

(Aus den Staatlichen Forschungsanstalten Insel Riems bei Greifswald
[Präsident: Prof. Dr. O. Waldmann].)

Über Veränderungen am Zentralnervensystem der mit dem Maul- und Klauenseuche-Virus infizierten Mäuse.

Von
Dr. K. Holz.

Mit 18 Abbildungen (26 Einzelbildern) im Text.

(Eingegangen am 2. Februar 1942.)

Zu den am besten studierten Viruskrankheiten des Zentralnervensystems gehört die spinale Kinderlähmung. Bei ihr interessiert heute vor allem, daß das nervöse Zentralorgan viel häufiger betroffen wird und Veränderungen zeigt als man früher ahnte, nämlich in Fällen, die *keinerlei* klinische Hinweissymptome darbieten. Bei anderen Viruskrankheiten, z. B. bei Masern, Röteln, Varicellen, Variola, Vaccine, Mumps, lymphadenoidem Drüsenvirus und epidemischer Grippe ist zwar eine Beteiligung des zentralen Nervensystems sicher nachgewiesen, in welchem Umfang und mit welcher Regelmäßigkeit aber dabei zu rechnen ist, erscheint ungewiß. Auch ist offenbar das klinische Bild der beobachteten Affektionen wechselnd, weil in den Angaben darüber bald von Encephalitis, bald von Encephalomyelitis, bald auch nur von Meningitis die Rede ist. Erstaunlich ist, daß wir eine allgemein anerkannte Ansicht über das Zustandekommen der Gehirnsymptome, insbesondere über die auslösende Noxe, im Schrifttum nicht finden. Es ist die Hypothese aufgestellt worden, daß es bei den obenerwähnten Infektionskrankheiten zur Aktivierung eines noch unbekannten Encephalitiserreger kommt (z. B. bei der postvaccinalen Encephalitis). Andere widersprechen dieser Ansicht und nehmen eine direkte Einwirkung auf das Zentralnervensystem an; damit wird von manchen die Aktivierung eines Encephalitiserreger als Regelscheinung abgelehnt. Die Schwierigkeiten in der Entscheidung solcher Fragen liegen wohl nicht nur in der Variabilität der Krankheitsscheinungen, sondern meines Erachtens häufiger in natürlichen Unzulänglichkeiten der experimentellen Forschung begründet. Die eigentliche Natur des jeweils studierten Virus konnte unter den gegebenen Versuchsbedingungen vielleicht nicht immer in ihrem vollen Umfang erkannt werden.

Beim Erreger selbst spielt, wie wir wissen, seine Wandelbarkeit eine Rolle. Die meisten Virusarten besitzen mehrere Tropismen gleichzeitig, die je nach Wahl des Stammes und Art der Tierpassagen zu Variationen der klinischen Erscheinungsformen führen. Vom Herpes wissen wir, daß

sich in erster Linie die neurotropen Eigenschaften ändern, d. h. sie können auftreten oder verschwinden. Beachtlich erscheint die Tatsache, daß man vor noch nicht zu langer Zeit in dem Herpesvirus wegen des Neurotropismus zugleich den Erreger der Encephalitis epidemica (s. lethargica) [Economou] vermutet hat. Beim Gelbfieber erfährt das sog. fixe Virus im Verlauf zunehmender Mäusegehirnpassagen eine Steigerung seines Neurotropismus. Für die endgültige Beurteilung der Versuchsergebnisse ist auf die spontan auftretende Choriomeningitis der Mäuse zu achten. Medizin und Veterinärmedizin sind heute an der Lösung des gesamten, die Vira betreffenden Fragenkomplexes in gleichem Maße interessiert.

Für die Klärung einiger Teilfragen auf diesem Gebiet scheinen mir die experimentellen Arbeiten von *Nagel* und *Hofmann* beachtenswert. *Nagel* verimpfte auf Mäuse intracerebral einen vom Meerschweinchen stammenden Virustyp B der Maul- und Klauenseuche (MKS.). Es gelang ihm, den Stamm im Mäusegehirn anzuzüchten und innerhalb von 7 Monaten in über 125 Gehirnpassagen weiterzuführen. Während das Virus bis zur 60. Passage in das Blut und einzelne Organe überging, beschränkte es sich später auf das Gehirn, ohne zunächst bei dem infizierten Tier Reaktionen auszulösen. In einer neuen Versuchsreihe gewann ein derartiges Mäusegehirnvirus von der 140. Passage an zunehmende pathogene Eigenschaften. Mit steigender Passagezahl starb ein immer höherer Prozentsatz innerhalb von 2—7 Tagen. Trotz der offensichtlichen Anpassung des MKS.-Virus an den Mäuseorganismus waren keine typischen Erscheinungen der MKS. vorhanden, auch vermochten die intracerebral infizierten Mäuse andere niemals durch Kontakt anzustecken. Die *Nagelschen* Versuchsreihen wurden mit der 324. Passage von *Hofmann* übernommen und fortgeführt, um weitere Beobachtungen anzustellen. Nach *Hofmann* liegt ein wohlcharakterisiertes klinisches Bild vor:

24—48 Stunden nach der intracerebralen Infektion treten die ersten Krankheitserscheinungen auf. Die Mäuse laufen nicht mehr munter im Käfig umher, ihr Fell ist leicht gesträubt und die Freßlust vermindert. Weitere 24 Stunden später kauern die Tiere meist in einer Ecke zusammen, jetzt mit deutlich gesträubtem Haarkleid und stark gekrümmtem Rücken. In diesem Stadium treten die ersten Todesfälle ein. 5—6 Tage nach der Infektion kommt es zur Ausbildung von Lähmungen der Hinterextremitäten. Die Mäuse zeigen einen taumelnden Gang, die Hinterextremitäten sind nach hinten gestreckt und gelähmt, während die Vorderextremitäten frei beweglich bleiben. Bei männlichen Tieren kommt es zum Penisvorfall. Im weiteren Verlauf der Erkrankung schreitet der körperliche Verfall schnell vorwärts. Die Mäuse mägen stark ab, so daß der Hinterleib vollkommen zusammenfällt, völlig bewegungslos wird und die Tiere sich nur noch mühsam mit den Vorderbeinen fortbewegen können. Die Atmung ist angestrengt und stark beschleunigt. Kurze Zeit nach diesem Stadium kommt es mit Sicherheit zum tödlichen Ausgang. Spontan auftretende Krämpfe können nicht beobachtet werden, auch können solche nicht künstlich ausgelöst werden, wie dieses bei der Choriomeningitis der Fall ist. — Die Mortalität beträgt praktisch 100% der erkrankten

Tiere. Nur sehr vereinzelt erholen sich intracerebral infizierte Mäuse ganz langsam, zeigen dann aber nie mehr die ursprüngliche Lebhaftigkeit. Mit dem Ansteigen der Zahl der Passagen hat sich der Krankheitsverlauf schließlich bedeutend verkürzt. Von der 400. Passage ab treten die Lähmungen bereits nach 40 Stunden auf und die Tiere sterben innerhalb weiterer 12 Stunden zu 100%. Ungefähr von der 600. Passage an sterben die Mäuse bereits 24 Stunden nach der Infektion. Die Lähmungen fehlen dann oder sind nur angedeutet.

Aus der Beschreibung des klinischen Bildes ist wohl unschwer zu entnehmen, daß außer unspezifischen Krankheitszeichen in erster Linie eine Erkrankung des Zentralnervensystems vorliegt. Unter Berücksichtigung ihrer weiteren Versuchsergebnisse zeigen *Nagel* und *Hofmann*, daß der Riemser Meerschweinchenstandardstamm Typ B neurotropie Eigenschaften angenommen hat. Die Gesamtuntersuchungen lassen deutlich erkennen, daß eine besondere Pathogenität für die Maus besteht und daß wir es mit einem neuartigen *murinen* Stamm der MKS. zu tun haben. Während die von *Nagel* und *Hofmann* beschriebene Neurotropie durch Rückübertragungs- und Neutralisationsversuche mit der ursprünglichen Form des MKS.-Virus wieder identifiziert werden konnte, steht pathologisch-histologisch die Beweisführung für eine selbständige Erkrankung des Gehirns sowie für die Beziehungen zur MKS. und für die völlige Unabhängigkeit der Erscheinungen von anderen Encephalitiden noch aus. Es kann durch die mikroskopische Untersuchung dargelegt werden, daß die Veränderungen am Zentralnervensystem einheitlicher Natur sind, auf eine direkte Viruseinwirkung zurückzuführen und nicht etwa im Sinne der Aktivierungshypothese zu deuten sind. Es ist für die MKS. deshalb eine so klare Entscheidung möglich, weil bei dieser Seuche, wie unten näher gezeigt wird, eine besondere *leukocytäre* Reaktion charakteristisch ist, die von den *lymphocytären* cerebralen Gefäßreaktionen der meisten Encephalitiden erheblich abweicht. Im folgenden werden nun die Art und Lokalisation der Veränderungen am Zentralnervensystem der Maus eingehend beschrieben. Eine kritische Beurteilung der Befunde erfolgt durch Vergleiche mit Parallelreaktionen an den bei der MKS. ergriffenen Körperfparenchymen.

A. Untersuchungsgang.

1. *Material.* Die Untersuchungen erstrecken sich auf das Zentralnervensystem der Mäuse, die mit dem von *Hofmann* in seiner Veröffentlichung näher charakterisierten MKS.-Stamm intracerebral (selten subcutan, intravenös und intraperitoneal) infiziert worden waren. Es wurden im ganzen bei mehr als 300 Mäusen das Gehirn und das Rückenmark oder Teile dieser Organe untersucht sowie Vergleiche mit den Veränderungen an anderen Organen (z. B. Zunge, Leber, Milz, Niere usw.) angestellt. Die untersuchten Versuchstiere gehören der 127.—704. Passage des MKS.-Mäusestammes an. Die mikroskopischen Prüfungen erstrecken sich zugleich auf Passagen, bei denen zu Kontrollzwecken in fortlaufender Reihe steriles, gesunden Mäusen entnommenes Gehirnmaterial nach Zusatz von Phosphatpuffer wiederum gesunden Mäusen intracerebral eingespritzt worden ist: es sind histologisch Gehirne bis zur 51. sterilen Passage untersucht worden. Weiter ist für besondere

Kontrollzwecke das Gehirn normaler, intracerebral nur mit physiologischer Kochsalzlösung geimpfter Mäuse untersucht worden. Schließlich sind die Verhältnisse bei gesunden, nicht vorbehandelten Mäusen von mir studiert worden. Die Tötung der Versuchstiere erfolgte in der Regel 17—24 Stunden nach der Impfung und zwar anfangs durch Halsschnitt nach vorausgegangener Äthernarkose. Nach Bekanntwerden der Arbeit von *Habelmann* wurden die Mäuse zur Vermeidung von Veränderungen des Oxydasegehaltes der Leukocyten nur noch durch Dekapitation getötet. Der Oxydasegehalt war daraufhin höher.

2. *Technik.* Auf die Untersuchungstechnik muß aus dem Grunde kurz eingegangen werden, weil neben den üblichen Färbungen mit Thionin, Hämatoxylin-Erythrosin, Giemsalösung, Scharlachrot, Kernechtrot und neben der Chromierung der Präparate für die Weigertfärbung ausgiebig von der Oxydasesreaktion nach *Winkler-Schultze* (Indophenolblaureaktion) unter besonderen Versuchsbedingungen Gebrauch gemacht worden ist: Bei den Oxydasepräparaten ist wegen des meist nicht hohen Leukocytengehaltes der Schnitte eine Schnittdicke von $50\text{ }\mu$ gewählt worden. Das gleiche gilt für die Schnitte, an denen die Peroxydasesreaktion nach *Moschkowski* ausgeführt worden ist. In einigen Fällen ist wegen der feinen Dispersion der Oxydasegranula und wegen der besseren Übersicht die Reaktion nicht am Schnitt, sondern am ganzen Stück (Gehirnscheibe, Teil eines Rückenmarkes) versuchsweise ausgeführt worden. Zur qualitativen und quantitativen Liquoruntersuchung habe ich mich feinster, selbsthergestellter Glascapillaren bedient, mit denen nach einiger Übung Liquor sowohl aus dem Gehirn (durch suboccipitale zisternale Punktions) als auch aus dem Wirbelkanal der Mäuse gewonnen werden kann. Der Liquor ist unmittelbar nach dem Tode entnommen worden.

B. Veränderungen am Zentralnervensystem der mit dem MKS.-Virus intracerebral geimpften Mäuse.

Makroskopische Untersuchung.

1. *Großhirn und Kleinhirn.* Die äußere Besichtigung dieser Abschnitte führt mit Ausnahme des Impfeinstiches in Form eines stecknadelspitz-großen dunkel- oder grauroten Punktes im vorderen Drittel der linken Hemisphäre nahe der Mantelkante nicht immer zu regelmäßig und sicher wahrnehmbaren Veränderungen. Beim vorsichtigen Abheben des Schädel-daches fällt eine sehr feuchte Beschaffenheit der Gehirnoberfläche auf, die indessen unterschiedlich und durchaus nicht regelmäßig ist und oft wegen der schnell einsetzenden Austrocknung der Oberfläche bald verschwindet. Auch die Gehirnmasse selbst ist stärker durchfeuchtet. Beim Herausnehmen des Gehirnes erweist sich die Zisterne meist mit ziemlich klarer, nichteitriger Flüssigkeit gefüllt. Eine Zeichnung oder stärkere Füllung der pialen Gefäßbahnen kann ausgeprägt sein, mitunter fehlt sie aber auch. Die sachgemäße Herausnahme des Gehirnes bereitet kurz nach der Tötung der Mäuse ungleich viel weniger Schwierigkeiten, als wenn man nach dem Tode einige Zeit verstreichen läßt. Das Gehirn quillt nach einiger Zeit in seinem eigenen, in der Regel reichlich vorhandenen Liquor und erweist sich dann als wenig widerstandsfähig. Diese Tatsache ist auch für die Herausnahme des Rückenmarkes von Wichtigkeit.

2. *Liquor*. Obwohl in einigen Fällen eine recht bedeutende Liquorvermehrung vorliegt, stößt der sichere Nachweis hierfür auf Schwierigkeiten. Eine zuverlässige Feststellung der Vermehrung gegenüber der Norm läßt sich entweder nur im Leben oder unmittelbar nach dem Tode treffen. Schon innerhalb weniger Minuten nach dem Exitus wird ein Teil der Flüssigkeit resorbiert. Zur Liquorgewinnung ist nach meinen Erfahrungen die zisternale Suboccipitalpunktion mittels selbstgefertigter Haarcapillaren der Ventrikelpunktion vorzuziehen. Um den Liquor erythrocytenfrei zu gewinnen, empfiehlt sich nicht der Einstich in die Medianlinie, sondern eine mehr seitlich davon ausgeführte Punktions. Nach einiger Übung läßt sich bei den Mäusen auf dem Höhepunkt der Erkrankung an Menge der Inhalt einer bis zu 205 mm langen, feinkalibrierten Haarcapillare¹ gewinnen. Der Durchschnittswert beträgt 74,6 mm, während bei normalen Mäusen und bei Verwendung gleicher Capillaren nur bis zu 20 mm Capillarlänge (durchschnittlich 6,8 mm) gewonnen werden kann. Bei dem mit sterilem Gehirnmaterial gespritzten Mäusen konnte an Menge durchschnittlich 57 mm Capillarlänge gemessen werden. Sofern man den Liquor ohne Beimengung von Blut gewinnt, ist er bei den mit dem MKS.-Virusstamm infizierten Mäusen von weingelber, selten röthlichgelber Farbe und von ziemlich klarer, vor allem *nicht-eitriger* Beschaffenheit. Flocken können als Beimengungen nicht festgestellt werden. In seiner Gesamtbeschaffenheit ist der Liquor am besten mit einer rein gewonnenen MKS.-Meerschweinchenblasenlympe vergleichbar.

3. *Rückenmark*. Das Rückenmark läßt in der Regel sinnfällige Veränderungen vermissen. Lediglich die weiche Rückenmarkshaut weist mitunter eine mit bloßem Auge deutlicher erkennbare Zeichnung des feinen Gefäßnetzes auf (über die makroskopische Darstellung der Gefäßbahnen mittels der Oxydasereaktion s. unten). Auf Querschnitten lassen sich mit bloßem Auge keine Veränderungen feststellen.

Mikroskopische Untersuchung.

Die Tatsache, daß die Krankheitsdauer bei den mit dem MKS.-Virusstamm intracerebral infizierten Mäusen nur kurz ist (in der Regel 17 Stunden²) führt zu der Vermutung, daß stärkere entzündliche zellige Reaktionserscheinungen, wie wir sie von anderen Virusencephalitiden her kennen, in so kurzer Zeit wohl kaum zustande kommen können. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt diese Annahme bis zu einem gewissen Grade. Da der klinische Verlauf auf eine Entzündung des

¹ Die Haarcapillaren gestatten nur Vergleiche. Absolute Mengenangaben sind in den Zahlenwerten nicht enthalten.

² *Hofmann* hat bei niedrigeren Passagen noch eine längere Krankheitsdauer angegeben. Mit dem Steigen der Passagen verkürzen sich die Inkubationszeiten und die Krankheitsdauer.

Zentralnervensystems hinweist, ist im Hinblick auf die kurze Krankheitsdauer gerade dem Auftreten von entzündlichen Erscheinungen in besonderem Maße Beachtung geschenkt worden. Weil Entzündungsprozesse in erster Linie an den Gefäßapparat gebunden zu sein pflegen, beginne ich mit den Gefäßveränderungen.

Gefäßapparat. Vorausgeschickt seien einige Bemerkungen über die Reaktionen am Gefäßapparat bei intracerebraler Injektion *nichtinfektiösen*, also blanden Gehirnmaterials. Zu diesem Zweck wurden normale Mäusehirne mit Phosphatpuffer pH 7,6 vertrieben und 0,02 ccm der blanden Gehirnsuspension intracerebral ins vordere Drittel meist der linken Hemisphäre verimpft. Das Material gelangt dabei wie bei allen intracerebralen Injektionen unserer Versuche oft in den Seitenventrikel. Es kommt bei Verimpfung blanden Gehirnmaterials regelmäßig zu einer lokalen Reaktion, die in einem im Impfherd zentral gelegenen Blutextravasat besteht; dieses wird in seiner Peripherie von einer mehr oder weniger breiten Zone örtlichen Gewebezerfalls umschlossen. Was innerhalb des so veränderten Gebietes an Entzündungszellen angetroffen wird, ist an Zahl nicht bedeutend. Es finden sich vereinzelt regellos verstreute emigrierte Leukozyten und Plasmazellen. Auf Frontalschnitten der Hemisphären ergeben vorwiegend der Impfherd und die seitlichen Adergeflechte eine positive Oxydaseraktion, während die Nachbarschaft von einer gewissen Grenze an meist frei bleibt oder nur eine sehr spärliche Randständigkeit der Leukozyten innerhalb der Gefäße aufweist. Vereinzelt finden sich im Randbezirk des Impfherdes kleine Nester stäbchenförmiger Glia. Die Gefäße und die Leptomeninx der unmittelbaren Nachbarschaft wie auch entfernt gelegene herdförmige Gebiete (bei Impfung nahe der Mantelkante sind auch Veränderungen an der Gehirnbasis möglich!) können mit Rundzellen infiltriert sein. Die Verteilung ist aber völlig regellos, eine strenge Lokalisation findet sich nicht. Ganglionzelluntergang (nur herdförmig) habe ich auch an Stellen nachweisen können, die nach ihrer Lage nicht mehr zum eigentlichen Impfreaktionsherd gerechnet werden können. Erscheinungen, die pathologisch-histologisch in ihrer Gesamtheit als Encephalitis gedeutet werden könnten, fehlen. Es läßt sich demnach folgende Regel aufstellen: Blande Mäusegehirnaufschwemmungen verursachen nur eine lokale Reaktion, die im wesentlichen auf den Impfherd selbst beschränkt bleibt. Auch zahlreiche Passagen blanden Mäusehirns haben jedesmal wieder dieselbe lokale Reaktion erzeugt. Demnach kann in der sterilen Versuchsreihe eine gelegentliche Rundzellinfiltration nicht in der Weise gedeutet werden, daß in ihr der Anfang und zugleich der sichtbare Ausdruck für einen zunächst nur lokal bleibenden encephalitischen Prozeß gesehen wird. Gegen diese Theorie spricht vor allem das ausgezeichnete Wohlbefinden der Versuchsmäuse. Bei den mit physiologischer Kochsalzlösung intracerebral geimpften Kontrolltieren habe ich gleichfalls nur lokale Reaktionsherde nachweisen können.

Ein Teil der mit dem MKS.-Virusstamm infizierten Gehirne läßt vasculäre Rundzellinfiltrationen und zuweilen Erscheinungen von lymphocytärer Meningitis erkennen, doch ist dem Befund keine weitere Bedeutung beizumessen, weil solche Erscheinungen bereits oben bei unseren mit blandem Material infizierten Gehirnen verzeichnet und gleichfalls *regellose* Verteilungen festzustellen sind. In zahlreichen Gehirnen werden außerdem vasculäre oder perivasculäre Lymphocytengefäßinfiltrate vermißt.

Bei sorgfältiger Durchmusterung der Schnitte fällt ein regelmäßig wiederkehrender, zunächst jedoch nicht sehr in Erscheinung tretender Befund auf, der für die Beurteilung des encephalitischen Prozesses ent-

scheidend ist. In gewöhnlichen Übersichtspräparaten lassen sich am intra- sowie extracerebralen Gefäßapparat selbst und auch an dem zwischen den Gefäßbahnen liegenden Parenchym besondere Erscheinungen, wie Zellansammlungen, in der Regel mit Sicherheit nicht feststellen. Betrachtet man aber die Gefäßbahnen bei Immersionsvergrößerung genauer, dann fällt an Arterien, Venen und Capillaren auf, daß in den Gefäßlumina ein höherer Gehalt an polymorphkernigen Leukocyten vorhanden ist als der normalen Blutzusammensetzung entspricht. Vielfach liegen die Leukocyten nicht frei im Lumen, sondern sind wie Endothelien der Wandung eng angelagert. Der Kern der Zellen ist meist deutlich segmentiert und entspricht dem charakteristischen Bild polymorphkerniger Leukocyten. Derartige Zellformen lassen sich manchmal innerhalb der Gefäßwandung, sehr oft in den Lymphräumen und sogar frei im Parenchym finden; hier liegen sie entweder allein oder zu Gruppen regellos geordnet. Es handelt sich um typische Wanderzellen. An manchen Stellen erkennt man, daß die Leukocyten entweder geschädigt oder im Zerfall begriffen sind. Die Capillaren der betroffenen Gebiete lassen vielfach das Bild der Endothelschwellung erkennen; auch an Arterien und Venen wird diese Erscheinung beobachtet.

Da das Auffinden der Leukocyten in gewöhnlichen Schnittpräparaten (besonders Paraffinschnitten) so spärlich ist, daß ein Zusammenhang mit Entzündungsprozessen nicht immer glaubwürdig erscheint, habe ich den Nachweis hierfür so gestaltet, daß an $50\text{ }\mu$ dicken Gefrierschnitten die Oxydasereaktion nach *Winkler-Schultze* (Indophenolblaureaktion) angestellt wird. Eine Kontrastfärbung empfiehlt sich dabei nicht. Zum Vergleich sind Kontrollpräparate von normalen Gehirnen gefertigt worden. Aus der Gegenüberstellung ergibt sich, daß bei den *intracerebral mit dem Virus der MKS. infizierten Mäusen* eine Ansammlung und Emigration von polymorphkernigen Leukocyten stattfindet. Diese Erscheinung pflegt unter regelmäßiger, meist symmetrischer, scharf gezeichneter Färbung der Schnitte sogar makroskopisch bei Anwendung der Oxydasereaktion erkennbar zu sein, während bei den Kontrollen nicht einmal mikroskopisch eine Tinktion nachgewiesen werden kann. Was die Genese des Entzündungsprozesses anbetrifft, so kommt es nach unseren Beobachtungen anfangs zur Leukostase und Randständigkeit der Zellen innerhalb des Gefäßrohres (s. Abb. 1). Die Leukocyten weisen bizarre Formen auf und zeigen zunächst mehr feinkörnige Granula (s. Abb. 1). Sie liegen in größeren Gefäßen auch in dem Virchow-Robinschen Lymphraum und überschreiten diese Grenze anfangs nicht. Nachbargebiete, vor allem Capillargebiete, können völlig frei von oxydasepositiven Zellen sein (s. Abb. 1). In stark erweiterten Lymphräumen nehmen die Leukocyten Kugelgestalt an. Die Oxydasegranula erscheinen dabei klumpenartig; man beachte in Abb. 1 die Infiltration der Leptomeninx. Beim weiteren Fortschreiten des Prozesses emigrieren die Leukocyten in

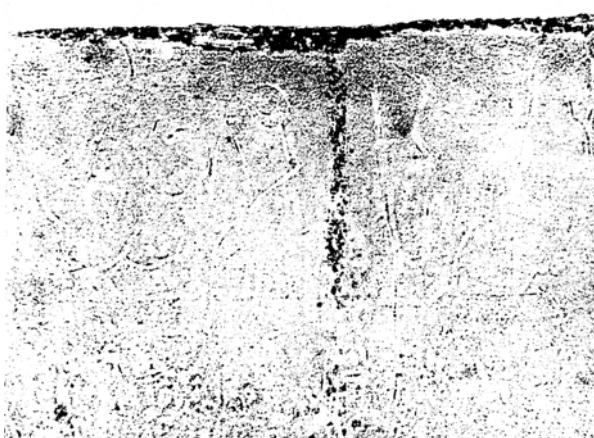


Abb. 1. Rindengebiet. Infiltrationen der Leptomeninx mit oxydasepositiven Zellen. Die senkrecht abzweigende Gefäßbahn läßt vorwiegend wandständige Leukocyten erkennen. Das Capillargebiet ist frei von Veränderungen. 138/41. 653. Passage. Indophenolblaureaktion 50 μ . Zeiß: Apochrom. 20, Hom. II (12), Ausz. 76, Vergr. 108 : 1.

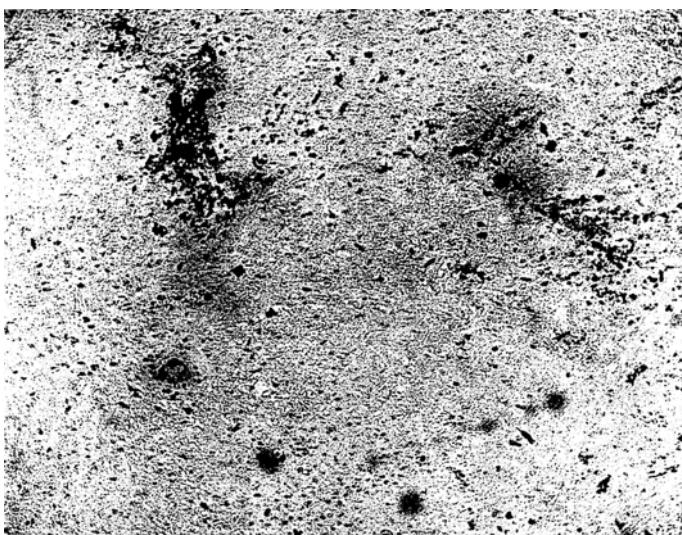


Abb. 2. Hirnstamm. Oxydasepositive Zellinfiltrate der größeren Gefäßbahnen. Auch das Capillargebiet ist ergriffen. Die biologische Grenzscheide zwischen eigentlichem Gehirngewebe ektodermaler Herkunft und mesenchymal-mesodermalem Gewebe wird im Gegensatz zu Abb. 1 nicht respektiert. Vereinzelt finden sich feinste Diapedesisblutungen im Parenchym (pflegt sonst nicht die Regel zu sein). 140/41. 653. Passage. Indophenolblaureaktion 50 μ . Zeiß: Apochrom. 10, Hom. II (13), Ausz. 83, Vergr. 63 : 1.

geringer, schließlich in beträchtlicher Zahl (s. Abb. 2) und werden nun auch jenseits der adventitiellen Lymphräume sowie frei im Gehirngewebe liegend gefunden. Im allgemeinen werden auch bei stärkerer

Emigration keine erheblichen Zellmäntel in Form vasculärer und perivasculärer Infiltrate gefunden, wie wir dies sonst bei anderen *lymphocytären* Virusencephalitiden finden. Die perivasculären Lymphräume sind durch reichlich vorhandene Lymphe gedehnt. Daß es sich um intravitale Ödembildung handelt, beweisen die in dem Lympherguß vorhandenen polymorphe kernigen Leukozyten. Nur verhältnismäßig selten habe ich intravitale Blutaustritte, also hämorrhagische Bezirke, gefunden. Fibrinoide Gefäßveränderungen oder hyaline Wandverquellungen sowie Thrombosen habe ich nicht nachweisen können. Ausnahmsweise liegen die Leukozyten herdförmig so eng gelagert, daß sie in 50 μ -Schnitten

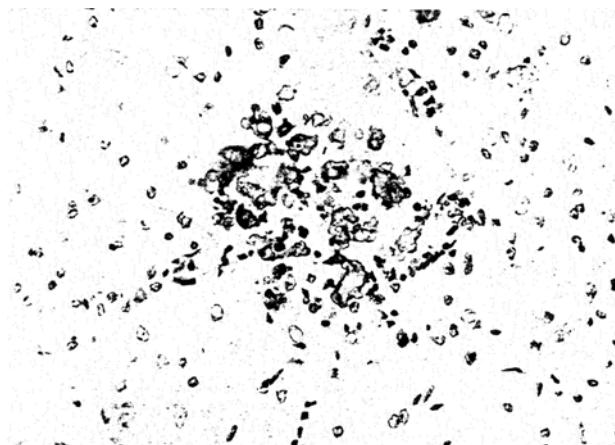


Abb. 3. Herdförmige regellose Inkrustationserscheinungen im Thalamus in der Nähe des III. Ventrikels einer immunen Maus. 8 Wochen p.i. 10:41. Thionin. Zeit: Apochrom. 20, Hom. II. Vergr. etwa 108 : 1.

als Einzelbestandteile nicht mehr erkennbar sind und förmliche Klumpen oder gar Kleckse bilden.

In Anbetracht der besonderen Schnittdicke von 50 μ sei erwähnt, daß bei Anwendung der Oxydasereaktion etwa dasselbe Bild sichtbar sein kann, wie wir es bei anderen Virusencephalitiden bei den üblichen Tinktionen dünnerer Schnitte zu sehen gewohnt sind. Zwischen diesen scheinbar optisch übereinstimmenden Erscheinungsbildern wirkliche Beziehungen suchen zu wollen, wäre völlig abwegig. Mit der massiven Darstellung der Gefäßinfiltrate habe ich lediglich eine für jedermann deutliche Sichtbarmachung des Entzündungsprozesses angestrebt.

Bei Mäusen, die die intracerebrale Infektion ausnahmsweise überstehen und im Anschluß daran immun zu sein pflegen, lassen sich bisweilen neben Gliazellvermehrung pseudokalkartige Inkrustationserscheinungen von den gleichen abenteuerlichen Formen nachweisen (s. Abb. 3), wie wir dies von intracerebralen Verkalkungsprozessen der

Gefäße in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems her kennen. Der in Abb. 3 dargestellte Herd wurde in der Nähe des 3. Ventrikels im Thalamus festgestellt.

Weiche Hirn- und Rückenmarkshaut. Die leukozytäre Infiltration der Leptomeninx mit vorwiegend Polymorphkernigen mit oder ohne Beimengung von Lymphozyten rechnet zu den regelmäßig anzutreffenden Veränderungen (s. Abb. 4). Die Subarachnoidealräume sind besonders an der Gehirnbasis stärker mit Flüssigkeit gefüllt und haben auch hier



Abb. 4. Frontalschnitt durch Rinde, Ammonshorn und Thalamus. Positive Indophenolblaureaktion in der Leptomeninx (a), in der kurvenförmig angeordneten Ganglienzellreihe des Ammonshornes (b) (bilateral symmetrisch), im seitlichen (c) und mittleren (d) Adergeflecht. Die Rinde zeigt eine positive Reaktion im Bereich der großen Pyramidenzellen (zwischen a und b). 42:41. Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeiss: Mikroluminar. Lupeuvergr. etwa 18 : 1.

den stärksten Zellreichtum. Wie an der Gehirnbasis so nimmt man auch an der Medulla oblongata und am Kleinhirnwurm am deutlichsten das Vorliegen einer *Leptomeningitis* wahr. Eine Encephalitis ventricularis kann dabei jedoch nicht nachgewiesen werden. Über Infiltrationen der weichen Rückenmarkshaut berichte ich unten.

Adergeflechte. Die seitlichen Adergeflechte der Ventrikel sowie der Plexus chorioideus ventriculi tertii (s. Abb. 4) und die Plexus chorioidei rhombencephali (s. Abb. 5) pflegen in der Regel einen beträchtlichen Reichtum an Leukozyten aufzuweisen (s. jedoch die Adergeflechtsveränderungen der sterilen Gehirnpassagen). Auch übermäßig starke Infiltrationen der seitlichen Adergeflechte werden beobachtet. Mitunter

fehlen aber im Plexus chorioideus ventriculi tertii und im mittleren Abschnitt des Rautenhirngeflechtes jegliche Veränderungen. Eine Korrelation der Schwere der Adhergeflechtveränderungen zu den Erscheinungen an der Leptomeninx ist nicht immer nachweisbar. An Plexusepithelien habe ich Veränderungen nicht nachweisen können.

Liquor. Das erkrankte Zentralnervensystem der infizierten Maus weist trotz der starken Liquorvermehrung (s. oben) nicht solche Mengen auf, daß sich eine Bestimmung der im Liquor vorhandenen Zellzahl

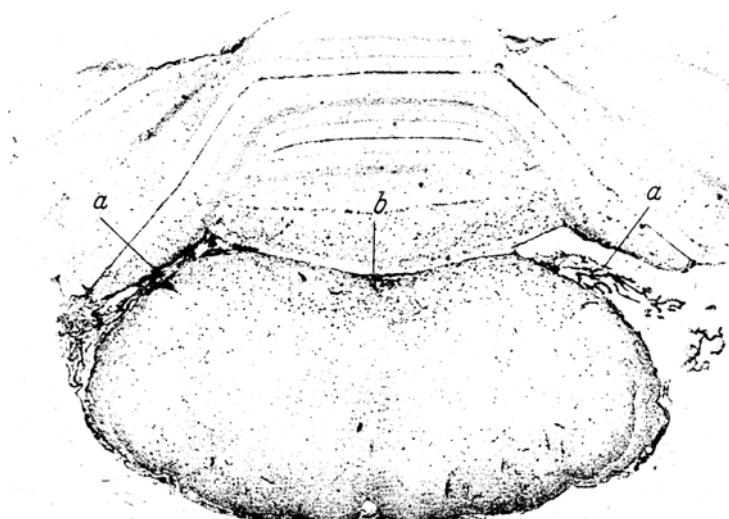


Abb. 5. Rhombencephalon. Positive Indophenolblaureaktion im seitlichen (a) und mittleren (b) Abschnitt des Plexus chorioideus rhombencephali. Die nähere Umgebung des IV. Ventrikels zeigt im Bereich des Plexus medianus schwächere Leukozyteninfiltrationen. 151:41, 656. Passage, Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeiß: Mikroluminar. Lupenvergr. 17:1.

mittels der beim Menschen üblichen Untersuchungsmethoden vornehmen ließe. Es konnten von mir lediglich qualitative Untersuchungen durchgeführt werden.

Bei den mit dem MKS.-Virusstamm infizierten Mäusen werden in Liquoraustrichen (der Liquor ist zweckmäßig nicht auszustreichen, sondern in dickerer Schicht auf dem Objektträger zu trocknen) neben großen, runden oder ovoiden, protoplasmareichen Zellen mit sehr kleinem Kern und Lymphocyten in der Hauptsache polymorphkernige Leukozyten gefunden. Die Differenzierung des Zellbildes hat bis zu 82% polymorphkernige Leukozyten ergeben, doch ist der Prozentgehalt dieser Zellart je nach der Menge der erwähnten großen, runden Zellart stark wechselnd. Zu beachten ist ferner, daß bei intracerebraler Kontrollinfektion von aufgeschwemmtem blandem Material der Gehalt

an Polynukleären bis auf 25 % der im Liquor vorhandenen Zellen steigen kann, und daß einfache Reize, z. B. mehrmaliges Einstechen einer sterilen Nadel in die Zisterne 24 Stunden nach diesem Eingriff schon eine geringgradige Liquorvermehrung zur Folge hat.

Bei den mit dem MKS.-Virus infizierten Mäusen sind die Reaktionen nach *Nonne* und *Pandy* stark positiv (die Ausfällung setzt *sofort* ein und braucht nicht erst abgewartet zu werden). Liquor gesunder Mäuse zeigt eine negative Reaktion, sofern die gewonnene Cerebrospinalflüssigkeit frei von Blutbestandteilen ist.

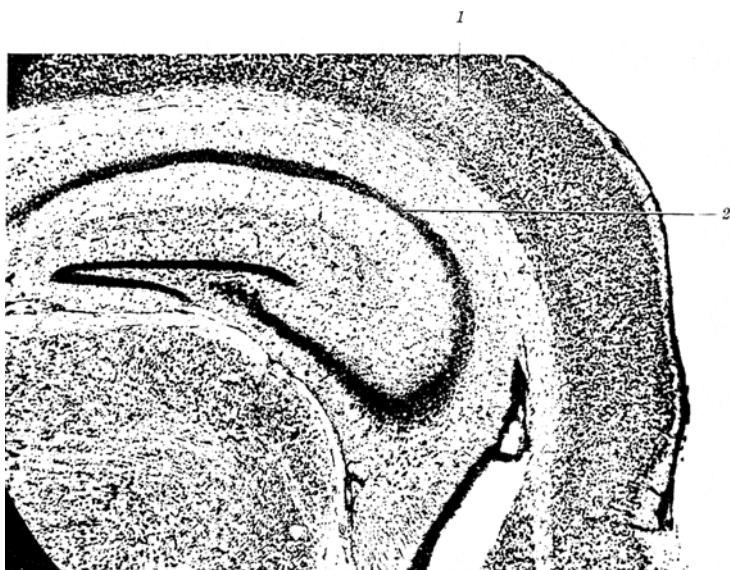


Abb. 6. Vertikalschnitt durch Rinde und Ammonshorn. Im Übersichtspräparat fehlen eutypische Erscheinungen (Zellanhäufungen) am Gefäßapparat. Durch Ganglienzelluntergang bedinete Aufhellungsherde bestehen bei Ziff. 1 in der Rinde und bei Ziff. 2 des Bildes im Ammonshorn. *Maus subcutan* infiziert, 6 Tage p. i. getötet. § 41. Thionin. Winkel-Zeiß: Mikroluminar. Lupenvergr. 30 : 1.

Ganglienzellen. Wie schwierig die sichere Feststellung und Beurteilung feinerer Veränderungen an den nervösen Elementen ist, ist allgemein bekannt. Ich weise bei unseren Versuchen auf die besondere Schwierigkeit hin, das winzige Zentralnervensystem einer Maus ohne Schrumpfungen so zu fixieren, daß in jedem Abschnitt wirklich zuverlässige Rückschlüsse auf die Art und den Grad der Ganglienzellveränderungen möglich sind. Auch wenn die technische Bearbeitung, wie ich glaube, den notwendigen Anforderungen entspricht, möchte ich dennoch auf die Wiedergabe meiner Beobachtungen zum Teil verzichten. Ich bin der Überzeugung, daß beim Studium rein degenerativer Ganglienzellveränderungen an Mäusegehirnen leicht Artefakte zu einer falschen oder fehlerhaften Beurteilung führen können.

In einigen Fällen hat im Ammonshorn und in der Rinde ein stärkerer gruppenweiser Ganglienzelluntergang vorgelegen (s. Abb. 6, Ziff. 1 u. 2). Es erweisen sich vorwiegend die großen pyramidenförmigen Ganglienzellen verändert und aufgelöst; in Abb. 6, Ziff. 2 ist die Ganglienzellreihe undeutlich gezeichnet und etwas aufgehellt, während sie im Photogramm sonst tiefschwarz erscheint. Als Ursache hierfür ist eine stellenweise vollständige oder teilweise Lyse von Ganglienzellen ermittelt worden. Der Zelltod erfolgt jedoch nicht primär, sondern wird durch einen vom Gefäßapparat ausgehenden stärkeren exsudativen Prozeß bedingt, an dem neben dem Austritt von Lymphe eine Ausschwemmung von polymorphkernigen Leukocyten beteiligt ist. Die Lyse der Ganglienzelleiber ist durch die zum Teil herdförmigen Anhäufungen polymorphkerniger Zellen genügend als intravitaler Prozeß gekennzeichnet. Beachtenswert ist, daß selbst bei stärkerer, zur sichtbaren Geweberweichung führenden Exsudation niemals ein Zustand erreicht wird, der vom pathologisch-histologischen Standpunkt aus als eitriger Entzündungsprozeß angesprochen werden könnte. Hierfür geben auch unsere bakterioskopischen und bakteriologischen Untersuchungen in keiner Weise Anhaltspunkte.

Als häufige und in der Beurteilung sicher zu erfassende Erscheinung im Zentralnervensystem der infizierten Mäuse pflegt eine besondere Form der Neuronophagie zu sein. Es wird beobachtet, daß polymorphkernige Leukocyten sich in unmittelbare Nähe der Ganglienzellen (auf dem Wege der perivasculären Räume ?) begeben (s. Abb. 7, Ziff. 1—5). Ob dabei die Wanderung aktiv oder passiv mit dem Lymphstrom vor sich geht, läßt sich an Hand der mikroskopischen Schnitte nicht sicher entscheiden. Meist lassen die von Leukocyten aufgesuchten Ganglienzellen Kern- und Cytoplasmaveränderungen erkennen (s. jedoch oben die Sätze über die Beurteilung degenerativer Prozesse). Man findet die Polymorphkernigen auch außerhalb der pericellulären Räume anscheinend ganz frei in der Nachbarschaft von Ganglienzellen (s. Abb. 7, Ziff. 6), doch kann es sich hierbei auch um Kuppenschnitte handeln. Manchmal führen förmliche Straßen von polynukleären Zellelementen durch die Ganglienzellreihe (s. Abb. 7, Ziff. 7). Hierbei kommt es massenweise zum vollständigen Untergang von Ganglienzellen. Schließlich finden sich in schwer heimgesuchten Gebieten stellenweise keine Ganglienzellen mehr, sondern nur noch kleinere oder größere Haufen von polymorphkernigen Leukocyten (s. Abb. 7, Ziff. 8 u. 9). Aus dem teilweisen oder vollständigen Verschwinden von Ganglienzellen und den an ihrer Stelle gefundenen Leukocytenhaufen geht hervor, daß die Polymorphkernigen sich in den infizierten Gehirnen genau so als Neuronophagen betätigen wie dies von den Gliazellen her bekannt ist. Die durch das MKS.-Virus hervorgerufenen Ganglienzellveränderungen bestehen demnach in *leukocytärer* Neuronophagie, während doch bei den meisten Virus-Encephalitiden eine *gliöse* Neuronophagie nachweisbar zu sein pflegt. In sehr

schwer geschädigten Partien können zahlreiche gröbere oder staubförmige Kernfragmente auftreten, die sowohl von den Neuronophagen

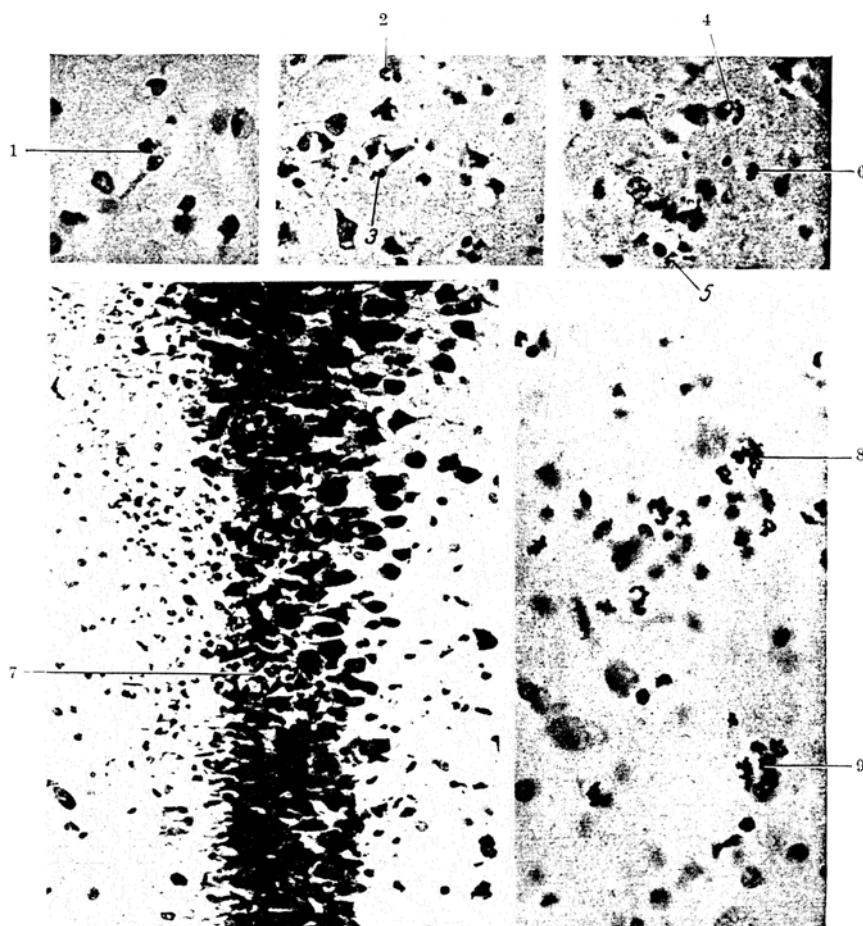


Abb. 7. Verschiedene Stadien der leukocytären Neuronophagie. Ziff. 1-5: einzelne Leukocyten in unmittelbarer Nachbarschaft von Ganglionzellen. Ziff. 6: freiliegender Leukocyt (Knuppenschnitt?). Ziff. 7: Einbruch der Leukocyten auf breiter Straße in die von oben nach unten verlaufende Ganglionzellofreie. Ziff. 8-9: freiliegende Leukocytenhaufen an Stelle untergegangener Ganglionzellen (letztere im Bilde entweder überhaupt nicht oder nur als Schatten erkennbar). Thionin. Zeiß: Apochrom. 20 und 1/12 homog. Öl-Imm. Hom. II.

selbst als auch von Ganglien- und Gliazellen stammen. Derartige mikroskopische Bilder, wie sie häufiger im Lobus piriformis gefunden werden, erscheinen schmutzig gefärbt oder unrein und lassen außerdem erkennen, daß das Gewebe stark durchsaftet ist. Pathogenetisch scheinen bei schwerer Affektion des Zentralnervensystems Übergänge von Exsudation

und leukocytärer Neuronophagie zu der oben beschriebenen, in der Rinde und im Ammonshorn manchmal nachzuweisenden Geweberweichung zu bestehen.

Im Rückenmark kommt es bei stärkerer Exsudation gelegentlich zu leukocytärer Umklammerung von Ganglienzellen. Abb. 8, Ziff. 1 zeigt schattenartig in Erscheinung tretende Leukocyten um die mit Ziffer 3 bezeichnete Ganglienzelle in der Commissura grisea ventralis, während bei Ziffer 2 ein dichter Leukocytenhaufen auf echte leukocytäre Neuronophagie schließen lässt. In Ziffer 4 der gleichen Abbildung ist eine vollständige Kern- und Protoplasmalyse einer großen Ganglienzelle des einen Ventralhorns dargestellt.

C. Beurteilung der Veränderungen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß am Rückenmark die gleichen entzündlichen Erscheinungen wie am Gehirn gefunden werden, liegt pathologisch-histologisch das Bild einer Gehirnrückenmarkentzündung vor. Der Charakter dieser ist *einheitlich*. Es handelt sich um einen durch das Auftreten von polymorphkernigen Leukocyten hinreichend gekennzeichneten *Entzündungsprozeß*. Mit den exsudativen Erscheinungen läuft eine erhebliche Schädigung von Ganglienzellen einher. Beim Untergang dieser Zellart betätigen sich Leukocyten als Neuronophagen. Die Schwere des



Abb. 8 a u. b. Rückenmark. *Im Bilde oben:* Zentralkanal und graue Kommissur. Ziff. 1: leukocytäre (im Bilde schattenartig) Umklammerung einer Ganglienzelle (Ziff. 3). Ziff. 2: echte leukocytäre Neuronophagie. *Im Bilde unten:* Ventralhorn. Degeneration einer Ventralhornganglienzelle (Ziff. 4). 218-219/41, 670, Passage, Nissl-Thionin. Zeiß: 1:12 homog. Öl-Imm., Hom. II (12), Ausz. 76, Vergr. 360 : 1. Apochromat, 40, Hom. II (15) Ausz. 96, Vergr. 324 : 1.

klinischen Bildes erklärt sich hinreichend aus den weitausgedehnten Entzündungsprozessen der weichen Hirnhaut, der intra- sowie extracerebralen Gefäßbahnen und aus der Liquorvermehrung, die als raumbeengender Prozeß in Gemeinschaft mit dem Ganglienzelluntergang den schnellen und fast regelmäßig eintretenden Exitus der Versuchstiere verursachen. In diesen seinen Folgen unterscheidet sich der cerebrale Entzündungsprozeß wesentlich von den dermalen Erscheinungen der MKS.

D. Lokalisation der Veränderungen.

a) Gehirn. Bei der Analyse des Entzündungsprozesses ist bisher nur über die Gesamtausbreitung im Gehirn und Rückenmark berichtet, dagegen noch nichts über die feinere Lokalisation der Veränderungen innerhalb des Zentralnervensystems gesagt worden. Dies erscheint um so mehr erforderlich, als die durch Vira hervorgerufenen Encephalomyelitiden in der Regel eine charakteristische Pathoklise aufweisen. Gleichzeitig läßt sich bei den Erhebungen hierüber feststellen, ob und in welchem Maße der Charakter der Viruskrankheit vom neurohistologischen Standpunkt aus erkennbar geblieben ist.

Wie bei den primär neurotropen Virusencephalomyelitiden wird auch bei der MKS.-Encephalitis der Maus ein an Ausdehnung beachtlicher Entzündungsprozeß im *Rhinencephalon* angetroffen. Auffällige Erscheinungen finden sich im Bulbus olfactorius, Trigonum olfactorium, Lobus piriformis und Ammonshorn. Im Bulbus olfactorius finden sich abgesehen von einer regelmäßig vorhandenen Meningitis in einiger Entfernung vom Ependyni des Ventriculus bulbi olfactorii manchmal (nicht immer) Infiltrate von Leukocyten sowohl frei im Gewebe als auch im Zusammenhang mit Gefäßbahnen (s. Abb. 9). Das über dem nuchalen Ende des Ventriculi bulbi gelegene Marklager sowie die dazugehörige Rindenschicht des Stirnhirns pflegen keine oder nur geringgradige Veränderungen aufzuweisen (s. Abb. 9). Dieser Unterschied kann auf Frontalschnitten schon makroskopisch auffallen. Das Trigonum pflegt mäßige Infiltrationen mit Polynukleären aufzuweisen. Anders der Lobus piriformis: Er gehört zusammen mit dem Ammonshorn (s. Abb. 4) zu den Gebieten, die am regelmäßigsten und im Vergleich zu anderen Teilen wohl am stärksten ergriffen sind.

Die Veränderungen geben vielfach dem mikroskopischen Präparat bei gewöhnlicher Betrachtung oder Lupenvergrößerung eine sehr scharfrandige (Ammonshorn), zierliche und ungemein deutliche, bilateral symmetrische (s. Abb. 4) Zeichnung, falls am Schnitt die Oxydasereaktion gemacht wird. Der Effekt ist auch dann derselbe, wenn man von Versuchsmäusen ausgeht, die subcutan, intraperitoneal oder intravenös mit dem MKS.-Stamm infiziert worden sind. Die Pathoklise des MKS.-Virus ist demnach im Rhinencephalon vorherrschend. Diese

Feststellung erscheint mir von Bedeutung, weil unsere Versuchsanordnung eine rhinogene Infektion ausschließt, gewöhnlich aber beim Vorliegen stärkerer entzündlicher Erscheinungen im Riechhirn auf eine rhinogene Infektion geschlossen wird. Während vom Zwischenhirn der Thalamus keine regelmäßigen Veränderungen aufweist, pflegt im Mittelhirn um so regelmäßiger das zentrale Höhlengrau des Aquäduktes

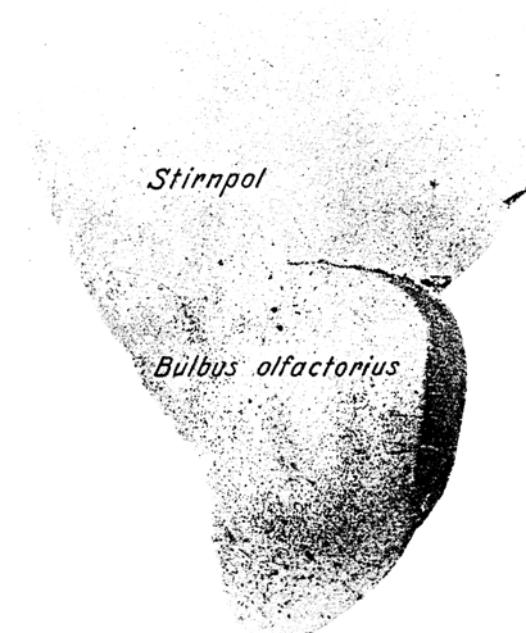


Abb. 9. Frontalschnitt durch Stirn- und Bulbus olfactorius. Stirn- und Bulbus olfactorius zeigen eine positive Oxydasereaktion im Verlauf der Gefäßbahnen. 244/41. 675. Passage. Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeiss: Mikroluminar. Lupenvergr. 19 : 1.

ergriffen zu sein (s. Abb. 10). Corpora quadrigemina, Nucleus ruber und Substantia nigra pflegen unverändert zu bleiben. Von der Basis in Richtung auf das Höhlengrau durch die Substantia nigra und Lemniscus medialis ziehende größere Gefäßbahnen können gleichwohl eine starke Oxydasereaktion ergeben; die erwähnten Kerngebiete werden aber in den Entzündungsprozeß nicht mit einbezogen. Die auf Frontalschritten neben dem Mittelhirn liegenden Occipitalpole zeigen einen dem Gefäßverlauf entsprechende stärkere zellige Reaktion (s. Abb. 10). Von der Gehirnrinde sind die Occipitalpole oft am stärksten verändert. Die Umgebung des vierten Ventrikels ist im allgemeinen nur schwach mit

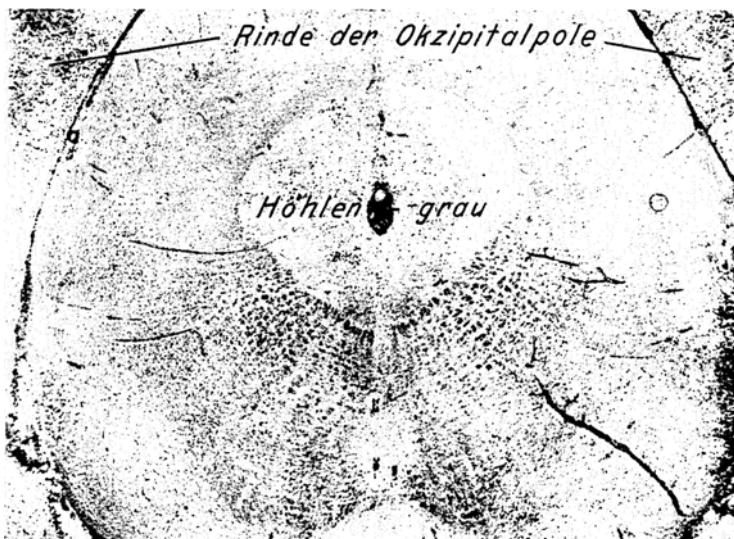


Abb. 10. Mittelhirn. Aquädukt (Mitte des Höhlengrau) mit oxydasepositiven Zellmassen verstopft. Höhlengrau schwach mit Leukozyten infiltriert. Corpora quadrigemina und Substantia nigra ohne Veränderungen. Leukocytäre Leptonieningitis. Infiltration der dem Mittelhirn anliegenden Occipitalpole mit oxydasepositiven Zellen. 166:41. 659. Passage. Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeiß: Mikroluminar. Lupenvergr. 18 : 1.

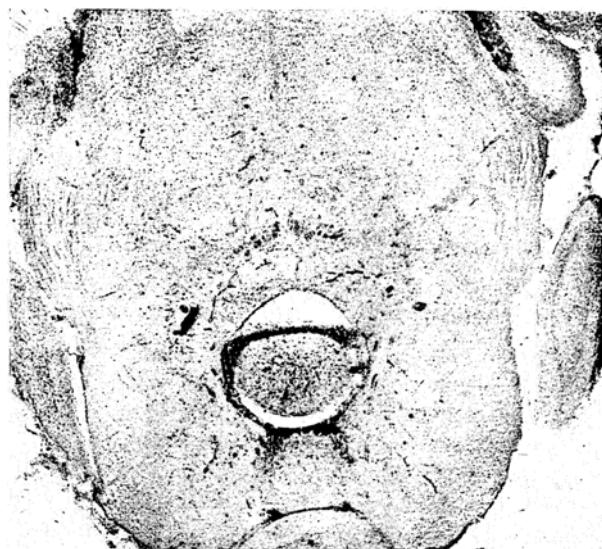


Abb. 11. Vertikalschnitt zwischen Pons und Medulla oblongata. Positive Oxydasereaktion der ventrikelnahen Gebiete. 151:41. 656. Passage. Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeiß: Mikroluminar. Lupenvergr. 18 : 1.

Polymorphkernigen durchsetzt; ventrikelnahen Gebiete können wiederum stärker ergriffen sein (s. Abb. 11). Pons und Cerebellum sind nur in ihren ventrikelnahen Abschnitten mit Leukocyten infiltriert, während sonst der Entzündungsprozeß zurücktritt. Die durch die Decussatio pyramidum und Olive gelegten Schnitte bestätigen diese Erscheinung für die Medulla oblongata.

b) *Rückenmark*. Das Rückenmark wurde bei 13 intracerebral infizierten Mäusen in folgenden Abschnitten untersucht: Pars cervicalis, Pars thoracalis, Pars lumbalis einschließlich der Intumescens lumbalis und Pars sacralis.



Abb. 12. Rückenmark von der Ventralseite aus gesehen (in der Mitte des Bildes verläuft die Fissura mediana ventralis). An dem Rückenmark ist im ganzen die Oxydasereaktion angestellt worden. Beachte die schienenzwangartige, durch den Gehalt an oxydasepositiven Zellen bedingte Zeichnung des Gefäßapparates. 167,41. 660. Passage. Indophenolblaureaktion. Winkel-Zeß: Mikroluminar. Lupenvergr. 20 : 1 (Epiaufnahme).

Wie am Gehirn, so sind auch am Rückenmark die Veränderungen an bestimmte Einrichtungen, in erster Linie an den Gefäßapparat gebunden. Die weiche Rückenmarkshaut läßt fast regelmäßig eine Infiltration mit polynukleären Entzündungszellen erkennen, während der Gefäßapparat des eigentlichen Rückenmarkes diese Erscheinung nicht immer aufweist. Der Grad der Veränderungen kann in den einzelnen Abschnitten des Rückenmarkes verschieden stark ausgeprägt sein.

Die Infiltration der Rückenmarkshaut läßt sich in der Weise übersichtlich darstellen, daß am herauspräparierten Rückenmark *in toto* die Oxydasereaktion angestellt wird. Hierdurch entsteht eine feine schienenzwangartige blaue Zeichnung des Gefäßnetzes (s. Abb. 12). Zwischen den gezeichneten Gefäßbahnen können diffus blaugefärbte Gebiete, offenbar diffuse Infiltrationen mit oxydasepositiven Zellen, auftreten.

Auf Querschnitten kann die Infiltration der weichen Rückenmarkshaut im Cervicalabschnitt entweder fehlen oder nur schwach entwickelt

sein, während dies — von Ausnahmen abgesehen — im Lumbal- und Sacralsegment nicht der Fall ist. Obwohl die im Rückenmark sich aufzweigenden Gefäßbahnen ihren Ursprung von den Gefäßen der Rückenmarkshülle (piale Gefäßscheiden) erhalten, ist nicht ohne weiteres ersichtlich, warum nicht immer bei Infiltration der weichen Rückenmarkshaut ein gleichwertiger Entzündungsprozeß am intramedullären Gefäßabschnitt gefunden wird, ja warum manchmal bei deutlicher Leptomeningitis ein intramedullärer Entzündungsprozeß sogar fehlen kann.

Die intramedullären Erscheinungen pflegen in den vorderen Rückenmarkssegmenten schwächer als in den hinteren, und hier wieder in der *Intumescens lumbalis* stärker entwickelt zu sein. Pathologisch - histologisch liegt eine Leptomeningitis und was die intramedullären Gefäßabschnitte anbetrifft, das Bild der Poliomyelitis vor, weil die leukocytären Infiltrationen sich vorwiegend in der grauen Substanz des Rückenmarkes finden. Der Entzündungsprozeß erstreckt sich regelmäßig auf ein oder beide Vorder-

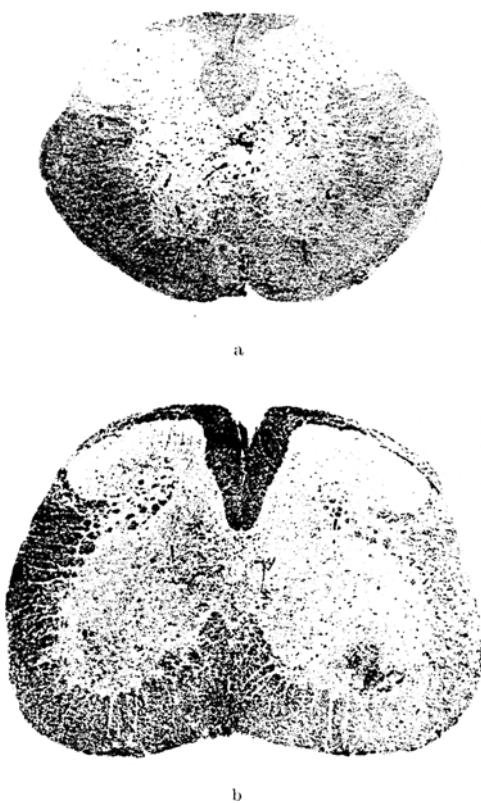


Abb. 13 a u. b. a Lendenmark: Leukocytäre Infiltration in der Commissura grisea dorsalis et ventralis sowie in den Ventralhörnern. Dorsalhörner und Substantia gelatinosa centralis frei von Veränderungen, desgleichen die Dorsal-, Seiten- und Ventralstränge. b Intumescens lumbalis: Bilateral-symmetrische Veränderungen in den unteren Ventralhörnern. Dorsalhörner und Substantia gelatinosa centralis frei von Veränderungen, desgleichen die Dorsal-, Seiten- und Ventralstränge. 178:41, 662. Passage. Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeß: Mikroluminar. Lupenvergr. 27:1.

und niemals auf die Hinterhörner, so daß pathologisch-histologisch das Bild der *Poliomyelitis acuta anterior* vorliegt.

Auf Querschnitten des Rückenmarkes kehrt folgendes Bild ziemlich regelmäßig wieder: Das Gebiet der Dorsalstränge (Gollscher und *Burdach*-scher Strang) bleibt ebenso wie die Dorsalhörner frei von entzündlichen

Erscheinungen. Das gleiche gilt auch vom Gebiet der Seiten- und Ventralstränge, doch ist hier gelegentlich dann eine Ausnahme vorhanden, wenn die genannten Abschnitte von einzelnen, mit der Pia unmittelbar zusammenhängenden entzündeten, meist größeren Gefäßbahnen (piale Gefäßscheiden) auf eine kurze Strecke durchlaufen werden (s. über den Gefäßreichtum der weißen Substanz weiter unten). Auf diese Weise kann die weiße Substanz des Gebietes zwischen Ventralhorn und Area radicularis gelegentlich oxydasepositive Gefäßbahnen aufweisen, ohne daß zu diesem Abschnitt eine engere Pathoklise vorläge (s. Abb. 13a an der ventro-medialen Seite des Seitenstranggrundbündels). Auch anderswo können in der weißen Substanz einmal solche Beobachtungen gemacht werden.

Da der veränderte Liquor leukocytenhaltig ist, werden auch im Zentralkanal oxydasepositive Zellen angetroffen. Das Ependym ist entweder unverändert oder weist einzelne intracelluläre, nicht doppelbrechende Lipoide auf, die auch eine mäßig positive Oxydasereaktion geben können. Die Substantia gelatinosa centralis bleibt stets frei von Veränderungen. Die Commissura grisea dorsalis (s. Abb. 13a) et ventralis kann unter Umständen einen auffallenden, sich bis an die Basis der Dorsalhörner erstreckenden Leukocytengehalt zeigen. Die dorsalen und ventralen weißen Commissuren sind dagegen wieder frei. Die Ventralhörner zeigen ihrem normalen Gefäßverlauf entsprechend entweder eine mehr gleichförmige Ausbreitung des Entzündungsprozesses (s. Abb. 13a) und dabei nicht selten mehr einseitig oder es finden sich in den unteren, der Area radicularis am nächsten gelegenen Ventralhornabschnitten die Hauptveränderungen (s. Abb. 13b). Die Fissura mediana ventralis pflegt deutlich, die in ihr gelegene Arteria spinalis ventralis noch deutlicher leukocytär infiltriert zu sein.

Nach dem pathologisch-histologischen Befund liegt, wie oben bereits erwähnt, das Bild der Poliomyelitis anterior vor. Da ich in dem klassischen Bild der menschlichen Poliomyelitis etwas sehr Charakteristisches, ja Einmaliges sehe, halte ich zunächst Vergleiche mit einer beim Tier vorkommenden Rückenmarkserkrankung nicht ohne weiteres für statthaft, abgesehen davon, daß die Art des Entzündungsprozesses beider Erkrankungen ja doch grundverschieden ist. Für diese Gedankengänge erscheint mir eine kurze Betrachtung über den Begriff „Poliomyelitis“ notwendig.

In der Neurologie wird die Entzündung vorwiegend der weißen Substanz (sog. Leukomyelitis) der Entzündung der grauen Substanz (Poliomyelitis) gegenübergestellt. Bei der Maus liegen die Verhältnisse für die Gefäßaufteilung so, daß in der Hauptsache sich nur in der grauen Substanz Gefäßbahnen nachweisen lassen (s. Abb. 14a—c), während die weiße Substanz im Lenden- (s. Abb. 14c), Sacral-, Thorakal- und auch Cervicalmark (s. Abb. 14a) (in dieser Reihenfolge nimmt die weiße Substanz an Ausdehnung zu) nur sehr wenige oder keine Blutbahnen aufweist. Selbst dort, wo im Mark der größte Anteil der weißen Substanz

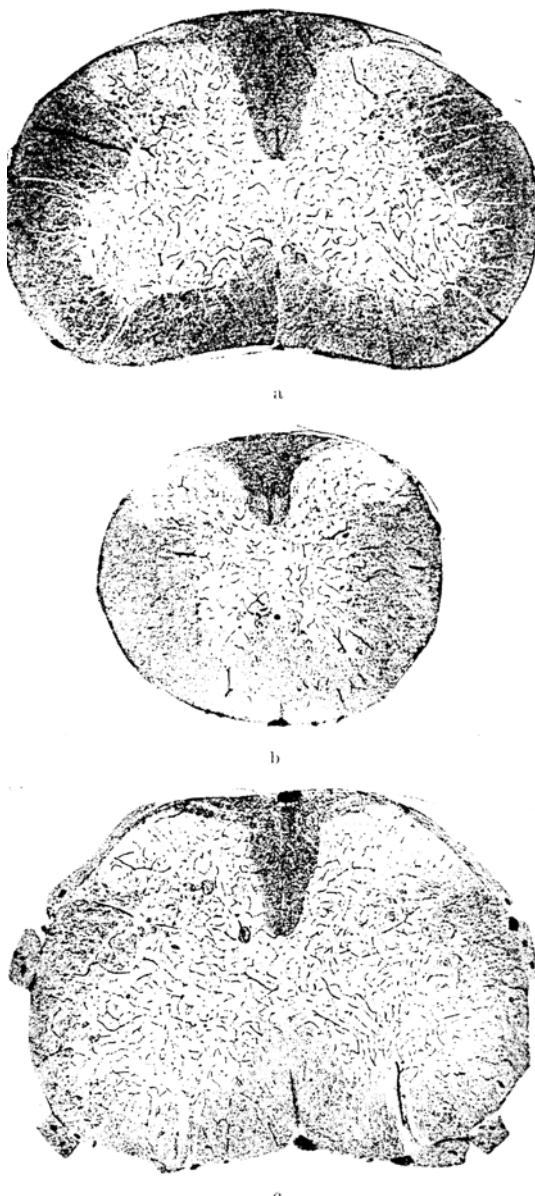


Abb. 14 a—c. Querschnitt durch das Rückenmark einer gesunden Maus. a Cervikalmark. b Lumbalmark. c Intramedullär. In den verschiedenen Schnittbildern ist das Gefäßgebiet mit Aufteilung der kleinsten Capillaren dargestellt (Methode Moschkowski). Es erscheinen die Capillaren fast ausschließlich in der grauen Substanz. Besonders deutlich ist dies bei b sichtbar. 14641. Peroxydasereaktion nach Moschkowski, 50 μ . Winkel-Zeiss: Mikroluminar. Lupenvergr. 25 : 1.

(s. Abb. 14b) zu finden ist, erscheinen bei der exaktarbeitenden Methode nach Moschkowski nur wenige Capillaren. Aus diesen Feststellungen ist zu folgern, daß beim Auftreten eines Entzündungsprozesses am Gefäßsystem des Rückenmarkes zunächst zwangsläufig das Bild der *Poliomyelitis* in Erscheinung treten muß. Auffallend bleibt allein die Tatsache, daß bei der MKS. die Hauptveränderungen in den Ventralhörnern und zwar besonders im Lubalmark lokalisiert sind und daß Abschnitte, die der Infektionspforte viel näher liegen (z. B. Cervicalmark) manchmal ohne Veränderungen bleiben. Auch wenn wiederum in diesem Punkt Übereinstimmungen mit der menschlichen Poliomyelitis zu bestehen scheinen, sind weitere Vergleiche der Lokalisation für das Studium der Mäusepoliomyelitis ohne weitere Bedeutung.

E. Zusammenfassung.

Die durch das MKS.-Virus hervorgerufenen Erscheinungen am Zentralnervensystem der Maus zeigen ein einheitliches Bild. Pathologisch-histologisch liegt eine stürmisch verlaufende Entzündung vor, die mit Ausschwennung von polymorphkernigen Leukozyten und Untergang von Ganglienzellen (leukocytäre Neurono-

phagie) verbunden ist. Der Entzündungsprozeß pflegt im Riechhirn (Bulbus olfactorius, Ammonshorn und Lobus piriformis) am stärksten gegenüber anderen Gebieten (z. B. Thalamus, Mittelhirn, Pons, Medulla oblongata, Cerebellum) entwickelt zu sein und weist damit gemeinsame Züge mit primär neurotropen Viruskrankheiten auf. Trennende Züge dagegen sind darin zu erblicken, daß Gliaknötehen, echte gliöse Neuronophagie und weitere proliferative Erscheinungen fehlen.

Vom neurohistologischen Standpunkt aus müssen dem auf die Maus übertragenen MKS.-Encephalitisstamm gewisse neurotropen Eigenschaften zugeschrieben werden, auch wenn als Erfolgsorgan mehr der extra- und intracerebrale Gefäßapparat angesehen werden muß. In dem elektiven Zugrundegehen von Ganglienzellen im Ammonshorn und in der Hirnrinde unter dem Bild der leukocytären Neuronophagie ist eine Erscheinung zu sehen, die hinsichtlich ihrer Lokalisation eine Regelmäßigkeit zeigt und eine schwere Parenchymenschädigung darstellt. Der gesamte Reaktionsprozeß ist bis zu einem gewissen Grade mit den Merkmalen einer echten Encephalomyelitis vergleichbar.

F. Schlußbetrachtung.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen spricht der im einzelnen beschriebene encephalitische Entzündungsprozeß nicht in besonderem Maße gerade für eine Einwirkung des MKS.-Virus; auch können die mikroskopischen Veränderungen nicht als integrierender Bestandteil bekannter Entzündungsprozesse dieser Seuche angesehen werden. Prüft man jedoch genau die Bildungsstadien der MKS.-Veränderungen an den ektodermalen Abschnitten (Zunge, Klaue) mit der Oxydasereaktion, dann ergeben sich engste Beziehungen der dermalen Reaktionen zueinander und gleichzeitig deutliche Parallelen zu den gelegentlich bei der MKS. auftretenden Myokardschädigungen: Bei der Entstehung von Zungenaphthen und bei der Entwicklung von Blasen an den Klauen sowie bei der Genese der Herztrügerung des Rindes kann mittels der Oxydasereaktion pathologisch-histologisch ein Prozeß nachgewiesen werden, der sämtlichen Organveränderungen *gemeinsam* ist und dem wegen seines frühzeitigen, zum Teil von Aphthenbildung überhaupt unabhängigen Auftretens (z. B. Herz) besonderes Interesse geschenkt werden muß. Morphologisch ist er durch eine mit Ausschwemmung von polymorphkernigen Leukocyten verbundene, Entzündung des Gefäßabschnittes gekennzeichnet, in dessen Bereich am Ektoderm die charakteristischen MKS.-Veränderungen auftreten. Der Nachweis gelingt am besten in dicken Schnittpräparaten und ist am Zungenepithel und Zwischenklaunenspalt genau so sicher zu führen wie am Tigerherzen. Die an den Organen festgestellten Erscheinungen, von denen Abb. 15 die Aphthenbildung an der Zunge des Meerschweinchens, Abb. 16 eine starke Infiltration mit oxydasepositiven Zellen im Epithel des Zwischen-

klauenpaltes und Abb. 17 einen oxydasepositiven Reaktionsherd im Herzen eines Rindes zeigen, sind *einheitlicher Natur und wesensgleich*; sie



Abb. 15. In Entwicklung begriffene Zungensekundäraphthe (im Bilde schwarz) beim Meerschweinchenchen (etwa 24 Stunden p. i., Meerschweinchenstandardstamm B). Indophenolblaureaktion 50 μ . Winkel-Zeiß: Mikroluminar. Lupenvergr. 22 : 1.

stellen im Infektionsablauf der MKS. etwas durchaus Charakteristisches dar.

Den Mitteilungen über die bei der Mäuseencephalitis erhobenen Befunde ist unschwer zu entnehmen, daß das Wesen des histo-patho-

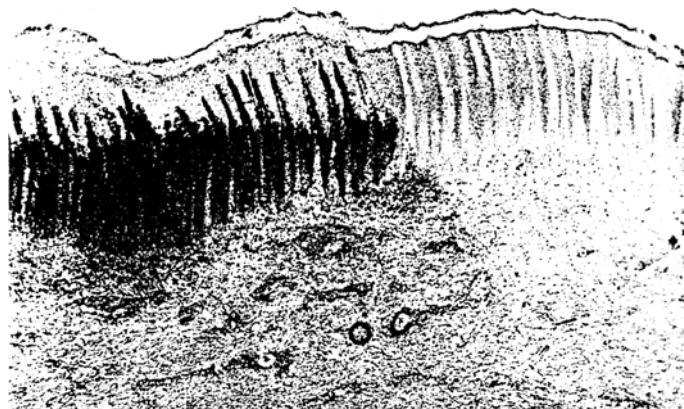


Abb. 16. Indophenolblaureaktion an einer im Zwischenklauenpalt eines Kalbes entstehenden Aphthe. Außerordentlich starke leukocytäre Reaktion (im Bilde schwarz). Eine Ablösung der Epitheldecke ist noch nicht sichtbar. Infektion intracerebral mit Typ A. Tötung 48 Stunden p. i. (s. auch Abb. 18). Winkel-Zeiß: Mikroluminar. Lupenvergr. 22 : 1.

logischen Bildes am Zentralnervensystem vollständig mit dem übereinstimmt, was über die Morphologie der oxydasepositiven Prozesse gesagt ist. Demnach sind die Gehirnveränderungen der Maus als charakteristisch für die MKS. zu bezeichnen. Auch im Gehirn des Rindes kann durch

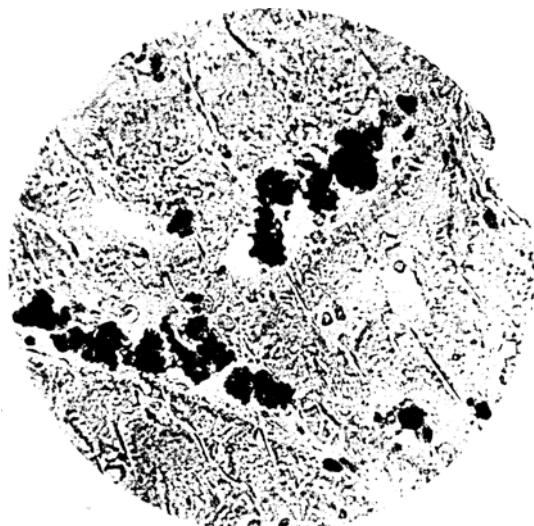


Abb. 17. Positive Indophenolblaureaktion im Herzpapillarmuskel der linken Kammerwand eines Ochsen bei sog. Herztigerung. Beachte das Lymphextravasat im Bereich der Zellinfiltrationen. 1939. Indophenolblaureaktion 15 μ . Zeiß 1:12 hemog. Öl-Imm. Hom. II.



Abb. 18. Ammonshorn. Kalb. An dem gabelförmigen Gefäßabschnitt zeigen sich wandständige Leukocyten mit bizarren Formen; zum Teil sind die Zellen bereits ausgewandert. Die Infektion des Kalbes erfolgte intracerebral mit einem durch Seitz-Filter filtrierten A-Stamm des Rindes. Totung 48 Stunden p. i. (Die durch die Infektion hervorgerufenen Veränderungen am Zwischenklauenspalt desselben Falles sind in Abb. 16 dargestellt. Vgl. die Abb. 16 mit 18.) Indophenolblaureaktion 50 μ . Zeiß: Apochrom. 10, Hom. II.

entsprechende Versuchsanordnung der gleiche Prozeß hervorgerufen werden wie bei der Maus und erscheint in ebenso klarer Form (s. Abb. 18). Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob und gegebenenfalls wie oft bei natürlicher Durchseuchung des Rindes eine Beteiligung des Zentralnervensystems auch dann nachweisbar ist, wenn klinisch keine Hinweis-symptome vorliegen.

Die Studien über die Einwirkung des MKS.-Virus auf das Zentralnervensystem und über die Pathomorphose der MKS. haben eine Ver-tiefung unserer Kenntnisse dieser Krankheit gebracht. Das MKS.-Virus ist als solches imstande, klinisch das Bild einer Encephalomyelitis her-vorzurufen. „Ein noch unbekannter“ Encephalitisreger braucht dabei nicht aktiviert zu werden. Nach unseren Untersuchungen steht eindeutig fest, daß irgendwelche Beziehungen zu der bei Mäusen nach *Theiler* und *Theiler* und *Gard* häufig latent vorkommenden Encephalomyelitis nicht bestehen, und daß keine Aktivierung dieser Krankheit stattgefunden hat.

Literatur.

- Gard, S.:* J. of exper. Med. **72**, 69—77 (1940). — *Hubermann, G.:* Klin. Wschr. 1941 I, 423—425. — *Hofmann, W.:* Zbl. Bakter. I Orig. **148**, 69—77 (1941). — *Hübner, O.:* Virchows Arch. **307**, 151—162 (1941). — *Kleinschmidt, H.:* Mschr. Kinderheilk. **87**, 272—281 (1941). — *Nagel, H. C.:* Dtsch. tierärztl. Wschr. **1937**, 624, 625. — *Theiler, M.:* J. of exper. Med. **65**, 705—719 (1937). — *Theiler, M. u. S. Gard:* J. of exper. Med. **72**, 49—67, 79—90 (1940). — *Waldmann u. Nagel:* In Handbuch der Viruskrankheiten von *Gildemeister, Haagen u. Waldmann*. Jena 1939.