

(Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich Schiller-Universität Jena
[Direktor: Professor Dr. W. Gerlach].)

Versuche zur hyperergischen Entzündung der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute.

Von
Otto Hübner.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. September 1940.)

Mit den Versuchen von *Arthus* und *Breton*¹ über das nach dem ersteren genannte *Arthussche* Phänomen wurden zahlreiche Untersuchungen über hyperergische Entzündungen eingeleitet. Die beiden letzten Jahrzehnte besonders brachten eine Reihe von Arbeiten, die die morphologischen Veränderungen der Haut nach Sensibilisierung mit unspezifischem Serum betrafen und bis ins einzelne festlegten. Die ausführlichste Darstellung nicht nur in bezug auf die Voraussetzungen, die zur prompten Auslösung dieser Reaktion nötig sind, sondern auch in bezug auf das histologische Bild, hat wohl *Gerlach*⁴ gegeben. Man kann nach *Gerlach* eine Entzündung nur dann als hyperergische Entzündung auffassen, wenn sie durch eine kleine, im normergischen Organismus nicht wirksame Menge eines Antigens ausgelöst wird. Eine solche Reaktion kommt jedoch nur in einem Körper zustande, der vorher mit demselben Antigen vorbehandelt, „sensibilisiert“ worden ist. Es ist nun in der Folgezeit die Sensibilität fast aller Organe durchgeprüft worden. Man spricht bei diesen Versuchen mit *Rössle*^{12, 13, 14} geradezu von der „lokalisierten hyperergischen Reaktion“, welche dieser als einen Versuch des Organismus zur Abwehr, d. h. zur Fixierung des Antigens an der Angriffsstelle auffaßt. Außer diesen quantitativen Unterschieden der Reaktion — Stärkeunterschieden — kennen wir auch gewisse qualitative Unterschiede. Beim *Arthusschen* Phänomen, welches sich an der Haut des sensibilisierten Kaninchens zeigt, steht histologisch eine besonders starke und frühzeitige leukocytaire Reaktion in der Umgebung der Gefäße im Vordergrund. Daneben findet man regelmäßig Verquellung des Bindegewebes und Ödembildung. Die Gefäße sind im Zustand der Sperre. Ferner ist häufig Kernzerfall der Leukocyten, eine Mobilisierung von histiocyitären Elementen sowie fibrinoide Verquellung der Gefäßwände und des Bindegewebes zu beobachten. Dieselben Befunde sind bei entsprechend abgewandelten Versuchsbedingungen bei der lokalisierten Überempfindlichkeit bestimmter Organe zu erheben. Die Erfahrungen am Zentralnervensystem sind verhältnismäßig gering.

Davidoff und *Seegal*³ gelang es, diese Reaktion an der Großhirnsubstanz der Ratte ohne Schwierigkeiten zu erzeugen. Es wurden mehrere Gruppen von Versuchstieren mit artfremdem Eiweiß sensibilisiert. In der ersten Gruppe erhielten 17 Ratten intracerebral eine Injektion von 0,1—0,2 ccm fremder Eiweiße (Erythrocyten, Serum, Eiweiß). Eine weitere Injektion nach 1—5 Tagen. Die Trepanation wurde nach Anästhesierung mit Novocain vorgenommen. Anschließend erhielten diese Tiere eine Serie von intravenösen Injektionen in Menge von 1—3 ccm in Abständen von 5 Tagen. Nach einem freien Intervall von 2—4 Wochen wurde wiederum 0,1—0,2 ccm des spezifischen Antigens intracerebral durch die gleiche Trepanationsöffnung verabreicht. Wie sich durch Kontrollen zeigte, gelang es trotz der wiederholten Injektionen, bakterielle Infektionen zu vermeiden.

Eine zweite Gruppe von 10 Tieren erhielt an 10 aufeinanderfolgenden Tagen zur Sensibilisierung je 1 subcutane Injektion in einer Menge von 0,2 ccm Pferdeserum. Die meisten der Tiere zeigten verschiedene Grade der hyperergischen Entzündungen der Haut, d. h. des *Arthus*-Phänomens. Die letzte Injektion erfolgte 11 Tage später, und zwar bei den sensibilisierten und bei den dazugehörigen Kontrolltieren in Menge von 0,2 ccm Pferdeserum in die linke Großhirnhemisphäre.

Eine dritte Gruppe von 10 Tieren, die in ähnlicher Weise wie die zweite Gruppe, aber mit Hühnereiweiß sensibilisiert wurden, erhielt als Erfolgsinjektion nach 12 Tagen eine Menge von 0,2 ccm Hühnereiweiß in die linke Hemisphäre. Bei allen 3 Gruppen, und zwar am meisten bei der Gruppe 1, starb eine Anzahl von Versuchstieren unter deutlichen cerebralen Symptomen. Die übrigen Tiere wurden in verschiedenen wohlgewählten Intervallen abgetötet und ebenfalls einer Untersuchung unterzogen. In einem hohen Prozentsatz fanden sich typische Zeichen der hyperergischen Entzündung. Die betreffende Hemisphäre war aufgetrieben und vergrößert, die Mittellinie seitlich verdrängt. Auf Schnitt war das ganze Zentrum der Hemisphäre durchblutet, erweicht, und die schmale Zone des restlichen annähernd normalen Gewebes war ödematös. Wie die histologische Untersuchung zeigte, ist das histologische Bild des *Arthusschen* Phänomens im Gehirn dem von *Arthus*, *Breton*, *Gerlach*, *Doerr* u. a. an der Haut und am Unterhautgewebe beschriebenen sehr ähnlich. Eingehendere histologische Befunde fehlen in dieser Arbeit.

Lasowsky und *Kogan*¹⁰ untersuchten die morphologischen Veränderungen der peripherischen Nervenfasern bei norm- und hyperergischer Entzündung der Skelettmuskulatur und fanden, daß es bei hyperergischer Entzündung sehr rasch zur Mitbeteiligung der Nerven kommt. Die Entzündung führt im Perineurium des Nervus tibialis zu hochgradiger Leukocyteninfiltration, Ödem und fibrinoider Verquellung an den kleinen Gefäßen; weiterhin tritt Proliferation von Bindegewebelementen (vorwiegend Histioeyten) mit Granulombildung auf. Ebenso schnell kommt es an den Nervenfasern und an den größeren Nervenstämmen zur Quellung und zur sog. *Walterschen* Entartung.

Klinge und *Koeppen*^{7, 8} haben die Veränderungen der Organnerven und des Ischiadikus in systematischen Untersuchungsreihen gelegentlich ihrer bekannten, ausgedehnten Rheumatismuserhebungen verfolgt. Sie fanden, daß dort, wo der Nerv durch rheumatische Knötchen enthaltendes Bindegewebe zieht, fibrinoide Verquellung und Zellherde auch direkt am Nerven liegen; in diesen geht das Perineurium auf. Bei diesen Fällen von Gelenkrheumatismus wurden sowohl in den Nerven der Brusteingeweide wie im Nervus ischiadicus Aufquellung der kleinen Schlag- und Blutaderäste innerhalb der Nerven gefunden, und dichte Anhäufungen von kleineren und etwas größeren einkernigen Rundzellen vom Lymphocytentyp.

Über *hyperergische Meningitis* berichten *Ssolowjew* und *Ariel*¹⁵, die in 2 Versuchsreihen mit wechselnden Intervallen und Serummeningen arbeiteten. Sie sensibilisierten die erste Gruppe von Versuchstieren — Kaninchen — mit je 3 subarachnoidealen Injektionen von 0,1, 0,1 und 0,2 ccm Pferdeserum in Abständen

von 2 Tagen, worauf sie in einem Intervall von etwa 3 Wochen die Erfolgsinjektion folgen ließen.

Es fand sich histologisch in 15% der Fälle dieser Versuchsreihe eine starke hyperergische Entzündung der Hirnhäute, die zahlreiche eosinophile Leukocyten, eigenartige hyaline Thromben und stellenweise fibrinoide Umwandlung des Bindegewebes aufwiesen. Noch 5 Tage nach der Erfolgsinjektion waren bei anderen Tieren nekrotische Exsudatmassen im Subarachnoidealraum vorhanden mit den entsprechenden Makrophagen. Die hyalinen Thromben zeigten später Organisationserscheinungen. Die Verfasser weisen übrigens darauf hin, daß der wesentliche Unterschied der durch die Erfolgsinjektion ausgelösten Meningitis gegenüber dem histologischen Bild der nichtsensibilisierten Tiere im wesentlichen graduell sei, während der Entzündungscharakter etwa derselbe bleibe.

In der zweiten Versuchsreihe, in der zahlreichere Versuchstiere benutzt wurden, erhielten diese 2--5mal 0,5 ccm Pferdeserum in 5tägigen Abständen ebenfalls in den Subarachnoidealraum. Hier bekam ein Drittel der Tiere eine ausgesprochene Meningitis, die aus den klinischen Symptomen diagnostizierbar war (Genickstarre, Extremitätenlähmung, Krämpfe), so daß einzelne Tiere schon 24 Stunden nach der Erfolgsinjektion getötet werden mußten. Auch diese Versuchstiere zeigten im histologischen Bild entzündliche Infiltrate aller Stadien. In den Gefäßen beobachtete man häufig Thromben, in den Gefäßwänden fibrinoide Verquellung. Auch fibrinoide Umwandlung des Bindegewebes der weichen Hirnhäute wurde beobachtet. Durch schwerste Gefäßveränderungen war es zu Blutungen gekommen.

Burn und *Finlay*² führten ähnliche Versuche bei Ratten durch und hatten als Ergebnis eine Entzündung, die durch die Anwesenheit von polymorphkernigen Leukocyten, Fibroblasten, Plasmazellen, Eosinophilen und Monocyten charakterisiert war. Auch bei diesen Versuchen zeigten die Gefäße starke Entzündung mit hyaliner Umwandlung und Thrombenbildung.

Abgesehen von diesen Tierversuchen scheinen uns systematische tierexperimentelle Untersuchungen über hyperergische Entzündung der Hirnhäute und des Gehirns nicht angestellt worden zu sein. Es schien deshalb wichtig, über experimentell gesetzte Veränderungen ähnlicher Art zu berichten, zumal wir bei den bisherigen Mitteilungen Ergebnisse nach subcutaner und anderer Sensibilisierung vermissen.

Ssolowjew und *Ariel* haben sich nach eigenen Angaben auf die Untersuchung der basalen Meningen beschränkt. Es wäre jedoch von Interesse, auch das Verhalten der übrigen Abschnitte der weichen Hirnhäute und auch des ganzen Zentralnervensystems zu studieren, um daraus gegebenenfalls etwas über den Ausbreitungstyp der Entzündung zu erfahren. Wir erzeugten deshalb hyperergische Entzündung unter etwas abgewandelten Bedingungen. Denn in Anbetracht der weit verbreiteten intralumbalen Anwendung beispielsweise des Tetanusserums erlangen die Versuche eine besondere Bedeutung. Die intralumbale Injektion von Tetanusserum hat nach wie vor ihre Vertreter und ihre Gegner, und in dem augenblicklich währenden Krieg glauben wir, auf unsere Versuchsergebnisse besonders hinweisen zu müssen. In den letzten Monaten rückt die Tetanusprophylaxe und -therapie wieder in den Vordergrund. In zahlreichen Mitteilungen liegen bereits Kriegserfahrungsberichte einiger beratender Chirurgen über Auftreten von

Tetanus im deutsch-polnischen Feldzuge 1939 vor^{5, 6, 11, 17}. Andere Verfasser bemühen sich um eine Aussprache über den Wert der vorbeugenden Impfung in Kriegen⁸. Ein hier vor dem Kriege beobachteter Tetanusfall in Verbindung mit dem Sektionsbefund, den Herr Professor *Gerlach* erheben konnte, gab uns zu den unten eingehend geschilderten Versuchen über hyperergische Meningitis Anlaß. Der Krankheitsverlauf sei deshalb hier kurz wiedergegeben:

Ein 63jähriger Erdarbeiter hatte sich am Mittelfinger der rechten Hand eine Quetschung zugezogen, stellte seine Arbeit aber nicht ein, sondern arbeitete nach Anlegung eines Verbandes weiter. 8 Tage später erfolgte eine Verletzung an der gleichen Stelle. Wie die Anamnese ergab, war bereits am 11. Tage nach der Verletzung eine Kieferklemme vorhanden, und eine allgemeine Starre trat auf. Bei der Krankenhausaufnahme am 12. Tage wegen Tetanus entschloß man sich zur sofortigen Amputation des verletzten Fingers. Der Verletzte erhielt 20 000 Einheiten Tetanusantitoxin, davon 5000 E. intralumbal, den Rest intravenös und intramuskulär. Der Liquor war leicht blutig gefärbt (wahrscheinlich artefiziell) und zeigte einen Druck von über 500 mm H₂O. Am 13. Tage erfolgte in gleicher Weise wie am Vortage Behandlung mit Tetanusantitoxin, d. h. der Patient bekam wieder 5000 E. intralumbal und 15 000 E. intravenös und intramuskulär. Beim Ablassen des Liquors zur intralumbalen Injektion war dieser klar und hatte nur noch 160 mm H₂O Druck und normale Zellzahl. Durch diese Behandlung konnte keine wesentliche Besserung des Befundes erzielt werden. Am 14. Tage war der Liquor trüb. Man zählte 28 000/3 Zellen, und zwar massenhaft Leukocyten neben einzelnen Lymphocyten. Der Liquorabstrich, der in einem bakteriologischen Untersuchungsamt geprüft wurde, war *steril*. Am folgenden Tage trat der Tod ein. Bei der nachfolgenden Sektion (Sekt.-Nr. 810/1937, Obduzent Professor *Gerlach*) zeigte sich, daß die weichen Hirnhäute äußerst flüssigkeitsreich und eine Spur gelblich gefärbt waren. An der Kleinhirnoberfläche waren sie richtig eitrig. Auch der Liquor erwies sich hier als trübe und eitrig durchsetzt. *Mikroskopisch* fand sich dementsprechend eine rein eitrig Meningitis der Rückenmarkshäute und der weichen Hirnhäute des Kleinhirns, die nicht auf das Großhirn übergegriffen hatte. Bakteriologisch konnte auch jetzt *kein Erreger* gefunden werden. Irgendein Ausgangspunkt für eine Meningitis wurde bei der Sektion nicht gefunden, was um so mehr für eine hyperergische Meningitis im vorliegenden Falle spricht. Wir konnten über frühere prophylaktische und therapeutische Serungaben des Erdarbeiters nichts erfahren, so daß die jetzt zugeführten Serummengen sich wie folgt darstellen:

Am 12. Krankheitstag Einweisung in das Krankenhaus.

Am 12. Krankheitstag 15 000 E. intramuskulär und intravenös, 5000 E. intralumbal.

Am 13. Krankheitstag 15 000 E. intramuskulär und intravenös, 5000 E. intralumbal.

Am 15. Krankheitstag Exitus.

Der Fall ließ die Frage aufkommen, ob es sich nicht um eine hyperergische Reaktion der weichen Hirnhäute handeln könne. Wenn man die Seruminjektionen vom 12. Krankheitstage als Vorbereitungsgaben und die vom 13. Krankheitstage als Erfolgsinjektionen betrachtet, so läge hier ein Fall von intramuskulärer, intravenöser und intralumbaler Vorbehandlung mit intralumbaler Erfolgsinjektion vor.

Da in den bisher vorliegenden Ergebnissen nur die Versuchsanordnung mit intralumbaler Sensibilisierung beschrieben worden war, haben wir unsere Versuche in 2 Gruppen eingeteilt, die erste mit subcutaner, die zweite mit intralumbaler Sensibilisierung. Für alle Versuche benutzten wir normales Pferdeserum Behring Nr. 0. oder Sächsisches Serumwerk in Ampullen zu 1,0, 5,0 und 10,0 ccm Inhalt.

Als Versuchstiere wurden gesunde, ausgewachsene Kaninchen verwendet. Sie wurden in großen Auslaufställen bei bester Pflege gehalten. Bei einem einzigen Tier wurde bei der Sektion außer dem pathologischen Befund am Zentralnervensystem ein leichter Ascites unbekannter Ätiologie gefunden. Bei allen übrigen Sektionen konnte ein krankhafter Befund irgendwelcher Art außerhalb der Meningen nicht erhoben werden.

Versuchsreihe I. Wir arbeiteten mit 2 Gruppen von Versuchstieren. Die Gruppe I, aus 10 Kaninchen bestehend, bekam je Tier insgesamt 25 ccm normales Pferdeserum in jeweiligen Abständen von 6 Tagen unter die Rückenhaut etwa in Höhe der Schulterblätter, bei einzelnen Tieren rechts und links wechselnd, bei anderen an der gleichen Stelle. Gesamtsensibilisierungsmenge also 25 ccm subcutan. Erfolgsdosis 0,25 intralumbal.

Ein regelrechtes *Arthussches* Phänomen an der Haut, hervorgerufen durch die wiederholte subcutane Sensibilisierung, beobachteten wir in 3 Fällen.

Sektionstechnik. Bei der Sektion wurde nun so vorgegangen, daß zunächst nach Fortnahme der Haut vom ganzen Tierkörper mit sterilen Instrumenten die Rückenmuskulatur entfernt und die Säule der Dornfortsätze rechts und links abgesägt wurde. Dadurch konnte man das Rückenmark in seiner ganzen Länge freilegen und die notwendigen Abstriche für die bakteriologische Untersuchung vornehmen. Es wurde nicht nur im Bereich der Medulla, also an der Injektionsstelle, Material zur bakteriologischen Untersuchung entnommen, sondern auch vom Dorsal- und Lumbalmark und, wo erforderlich, auch vom Großhirn. Letzteres wurde zugänglich gemacht durch schalenförmige Abtragung des Schädeldaches. Nachdem die Sektion so weit vorgenommen war, stieß die Herausnahme des unfixierten Zentralnervensystems aus seinem Lager auf die größten Schwierigkeiten. Die Wirbelsäule wurde deshalb isoliert und mit dem Schädel in Zusammenhang gelassen, im lebenswarmen Zustand in 5%iges, einmal gewechseltes Formalin gebracht. Zur histologischen Untersuchung konnte das fixierte Gehirn und Rückenmark mühelos aus dem eröffneten Wirbelkanal herausgenommen werden und war nun einschließlich der Dura in allen seinen Teilen zugänglich. Wir untersuchten alle möglichen Gegenden von Gehirn und Rückenmark, mindestens aber in jedem Falle Großhirn, Medulla oblongata, Dorsalmark und Lumbalmark in verschiedenen Höhen.

Ein *Protokoll der Gruppe I* sei als besonders typisch hier angeführt: Ausgewachsenes männliches Tier. Haarfarbe silber, Angoramischling, hat am Rücken zwischen beiden Schulterblättern eine kleinhandtellergröße, feste, oberflächlich etwas krustige Nekrose der Haut (*Arthus-Phänomen*). Das Tier wird etwa 10 Stunden nach der Erfolgsinjektion krank, zeigt nach 16 Stunden deutliche Symptome. Es fällt zunächst dadurch auf, daß es ruhig in der Ecke sitzt, die Ohren hängen läßt und sich nicht bewegt. Nur beim Auftreiben hoppelt es lahm herum. Später, 18 Stunden nach der Erfolgsinjektion, ist es sichtlich auf der Hinterhand gelähmt. Es ist aber durch Antreiben noch zu bewegen; 20 Stunden nach der Erfolgsinjektion scheint es schwer krank. Die Hinterhand wird nicht mehr gebraucht, sondern das Tier liegt mit dem Vorderkörper und den Vorderläufen noch gerade da. Mit dem Hinterkörper liegt es auf der linken Seite. Nach kürzester Zeit wird auch der linke Vorderlauf gelähmt und gebrauchsunfähig. Aktiv beweglich ist allein noch der rechte Vorderlauf. Jetzt kann das Tier den Kopf nicht mehr heben. 20 Stunden nach der Erfolgsinjektion wird das Tier getötet.

Makroskopischer Sektionsbefund. Schon nach Freilegung des Rückenmarkes, wobei ja die Dura mitentfernt wird, war eine mehr oder weniger starke Gefäßinjektion

zu beobachten. Der Gradunterschied der Entzündung entspricht, wie wir später gesehen haben, in groben Zügen dem histologischen Befund. Auch Dura wurde mituntersucht. Sie läßt sich jedoch nur in kleinen Fetzen abziehen. Weiche und harte Rückenmarkshaut sind mit kleinen, exanthemartigen, rötlichen Flecken übersät.

Sektionsbefunde der übrigen Tiere von Versuchsgruppe I. Die Sektion ergibt außer der schon erwähnten großen Nekrose der Haut und des Unterhautzellgewebes zwischen den Schulterblättern makroskopisch eine deutlich sichtbare Gefäßinjection der Meningen. Auch die eigenartige, exanthemartige Fleckung der Hirnhäute



Abb. 1 K₁₄. Subcutane Sensibilisierung. 2 Tage nach der Erfolgsinjektion. Meningen des Lumbalmarks. a Arterie mit beginnender Wandnekrose, b Blutung in einer kleinen Gefäßscheide.

war bei einzelnen Tieren deutlich zu sehen. Am auffälligsten sind diese Befunde in Höhe des Lumbalmarks, aber auch in Höhe der Medulla sind sie deutlich. Über dem Großhirn fehlen sie meist.

Mikroskopischer Befund. Die Infiltrate in den weichen Hirnhäuten bestehen vorwiegend aus polymorphkernigen Leukocyten, aber auch aus einkernigen, rundkernigen Zellen. Dazwischen findet man reichlich Fibrin und eine Vermehrung histiocytärer Elemente. Die Gefäße sind ebenfalls stark entzündlich verändert. Am stärksten sind die kleinen Venen befallen, in vielen kleinen Venen liegen Plättchenthromben. Die Gefäßwände der größeren Gefäße sind von zelligen Infiltraten durchsetzt und vielfach herdförmig nekrotisch. Durch die beschriebenen Zellwucherungen sind die Grenzen der Gefäßwände nach außen, durch die Thromben nach innen unscharf abgegrenzt.

Zusammengefaßte mikroskopische Befunde der übrigen Tiere. Bei anderen Tieren derselben Reihe wurden leukocytaire Infiltrate um kleine Venen herum beobachtet. Die Reaktionen waren zum Teil geringer als in dem oben beschriebenen Fall, drangen aber entlang den Gefäßen

in die Substanz des Rückenmarkes ein, bis in die Gegend des Zentralkanals und der grauen Substanz des Rückenmarkes. In einem anderen Falle sah man kleine Infiltrate von Rundzellen in den weichen Hirnhäuten, daneben gleichmäßige Verquellung des Bindegewebes. Hier dringt auch die Entzündung längs den Gefäßcheiden in das Rückenmark



Abb. 2 K₁₂. Subcutane Sensibilisierung, 2 Tage nach der Erfolgsinjektion. Großhirnmeningen mit frischem zelligem Venenthrombus.

ein. Blutungen finden sich nicht. Auch keine Veränderungen in der Gegend des Zentralkanals. Die verquollenen Bindegewebsfasern erscheinen in *van Gieson*-Schnitten rötlich-braun bis braun-gelb. Im Bereich der Gehirn- und Rückenmarkssubstanz ist die Entzündung immer an die Gefäße gebunden. Bei einem Tier mit besonders heftigen klinischen Entzündungserscheinungen sah man tiefes Eindringen der entzündlichen Infiltrate in das Gehirn, besonders in der Tangentialfaserschicht entlang den Gefäßen. Auch in der Gehirnsubstanz zwischen benachbarten Gefäßen fanden sich lockere Infiltrate.

Wichtig erscheinen uns die Befunde bei Tieren dieser Gruppe, welche die Erfolgsinjektion überstanden und 4 bzw. 5 Tage nach der Erfolgsinjektion getötet wurden. Hier finden sich vorwiegend lymphocytäre

Infiltrationen, Verquellung des Bindegewebes und Verquellung der Wand mittlerer Arterien. In einem Fall waren die Erscheinungen als sehr spärlich zu bezeichnen.

In 2 Fällen, und zwar in einem mit sehr deutlicher und in einem mit schwacher Reaktion, fanden wir umschriebene encephalitisartige Herde

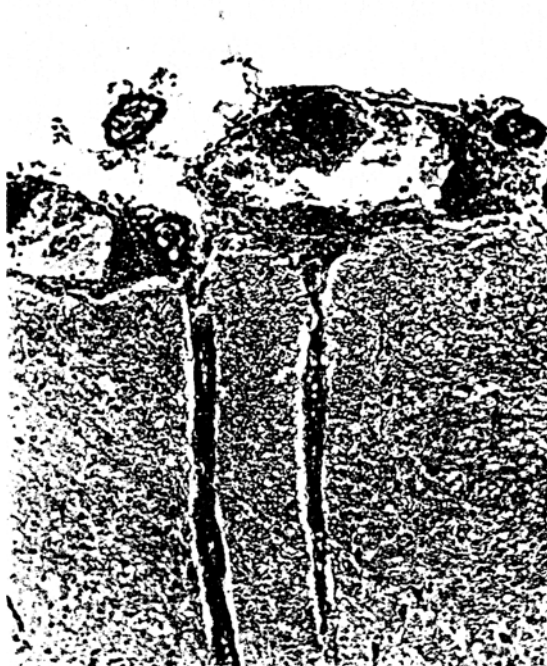


Abb. 3 K₁₃. Daten wie bei Abb. 2. Eindringen der Entzündung längs der Gefäßcheiden in die Großhirnrinde.

mit Gliarosen in der Umgebung. Es handelt sich um die bereits von *Ssolowjew* und *Ariel* erwähnte spontane Kaninchenencephalitis.

Bakteriologische Befunde. Die bakteriologischen Untersuchungen sämtlicher Abstriche, von jedem Tier ein Abstrich je aus der Occipitalgegend, sowie von der Leptomeninx des Dorsal- und Lumbalmarkes, ergaben in keinem Falle einen Erreger. Alle Abstriche wurden im Bakteriologischen Institut Jena * in aeroben und anaeroben Kulturen steril befunden. Bei einem Tier wurden in *einem* Abstrich Heubacillen gefunden. Dieser Befund ist wohl als Verunreinigung zu werten.

Soweit ein *Arthussches* Phänomen der Haut auftrat, wurde auch die

* Herrn Prof. *Weyrauch* und Herrn Dr. *Wengeler* danke ich auch an dieser Stelle für die sorgfältige Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen.

entsprechende Hautstelle bakteriologisch geprüft und stets als steril befunden.

Kontrollen der Versuchsreihe I. Die Kontrollen der Gruppe I erhielten die gleichen subcutanen Serungaben wie die Versuchstiere, nur wurde bei ihnen die Erfolgsinjektion fortgelassen. Klinisch waren den Kontrollen der Gruppe I überhaupt keine Symptome einer Entzündung der Meningen anzumerken. Sie verhielten sich wie gesunde Tiere. In den mikroskopischen Präparaten waren keine pathologischen Veränderungen an den Hirnhäuten festzustellen. Auch an Großhirn, Kleinhirn und am Rückenmark fanden sich keine Veränderungen.

Versuchsreihe II. Die Versuchsreihe II bildeten 7 Kaninchen, welche wir mit subarachnoidealen Serungaben sensibilisierten. Von diesen Tieren der Gruppe II, die ursprünglich aus 9 Tieren bestand, verloren wir ein Tier durch Narkosetod, ein zweites durch Anstieg der Medulla bei der Injektion. Die Tiere der Gruppe II erhielten in Abständen von je 6 Tagen 0,5 ccm normales Pferdeserum intraarachnoideal gespritzt, so daß sie also insgesamt 2,5 ccm in den Dural sack erhielten. Gesamtsensibilisierungsmenge dieser Gruppe 2,5 ccm intraarachnoideal, Erfolgsdosis 0,5 ccm intraarachnoideal.

Während die subcutane Sensibilisierung nach gründlicher Desinfektion der Oberhaut vor sich gehen kann, wurde bei der subarachnoidealen Sensibilisierung eine Äthernarkose und darüber hinaus eine straffe Fixierung des Tieres bei Hyperflexionsstellung des Atlanto-Occipitalgelenkes durch ein Tuch in Anwendung gebracht. Wir wendeten zum Teil auch ein operatives Vorgehen an, indem wir die Nackenhaut und die darunter liegenden Weichteile bis auf die Membrana atlanto-occipitalis in der Medianlinie spalteten und dann erst die sterile Injektion vornahmen. Es liegt auf der Hand, daß bei 5mal wiederholter Injektion eine komplikationslose Heilung dieser Wunde nicht erwartet werden kann. Diese Methode wurde deshalb auch nur bei 2 Tieren und auch bei diesen nur im Anfang angewendet. Die übrigen Tiere bekamen ihre Injektionen durch die unverletzte rasierte und desinfizierte Haut in den Subarachnoidealraum. Bei einigem technischem Geschick fühlt der Operateur den Durchtritt der Kanüle durch die harte Hirnhaut an dieser Stelle ganz gut.

Zusammenfassung der Protokolle Gruppe II. Fast ausnahmslos wurden die Injektionen von den Tieren gut überstanden. Man beobachtete leichte Drucksymptome, wohl auch ein Kopfschütteln, vorübergehende Kurzatmigkeit sowie einseitiges oder doppelseitiges Strecken oder Zittern in den Extremitäten, jedoch nie einen Todesfall außer den oben erwähnten. Nach dem Erwachen aus der Narkose, das ausnahmslos in weniger als einer Minute erfolgte, beschleunigten sich Puls und Atmung zusehends, nur bei ganz vereinzeltten Fällen ging das Erwachen lang-

samer und es war eine gewisse Ataxie zu beobachten. Ähnliche Beobachtungen machten wir bei der Erfolgsinjektion, die ja in gleicher Weise die Tiere der Gruppe I und II betraf.

Makroskopische Befunde. Bei den Sektionen beobachteten wir bei einigen Tieren ebenfalls trüben Liquor im Duralsack, die weichen Hirnhäute und Rückenmarkshäute waren mir einer ähnlichen exanthematischen Rötung übersät wie bei der Versuchsreihe I.

Mikroskopische Untersuchungen. Wir fanden bei diesen Tieren starke akute Entzündung der weichen Hirnhäute. Die Infiltrate setzten sich aus Leukocyten und Lymphocyten zusammen. Hierunter fielen zahlreiche pseudoeosinophile Leukocyten auf, daneben auch Plasmazellen. In einzelnen Fällen fanden wir am Großhirn Durchdringen durch die ganze Hirnsubstanz des Großhirns mit einem Pyocephalus internus sowie mit Infiltraten des Plexus in einem Falle und starker Entzündung der Gefäßscheide zum Plexus führender Gefäße in einem anderen Falle. Im ganzen erhielten wir mehr das Bild eines zelligen gleichmäßigen Exsudates ohne Beteiligung der Gefäße im Sinne einer Thrombose der Lichtung. In den übrigen Fällen zeigte sich an Plexus und Ependym kein absonderlicher Befund. Bei einem Tier sahen wir Veränderungen im Sinne einer Arteriitis mit Verquellung und Infiltraten der Arterienwand.

Die Dura konnte bei einigen Tieren ebenfalls mituntersucht werden. Sie zeigte in wenigen Fällen mit starker akuter Leptomeningitis Zerbröckelung und Verquellung der Fasern. Bei den intralumbal sensibilisierten Tieren fand man sogar kleine Nekrosen der Dura in der Nähe der Einstichstelle im Nacken.

Zusammenfassend erhielten wir bei der Versuchsanordnung, die derjenigen von *Ssolowjew* und *Ariel* ähnelt, in 5 von 6 Fällen eine sichere Meningitis. Die Untersuchung von Gehirn und Rückenmark sagt uns, daß schon nach Ablauf von 24 Stunden die Entzündung alle Teile der weichen Hirnhäute ergriffen hat.

Kontrollen der Versuchsreihe II. Die Kontrollen der Versuchsreihe II erhielten 2mal in Abständen von je 6 Tagen 0,5 cem normales Pferdeserum intralumbal. Von diesen Kontrolltieren erhielten wir ebenfalls keine Zeichen einer klinischen Meningitis, jedoch zeigte ein Tier mikroskopisch in den Meningen des Halsmarkes feine Infiltrate von einzelnen polymorphkernigen Leukocyten und Lymphocyten. Veränderungen schwererer Art, wie Gefäßveränderungen, Thrombosen usw., erhielten wir bei diesen Kontrolluntersuchungen nicht.

Besprechung der histologischen Befunde. Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen, so haben wir durch die Versuchsanordnung der Versuchsreihe I festgestellt, daß eine hyperergische Meningitis durch subcutane Sensibilisierung tatsächlich erzeugbar ist. Das 20 Stunden nach der Erfolgsinjektion getötete Tier zeigt, daß die hyperergische Reaktion

schon nach kürzester Zeit nach der Erfolgsinjektion zustande kommt. Aber auch bei späterer Tötung fällt der Versuch noch positiv aus. Auch dann findet sich noch eine heftige Entzündung. Die Versuchsreihe II bestätigt im wesentlichen die oben angeführten Ergebnisse von *Ssolowjew* und *Ariel*. Die zeitlichen Verhältnisse im Eintreten der hyperergischen Entzündung entsprechen also ganz denen bei anderen Hyperergieversuchen. Die von *Rössle*^{12, 13, 14} aufgestellten spezifischen Merkmale der hyperergischen Entzündung sind aufgetreten; es sind dies das schnelle Auftreten, die Heftigkeit der Reaktion und das langsame verschleppte Abklingen. Auch einige wenige, völlig negative Versuche haben wir zu verzeichnen. Zwei von diesen Versuchstieren waren kleine albinotische Tiere. Es muß angenommen werden, daß diese Tiere entweder aus konstitutionellen Gründen keine hyperergische Entzündung bekommen — wie das bei vielen Hyperergieversuchen festgestellt worden ist — oder daß es sich um Tiere handelt, bei denen, wie schon *Gerlach*⁴ feststellt, die Reaktion aus anderen, bisher unbekannten Gründen ausfällt.

Das erzeugte histologische Bild ist vielgestaltig. Neben auffallend zahlreichen Leukocyten finden wir pseudoeosinophile Leukocyten, Gewebswanderzellen, Lymphocyten. Diese Zellen durchsetzen alle Maschen der weichen Hirnhäute und dringen mit diesen in alle Nischen und Gefäßspalten in die Tiefe ein. Die stärkste zellige Reaktion liegt dabei um die Gefäße herum. Fast regelmäßig zeigen letztere Veränderungen ihrer Wand, besonders die kleinen. Zahlreiche kleine Gefäße, Arteriolen und Capillaren haben verquollene und hyalinisierte Wandungen. Die Leukocyten zeigen dann Randstellung und Auswanderungsfiguren, manchmal ist die Wand auch mit Leukocyten infiltriert. An größeren Gefäßen beobachteten wir Wandnekrosen mit zerfallenden Leukocyten und Karyorrhesis. Auch die angrenzende Substanz von Gehirn und Rückenmark ist verändert. Hier liegen die Infiltrate um die Gefäße herum, erstrecken sich entlang den Gefäßen und bilden Zellmäntel um diese, so dick oft, daß die Gefäßwand völlig verdeckt wird. In vielen Fällen hat es Blutungen im Gehirn und Rückenmark gegeben.

Über den Tetanusfall, von dem wir bei unseren Versuchsanordnungen ausgingen, kann kein endgültiges Urteil abgegeben werden. Wir können nur mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß es sich hier um eine hyperergische Meningitis gehandelt hat. In Anbetracht der hier und da noch in Anwendung stehenden intralumbalen Applikation des Serums geben unsere Versuchsergebnisse, sowohl die mit subarachnoidealer Sensibilisierung plus subarachnoidealer Erfolgsinjektion, als auch die mit subcutaner Sensibilisierung plus subarachnoidealer Erfolgsinjektion, in gleicher Weise zu denken.

Wir glauben aber, auf Grund der angestellten Versuche darauf hinweisen zu müssen, daß bei wiederholter intralumbaler Anwendung von Serum an den Meningen eine äußerst heftige Reaktion erfolgen kann,

und daß an ihnen unter gewissen Umständen eine lebensbedrohliche Entzündung gesetzt werden kann.

Zusammenfassung.

1. Im Anschluß an einem mit wiederholten intralumbalen Tetanusseruminjektionen behandelten Tetanusfall mit nachfolgender schwerer, eitriger, nichtbakterieller Leptomeningitis (tödlicher Ausgang) wurde an 2 Versuchsreihen das Bild der hyperergischen Meningitis beim Kaninchen geprüft.

2. Die Ergebnisse von *Ssolowjew* und *Ariel*¹⁵ über hyperergische Entzündung der Leptomeninx nach subarachnoidealer Sensibilisierung konnten in einer Versuchsreihe bestätigt werden.

3. Darüber hinaus wurde eine ebenso heftige hyperergische Meningitis mit schweren Arteriennekrosen, Venenthrombosen, Blutungen in Gehirn- und Rückenmarksgewebe nach subcutaner Sensibilisierung und subarachnoidealer Erfolgsinjektion beim Kaninchen erzeugt.

4. Es bestätigt sich auch für die weichen Hirnhäute, daß bei einzelnen Tieren eine hyperergische Reaktion nicht zustande kommt.

Schrifttum.

- ¹ *Arthus et Breton*: C. r. Soc. Biol. Paris **55**, 1478 (1903). — ² *Burn, C. G.* and *K. H. Finlay*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 795 (1937). — ³ *Duvidoff, L. M., B. C. Seegal* and *D. Seegal*: J. of exper. Med. **55**, 163 (1932). — ⁴ *Gerlach, W.*: Virchows Arch. **247**, 294 (1923). — ⁵ *Hübner, A.*: Chirurg **1939**, H. 11. — ⁶ *Hübner, A.*: Chirurg **1938**, H. 10. — ⁷ *Klinge, F.*: Virchows Arch. **286**, 376 (1932). — ⁸ *König, E.*: Chirurg **1939**, H. 11. — ⁹ *Koeppen, S.*: Virchows Arch. **286**, 303 (1932). — ¹⁰ *Lasowsky, J. M.* u. *M. N. Kogan*: Virchows Arch. **292**, 428 (1934). — ¹¹ *Latten*: Veröff. Heeressanwes. **1939**, 10. — ¹² *Rössle, R.*: Verh. dtsh. path. Ges., 18. Tagg, **1914**, 281. — ¹³ *Rössle, R.*: Verh. dtsh. path. Ges., 19. Tagg, **1923**, 18. — ¹⁴ *Rössle, R.*: Wien. klin. Wschr. **1932** **I**, 609, 648. — ¹⁵ *Ssolowjew, A. u. M. B. Ariel*: Virchows Arch. **295**, 201 (1935). — ¹⁶ *Stenn, Fr.*: Arch. of Path. **26**, 244 (1938). — ¹⁷ *Wildegans, H.*: Dtsch. med. Wschr. **1940** **I**, 869.