hellem, langen, stäbchenförmigem Kerne, der vielfach auch unregelmäßig gestaltet, wurstförmig gebogen oder gebuchtet erscheint, und schmalen basophilem Zelleib, an dem mitunter spitz zulaufende, fädige Protoplasmafortsätze erkennbar sind, die sich von beiden Polen der Zelle aus verfolgen lassen. Neben diesen zelligen Gebilden finden sich zahlreiche von Capillaren abzweigende Endothelsprossen. Oft sind diese diffus verstreut auftretenden Zellen zu kleinen Knötchen vereinigt, deren Zusammenhang mit kleinen Gefäßchen fast immer nachweisbar ist. Überaus schwer sind die Veränderungen an den *Ganglienzellen*. Neben verschiedener Färbbarkeit ist der Zelleib gebläht, öfters homogen oder von zahlreichen Vakuolen durchsetzt. Der Kern ist vielfach an den Rand gestellt, buchtet den Zelleib vor; es besteht sowohl zentrale, als auch periphere Chromatolyse; an vereinzelter Ganglienzellen lagern die Schollen der Nissl-Körper an der äußersten Peripherie der Zelle (Randschollenkranz). In der unmittelbaren Umgebung der Ganglienzellen können wir eine Ansammlung glöser Elemente beobachten, die sich entweder an die in ihren Umrissen noch unveränderte Zelle anlagern (Umklammerung), oder in Ausbuchtungen des Zelleibes oder in ihm selbst liegen (Neuronophagie).

Als auffallendste Veränderung im *Großhirnmark* findet sich diffuse Zellvermehrung und mächtige, perivascularäre Zellansammlung. Letztere ist ähnlich zusammengesetzt wie die in der Rinde; erstere ist vor allem auf die Wucherung von Gliakernen zurückzuführen.

In *Pons* und *Medulla* treffen wir ebenfalls perivascularäre Ansammlung einkerniger Zellen, die hier jedoch weniger dicht erscheint. Die Veränderungen an den Ganglienzellen sind überaus wechselnd. Neben gut erhaltenen sehen wir

geblähte vakuolisierte Zellen, solche mit randständigen Kernen, aber auch vollständig zugrunde gegangene, die kernlos und von einem dichten Kranz von Gliazellen umgeben sind. Das Nervengewebe ist aufgelockert, erscheint netzförmig.

Die *Kleinhirnhäute* zeigen nur geringgradige Infiltration.

Während wir in der *Kleinhirnrinde* nur spärlich Veränderungen an den Ganglienzellen feststellen können (Degeneration, Umklammerung, Neuronophagie), ist das *Kleinhirnmark* schwer geschädigt. Das Gewebe ist stark aufgelockert, die Gliazellen gewuchert, an zahlreichen Stellen sind dieselben direkt zu Knötchen vereinigt.

Die *Meningen des Rückenmarkes* weisen sehr spärlich monocytäre Infiltrate auf. Diese sind viel reichlicher in der Umgebung der Rückenmarksgefäße, besonders in der grauen Substanz, setzen sich jedoch auch längs des Verlaufes kleiner Gefäße in die weiße Substanz fort. Sonst zeigt letztere keine besonderen Veränderungen. Die *graue Substanz* ist schwer, besonders im Bereiche der Hinterhörner, geschädigt. Neben der bereits erwähnten perivascularären Infiltration finden wir diffuse Zellvermehrung, aber auch kleine umschriebene Gliawucherungsherde. Die Ganglienzellen sind hier, im Hinterhorne, besonders schwer verändert. Sie haben ihre Tigroidstruktur eingebüßt, sind schlecht färbbar, das Protoplasma ist vakuolisiert, feinkörnig. Die periganglionäre Glia ist vermehrt, hochgradige Neuronophagie ist häufig.

Hund 2. Kleiner, einige Wochen alter Hund, sehr lebhaft.

Geimpft am 25. IV. subdural mit ca. 0,1 ccm Gehirnemulsion in physiologischer Kochsalzlösung. Das Gehirn stammt von der ersten Kaninchenpassage und wurde frisch verwendet.

28. IV. 4. Tag. Das Tier ist ruhiger, schläft sehr viel, frißt fast nichts.

29. IV. 5. Tag. Das Tier liegt schlafend den ganzen Tag zusammengerollt, die Schnauze ruht in der Schenkelbeuge. Beim Herausnehmen fällt eine gewisse Steifigkeit des ganzen Körpers auf. Die Glieder sind gestreckt, der Rücken gebeugt. Auf die Seite gelegt, treten in der hinteren Extremität vereinzelte Streckkrämpfe auf, bald beruhigt sich das Tier wieder und nimmt die eingangs geschilderte Stellung ein.

30. IV. 6. Tag. Vollkommene Apathie. Vollständige Lähmung aller Gliedmaßen. Das Tier bleibt unbeweglich in jeder ihm gegebenen Stellung liegen. Wird getötet.

Von seinem Gehirn wird ein Teil einem Kaninchen subdural eingespritzt, welches nach 3 tägiger Inkubation typisch erkrankte, das übrige der histologischen Untersuchung zugeführt.

Obduktionsbefund. Meningen und Gehirnrinde hyperämisch, durchfeuchtet, sonst keine pathologischen Veränderungen.

Histologischer Befund: Geringgradige perivascularäre Infiltration der *Meningen*, die zum größten Teile aus Monocyten besteht, neben denen, aber auch weit spärlicher, polymorphkernige Leukocyten nachweisbar sind. Die Gefäße selbst sind erweitert, mit Blut gefüllt; in ihnen ist eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen zu beobachten, die zum Teile deutlich wandständig sind. Die Gefäße der *Großhirnrinde* sind strotzend mit Blut gefüllt, in ihren perivascularären Lymphscheiden finden sich reichlich Zellanhäufungen, die die Gefäße mantelartig begleiten. Die Infiltrate zeigen dieselbe Zusammensetzung wie im Fall 1, doch ist die Menge der Zellen nicht so bedeutend. Die kleinen Capillaren zeigen deutliche Quellung der Endothelien. Die Ganglienzellen sind nur stellenweise verändert; es findet sich hier teils Auflösung des Tigroids, häufiger stärkere Färbbarkeit des Zelleibes mit Verklumpung derselben. Die Gliazellen scheinen nur wenig vermehrt. In den übrigen Großhirnanteilen keine wesentlichen Veränderungen und sehr geringe,

meist nur einreihige, monocytäre, perivasculäre Infiltration. Kleinhirn ohne pathologische Veränderung.

Im Rückenmark können wir nur wenig weit fortgeschrittene, degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen feststellen, sonst erscheint dasselbe, bis auf eine geringe Vermehrung der Gliakerne, von normaler Beschaffenheit.

Hund 3. Älteres Tier, überaus bissig, bellt sehr laut und häufig, fletscht bei jeder Annäherung an den Käfig die Zähne, fährt gegen jeden los. Mittelgroß.

Geimpft am 29. V. subdural mit ca. 0,1 ccm Gehirnemulsion in physiologischer Kochsalzlösung. Das Gehirn stammt von einem Kaninchen der zweiten Passage und lag 27 Tage in Glycerin.

4. VI. 5. Tag. Das Tier ist stiller, bellt weniger, sitzt meistens. Beim Aufstehen bemerkt man, daß diese Bewegung ihm Schwierigkeiten bereitet; er erhebt sich nur langsam, als ob er einen Widerstand zu überwinden hätte.

5. VI. 6. Tag. Deutliche Lähmung der hinteren Extremität.

6. VI. 7. Tag. Vollständige Lähmung aller 4 Glieder. Das Tier liegt auf der Seite; die Füße sind gestreckt, der Kopf leicht nach rückwärts gebeugt. Häufig treten kurz dauernde klonische Streckkrämpfe der Hinterbeine auf, dabei stöhnt das Tier. Die vorderen Extremitäten werden dabei nur wenig bewegt (Abb. 1).

7. VI. 8. Tag. Der Zustand ist unverändert.

8. VI. 9. Tag. Vollständige Apathie. Die Krämpfe treten nur mehr andeutungsweise auf. Die Exkursionen in den Gelenken sehr gering.

9. VI. 10. Tag. Tod.

Obduktionsbefund: Meningen sowie Gehirn und Rückenmark sehr blutreich, besonders in der grauen Substanz. Hier finden sich am Durchschnitt zahlreiche verisichbare Blutpunkte. Liquor klar, sonst negativer Befund.

Histologischer Befund: Die Gefäße der *Meningen* prall mit Blut gefüllt, die weißen Blutkörperchen in den Gefäßen stark vermehrt, zum größten Teil wandständig. Der Subarachnoidalraum ist beträchtlich erweitert. In den Meningen findet sich eine diffuse Zellansammlung, welche sich um die Gefäße zu einem mehrreihigen Zellmantel verdichtet. Dieselbe besteht zum größten Teil aus kleinen, protoplasmaarmen Zellen, mit rundem, chromatinreichem Kerne. Weniger zahlreich finden sich Polynucleäre, Leukocyten und Zellen mit helleren Kernen und breiterem, vakuolisiertem Zelleib. Daneben vereinzelte Plasmazellen und an manchen Stellen sogar sehr zahlreich bedeutend größere Zellen mit reichlichem Protoplasma, das entweder homogen oder vakuolisiert erscheint. Der Kern dieser Zellen ist chromatinreich, vielfach gebuchtet und randständig. Zahlreiche Infiltratzellen zeigen Degenerationerscheinungen dieser Kerne.

In der *Großhirnrinde* finden sich die auffallendsten Veränderungen in der Umgebung der größeren Gefäße. Dieselben weisen einen mehr oder weniger breiten Mantel von Zellen auf, die teils die Gefäßwand selbst durchsetzen, teils in den perivascularen Lymphräumen liegen. Das Infiltrat besteht zum größten Teil aus typischen Lymphocyten, denen nur spärlich etwas größere Zellen mit breiterem Protoplasma beigemengt sind. Die Capillaren, denen nur vereinzelt einkernige Zellen angelagert sind, zeigen eine beträchtliche Quellung der Endothelien, die oft das feine Lumen ganz verschließen. Vielfach ist die Capillarwand homogenisiert, glänzend, mit Eosin hellrot gefärbt. In der Nervensubstanz selbst läßt sich eine mäßige Kernvermehrung feststellen. Diese findet ihre Ursache einerseits in der Einlagerung einkerniger, lymphoider Elemente, andererseits in der Vermehrung größerer Zellen, deren Kern heller erscheint, und deren Zelleib mit feinen Ausläufern in das übrige Nervengewebe aufgeht. Daneben spärlich Stäbchenzellen. Besonders schwer sind die Veränderungen in den Ganglienzellen. Neben besser erhaltenen finden wir solche, die vergrößert, gebläht erscheinen. Ihre Umrisse

unscharf, fetzig. Die Nissl-Körper sind teils in einzelne Granula zerfallen, teils vollständig aufgelöst. Die Kerne sind randständig, buchten den Zelleib vor, ihre Konturen verwaschen, ja oft sind sie überhaupt nicht mehr nachweisbar. Vielfach bemerkt man Umklammerung der Ganglienzellen und Neuronophagie. Im *Marklager* und den *Stammganglien*, ebenso wie in der *Brücke* und in der *Medulla oblongata* bietet sich uns ein ähnliches Bild. Am augenfälligsten sind auch hier die perivaskulären Zellansammlungen, die in ihrer Zusammensetzung sich von der früher geschilderten nicht unterscheiden. Daneben zeigt sich eine teils diffuse, teils herdförmige Vermehrung der Gliakerne. Besonders schwer sind auch hier die Ganglienzellenveränderungen. Neben Schrumpfung, Blähung und Vakuolisierung kann man hier Chromatolyse, Kernschwund und besonders deutlich Neuronophagie beobachten.

Im *Kleinhirn* sind die Veränderungen weit weniger ausgesprochen. In der Rinde findet sich eine mäßige Degeneration der Purkinjeschen Zellen, bestehend im Zerfall des Tigroides in feine Körnchen, im Marklager Zellvermehrung und perivaskuläre Infiltrate.

Viel bedeutender ist die Schädigung im *Rückenmark*. Die Meningen sind nur wenig infiltriert, doch treten in der grauen Substanz mächtige, perivaskuläre Zellansammlungen auf, die sich längs des Gefäßverlaufes in die weiße Substanz fortsetzen. Schwer sind die Veränderungen an den Ganglienzellen, die sich ohne bestimmte Lokalisation vielfach bis zum Kernschwund steigert. Die Gliakerne sind vermehrt, und es finden sich hier besonders deutlich herdförmige Ansammlungen von Zellen, die durch ihre Stellung den Eindruck von Rosetten hervorrufen.

Hund 4. Älteres Tier, sehr bissig, bellt bei jeder Annäherung an den Käfig. Mittelgroße Rasse.

Geimpft am 18. VI. subdural mit ca. 0,1 ccm Emulsion von Gehirn in physiologischer Kochsalzlösung nach Trepanation. Das Gehirn stammt von der dritten Kaninchenpassage und war 16 Tage in Glycerin aufbewahrt.

23. VI. 5. Tag nach der Impfung. Das Tier ist ruhiger. Beim Herantreten an den Käfig bellt es nicht mehr, sondern fletscht die Zähne und knurrt. Das Essen ist fast unberührt. Auffallend erscheint, daß der Hund beim Stehen die Hinterbeine leicht nach auswärts spreizt und der Stand daher etwas breitspurig wird.

24. VI. 6. Tag. Er liegt auf den gebeugten Beinen. Beim Versuche, aufzustehen, werden zuerst die vorderen Beine gestreckt, das Hinterteil fällt beim Bestreben, es nachzuziehen, auf die Seite. Bei wiederholten energischeren Versuchen fällt er nach rückwärts.

25. VI. 7. Tag. Er liegt ausgestreckt auf der Seite, der Kopf leicht nach vorne gebeugt, die Gliedmaßen gestreckt oder gebeugt. In kurzen Zwischenräumen, 5—10 Sekunden, werden die Extremitäten langsam bewegt, gestreckt und gebeugt. Auf Anruf oder Berührung keine Reaktion.

26. VI. 8. Tag. Der Hund liegt auf der Seite; der Kopf ist stark nach rückwärts gestreckt, die Glieder steif, gestreckt. Ungefähr zweimal in der Minute tritt ein Krampf ein, bei dem der Kopf maximal nach rückwärts gebeugt wird, der Körper sich zusammenzieht, so daß sich die steifen, gestreckten Gliedmaßen kreuzen. Dabei tritt, nicht immer gleichzeitig, ein krampfartiges Beugen der vorderen Beine ein, wobei zuerst ein kräftiges, ruckweises Beugen stattfindet, dem sich kurze, ebenfalls ruckweise schnell aufeinanderfolgende Beugebewegungen anschließen. Die Hinterbeine vollführen dabei klonische Pendelbewegungen in der Hüfte. Während des Anfalles schnauft das Tier, winselt und stöhnt.

27. VI. 9. Tag. Glieder gestreckt. Rücken leicht gekrümmt. Opistotonus. In kurzen Zwischenräumen treten langsame, krampfartige Beugebewegungen, besonders in der hinteren Extremität, mit nur ganz schwachen Exkursionen auf.

28. VI. 10. Tag. Das Tier wird tot aufgefunden.

Obduktionsbefund: Beträchtliche Hyperämie der Meningen. Gehirn am Durchschnitt durchfeuchtet, besonders die graue Substanz hyperämisch, sonst keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen.

Histologischer Befund: Das Gewebe der Gehirnhäute ist durch Wasseransammlung auseinandergedrängt, die Gefäße, besonders die Venen, strotzend mit Blut gefüllt. Die weißen Blutkörperchen in den Gefäßen sind gegenüber der Norm bedeutend vermehrt; zwischen den Meningen, besonders aber um die Gefäße gelagert, findet sich ein spärliches Infiltrat, das sich in seinen Zusammensetzungen von früher an diesen Stellen beschriebenen nur durch einen reichlicheren Gehalt an polynucleären Leukocyten unterscheidet. Doch ist diese Verteilung keine durchaus gleichmäßige; denn es finden sich um manche Gefäße nur einkernige Zellen angesammelt, während bei anderen die Leukocyten überwiegen. Ähnlich verhält es sich mit den Gefäßen der *Großhirnrinde*, nur daß hier der leukocytaire Typus zu überwiegen scheint. Häufig sind hier Mantelblutungen, die die Gefäße umschneiden. Sonst bietet sich auch hier, sowohl was die Veränderung an den Ganglienzellen, als auch die geringe Vermehrung der Gliakerne in der etwas aufgelockerten Nervensubstanz betrifft ein ähnliches Bild, wie in den vorher beschriebenen Fällen. Viel stärker sind die Veränderungen in *Pons* und *Medulla oblongata*. Hier finden sich mächtige, perivaskuläre Ansammlungen vorwiegend einkerniger Zellen, während die Leukocyten in der Minderzahl bleiben. Auch sind hier unter den Infiltratzellen Plasmazellen nachzuweisen. Gering sind wieder die Veränderungen im *Kleinhirn*. Degeneration der Ganglienzellen, Gliavermehrung und spärliche, perivaskuläre Infiltrate. Weitaus am schwersten betroffen erscheint das *Rückenmark*. Neben den Gefäßinfiltraten, die an Stärke und Zusammensetzung sich in keiner Beziehung von denen in Brücke und Medulla unterscheiden, tritt besonders die Schädigung der Ganglienzellen hervor. Alle Formen der Degeneration sind zu beobachten, vielfach ist es bereits zu Kernschwund, ja Auflösung der ganzen Zellen gekommen. In der Umgebung einiger solcher schwer geschädigter Ganglienzellen, unmittelbar dem Zelleib angelagert, ist ein bedeutender Kernreichtum nachzuweisen, der zwar umschrieben, jedoch ohne scharfe Grenze in das umgebende Gewebe eingeht. Die Form der Zellen läßt keinen Zweifel zu, daß es sich um gewucherte Gliazellen handelt, zwischen denen sich nur spärlich polynucleäre Leukocyten finden.

Hund 5. Sehr junger, ca. 6 Wochen alter, kleiner Hund. Sehr zutraulich und spielfreudig. Am 19. VI. corneal geimpft mit Gehirnemulsion von einem Gehirn der dritten Kaninchenpassage. Das Gehirn war 17 Tage in Glycerin aufbewahrt.

In den nächsten Tagen keine lokale Reaktion. Es ist nur eine grauweißliche Trübung der Scarificationsschnitte erkennbar.

5. VII. 16. Tag. Das Tier ist viel ruhiger, zeigt keine Lust zum Spielen, frißt nur sehr ungern.

6. VII. 17. Tag. Es liegt auf dem Bauche, die Hinterbeine sind halb gebeugt nach auswärts gerichtet. Beim Herannahen an den Käfig wedelt er mit dem Schwanz, versucht aufzustehen, doch können die Hinterbeine nur sehr schwer und langsam bewegt werden, als ob ein Widerstand zu überwinden wäre. Bei längerer Beobachtung ist Zähneflitschen und Knirschen zu beobachten.

7. VII. 18. Tag (Abb. 2.) Der Hund liegt weiter auf dem Bauche, der Kopf ist zur Seite gesunken und nach rückwärts gestreckt. Das rechte Hinterbein gestreckt, das linke seitlich gebeugt. Vorderbeine vollführen langsames Beugen und Strecken, ähnlich einer verlangsamten Laufbewegung. Die sonst hängenden Ohren sind aufgestellt. Unterkiefer wird in kurz aufeinanderfolgenden Abständen

geschlossen, so daß rhythmische Schnappbewegungen entstehen. [Schaum tritt vor das Maul, dabei vereinzelte Schluckbewegungen. Spontanes Trinken ist unmöglich, doch sind beim Einflößen von Flüssigkeit Schluckbewegungen auszulösen. Das Tier winselt leise, die Atmung ist sehr langsam, setzt während der Beobachtung plötzlich aus. Tod.]

Obduktionsbefund: Lebhaftes Blutfülle der Meningen; die Schnittfläche des Gehirns ist feucht, sonst keine pathologischen Veränderungen.

Histologischer Befund: Die *Meningen* hyperämisch. Die strotzend mit Blut gefüllten Gefäße enthalten nur spärlich polymorphkernige Leukocyten, nicht mehr als in normalen Gehirnen. Im Maschenwerk der Häute, das auseinandergedrängt erscheint, finden sich nur sehr spärliche Ansammlungen einkerniger Rundzellen, die in der Tiefe der Sulci etwas an Zahl zunehmen. In der *Großhirnrinde* sind diese perivaskulären Infiltrate etwas deutlicher ausgesprochen, übersteigen aber niemals eine höchstens zweireihige Lage von Zellen. Sie sind auch hier vorwiegend monocytär, daneben aber sind Leukocyten in geringer Zahl nachzuweisen. In den tiefen Rindenschichten finden sich vereinzelte, unscharf gegen die Umgebung abgrenzbare, vorwiegend aus polynucleären Leukocyten bestehende Herde, die daneben Monocyten und Gliazellen enthalten und vielfach stark geschädigte Ganglienzellen einschließen, deren Zelleib von Rundzellen durchsetzt ist. An einer Stelle des Infiltrates ist immer der Zusammenhang mit einem feinen Gefäß nachzuweisen. Auch die übrigen Ganglienzellen zeigen schwere Degenerationserscheinungen. In den subcorticalen Anteilen ist die perivaskuläre Infiltration bedeutend geringer, auch hier finden sich jedoch herdförmige, zum größten Teile leukocytaire Ansammlungen.

In der *Brücke* und *Medulla oblongata* dagegen sind die Infiltrate beträchtlich zellreicher, umgeben in drei- bis vierfacher Reihe die Gefäßwand. Ihrer Zusammensetzung nach überwiegen hier die Monocyten. Sonst kommen auch hier regressive Veränderungen an Ganglienzellen zur Beobachtung.

Die *Kleinhirnteile* sind fast vollständig frei von pathologischen Veränderungen.

Weitaus die schwersten Erscheinungen bietet das *Rückenmark* und hier hauptsächlich die graue Substanz. Normale Ganglienzellen sind fast nirgends erhalten. Das Tigroid ist geschwunden, die Kerne zum größten Teil überhaupt nicht sichtbar, der Leib der Zelle von zahlreichen runden Kernen durchsetzt. Die ganze graue Substanz hat diffus an Zellen zugenommen, unter denen wir polymorphkernige Leukocyten, Monocyten und Gliazellen unterscheiden können. Diese diffuse Vermehrung verdichtet sich an manchen Stellen noch zu ausgesprochenen, unscharf begrenzten Knötchen. Besonders mächtig sind die perivaskulären, längs des Gefäßverlaufes auch in die weiße Substanz sich erstreckenden Ansammlungen einkerniger Zellen.

Bevor wir näher auf eine zusammenfassende Besprechung der klinischen und anatomischen Befunde der experimentellen Encephalitis beim Hunde eingehen, möge noch eine Reihe von histologischen Veränderungen Würdigung finden, die ein gemeinsames, nur durch die Stärke unterschiedenes Merkmal aller unserer Fälle bilden. In den Ganglienzellen der *Großhirnrinde*, besonders in der Schichte der kleinen Pyramidenzellen, und zwar im *Protoplasma* derselben, konnten Gebilde festgestellt werden, die sich am besten mit Hilfe der Lentzschen Färbung, wie sie zum Nachweis der Negrischen Körperchen angegeben wurde, darstellen lassen. Dieselben lassen sich auch mit anderen Färbungen zur Anschauung bringen, wie mit Hämatoxylin-Eosin, Giemsa und

besonders mit der Heidenhainischen Eisenalaun-Hämatoxylin-Färbung, wenn fast bis zur vollständigen Entfärbung differenziert wird. Nach *Lentz* färben sie sich leuchtend rot und heben sich außerordentlich von dem hellblauen Protoplasma der Zellen ab (Abb. 1). Nach *Heidenhain* erscheinen sie tiefschwarz und behalten von allen Gebilden, auch den Nucleolen, am längsten den Farbstoff (Abb. 2). Die Größe der Körperchen ist nicht gleich. Die größten von ihnen gehen über die Maße eines Erythrocyten hinaus, doch sind solche selten. Am häufigsten besitzen sie annähernd die Größe des Nucleolus; die kleinsten erscheinen



Abb. 1.

fast punktförmig, an der Grenze der Sichtbarkeit. Dazwischen kommen alle Übergänge vor. Diese Zahl schwankt von 1—6. Ihre Lage im Zelleib ist regellos. Sie sind homogen, lassen keine Struktur erkennen und sind stets gegen das umliegende Zellprotoplasma scharf abgegrenzt. Vielfach sind sie von einem hellen, farblosen Hof umgeben. In der Regel sind sie kugelig, manchmal oval, sehr selten etwas unregel-



Abb. 2.

mäßig, wellig begrenzt. Ganglienzellen, in denen sich diese Körperchen finden, erscheinen meistens gut erhalten. Sie finden sich ausnahmslos in allen 5 von uns untersuchten Hundehirnen, und zwar hauptsächlich in der Großhirnrinde, nur ganz vereinzelt im Ammonshorn, in keinem Falle in den Ganglienzellen des Kleinhirnes oder des Rückenmarkes.

In den *Kernen* der Ganglienzellen, bei derselben Lokalisation, konnten ebenfalls mit denselben Methoden, am besten nach *Heidenhain*, Gebilde gefunden werden, die aber an Größe gegen die vorher beschriebenen zurückbleiben. Ihre Lage im Kern ist regellos, doch sind diese Randteile anscheinend bevorzugt. Vielfach liegen sie ganz an der Peripherie und bauchen die Kernmembran vor. Ihre Größe schwankt zwischen der eines Nucleolus bis zur Grenze der Sichtbarkeit. Auch

in ihrer Zahl sind sie überaus wechselnd, gewöhnlich finden sich mehrere bis zu 5 in einer Zelle. Sie sind homogen, ohne Innenstruktur, kugelig und scharf gegen das Kerngerüst abgrenzbar.

Diese Körperchen fanden sich in allen 5 Hundehirnen sowie in den untersuchten Kaninchenhirnen.

Ähnliche Körperchen fanden sich auch frei öfters in Capillaren, und erst weitere Untersuchungen besonders der größeren Gefäße ergaben die Verschiedenheit der beiden Gebilde. Bei den Kaninchen sehr spärlich, bei allen Hunden überaus reichlich, fanden sich nach Fixierung in Alkohol in den Gefäßen neben zu Schatten ausgelaugten Erythrocyten zahlreiche kugelige Gebilde, die sich nach *Lentz* dunkelgelblichrot, nach *Heidenhain*, jedoch nur bei mangelhafter Differenzierung tief schwarz, nach *Gram* violett mit dunklerem Zentrum, schwach rötlich mit Hämatoxylin-Eosin, jedoch nicht mit Carmin, Pyronin-Methylgrün und Methylenblau färbten. Diese Gebilde liegen entweder in unregelmäßigen Gruppen einzeln oder perlschnurartig aneinandergereiht. Ihre Größe ist verschieden. Sie übertreffen zum Teil die Größe eines polymorphkernigen Leukocyten, während viele kaum die halbe Größe eines Erythrocyten erreichen. Sie sind ausnahmslos kugelig, scharf begrenzt und finden sich nur innerhalb der größeren Gefäße. In den Capillaren und Präcapillaren sieht man zartere, satt rosa gefärbte, scharf abgegrenzte Körperchen, die fast immer die Größe eines Erythrocyten besitzen und kugelig, oft aber in den kleinen Gefäßen der Wand entsprechend seitlich zusammengedrückt erscheinen.

Wir gehen nun daran, zusammenfassend die bei den Hunden gefundenen Veränderungen zu beurteilen.

Wollen wir im großen die hauptsächlichsten Momente der pathologischen Befunde hervorheben, so haben wir als allen gemeinsam eine nicht eitrige, vorwiegend monocytäre Meningitis, die hervorragende Hyperämie der Meningen und des ganzen Zentralnervensystems, eine stark perivasculäre Infiltration, eine teils diffuse, teils herdförmige Zellvermehrung in der Nervensubstanz und endlich eine bis zum Zerfall gesteigerte Degeneration der Nervenzellen.

Die Alteration der Meningen ist in allen Fällen nachweislich am deutlichsten ausgesprochen im Fall 1, weniger im Fall 4 und 5. Die Lokalisation ist immer dieselbe. Das sonst diffuse Infiltrat verdichtet sich in der Umgebung der Gefäße zu einem zwei- bis mehrreihigen Zellmantel. Auch die Natur des Infiltrates weist keine wesentlichen Verschiedenheiten auf. Der vorwiegende Bestandteil sind Lymphocyten, denen nur sehr spärlich, am deutlichsten im Fall 5 polymorphkernige Leukocyten beigemischt erscheinen. Neben diesen Zellen finden sich vereinzelte Plasmazellen, reichlicher Zellen mit großem, ovalem, hellem Kerne, die wuchernden Gewebszellen entsprechen dürften, und

größere Zellen von lymphoidem Typus mit hellerem Kerne und lockerem Protoplasma, wie sie in der Literatur als Polyblasten bezeichnet werden.

Die Hyperämie der Meningen und der ganzen Nervensubstanz ist in allen Fällen eine sehr hochgradige. Blutungen konnten jedoch nur vereinzelt beobachtet werden, und dann überschritten dieselben selten die perivaskulären Lymphscheiden.

Dieser Befund steht in einem gewissen Widerspruch zu einer großen Anzahl von Befunden, bei denen oft die Blutungen geradezu das Bild beherrschen oder zumindest sehr deutlich ausgesprochen waren, so daß das Bild einer hämorrhagischen Encephalitis hervorgerufen wurde (z. B. *Adolf* und *Spiegel*), aber auch bei der experimentellen Kaninchen-encephalitis *Zdanskys*. Auffallend war schon bei unserem Ausgangsmateriale das seltene Vorkommen von Blutungen, so daß nicht auszuschließen ist, daß der hämorrhagische Charakter der Encephalitis an einen besonderen toxischen Anteil des Virus gebunden ist, der auch neben anderen, charakteristischen Eigenschaften bei der Weiterübertragung zum Ausdrucke kommt.

Als charakteristischer Befund in allen Fällen erscheint uns das Auftreten perivaskulärer Infiltrate. Wenn auch nicht immer in gleicher Stärke — am stärksten waren sie wieder bei Hund 1 ausgesprochen —, so beherrschen sie doch immer das Bild vor allen anderen Veränderungen. Sie bevorzugen deutlich die Gefäße der grauen Substanz, wenn auch erwähnt werden muß, daß sie sich im Verlauf der Gefäße auch in die weiße Substanz fortsetzen. Die Natur des Infiltrates ist einheitlich vorwiegend lymphocytär; polymorphkernige Leukocyten fanden sich mit Ausnahme des Falles 5 nur spärlich. Neben diesen morphologisch eindeutigen Gebilden treffen wir in verschieden großer Zahl, am meisten bei Hund 1, Zellen an, deren Herkunft nicht ausnahmslos gedeutet werden kann. Wenn auch bei einer Anzahl von ihnen die Abstammung von gewucherten Gliaelementen, andererseits von wuchernen Adventitiazellen feststeht, so ist es doch unmöglich, jeder Zelle ihren Ausgangsort zu bestimmen. Diese Tatsachen finden wir ja nicht nur bei allen beschriebenen Fällen von Encephalitis, sondern auch bei andersartigen Wucherungsvorgängen. Im Zentralnervensystem gelingt eine Unterscheidung der einzelnen Gewebsbestandteile nur äußerst schwer und bleibt bei den heutigen Färbemethoden auf morphologischem Wege zweifelhaft.

Sehr vielgestaltig sind die reaktiven Vorgänge an der Glia. Diese sind, entsprechend dem langen Verlaufe, naturgemäß bei Fall 1 am stärksten ausgesprochen, während bei Hund 2 nur sehr spärlich, bei Hund 5 nur im Rückenmark Gliaveränderungen auftreten. Die Veränderungen bestehen in einer Vermehrung und Anschwellung der Gliazellen, die besonders in der Umgebung der Gefäße zum Ausdruck

kommt, wo sie sich mitunter radiär zum zentralen Gefäße stellen. Besonders deutlich waren diese Veränderungen in allen Fällen in der grauen Substanz des Rückenmarkes, im Fall 1 auch in allen Teilen der Großhirnrinde.

Es wurde nun noch ein Befund erhoben, der wegen seiner Seltenheit einer eingehenden Besprechung bedarf. Wie aus der genaueren histologischen Beschreibung hervorgeht, fanden sich bei Fall 1 in großer Anzahl, bei Fall 3 bedeutend spärlicher Zellen, die wir ihrem Verhalten nach als „Stäbchenzellen“ bezeichnen müssen. *Nissl* hat diese Gebilde als erster bei der progressiven Paralyse beschrieben. Sie besitzen einen langen, stäbchenförmigen Kern, von dessen abgerundeten Polen man je einen zarten Protoplasmafortsatz, der auch mit Seitenzweigen versehen sein kann, abgehen sieht. Manche dieser Kerne sind unregelmäßig gestaltet, wurstförmig gebogen. Sie sind am zahlreichsten im Stirnlappen in der Schicht der großen Pyramidenzellen und lassen hier auch am deutlichsten eine radiäre Stellung erkennen; dabei legen sie sich gern den Dendriten an und können auch Einschlüsse enthalten (*Achicarro*). Es ist strittig, ob sie aus Gliazellen (*Nissl*, *Alzheimer*, *Sträußler*) oder aus den Adventitiazellen der Gefäße (*Cerletti*, *Dupre*) entstehen (*Obersteiner*). Vorliegender Fall hat zwar in diese Streitfrage keine Klärung zu bringen vermocht, doch ist es immerhin bemerkenswert, daß das Auftreten von Stäbchenzellen nicht an eine langdauernde, chronische Erkrankung des Gehirnes gebunden ist, sondern, wie bei unserem Falle, schon bei akuten Erkrankungen im Zentralnervensystem beobachtet werden kann.

Neben diesen diffusen Gliaveränderungen trafen wir bei Hund 1 und 3 im Großhirn, bei Hund 4 und 5 besonders im Rückenmark auch auf *herdförmige* Wucherungen von Gliazellen.

Was nun endlich die Veränderungen der Ganglienzellen betrifft, so finden wir alle Übergänge von der leichtesten Schädigung bis zu ihrer vollkommenen Auflösung. Am meisten erscheinen sie uns im Rückenmark und besonders im Fall 1 und 3 in der Großhirnrinde, weniger in der Kerngegend des Großhirns und am seltensten im Kleinhirn befallen zu sein. Auch wir konnten wiederholt eine ganz ungleiche Erkrankung in einer Gegend feststellen, so daß gut erhaltene Zellen neben fast vollständig aufgelösten zu liegen kamen, ohne daß gerade ein Zusammenhang mit anderen Entzündungserscheinungen, wie z. B. der perivaskulären Infiltration nachweisbar wäre, ein Befund, der auch von anderen Untersuchern (*Adolf* und *Spiegel*) erhoben werden konnte. Neuronophagie ist besonders im Rückenmark bei allen Fällen in reichem Maße vorhanden.

Was nun die Lokalisation der Krankheitsprozesse betrifft, so ist es unmöglich, dabei von einer gewissen, allen Fällen charakteristischen

Regelmäßigkeit zu sprechen, sondern jeder Fall hat seine besonderen Merkmale, was ja auch in der Verschiedenheit des klinischen Verlaufes seine Auswirkung findet. Gemeinsam ist allen nur die schwere Schädigung des Rückenmarkes, die sich in allen 5 Fällen findet, deren Stärke jedoch von der Krankheitsdauer abzuhängen scheint, da wir eine Zunahme der Veränderungen von Hund 2 bis Hund 1, der den längsten Krankheitsverlauf aufwies, wahrnehmen können, und ferner die Veränderungen der Großhirnrinde, die ebenfalls ihren höchsten Grad bei Fall 1 erreichen, während sie bei den Fällen mit kurzem Verlaufe an Stärke auch hinter den Rückenmarksveränderungen zurückzustehen scheinen. Dieses Verhalten erweckt den Eindruck, daß die Erkrankung bei Infektion mit unserem Virus stets zuerst das Rückenmark befällt, was ja auch mit den klinischen Krankheitserscheinungen in Einklang zu bringen wäre. Wenn wir nun berücksichtigen, daß wir auch bei dem als Ausgangsmaterial dienenden Fall von menschlicher Encephalitis vorwiegend krankhafte Veränderungen im Rückenmarke fanden, so scheint unserem Virus eine besondere Affinität zur nervösen Substanz des Rückenmarkes zuzusprechen zu sein, was es von anderen Stämmen zu unterscheiden scheint. Wir haben bei der Beschreibung unserer Befunde auf das Fehlen der sonst oft das Bild beherrschenden Blutungen aufmerksam gemacht und glauben, daß die Vorliebe eines sonst eindeutigen Virus für ein bestimmtes Verbreitungsgebiet, ebenso wie dasselbe zu den individuellen wechselnden Eigenschaften innerhalb einer Erregerart zu zählen ist, und daß diese Kriterien noch nicht den Schluß auf die Verschiedenheit seiner Gattung zulassen.

Merkwürdig verhielt sich das Virus bei Überimpfung auf die Hornhaut. Sowohl ein Kaninchen wie ein Hund (5) erkrankten beide, letzterer nach bedeutend verlängerter Inkubation (17 Tage) unter mit dem Tode endenden Allgemeinerscheinungen, ohne daß an der Hornhaut selbst etwas anderes als eine vorübergehende, leichte Trübung der Einschnitte aufgetreten war. Wie mir *Luger* und *Lauda*, denen ich mein Virus zur Verfügung stellte, mitteilten, erzielten sie ebenfalls bei mehreren Tieren mit cornealer Übertragung Allgemeininfektion ohne Keratitis. Es handelt sich demnach bei dem Ausbleiben der Hornhautreaktion in unseren beiden Versuchen anscheinend um eine charakteristische Eigenschaft unseres Virus, welches von gewisser Wichtigkeit zu sein scheint, da gerade dieser Umstand als Unterscheidungsmerkmal gegenüber *Lyssa* angeführt wird (*Levaditi*).

Wir haben hier noch auf eine andere individuelle Eigenschaft unseres Virus hinzuweisen, und das ist seine außerordentliche Virulenz. Im Laufe der letzten Jahre wurden im ganzen von 5 klinisch und anatomisch sicheren Encephalitisfällen Übertragungsversuche angestellt. Von allen Versuchstieren erkrankten nur die in vorliegender Arbeit

erwähnten. Dazu kommen noch die positiven Übertragungsversuche des zweiten erwähnten, erst nachträglich festgestellten Falles, so daß immerhin, soweit bei einer so geringen Anzahl überhaupt von Verhältniszahlen gesprochen werden kann, nur ein Drittel unserer Encephalitisfälle im Tierversuch übertragbar erscheint. Auf diese verhältnismäßig geringe Infektiosität mag es vielleicht auch zurückzuführen sein, daß über die Übertragbarkeit von Encephalitis epidemica auf Hunde in der Literatur keine Angaben bestehen. Unser Virus, das an mehrere Institute zu Versuchen abgegeben wurde, hat auch dort überall dieselbe hohe Infektiosität gezeigt und dieselbe auch bis jetzt nach zahlreichen Passagen behalten.

Schließlich möchte ich noch auf die im Zusammenhange erwähnten Befunde, die bei allen untersuchten Hunden erhoben werden konnten, etwas näher eingehen.

Die in den Gefäßen beschriebenen Gebilde dürften wohl aus postmortalen, durch die Fixierungsflüssigkeit hervorgerufenen Gerinnungsvorgängen entstanden sein, denen vielleicht eine Auslaugung der Erythrocyten voranging. Man dürfte nicht fehlgehen, diese Körper mit jenen Gerinnungsformen in Zusammenhang zu bringen, die *Obersteiner*, namentlich bei akuten Krankheiten, als eigentümliche, glänzende, kugelförmige Gebilde, entweder vereinzelt oder, zu größeren Gruppen vereinigt, beschreibt und als Gerinnungsprodukte des Blutplasmas auffaßt. In unseren Fällen war nur das überaus reichliche Auftreten bemerkenswert, und wir haben deshalb in einer größeren Anzahl verschiedenster Krankheiten unser Augenmerk auf diese Körperchen gelenkt. Wir fanden dieselben, entsprechend den Ausführungen *Obersteiners*, beim Menschen bei allen untersuchten Fällen von Encephalitis, bei Lyssa, Myelitis und Meningitis in mäßiger Anzahl regelmäßig, ebenso in Kaninchenhirnen bei experimenteller Encephalitis und Passagewut. Bei Hunden konnten wir auch an 2 normalen Hirnen, der eine war wegen Alters, der zweite wegen Bissigkeit getötet worden, diese Körperchen in geringer Anzahl feststellen. Ganz enorm reichlich aber bei unseren Fällen. Es hat demnach den Anschein, daß die Zusammensetzung des Hundesblutes überhaupt die Bildung dieser Produkte begünstigt, und daß Erkrankungen dieselbe noch zu steigern vermögen. Eine Spezifität möchte ich daher diesem Befunde nicht zusprechen.

Weitaus die meiste Beachtung rufen jedoch die Einschlüsse hervor, die wir bei unseren *Hunden* regelmäßig finden konnten.

Bevor wir uns mit der Möglichkeit ihrer ursächlichen Bedeutung befassen, müssen wir uns klar werden, ob diese Körperchen mit einer der bis jetzt bei Encephalitis beschriebenen Arten von Einschlusskörpern übereinstimmen, und ob wir die im Kern und Protoplasma gefundenen gleichstellen können.

Da Fano und *Ingleby* beschreiben basophile, teils intranucleär, teils im Protoplasma, aber auch extracellulär liegende kleine Körperchen, „minute bodies“, die sie sowohl bei Kaninchen mit Herpes- als auch Encephalitisinfektion fanden. Diese Körperchen können von vornherein von unseren durch ihr färberisches Verhalten getrennt werden, da sie sich mit Methylenblau-Eosin blau färben. Schwieriger ist es mit den uns nur aus kurzen, ungenauen Berichten bekannten Befunden, wie die von *Volpino* und *Desderi* und *Ottolenghi*, *d'Antona* und *Tonietti*. Erstere beschreiben Körperchen, die ähnlich sind den Corpora amy-lasea, aber nicht mit ihnen übereinstimmen; letztere fanden in den Nervenzellen sowohl mit Encephalitis geimpfter, als auch nichtge-impfter Tiere sowie an Encephalitis verstorbener Menschen acidophile Granulationen, die sich nach der Methode *Manns* färben. Inwieweit diese Gebilde mit den von uns gefundenen übereinstimmen, läßt sich demnach vorläufig nicht entscheiden. Anders ist es mit den Befunden von *Levaditi*, *Harvier et Nicolau*, die mir im Original vorliegen. *Levaditi* und seine Mitarbeiter fanden im Kern, selten im Leib von Nervenzellen in Gehirnen von mit Encephalitis infizierten Kaninchen Einschlüsse, die sie neuro-corps encephalitiques nennen, die sich nach *Mann*, *Lentz*, mit Safranineosinblau, nach *Unna* und mit Panchrom färben. Sie fanden sich ausschließlich in der „zone élective“, der Hirnbasis im Hippocampus. Sie sind groß, stehen oft reihenförmig, sind rund oder unregelmäßig, oval oder „bissac“. Sie besitzen einen hellen Hof (Pseudo-Kapsel) und einen schwer zu erkennenden Bau. Sie werden als Degenerationsprodukte der oxyphilen Nucleolarsubstanz aufgefaßt, die durch den Erreger der Encephalitis entstehen. Sie wurden in 13% der Fälle gefunden, und *Levaditi* weist auf die außerordentliche Ähnlichkeit dieser Körper mit den bei Wut gefundenen Negrikörpern hin. Da wir es vorwiegend mit intranucleären Gebilden zu tun haben, können wir eine Analogie nur mit unseren ebenso gelagerten Körperchen finden, jedoch mit dem Unterschiede, daß bei unseren Fällen der Hauptfundort auch für diese die Großhirnrinde ist. Von deutschen Forschern hat zuerst *Mittasch* auf Ganglienzelleneinschlüsse bei Encephalitis aufmerksam gemacht. Er fand solche teils als scheibenförmige, runde oder längliche Gebilde, teils als Konglomerat kleiner, komaförmiger Körperchen, oft in rosettenförmiger Anordnung. Über den näheren Fundort, ihre Färbbarkeit oder Struktur wird nichts gesagt.

Es ist daher auch hier, ohne die Präparate eingesehen zu haben, unmöglich, Vergleiche mit unseren Gebilden zu ziehen. *Herzog* beschreibt in den Kernen zahlreicher Ganglienzellen der Hirnschenkel bzw. des 4. Ventrikels verschiedenen große, öfter mehrfache, rundliche, seltener walzen- oder birnenförmige Einschlüsse, die sich bei Giemsa-Färbung rot darstellen und zuweilen eine Andeutung von konzentrischer Schich-

tung erkennen lassen; die übrige Zelle wies oft schwere Degenerationserscheinungen auf. Seltener lagen die Einschlüsse im Zelleib vereinzelt frei im Gewebe. Am ehesten scheinen mir diese Gebilde mit den von *Levaditi* beschriebenen übereinzustimmen, und es gilt daher für sie auch das dort Gesagte. Schließlich fand *Luksch* bei Encephalitis epidemica Einschlüsse, die er aber auch in normalen Gehirnen, allerdings stets nur in pigmentierten Ganglienzellen nachweisen konnte. Sie lagen intranucleär, waren kleiner als der Nucleolus, ohne Innenstruktur, scharf begrenzt, kreisförmig, selten oval und waren nach *Lentz* rot, mit Hämatoxylin-Eosin bräunlich, jedoch nicht mit Pyronin-Methylgrün färbbar. Durch diesen Befund wird die Spezifität der beschriebenen Einschlüsse sehr zweifelhaft, und es wird in Zukunft besonders auf die Arbeit *Luksch's* Rücksicht zu nehmen sein. Aus all dem Gesagten geht hervor, daß bei der Verschiedenheit der Befunde, die noch dazu meistens nicht ausführlich wiedergegeben werden, es überaus schwer fällt, einen neu erhobenen Befund unter die bekannten einzureihen. Da jedoch das Hauptgewicht aller Untersucher auf die Kerneinschlüsse gelegt wird, scheinen mir doch die von uns gefundenen, extranucleären Körperchen, die das Bild auffallend beherrschen, einen neuen Befund darzustellen. Was nun die zweite gestellte Frage der Übereinstimmung der im Kern- und Protoplasma gefundenen Gebilde anbelangt, so ist es ohne weiteres klar, daß eine solche auf morphologischem Wege nicht zu lösen ist, wenn nicht Reihen einer Art von Entwicklung zu verfolgen sind. Es kann sich dabei nur um eine Gegenüberstellung des Für und Wider und eine daraus gefolgerte Wahrscheinlichkeitsannahme handeln. Die gleiche Färbbarkeit, die ähnliche Form und homogene Beschaffenheit könnten in gewissem Sinne dafür sprechen. Auch die Bevorzugung der Randteile des Kernes könnte in dem Sinne verwertet werden, daß ein Ausstoßen der intranucleären Gebilde in den Zelleib stattfindet, was noch in dem Befund der Ausbuchtung der Kernhaut eine Stütze findet. Die Größenunterschiede der beiden Arten sprechen nicht dagegen. Wir finden zwar niemals im Kerne Gebilde von der Größe der im Protoplasma, dagegen sind erstere fast immer in größerer Anzahl vorhanden, so daß die Summe der Substanz annähernd die gleiche bliebe, was man evtl. durch Zusammenfließen der ausgestoßenen intranucleären Gebilde im Protoplasma erklären könnte. Noch ein Umstand scheint diese Annahme zu stützen. Die intranucleären Gebilde wurden in einer großen Zahl von Fällen von mehreren Forschern bei Kaninchen gefunden, wo wir sie auch nachweisen konnten. Die im Zelleib gelegenen Körperchen von uns nur beim Hund und hier in wechselnder Menge, und zwar so, daß sie sich am reichlichsten bei Hund 1 fanden, der die längste Krankheitsdauer aufwies; es wäre nun denkbar, daß zum Austritt und Zu-

sammenflüsse der intranucleären Gebilde eine gewisse Krankheitsdauer erforderlich ist; so könnten wir unsere Befunde beim Hunde erklären, und gleichzeitig würde durch diese Erklärung die Annahme von der Gleichheit beider intracellulärer Körperchen gestützt werden. Wenn wir demnach auch keinen sicheren Beweis für eine eindeutige Beantwortung der gestellten Frage erbringen konnten, so scheinen uns doch die erwähnten Überlegungen eher für eine Gleichheit beider Gebilde zu sprechen. Ganz besonders auffallend ist es zweifellos, daß wir die kennzeichnenden intracellulären Gebilde nur beim Hunde nachweisen konnten. Wir haben soeben eine Erklärung für dieses Verhalten versucht, damit aber die Möglichkeiten noch nicht erschöpft. Während wir annahmen, daß der Befund beim Hunde ein mehr oder weniger zufälliger und von der längeren Krankheitsdauer abhängiger wäre, besitzen wir in dem Befallensein nur einer bestimmten Tierspecies andererseits bereits eine Analogie. *Kleine* sowie *Schiffmann* fanden bei Gänsen, die an Hühnerpest eingegangen waren, morphologisch streng gekennzeichnete Körperchen (Hühnerpestkörperchen), die bei Hühnern und normalen Gänsen nie gefunden werden konnten. Dies konnte *Prowazek* bestätigen. Es gibt also bereits eine wohl charakterisierte Krankheit, die bei einer bestimmten Tierart außerdem durch den ständigen Befund von Einschlüssen begleitet wird. Ob es sich bei uns um dieses merkwürdige Verhalten oder um das zuerst geschilderte handelt, können nur weitere Untersuchungen nach beiden Richtungen erweisen.

Wir müssen uns nun zum Schlusse die Frage vorlegen, ob wir auf morphologischem Wege über die Natur der gefundenen Körperchen etwas Bestimmtes aussagen können. Zunächst können wir auf Grund unserer Untersuchungen sie als normale Bestandteile der Ganglienzelle und ihres Kernes ausschließen, da wir in normalen Hirnen derartige Gebilde niemals finden konnten. Da wir sie andererseits nur bei den mit Encephalitis infizierten Hunden finden konnten, so sind sie als für Encephalitis epidemica beim Hunde als pathognomonisch anzusehen. Dabei ist zu erwägen, ob es sich um Degenerationsprodukte der geschädigten Ganglienzelle oder um von außen eingedrungene parasitäre Gebilde handelt. Gegen die erstere Annahme bei ähnlichen Gebilden wird vor allem geltend gemacht, daß die sich in sonst gut erhaltenen Zellen finden. Diesen Einwand kann man nicht als beweisend ansehen. Wir wissen ja so wenig über den sichtbaren Ausdruck funktioneller Veränderungen, daß wir niemals mit Sicherheit aus dem mikroskopischen Bilde auf die vitale Tätigkeit der Zelle Schlüsse ziehen können, und besonders nicht bei Nervenzellen. Man könnte sich ganz gut vorstellen, daß eine bedeutende Zunahme des Oxychromatins — von manchen Forscher werden ja die Einschlüsse als solche bezeichnet — ohne schädigende Folgen für die Zelle selbst

stattfinden könnten. Ferner wird dagegen angeführt (von Joest bei der Bornaschen Krankheit der Pferde), daß diese Gebilde in sich geschlossen und scharf umrissen erscheinen und vom Chromatin durch eine Hülle vollständig getrennt sind. Das erste scheint mir überhaupt nicht beweisend, und, was die Hülle anlangt, müßten ausgedehnte native Untersuchungen dieselben unbedingt zuerst von Kunstgebilden trennen.

Von mancher Seite wird auch auf eine Innenstruktur hingewiesen, was für die Erregernatur zu sprechen scheint, bei uns jedoch nie nachgewiesen werden konnten. Wenn auch eine endgültige Klärung der Frage vor ausgedehnten experimentellen Filterversuchen nicht zu erwarten ist, so möchte ich mich doch heute schon der Anschauung anschließen, daß es sich bei dieser sowie bei den meisten anderen Einschlußkrankheiten um Abwehr- und Reaktionsbildungen der Zellen auf das Eindringen eines in die Gruppe der Chlamydozoen gehörenden Parasiten zu setzen ist, und daß der Erreger der Encephalitis epidemica in einem derartigen, nicht bakteriellen Parasiten zu suchen ist.

Zum Schlusse möchte ich auf die Möglichkeit einer Spontaninfektion beim Hunde durch das Encephalitisvirus und auf die Wichtigkeit der Differentialdiagnose gegenüber Lyssa schon in bezug auf eine vorzunehmende Schutzimpfung hinweisen. Der klinische Befund bietet hier nach bedeutend kürzerer Inkubation (5 Tage) das Bild einer spastischen Paralyse mit klonischen Krämpfen, während bei der paralytischen Wut, und nur diese kann zu Verwechslungen Anlaß geben, schlaffe Lähmungen das Krankheitsbild beherrschen. Der histologische Befund unterscheidet sich durch seine Stärke von dem spärlichen, geringen, oft negativen Befund bei Lyssa; während wir schließlich bei letzterer Erkrankung die Diagnose in 98% durch den Befund von Einschlüssen in den Ganglienzellen des Ammonshornes sicherstellen können, fanden wir bei Encephalitis bei allen 5 Fällen ähnliche Einschlüsse (ohne Innenstruktur), jedoch in den Pyramidenzellen der Großhirnrinde.

Zusammenfassung.

Die Encephalitis epidemica des Menschen ist sowohl bei subduraler als auch cornealer Überimpfung auf Hunde übertragbar.

Der klinische Verlauf sowie der mikroskopische Befund ergeben ein für diese Krankheit kennzeichnendes Bild.

Das letztere ist charakterisiert durch eine Hyperämie des Zentralnervensystems, monocytäre Meningitis, vorwiegend monocytäre perivaskuläre Infiltration, reaktive Vorgänge an der Glia, degenerative Vorgänge an den Nervenzellen.

Es finden sich im Protoplasma der Ganglienzellen der Großhirnrinde Einschlüsse, die als für diese Erkrankung spezifisch anzusehen sind.

Literaturverzeichnis.

- Adolf und Spiegel*, Arbeiten aus dem Neurologischen Institute Wien **23**, Heft 1. 1920. — *Alzheimer*, Nissls und Alzheimers Arbeiten. Bd. III, S. 401. — *Bauer-Jokl*, Wien. med. Wochenschr. 1917, S. 2056. — *Doerr und Berger*, Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 35. — *Doerr und Schnabel*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **64**. 1921. — *Doerr und Vöchting*, Rev. gén. d'ophthalm. **34**, 409. 1920. — *Economo*, Jahrbuch f. Psychiatrie u. Neurol. **38**. 1917. — *Economo*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 134. — *Economo*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 393. — *Economo*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 329. — *Da Fano et Ingleby*, Brit. med. journ. Jan. 1921. — *Gerlach*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Heft 25, S. 585. — *Grosz*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 192. — *Herzog*, Verhandl. d. pathol. Ges. **18**. 1921. — *Joest*, Verhandl. d. pathol. Ges. **16**. 1913. — *Joest*, Kolle-Wassermann Bd. VIII. 1913. — *Kleine*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **51**, 177. 1905. — *Kling, David und Lilyenquist*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**. 1922. — *Levaditi, Harvier et Nicolau*, Extract. d. Ann. de l'inst. Pasteur **36**. 1922. — *Levaditi, Harvier et Nicolau*, Bull. de l'inst. Pasteur **19**. 1921. — *Levaditi, Harvier et Nicolau*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**. 1922. — *Loewe und Strauss*, Proc. of the New York pathol. soc. **20**. 1920. — *Luger und Lauda*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**. 1921. — *Luksch*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**. 1922. — *Mitrasch*, Med. Klinik 1921, Heft 5. — *Oberndorfer*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1017. — *Obersteiner*, Arbeiten aus dem Neurologischen Institut Wien **21**, 479. 1916. — *Obersteiner*, Anleitung zum Studium der nervösen Organe. 1912. — *Ottolenghi, d'Antona et Tonietti*, Policlinico 1920. — *Prowaczek*, Münch. med. Wochenschr. **55**, 165. 1908. — *Redlich*, Jahrbuch f. Psychiatrie u. Neurol. **10**. — *Schiffmann*, Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **45**, 393. 1908. — *Spiegel*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 10. — *Tuczek*, zitiert bei *Adolf und Spiegel*. — *Volpino et Desderi*, Ann. d'Igiene 1920, Nr. 2. — *Zdansky*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **29**. 1923.