

Aus dem Institut für Hirnforschung in Dillenburg.

**Zur Frage der parainfektiösen (perivenösen) Encephalitis  
(Impf- und Masernencephalitis).  
Virusinfektion oder allergische Krankheit?**

Von

Dozent Dr. med. habil. WALTER VOLLMAND\*.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Juni 1947.)

Bekanntlich sind unsere Kenntnisse über die Pathogenese zahlreicher entzündlicher Krankheiten durch die pathologisch-anatomische Allergieforschung wesentlich bereichert worden, welche vorwiegend an die Namen RÖSSLÉ, KLINGE, GERLACH, SIEGMUND u. a. geknüpft ist. Es nimmt deshalb nicht wunder, daß man auch bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems nach einer allergischen Bedingtheit gefahndet hat, zumal wir über die Pathogenese und Ätiologie zahlreicher menschlicher Encephalomyeliden und Neuritiden immer noch recht mangelhaft orientiert sind. Dies gilt auch für die sogenannte parainfektiöse Encephalitis oder richtiger Encephalomyelitis (p. E.), über deren allergische Bedingtheit gerade in letzter Zeit lebhaft diskutiert worden ist. Hatte ECKSTEIN seinerzeit ziemlich allgemein für die neuralen Komplikationen zahlreicher Infektionskrankheiten, z. B. auch des Paratyphus und des Keuchhustens die Bezeichnung parainfektiöse Encephalitis eingeführt, so wird im neueren Schrifttum zu dieser Gruppe außer der Vaccinationsencephalitis die von ihr im anatomischen Bilde nicht zu trennende Encephalitis bei Masern (WOHLWILL) und einigen wenigen anderen akuten Infektionskrankheiten, bei welchen nach unseren heutigen Kenntnissen ultravvisible Virusarten ätiologisch eine Rolle spielen, wie Pocken, Varicellen, Röteln und Grippe verstanden. SCHALTENBRAND führt außerdem die Stomatitis aphthosa und den Mumps als Grundkrankheiten der p. E. an. SPATZ hat die Impf-Masern-Encephalitis nach ihrem Ausbreitungstyp, den er bekanntlich seiner Einteilung der Encephalitiden zugrunde legt, als eine diffuse perivenöse Herdencephalitis charakterisiert.

Der erwähnten Allergiehypothese der p. E. steht die Meinung zahlreicher Forscher gegenüber, nach der in den Gehirnrückenmarksveränderungen sich das betreffende lebende Virus der begleitenden

\* Für die Überlassung des Materials und die Unterstützung dieser Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. HALLERVORDEN zu größtem Dank verpflichtet.

Infektionskrankheit selbst auswirkt, während wieder andere Untersucher annehmen, daß die Infektion mit Vaccine, Masern usw. die Aktivierung eines unbekannten neutropen Virus verursache. Groß ist die Zahl der experimentellen Untersuchungen, durch welche man jede dieser Theorien zu beweisen oder wenigstens zu stützen versucht hat. Unter Hinweis auf die einschlägigen zusammenfassenden Darstellungen aus neuster Zeit verzichten wir auf eine referierende Wiedergabe all dieser Arbeiten, deren Ergebnis unseres Erachtens nicht immer in einem rechten Verhältnis zu der aufgewandten Mühe steht. Denn es läßt sich nicht leugnen, daß es bisher nicht in überzeugender Weise gelungen ist, das in Frage stehende Krankheitsbild im Tierversuch zu reproduzieren. Wenn angesichts dieser Tatsache einige neuere Untersucher resigniert von der noch völlig unbekannten kausalen Genese aller Entmarkungsencephalitiden einschließlich der p. E. sprechen, so wagen wir es dennoch, an Hand der im folgenden mitzuteilenden Fälle, wie wir glauben, ohne kritiklose Überschätzung des gestaltlich Nachweisbaren erneut zur Frage der kausalen Genese und Ätiologie der p. E. das Wort zu ergreifen. Freilich erkennen wir keineswegs, daß die experimentelle ätiologische Forschung allein das letzte entscheidende Wort bei der Beantwortung der vorliegenden Fragen zu sprechen haben wird (vgl. SPATZ).

Der erste Fall zeigt klinisch und pathologisch-anatomisch das Bild der perivenösen Encephalitis im Gefolge der Schutzpockenimpfung.

Elsbeth Kri.<sup>1</sup>, 2 Jahre altes Mädchen. Am 9. 5. 39 geimpft. Ab 16. 5. schlaftrig und mißmutig. 23. 5. nicht ansprechbar, Fieber über 40°. Aufnahme am 24. 5. 39. Völlig benommen. Tonisch-klonische Zuckungen beider Arme. Augen in Endstellung nach rechts gedreht. Am re. Oberarm zwei Impfpusteln mit konfluierender, etwas über fünfmarkstückgroßer Area. Geringe Cyanose. Pupillen reagieren träge auf Lichteinfall. Kernig positiv. Hypotonie beider Beine. PSR li. schwach, re. nicht sicher auslösbar. Pathologische Reflexe fehlen. Kind zieht auf Schmerzreiz die Beine an. 25. 5. trotz Chloralhydrat per rectum fast dauernd Krämpfe. Tod unter den Zeichen zunehmender Kreislauftschwäche.

*Pathologisch-anatomische Diagnose* (Obduzent Dr. VOLLAND): Encephalitis post vaccinationem. Geringe Dilatation der linken Herzkammer. Geringe Stauung der Milz und der Leber. Geringe katarrhalische Bronchitis und Bronchiolitis. Einzelne atelektatische Herde in den paravertebralen Partien beider Lungenunterlappen. Ascaridiasis des Dünndarmes. Zwei Impfpusteln am re. Oberarm.

*Auszug aus dem Befund der mikroskopischen Untersuchung.* Lunge, re. Unterlappen: geringe katarrhalische Bronchitis und Bronchiolitis. Vereinzelt kleine katarrhalische Herdpneumonien und resorptionsatelektatische Herde; in der überwiegenden Mehrzahl sind die Alveolen lufthaltig. Leber: Mäßig starke diffuse feintropfige Leberzellverfettung, die stellenweise die peripheren Läppchenabschnitte bevorzugt, geringe trübe Schwellung der Leberzellen. Sehr reichlich geblähte Leberzellkerne, bei denen es sich offenbar um „Glykogenkerne“ handelt.

<sup>1</sup> Dieser Fall wurde von klinischen Gesichtspunkten aus in einer Arbeit von LI aus der Universitäts-Kinderklinik Köln (Prof. Dr. KLEINSCHMIDT), betitelt „Besteht die Möglichkeit, postvaccinale Encephalitis und Poliomyelitis klinisch zu unterscheiden?“ (Mschr. Kinderhk. 1940) berücksichtigt.

Niere: Geringe trübe Schwellung der Hauptstücke. Geringe feintropfige Verfettung der Schleifenepithelien. Rechte Nebenniere: Lipoidgehalt der Fasciculata ziemlich gering. Die Glomerulosa enthält stellenweise reichlicher feine Lipoidtropfen als die Fasciculata. Thymus: Mark und Rinde nicht von Fettgewebe durchwachsen. Das Blutplasma in den Gefäßen gibt eine schwache Lipoidreaktion. Achsellymphknoten rechts (makroskopisch gegenüber der linken Seite vergrößert). Hyperplasie der Lymphfollikel. Starke Blutfülle der Gefäße. Keine Vermehrung der Reticulumzellen und Sinusendothelien. In den Sinus findet sich vielfach eine homogene, geronnene Flüssigkeit. Zahlreiche Sinus enthalten reichlich Lymphocyten, so daß sich hier gelegentlich die Sinus schwer von den Lymphfollikeln abgrenzen lassen.

*Gehirnsektion* (Prof. Dr. HALLERVORDEN): Normal gebautes Gehirn mit etwas abgeplatteten Windungen, sehr zarte, weiche Häute, mäßig injiziert. Ventrikel eng. Auf allen Frontalschnitten ist die Marksubstanz gleichmäßig von zahlreichen Blutpunkten übersät; im Kleinhirn treten sie mehr zurück.

*Histologische Untersuchung*. Schon mit bloßem Auge erkennt man auf Frontalschnitten durch das Großhirn im Zellpräparat (Thionin) eine sehr große Zahl von Zellherden und prall gefüllte Gefäße. Es handelt sich dabei um syncytiale Glia-wucherungen, welche die Gefäße — und zwar fast ausschließlich Venen — dicht umgeben und nach außen hin zum normalen Gewebe allmählich ohne scharfe Begrenzung aufhören. Es handelt sich dabei weniger um Herde, welche von einem Gefäß durchzogen werden, sondern um „Säume“ (WOHLWILL) entlang den Gefäßen, wie sich an den längsgetroffenen Venen zeigt. Diese Säume sind mitunter so schmal wie die Gefäßwand, oft aber mehrfach so breit wie das gefüllte Gefäß selbst. Diese „Herde“ sind über die ganze Marksubstanz dicht verteilt und reichen auch in die unteren Rindenschichten hinein, während sonst die Hirnrinde verschont bleibt. Dagegen sind die zentralen Ganglien in gleicher Weise besetzt wie die Marksubstanz. Gleichartige plasmatische Glia-wucherungen liegen an allen Ventrikewänden („innere Oberfläche“), sie oft auf weite Strecken umfassend. Auch an der „äußeren Oberfläche“ läßt sich das gleiche beobachten, wenn auch keineswegs überall und gleich eindrucksvoll, am deutlichsten noch in den Windungstälern der Rinde, doch sind auch weite Strecken der Hirnrinde frei davon. — Man erkennt an diesen Präparaten auch schon mit bloßem Auge eine deutliche Lichtung der oberen Schichten der Hirnrinde, besonders in den Windungstälern. Diese Verteilung der Herde ist im ganzen Großhirn vom Stirn-pol bis zum Occipitalpol in gleicher Intensität zu finden. Dies gilt auch vom Mittelhirn und der Medulla oblongata. Im Kleinhirn dagegen sind diese Glia-wucherungen weit spärlicher vorhanden, und zwar vorwiegend in den Gebieten des Marks, die der Brücke und der Medulla anliegen, sowie im Hilus des Nucleus dentatus; außerhalb desselben kommen sie nur ganz vereinzelt vor; sie fehlen vollständig in den Markstrahlen der Läppchen und der Kleinhirnrinde, die auch an ihrer Oberfläche keine Säume zeigt. Das Rückenmark besitzt weniger an seiner äußeren Oberfläche als entlang den einstrahlenden Scheidewänden der weißen Substanz bedeutende Säume, welche bis in die graue Substanz hineinreichen, sowie entlang des vorderen und hinteren Septums; der Zentralkanal ist frei. Ebenso finden sich keine Herde in den Wurzeln, auch keine Degenerationen. Die Meningen sind etwas zellreicher als gewöhnlich, man erkennt einzelne Makrophagen, wohl auch einige Lymphocyten, doch fehlen Infiltrate an den Gefäßen vollständig. Die Wandbekleidung der Ventrikel ist stellenweise schadhaft, jedoch nicht in Zusammenhang mit den Säumen (postmortale?); die Ependymzellen sind nirgends gewuchert, eine Ependymitis besteht nirgends. Die „Herde“ setzen sich zusammen aus Gliazellen mit stark gewuchertem Protoplasma; sie bilden ein so dichtes Syncytium, daß Einzelheiten nur schwer zu erkennen sind.

Erst dort, wo sie nach dem normalen Gewebe hin allmählich an Zahl abnehmen und sich aus dem Syncytium zu lösen beginnen, kann man sie genauer studieren, doch lassen sie sich im gewöhnlichen Zellpräparat nur teilweise wiedererkennen. Wohl der überwiegende Teil von ihnen sind HORTEGA-Zellen; daneben gibt es Oligodendrogliazellen und Astrocyten. Eine besondere Polymorphie der Kerne fällt nicht auf, die großen Formen fehlen vollständig. Der lebhaften Proliferation entsprechend sieht man in jedem Herd immer einige Kernteilungsfiguren. An der Peripherie bilden die langen plasmatischen, zum Teil zerklüfteten Ausläufer der Gliazellen eine Art „Strauchwerk“ (SPIELMEYER). Hier sieht man auch Zellen mit einem gitterförmigen Plasma, dessen Hohlräume zum Teil recht groß sind (SPIELMEYERS „gliöse Polyblasten“). Sie enthalten kein Fett; auch mit anderen Methoden ist ein Inhalt nicht darstellbar. In einiger Entfernung von diesen Herden macht das Gewebe einen normalen Eindruck. Im Gegensatz zum Zellpräparat sind die Herde bei der Markscheidendarstellung kaum wahrzunehmen; von den großen Herden sind nur ganz schmale Entmarkungen um die Gefäße vorhanden; von den kleineren sieht man überhaupt nichts; Fett findet sich nur in einigen wenigen Herden an den Gefäßen in Körnchenzellen, aber auch nur in geringer Menge; in den Gliazellen selbst ist es nirgends nachweisbar. Wo die Herde in das Grau hineinragen, bleiben die Ganglienzellen zum größten Teil ganz unbeteiligt zwischen Gliawucherungen liegen, neuronophagische Bilder sind verhältnismäßig selten, kommen aber doch vor. Von einer Schädigung der Markfasern und der Achsenzylinder ist noch wenig wahrzunehmen. Die Gefäße, um welche sich die Gliawucherungen bilden, sind stark gefüllt; kleine Blutaustritte kommen vor, sind aber Ausnahmen. Die Gefäße sind zu einem großen Teil unversehrt, auch inmitten großer Herde. Silberfibrillen außerhalb der Gefäßwand sind nicht nachzuweisen. Die Gefäßwandzellen sind nicht verfettet. In den Lymphräumen finden sich keine Infiltratzellen; Leukocyten und Plasmazellen fehlen vollständig, man kann wohl einmal hier und da einen Lymphocyt sehen; aber das fällt in den Bereich des Normalen. In der Hirnrinde sind gelegentlich, besonders in den Windungstätern, schmale „Säume“ von gewucherten Gliazellen unter der Glia zu sehen, aber doch so geringfügig, daß sie mit bloßem Auge kaum bemerkt werden können. Oft stellen sie sich nur in Form einiger Stäbchenzellen dar, welche der Oberfläche parallel liegend, gewuchert sind. Die Ganglienzellen zeigen fast alle das Bild der akuten Schwellung mit weit angefärbten Ausläufern. Viele von diesen liegen nur eine Strecke weit im Schnitt zwischen den Ganglienzellen, so daß die Rinde bei schwacher Vergrößerung ein eigentlich streifiges Aussehen erhält, das noch dadurch betont wird, daß hier und da auch Stäbchenzellen in derselben Richtung orientiert vorkommen, so besonders in der Nähe der großen Gliaherde in den unteren Schichten. Ein Teil dieser geschwollenen Zellen zeigt außerdem die Wasserveränderung (heller Hof um den Kern und Anfärbung des äußeren Zellrandes); vielleicht hängt dies mit einem Hirnödem zusammen, möglicherweise auch mit einer nicht hinreichenden Konservierung. Viele Zellen sind auch zugrunde gegangen, man sieht diffuse Lichtungen der dritten Schicht, ganz besonders in den Windungstätern, in denen auch die übrigen Schichten gelitten haben. Die Glia in der Hirnrinde ist im ganzen etwas vermehrt, auf die Stäbchenzellen wurde schon hingewiesen; gelegentlich sind Astrocyten in die Zelleiber der Ganglienzellen eingelagert. Auch in der Kleinhirnrinde sind die PURKINJE-Zellen etwas gequollen, zum Teil vacuolisiert; daneben finden sich sklerotische Exemplare; doch sind nennenswerte Ausfälle nicht zu verzeichnen. Die BERGMANNSche Glia ist durchweg gewuchert, jedoch gibt es hier keine Strauchwerkbildung. Mikroorganismen sind nicht nachzuweisen.

Es handelt sich also bei diesem Falle um eine klinisch und pathologisch-anatomisch typische Impfencephalitis, bei welcher die Körpersektion außer zwei Impfpusteln am rechten Oberarm den an sich wenig charakteristischen Befund einer geringen katarrhalischen Bronchitis und Bronchiolitis mit den entsprechenden resorptionsatelektatischen Herden sowie mikroskopisch nachweisbaren kleinen katarrhalischen Herdpneumonien ergab.



Abb. 1. Fall Kurt Wei. Parainfektiöse Encephalitis nach Pockenschutzimpfung. Großschnitt durch die rechte Großhirnhemisphäre. Massenhaft perivenöse Entzündungsherde vorwiegnd im Mark. NISSL-Färbung nach Celloidineinbettung. 1:1,2.

Das Krankenblatt des Impfencephalitisfalles Kurt Wei., der uns von Herrn Prof. Dr. SPATZ in dankenswerter Weise zur Bearbeitung überlassen wurde und ebenfalls anatomisch das typische Bild darbietet, berichtet von einer Pharyngitis, möglicherweise eine postvaccinale Pharyngitis auf dem Boden der Generalisation des Vaccinevirus und seiner Ausscheidung im Bereiche der oberen Luftwege (GINS).

Auch der Fall Jutta Lö. betrifft eine typische Impfencephalitis. Auf eine Wiedergabe des histologischen Befundes dieses und der folgenden Fälle muß wegen Raumangels verzichtet werden.

Die Zugehörigkeit der Fälle Lö., Kri., Wei. zum Krankheitsbild der p.E. ergibt sich anatomisch aus der saumartigen Anordnung der Herde vorwiegend um kleine Venen, wobei die weiße Substanz stärker als die graue betroffen ist, dem diffusen Charakter dieser Herde, der starken produktiven Gliazellwucherung, an welcher die Astrocyten nicht teilnehmen, so daß es nicht zu bedeutenden Sklerosen und breiten Narben kommt wie bei der multiplen Sklerose (HALLERVORDEN), der perivenösen Entmarkung, der nach HALLERVORDEN nur eine symptomatische Bedeutung zukommt, der Geringfügigkeit der Ganglienzellveränderungen und der mesenchymalen Reaktion, sowie der diffusen subpialen und subependymalen Gliawucherungszonen. Auf Grund dieser Eigentümlichkeiten wird von vielen neueren Untersuchern der besondere, absolut in sich geschlossene Charakter der p.E. betont und entgegen der von PETTE vertretenen Lehre, nach welcher die p.E. mit der multiplen Sklerose, der diffusen Sklerose und der Encephalomyelitis disseminata eine Spielart eines gruppenverwandten Reaktionsmechanismus darstellen soll, vor einer Verwischung der bestehenden Unterschiede zwischen den einzelnen Formen der „Entmarkungsencephalomyelitiden“ ausdrücklich gewarnt (HALLERVORDEN, SCHALTENBRAND, STRÄUSSLER, JACOB u. a.). Freilich soll keineswegs geleugnet werden, daß gelegentlich die Einreichung dieses oder jenes Falles zu einer dieser Krankheiten auf große Schwierigkeiten stößt. Nicht minder charakteristisch ist in klinischer Hinsicht die Koppelung der meisten Fälle von p.E. an bestimmte akute Infektionskrankheiten, unter denen neben der künstlichen Vaccineinfektion die akuten Exantheme an erster Stelle stehen. Es liegt deshalb der Gedanke nicht fern, daß pathogenetisch enge Beziehungen zwischen dem Krankheitsprozeß der Haut und des Zentralnervensystems bestehen mögen (VAN BOGAERT).

Vor einer Überschätzung derartiger pathogenetischer Zusammenhänge ist aber zu warnen, nicht zuletzt deshalb, weil im Schrifttum einige Beobachtungen von p.E. bei einer echten Grippeinfektion niedergelegt worden sind, die wir durch einen einschlägigen typischen Fall von p.E. (Fall Li.) vermehren können. Er betrifft einen 31jährigen Mann, bei welchem die von Herrn Prof. HUECK durchgeführte Körpersektion eine schwere hämorrhagische Grippe mit hämorrhagischer Tracheobronchitis und hämorrhagischer konfluierter Lobulärpneumonie im linken Lungenunterlappen ergeben hatte.

Auch von GREENFIELD, PETTE u. a. sind dem Bilde der postvaccinalen und Masernencephalitis entsprechende Gehirnentzündungen bei Grippe beobachtet worden, während DAVISON und BROCK zwei Fälle einer akuten Entmarkungsencephalomyelitis nach einer Erkältungskrankheit ohne die Organveränderungen der Grippe beschrieben. Desgleichen sah SCHEIDECKER bei drei Fällen im Anschluß an eine Infektion der oberen

Luftwege eine Encephalitis, welche pathologisch-anatomisch nicht von der Gehirnentzündung bei Variola, Masern und nach Vaccination zu unterscheiden war.

Bei dem Fall Schn. (38jähriger Mann) handelt es sich um eine perivenöse Encephalitis, bei der sich nicht mit Sicherheit entscheiden läßt, ob eine parainfektiöse Form vorliegt. Eine akute exanthematische

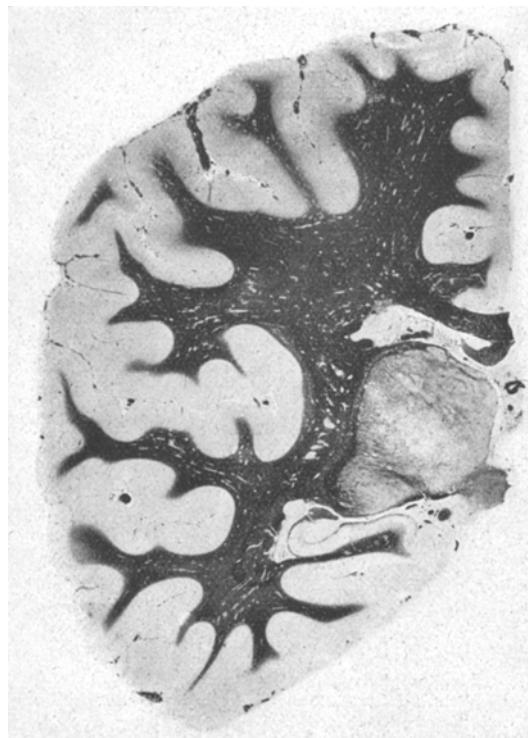


Abb. 2. Gleicher Fall wie Abb. 1. Den perivenösen Entzündungsherden entsprechende Lichtungen im Markscheidenbild. HEIDENHAIN-WOELKE-Färbung nach Celloidineinbettung. 1:1,2.

Infektionskrankheit und eine vorausgegangene Pockenschutzimpfung ist auszuschließen. Die Körpersektion ergibt außer Nebenbefunden eine abszedierende Bronchopneumonie ohne die Stigmata einer Grippelelung. Das Hirnbild erweist sich als eine perivenöse Encephalitis, welcher das örtlich begrenzte, reichliche Vorkommen von polymorphkernigen Leukozyten unter den Entzündungszellen sein besonderes, atypisches Gepräge verleiht. Stellenweise sind so reichlich Leukozyten vorhanden, daß man von einer eitrigen Entzündung sprechen muß. Ein derartiger Befund entspricht bekanntlich nicht dem typischen Bilde der perivenösen

Encephalitis. Vielleicht manifestiert sich hierin eine Mischinfektion mit Eitererregern auf dem Boden der Lungenabscesse.

Eine vorwiegend im Rückenmark lokalisierte Erkrankung vom Typ der perivenösen parainfektiösen Encephalomyelitis, der möglicherweise auch eine Grippeinfektion zugrunde liegt, stellt der Fall Do. (43jähriger Mann) dar.

Hämorrhagischer Charakter der bei der Körpersektion gefundenen Herdpneumonien in Verbindung mit der Tatsache, daß klinisch eine

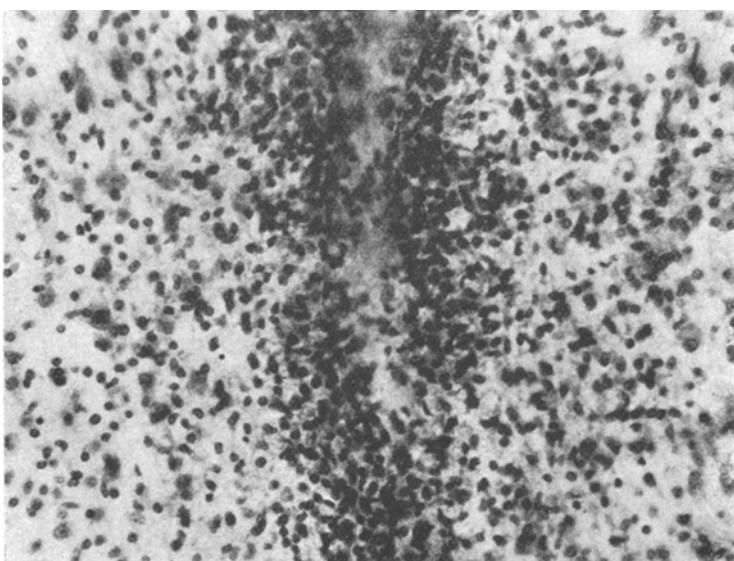


Abb. 3. Fall Jutta Lö. Parainfektiöse Encephalitis nach Pockenschutzimpfung. Saumartige syncytiale Gliazellwucherung um erweiterte kleine Vene des Großhirnmarkes. Nissl-Färbung nach Celloidineinbettung. 1:250.

uncharakteristische fieberhafte Erkrankung bereits vor Auftreten der ersten neurologischen Erscheinungen zum Ausbruch gekommen war, könnte für eine grippale Infektion als Grundkrankheit sprechen.

Bekanntlich stellt die p.E. keineswegs die einzige neurale Komplikation der Grippe dar. Scharf zu trennen von ihr ist die sogenannte STRÜMPPELL-LEICHENSTERNsche Influenza-Encephalitis des älteren Schrifttums.

Sie führt diese Bezeichnung bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle nicht zu recht, da unter diesem Begriffe nicht ausschließlich entzündliche, sondern recht heterogene Veränderungen zusammengefaßt worden sind, unter denen Kreislaufstörungen vom Typ der Hirnpurpura an erster Stelle stehen (GROSS). Hierzu gehört der im folgenden anhangsweise wiedergegebene Fall Hö. (26jähriger Mann), bei welchem klinisch die Diagnose Influenza-Encephalitis gestellt worden war.

Anatomisch handelt es sich um zahlreiche kleine, auf die Marksubstanz des Groß- und Kleinhirns beschränkte Blut- und Plasmaaustritte an den kleinen Gefäßen und ein Ödem der Marksubstanz mit Schädigung der Markfasern und der Glia des Markes. Entzündliche Infiltrate fehlen überall. Bemerkenswert ist die Verteilung der beschriebenen Blutungen in der Marksubstanz mit auffälliger Verstärkung namentlich im Balken. Diese Ausbreitung kann genau dem Befunde einer Salvarsanschädigung entsprechen, wie wir an Hand unseres Materials feststellen können.

Überblicken wir dieses Material, so handelt es sich um eindeutige Fälle von p. E. mit Ausnahme des letzten, der sich pathologisch-anatomisch nicht als echte Encephalitis nach der modernen Fassung des Encephalitisbegriffes (SPATZ, HALLERVORDEN) erweist, sondern im wesentlichen im Sinne einer Hirnpupura (M. B. SCHMIDT) durch kleine Blut- und Plasmaaustritte ausgezeichnet ist. Die weitgehend übereinstimmenden histologischen Befunde zwingen zur Anerkennung des in sich geschlossenen, einheitlichen Charakters der p. E. im histologischen Bilde, wie jüngst von HALLERVORDEN<sup>1</sup> wieder hervorgehoben worden ist. Unter Hinweis auf diese Arbeit verzichten wir auf eine eingehende Besprechung der Differentialdiagnose des in Frage stehenden Krankheitsbildes. Die weitgehende morphologische Übereinstimmung zahlreicher Fälle von perivenöser Encephalitis zeigte sich auch bei einer Durchsicht des reichhaltigen Impfencephalitismaterials der Pockenabteilung des Robert-Koch-Institutes, Berlin, die uns Herr Prof. Dr. GINS<sup>2</sup> in entgegenkommender Weise ermöglichte. Nur der Fall Schn. zeigt in Gestalt einer erheblichen leukocytären Reaktion der im übrigen vorwiegend perivenös ausgebreiteten Entzündung Abweichungen vom klassischen Bilde der p. E. Auf einen Befund sei noch im Hinblick auf die jüngst erschienene Arbeit von M. B. SCHMIDT über den Fetttransport hingewiesen. Es ist dies der positive Ausfall der Fettreaktion des intravasalen Blutplasmas in den Sudanpräparaten des Impfencephalitis-falles Lö.

Diese Beobachtung veranlaßte uns, auch bei den übrigen Fällen am Hirnmaterial mit histochemischer Methodik nach einer „Lipämie“ im Bereich der in den Großschnitten getroffenen Gefäße zu fahnden. Das Resultat dieser Untersuchung war, daß die Fälle Kri. und Do. ebenfalls deutliche Fettreaktion des Blutplasmas im Bereich der cerebralen und meningealen Gefäße aufwiesen. Bei den Fällen Schn. und Me. zeigte sich in zahlreichen Gefäßen, bei dem Grippe-encephalitisfall Li. in vereinzelten Gefäßen eine schwache Fettreaktion des Blutplasmas, während sich der Fall Hö., bei welchem, wie dargelegt, keine p. E. vorlag, als negativ erwies.

Bezüglich der Pathogenese und Ätiologie der p. E. ist, wie eingangs festgestellt, in letzter Zeit die Allergiehypothese wieder lebhaft umstritten worden.

<sup>1</sup> HALLERVORDEN: Nervenarzt 16, 417 (1943).

<sup>2</sup> Wir möchten nicht verfehlten, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. GINS für sein Entgegenkommen unseren ergebensten Dank auszusprechen.

Als erster hatte GLANZMANN die Ansicht ausgesprochen, daß es sich wenigstens bei einem Teil der cerebralen Komplikationen der Varicellen, der Variola und der Vaccine gewissermaßen um lokale anaphylaktische Vorgänge im Zentralnervensystem handele, wobei ihn ausschließlich klinische Gesichtspunkte leiteten.

Nur so ist es verständlich, wenn er den Begriff des in Frage stehenden Krankheitsbildes nicht so scharf faßt, wie es heute notwendig erscheint, indem er z. B. mit seiner Theorie zu erklären versucht, daß nach den verschiedensten Infektionskrankheiten, z. B. auch dem Typhus abdominalis, ähnliche postinfektiöse cerebrale und cerebellare Symptomenkomplexe vorkommen. Im übrigen verschließt sich GLANZMANN keineswegs grundsätzlich der Virustheorie, sondern fordert, in bezug auf die postvaccinale Encephalitis nicht nur nach einer besonderen Neurotropie der Lymphe zu fahnden, sondern auch eine idiosynkratische Reaktionsweise nach Art der Serumkrankheit in Betracht zu ziehen, und schlägt sogar am Schlusse seiner Arbeit vor, Varicellen, Variola und Vaccine zusammenzufassen und zur Gruppe der „Ectodermoses neurotropes“ LEVADITIS zu rechnen, denen freilich nur eine fakulative Neurotropie eigentümlich sei.

VAN BOGAERT schließt auf das Vorkommen eines allergischen Geschehens bei der p. E. auf Grund der Annahme, daß dem cerebralen Prozeß und der Eruption der akuten Exantheme analoge Vorgänge zugrunde liegen.

Wenn auch offenbar bei den akuten exanthematischen Infektionskrankheiten die Reaktion der Haut im immunbiologischen Geschehen eine große Rolle spielt, erscheint uns vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus Zurückhaltung geboten, allzu weitgehende Parallelen zwischen dem Krankheitsgeschehen der p. E. und der Hautveränderungen der akuten Exantheme zu ziehen. Denn einmal kontrastiert die Vielgestaltigkeit der Hautveränderungen der einzelnen akuten exanthematischen Infektionskrankheiten zu der Einheitlichkeit des Hirnbildes. Zum anderen läßt eine Durchsicht des kasuistischen Schrifttums gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Schwere der sichtbaren Hautreaktionen einerseits und der des neuralen Krankheitsbildes andererseits vermissen. Und endlich kommt die p. E. ja auch bei der menschlichen Grippe vor, bei welcher begleitende Exantheme fehlen oder nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen. Als Beispiel mag die von autoritativer Seite anatomisch sichergestellte Diagnose „Grippe“ unseres Falles Li, dienen.

Während PETTE früher die Aktivierungstheorie vertrat, bekennt er sich neuerdings zur Gruppe jener Autoren, die in der p. E. eine allergische Reaktion auf verschiedenartige Noxen erblicken. Ausdrücklich will er die von ihm vertretene Lehre aber nur als Arbeitshypothese gewertet wissen, welche er übrigens nicht nur für die p. E. in Anspruch nimmt, sondern für die gesamte Gruppe der „Entmarkungsencephalomyelitiden“ nämlich die disseminierten mit den Unterformen der akuten und chronischen multiplen Sklerose sowie die diffusen Entmarkungsencephalomyelitiden, zu welchen er außer der parainfektiösen Encephalomyelitis die akute und chronische diffuse Sklerose rechnet. Nach dieser Hypothese stellt die p. E. — das gleiche gilt entsprechend für die anderen Entmarkungsencephalomyelitiden — eine in ätiologischer Hinsicht un-

spezifische allergische Krankheit dar, bei der sich die — nicht serologisch nachgewiesene — Antigen-Antikörperreaktion am Nervensystem auswirkt. Den vorausgegangenen Infektionskrankheiten wie Pocken, Masern, Röteln, Varicellen und Grippe oder Schutzimpfungen (Pocken, Lyssa, Typhus-Paratyphus, Diphtherie-, Tetanus-, Streptokokkenheilserum) als Antigenquellen wird mithin keine spezifisch-ätiologische Bedeutung beigemessen; sie wirken vielmehr nur sensibilisierend, während nach erfolgter Sensibilisierung auch unspezifische Reize wie klimatische Einflüsse, Traumen u. dgl. die allergische Krankheit zum Ausbruch bringen sollen.

Allerdings läßt PETTE die Möglichkeit offen, daß das jeweilige Antigen mitbestimmend dafür ist, ob es in einem Falle zum Bilde der p.E., im anderen etwa zum Bilde der multiplen Sklerose kommt. Während RÖSSLE beispielsweise in dem Rheumatismus eine allergische Krankheit erblickt und dabei die Frage nach der Ätiologie ebenso wie bei dem im Gewebsbilde rheumatismusähnlichen Scharlach bewußt offen läßt, beantwortet PETTE die Frage nach der Ätiologie der Entmarkungsencephalomyelitiden und damit auch der p.E. in dem Sinne, daß er sie als in ätiologischer Hinsicht unspezifische allergische Krankheiten auffaßt. Allerdings hält er es nicht für ausgeschlossen, daß auch nicht allergisch bedingte, aber ebenfalls über das Gefäßsystem wirkende Schäden einem lipolytischen Agens den Eintritt ins Gewebe ermöglichen und damit Entmarkungen verursachen. Endlich verschließt er sich nicht ganz der Möglichkeit, daß das artmäßig unbekannte Agens belebter Natur sei; daß es sich aber um ein ultra-visibles Virus handele, erscheint ihm auf Grund eines Vergleiches der Entmarkungsencephalomyelitiden mit den uns bekannten Viruskrankheiten des Nervensystems mehr als unwahrscheinlich.

ST. KÖRNYEY steht der zuerst von GLANZMANN für die parainfektiösen Encephalomyelitiden und in letzter Zeit von PETTE auf die Gesamtheit der Leukencephalomyelitiden ausgedehnten Allergietheorie mehr zustimmend als ablehnend gegenüber. Eine tierexperimentelle Basis für diese Erklärungsweise erblickt er in den Untersuchungen RIVERS sowie den Experimenten FERRAROS und JERVIS. Diese Untersucher hatten bei Affen, die längere Zeit intramuskulär mit Hirnextrakt und -emulsion von Kaninch'en behandelt worden waren, perivasculäre Infiltrate und Entmarkungsherde gefunden. Bezüglich der Auswertung dieser Experimente möchten wir vielmehr HALLERVORDEN beipflichten. Nach HALLERVORDEN besteht bisher bei diesen Versuchen, welche kleine granulomaartige Herde mit Entmarkungen und Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen zeigten, jedoch die charakteristischen gliösen Säume vermissen ließen, keine hinreichende Übereinstimmung mit dem encephalitischen Krankheitsbilde des Menschen. Dennoch steht HALLERVORDEN der Allergietheorie in bezug auf die p.E., nicht dagegen im Hinblick auf die multiple Sklerose, mehr zustimmend als ablehnend gegenüber, denn bei den genannten Tierversuchen sei zu berücksichtigen, daß sich die experimentelle Forschung hier noch im Anfangsstadium befände und auch mit den Besonderheiten der Reaktion

des Tiergehirns zu rechnen sei. Zugunsten der Allergiehypothese sprechen nach HALLERVORDEN gelegentlich beobachtete Encephalitiden nach Lyssaschutzimpfung, welche anatomisch weitgehend mit der p.E. übereinstimmen, in ihrer Auswertung jedoch gemäß dem Prinzip dieser Impfung auch zur Stütze der Virustheorie herangezogen werden könnten, ferner ein von PETTE mitgeteilter Fall mit charakteristischen Herden im Gehirn und Rückenmark nach Typhus-Paratyphusschutzimpfung sowie in bezug auf den histologischen Befund das häufige Vorkommen von Plasmaaustritten ins Gewebe und endlich der Krankheitsverlauf. Für letzteren ist ja das plötzliche Ingangkommen des Prozesses, dem nach PETTE im anatomischen Substrat die förmliche Eruption des Prozesses entspricht, charakteristisch und in der Tat geeignet, den Blick in der Richtung eines allergischen Geschehens zu lenken, zumal dieser explosionsartigen Reaktion eine Inkubation von bestimmter Dauer, nämlich etwa 10—12 Tagen, vorausgeht. Hierauf hat besonders FINLEY hingewiesen, der die Encephalomyelitis bei den exanthematischen Krankheiten wie PETTE als Ausdruck eines allergischen Geschehens gedeutet hat, obwohl er zugibt, daß die im Tierexperiment erzeugten allergischen Veränderungen des Zentralnervensystems durchaus nicht mit der parainfektiösen Encephalomyelitis übereinstimmen.

DAVIDOFF, SEEGAL und SEEGAL, welche nach Art des ARTHUSSCHEN Phänomens Erfolgsinjektionen in das Gehirn nach Serumsibilisierung vornahmen, fanden Ödem, glöse Reaktionen, Wandnekrosen größerer Gefäße sowie Erythrocyten- und Leukocyteninfiltrate. SSOLOWJEW und ARIEL erzeugten ebenfalls eine allergisch-hyperergische Entzündung nach Art des ARTHUSSCHEN Phänomens, indem sie Kaninchen durch Suboccipitalstich Pferdeserum applizierten. Resultat: Eitrige Leptomeningitis, Arterienveränderungen mit fibrinoiden Wandverquellungen, fibrinoide Degeneration der weichen Hirnhäute und hyaline Thromben. AYER: Allergisch gedeutete Radiculitis nach Injektionen von Tetanus-antitoxin. BURN und FINLEY, welche die allergische Reaktion der Meningen nach Verabreichung von Tuberkulin bei tuberkulösen Meerschweinchen studierten, stellten polymorphkernig-leukocytäre Reaktion fest.

Unterscheidet sich mithin das histologische Bild der p.E. wesentlich von diesen experimentellen Befunden, so beweist das freilich nicht, daß allergische Vorgänge im Krankheitsgeschehen der p.E. keine Rolle spielen. In klinischer Hinsicht erscheint bemerkenswert, daß die Inkubation der Encephalitis nach Lyssaschutzimpfung ungefähr von gleicher Dauer wie die der p.E. ist. Erblicken wir im Sinne der Allergielehre in der Inkubation die Zeit, die der Körper für die allergische Umstimmung gegen das Antigen benötigt, so könnte in der Tat diese Inkubation auf ein allergisches Geschehen hinweisen. Der Umstand, daß es sich bei der Variola, den Masern, den Varicellen, den Röteln, der künstlichen Vaccineinfektion und zum Teil zweifellos auch bei den grippalen Erkrankungen um Viruskrankheiten handelt, hindert unseres Erachtens nicht daran, sie und die in ihrem Gefolge auftretenden Gehirn-

rückenmarksentzündungen vom Standpunkt der Allergielehre zu betrachten.

Nach SCHALTENBRAND ist dies allerdings nicht angängig, da bisher noch nie eine Allergie auf ein Virus nachgewiesen sei und alle bekannten Tatsachen über allergische Phänomene den experimentellen und klinischen Erfahrungen mit Bakterien, Bakteriengiften oder unbelebten organischen bzw. anorganischen Substanzen entstammten. Hierzu ist zu bemerken, daß nach den Ergebnissen der modernen Virusforschung die pathogenen Virusarten wie die Bakterien als Antigene wirken und zur Bildung spezifischer Antikörper Anlaß geben können. Hingegen konnten GINS und IWANOFF nach Vaccineinfektion im Tierversuch spezifische Antikörper nachweisen. Infolgedessen ist die Voraussetzung für das Vorkommen allergischer Vorgänge erfüllt. Nach DÖRR steht die Virusforschung heute nicht mehr auf dem Standpunkt, daß keine Virusart die Bildung komplementbindender Antikörper und Präcipitine anzuregen vermag. Speziell für das Allergieproblem sind in diesem Zusammenhang die Versuche STANLEYS wichtig, dem es gelang, mit dem Virus des Tabakmosaiks vom Kaninchen Präcipitine zu gewinnen sowie Meerschweinchen zu sensibilisieren und bei ihnen den anaphylaktischen Schock auszulösen.

Nach GINS zwingen die klinischen Beobachtungen geradezu dazu, die künstliche Konstruktion von Gegensätzlichkeiten zwischen bakteriellen und Virusinfektionen zu vermeiden und die Gemeinsamkeiten aufzusuchen. Dies gilt unseres Erachtens auch für die pathologisch-anatomische Betrachtungsweise. Als Beispiel könnte die von RÖSSELE angegebene Interpretation der granulomatösen Veränderungen beim Fleckfieber und seine morphologische Ähnlichkeit mit dem Rheumatismus und der Periarteriitis nodosa gelten.

Die Rickettsien stehen ja den ultravisiiblen Virusarten mindestens ebenso nahe wie den Bakterien. Übrigens läßt die pathologisch-anatomische Allergieforschung trotz Einbeziehung des Rheumatismus, des Scharlachs usw. in ihre Untersuchungen die Ätiologie dieser Infektionen offen und stellt sich somit der ätiologischen Virusforschung nicht hindernd in den Weg. Wenn man mit RÖSSELE in der Pathergie die Allergie im erweiterten Sinne versteht, so läßt sich die Aktivierungstheorie der p.E. durchaus mit der Allergie-Pathergielehre in Einklang bringen. Aber auch die Anerkennung jener Virustheorie, nach welcher die p.E. ätiologisch auf das Virus der betreffenden infektiösen Grundkrankheit zu beziehen ist, hindert nicht, den cerebralen Prozeß unter dem Gesichtswinkel der pathologisch-anatomischen Allergielehre zu betrachten und nach allergischen Stigmata im Gewebsbilde zu fahnden.

Unter diesen Umständen erscheint es sinnvoll, das Gewebsbild der p.E. auf seine Zugehörigkeit zum Formenkreis der allergisch-hyperergischen Entzündung hin einer Prüfung zu unterziehen, wobei wir vorzüglich auf die Allergiearbeiten RÖSSELES bezug nehmen. Es ist uns demnach durchaus bewußt, daß es nicht angängig ist, allein aus dem Gewebsbilde heraus eine allergische Krankheit zu diagnostizieren. Unter Hinweis auf die einschlägigen Arbeiten RÖSSELES und seiner Schule verzichten wir auf Erörterungen über die Definition des Allergiebegriffes, die übrige Nomenklatur und die Grundzüge der Allergielehre, ihre

Beziehung zum Rheumatismusproblem (RÖSSLE, KLINGE, VEIL<sup>1</sup>) und setzen als bekannt voraus, daß RÖSSLE neben den spezifischen Formen der Allergie die unspezifischen oder Pathergien kennt. Zwischen diesen beiden nehmen die Parallergien eine Mittelstellung ein. In diesem Sinne könnte nach RÖSSLE manche der bei Infektionskrankheiten drohenden Nachkrankheiten auf einer Umstimmung der Gewebe beruhen. Als Beispiel erwähnt RÖSSLE die postvaccinale Encephalitis, wobei er auf die Parallergiehypothese von MORO und KELLER Bezug nimmt.

Hat LUST als erster die Masernencephalitis als Parallergie (MORO) gedeutet, so will KELLER, der sich auch auf die Parallergielehre MOROS stützt, mit der postvaccinalen auch die postinfektiösen Encephalitiden erfassen und einer Einheitshypothese unterordnen.

Daß das Zentralnervensystem bekanntermaßen zu geweblichen Überempfindlichkeitsreaktionen befähigt ist, wurde bereits angedeutet. Trotz der Stromafunktion der Glia, die sonst das Mesenchym allein hat (SPIELMEYER), ist das Mesenchym des Gehirns zu entzündlichen Reaktionen allergischen Charakters befähigt. Nach DIETRICH und SIEGMUND erstreckt sich die Erweiterung der aktivierten Mesenchymbezirke auch auf das Gehirn und setzt sich hier bei der septischen Allgemeininfektion infolge der allergischen Umstimmung übrigens auch auf die Glia fort.

Da die Befunde an den Serumpferden nach den Untersuchungen von BIELING, ARNDT und DOERKEN, durch welche bekanntlich unsere Kenntnis von den allergischen Gewebsreaktionen wesentlich bereichert worden sind, Anklänge an das pathologisch-anatomische Bild der subakut-chronischen Sepsis und des Rheumatismus aufweisen, untersuchten wir in der Absicht, das vielgestaltige Bild der allergischen Gewebsreaktionen im Bereich des Zentralnervensystems durch Zuhilfenahme dieses „Modellversuches“ zu vervollständigen, die Gehirne von 6 Serumpferden, die uns in entgegenkommender Weise von den Marburger Behring-Werken zur Verfügung gestellt wurden<sup>2</sup>. Von diesen Tieren waren 2 zur Herstellung von Diphtherie-Heilserum [Nr. 43106 (4781) und 43106 (5142)], 2 zur Gewinnung von Rotlaufheilserum [43104 (4390) und 43102 (4780)], 1 Tier zur Herstellung von Choleraimpfstoff [Nr. 43103 (5244)] und endlich 1 Tier zur Gewinnung von Tetanusheilserum [Nr. 43101 (3194)] verwandt worden. Wir verzichten auf eine vollständige Wiedergabe der Gehirnsektionsprotokolle und der

<sup>1</sup> Ausgehend von der Rheumatismuslehre KLINGES und VEILS nimmt BANNWARTH bei der chronischen lymphocytären Meningitis und der „entzündlichen Polyneuritis“ eine allergische Grundlage an. Das Problem der p. E. wird durch BANNWARTHS Untersuchungen nicht berührt.

<sup>2</sup> Für die Überlassung des Pferdegehirnmaterials sind wir Herrn Dr. DEMNITZ, Behring-Werke Marburg a. d. Lahn, zu großem Dank verpflichtet.

mikroskopischen Untersuchungsbefunde, da sich, wie wir voraus-schicken, abgesehen von einer Amyloidose des Plexus chorioideus und vorwiegend spärlichen Rundzellinfiltraten, die zum Teil nicht auf die Meningen beschränkt waren, nur geringfügige und wenig eindrucksvolle pathologisch-anatomische Veränderungen nachweisen ließen.

Bei allen Tieren zeigen die weichen Hirnhäute eine leichte Trübung, welche sich bei Diphtheriepferd Nr. 43105 auf das Kleinhirn beschränkt. Bei Rotlauf-pferd Nr. 43104 und Cholerapferd Nr. 43103 sind außerdem die Ventrikel wenig erweitert. Tetanuspferd Nr. 43101 weist eine deutliche Verdickung und Verengerung der rechten Arteria carotis interna gegenüber der linken auf; auch auf Frontalschnitten ist makroskopisch eine Dickwandigkeit zahlreicher größerer Arterien festzustellen, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, durch Amyloideinlagerungen bedingt ist (Jodreaktion, Methylviolettreaktion, Kongorotreaktion positiv, Jodschwefelsäurereaktion wegen der angewandten Einbettungsverfahren (Celloidin, Paraffin) nicht zuverlässig prüfbar. Auch die Plexus chorioidei dieses Tieres weisen ziemlich starke Amyloidablagerungen mit gleichem färberischen Verhalten auf. Zahlreiche kleine Arterien des Plexus haben ring-förmige Amyloideinlagerungen im Bereiche der Media und Adventitia. Das Bindegewebe des Plexus ist durch knötchenförmige und schollige Amyloidmassen beträchtlich verbreitert und homogenisiert. Im übrigen finden sich im Bindegewebe des Plexus teils diffuse, teils herdförmige Rundzelleninfiltrate, die vorwiegend Plasmazellen, weniger Lymphocyten aufweisen. Bei Diphtheriepferd Nr. 43106 und Cholerapferd Nr. 43103 sowie Rotlaufpferd Nr. 43102 beschränken sich geringe Amyloidablagerungen im Bindegewebe und in der Wand kleinerer Arterien auf den Plexus chorioideus, während die basalen und intracerebralen Gefäße frei von Amyloid sind. Die restlichen Pferdegehirne enthalten keinerlei Amyloid-einlagerungen. Außer Lymphocyten- und Plasmazellinfiltraten in den weichen Hirnhäuten finden sich bei Diphtheriepferd Nr. 43105 und Cholerapferd Nr. 43103 spärliche, vorwiegend pericapilläre Lymphocyteninfiltrate in Mark und Rinde des Großhirns sowie im Bereich des Hirnstammes in diffuser Ausbreitung. Erwähnenswert sind endlich als Reste kleiner Blutaustritte eine einzelne mikroskopisch kleine perivasculäre Gliararbe mit geringen intracellulären Hämosiderin-ablagerungen im Kleinhirnmark des Rotlaufstieres Nr. 43104 sowie ein submiliares, ebenfalls hämosiderinhaltiges Zellknötchen mit gliogenen Elementen und wenigen Plasmazellen im linken Nucleus caudatus des Tetanustieres Nr. 43101. Irgend-welche Beziehungen zwischen den bestehenden Amyloidablagerungen und den spärlichen Pseudokalkkonkrementen, die sich durchweg auf das Pallidum be-schränken, sind nicht festzustellen.

Mithin sind die geweblichen Reaktionen im Gehirn der untersuchten Serumpferde als geringfügig zu bezeichnen. Zeichen der Aktivierung des Mesenchyms, wie sie nach den obigen Ausführungen von DIETRICH und SIEGMUND bei der septischen Allgemeininfektion im Gehirn fest-gestellt worden sind, werden fast vollständig vermißt. Dies ist nicht überraschend, wenn man berücksichtigt, daß die wesentlichsten histo-cellulären Veränderungen durch die Immunisierungsvorgänge an das reticuloendotheliale System geknüpft sind, innerhalb dessen beim Pferd bekanntlich die Capillarendothelien der Leber durchaus dominieren (ARNDT, DOERKEN). Finden sich darüber hinaus nach BIELING beim Serumpferde rheumatismusartige Veränderungen des Herzmuskels, der

Herzklappen und der Gelenke, so steht ja auch beim menschlichen und experimentellen Rheumatismus (KLINGE) das Zentralnervensystem nicht im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens.

Die vorgefundene Amyloidose des Plexus chorioideus stellt selbstverständlich eine Teilerscheinung der bekannten allgemeinen Amyloidose der Serumpferde dar. Auch in der menschlichen Pathologie ist eine Amyloidablagerung im Plexus chorioideus bei der allgemeinen Amyloidose oft zu verzeichnen, während sich das lokale Amyloid des Gehirns, dessen Beziehungen zur kolloiden Degeneration ALZHEIMERS wir an anderer Stelle<sup>1</sup> erörtert haben, von der typischen generalisierten pericapillären Form der Amyloidose hierin wesentlich unterscheidet. Im übrigen verzichten wir auf eine Diskussion über die Frage der Beziehungen zwischen Amyloidentstehung und Allergie, die sich andeutungsweise dahin beantworten läßt, daß gerade die Erfahrungen am Serumpferd, aber auch gewisse Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie (STOREBER, VOLLAND) diese Zusammenhänge beleuchten, obwohl zweifellos keineswegs in jedem Falle der Amyloidentstehung, die bekanntlich nach LEUPOLD auf der Ausfällung eines Eiweißkörpers durch Übergang des Sols in den Gelzustand beruht, und der ihr vorausgehenden Hyperglobulinämie (LETTERER) ein allergisches Geschehen zu grunde zu liegen braucht.

Für die Befähigung des cerebralen Mesenchyms zu allergischen entzündlichen Reaktionen spricht auch das Vorkommen von spezifischen Granulomen im Gehirn, z. B. bei der Tuberkulose, der Lues und der BANGSchen Krankheit, sowie seine Beteiligung am Krankheitsgeschehen der Periarteritis nodosa und der Thrombendarteritis obliterans von WINNIWARTER-BUERGER (SPATZ, LINDENBERG, LÜERS, GÖTZE).

Angesichts dieser Befunde ist die Geringfügigkeit der mesenchymalen Reaktionen, das Fehlen von Granulomen bei der p. E. bemerkenswert. RÖSSLE erblickt bekanntlich das Wesentliche und die biologische Bedeutung des infektiösen Granuloms, bei welchem ein Vergleich mit dem ARTHUSSchen Phänomen naheliegt, darin, daß mit der Sensibilisierung nicht nur eine sich steigernde und deshalb nekrotisierende Giftigkeit des Antigens, sondern eine zunehmende scheinbare Unverdaulichkeit verbunden ist. Liegt es, wie RÖSSLE unter Bezugnahme auf die granulomatöse Entzündung ausführt, in der Natur der Entzündung durch erworbene Überempfindlichkeit begründet, daß ein unverhältnismäßig großes Aufgebot an entzündlichen Erscheinungen in Form von Exsudation und Proliferation durch ein Minimum von spezifischer Schädigung hervorgerufen wird, so stimmt dieses Verhalten durchaus nicht mit dem der p. E. überein. Freilich ist uns das schädigende Agens der p. E. nur durch seine Auswirkung auf das Gewebe in Form der Schädigung der Markscheiden und Auslösung gliöser Reaktion bekannt, während sich der mesenchymale Abwehrapparat so passiv verhält, daß SCHALTENBRAND geradezu von einer Lähmung desselben gesprochen hat. Dieser Entmarkungsprozeß, der sich in keiner Weise mit dem der multiplen Sklerose vergleichen läßt, so daß HALLEVORDEN vorschlägt, die p. E. aus der Gruppe der Entmarkungsencephalitiden herauszulassen, läßt

<sup>1</sup> VOLLAND: Verh. dtsch. path. Ges. 31. Tgg. 1938.

unseres Erachtens einen Vergleich mit den Nekrosen der infektiösen Granulome oder des ARTHUSSchen Phänomens nicht zu.

Auch das Fehlen jeglicher granulomatöser Veränderungen von seiten der Neuroglia sei erwähnt.

Gewiß wäre es verfehlt, allgemein in den *Gliaknötchen* den Ausdruck eines geweblichen allergischen Geschehens erblicken zu wollen. Man denke an ihr Vorkommen bei der Fettembolie des Gehirns. Daß es aber auf allergischer Basis entstehen kann, zeigten FRIEDBERGER und SCHRÖDER, welche von den DÜRCKSchen Granulomen bei Malaria und den Flecktyphusknötchen des Gehirns morphologisch nicht zu trennende Gliaknötchen bei Meerschweinchen fanden, die den anaphylaktischen Schock überlebt hatten. Angesichts der von SPIELMEYER, FRÄNKEL, WOHLWILL und jüngst von HALLERVORDEN wieder unterstrichenen großen Bedeutung dieser Gliaknötchen bei der Meningoencephalitis des Flecktyphus sei in diesem Zusammenhang erinnert, daß nach RÖSSLER beim Flecktyphus gewisse gewebliche Veränderungen gerade wegen ihres granulomatösen Aufbaues und ihrer morphologischen Verwandtschaft mit der Periarteriitis nodosa, der rheumatischen Vasculitis und der Endocarditis lenta den Eindruck einer früheren Umstimmung erwecken und auf ein parallergisches bzw. pathergisches Geschehen hinweisen. Erinnert sei auch an Gliaknötchen bei der septischen Endokarditis (SPIELMEYER), Viridansencephalitis (KIMMELSTIEL).

Auch die bei der p. E. oft beobachteten Plasmaaustritte ins Gewebe, die offenbar mit der von SCHALTENBRAND und BAILEY betonten Zerstörung und Auflösung der Piagliamembran ursächlich zusammenhängen, genügen nicht, um daraus einen allergischen Gewebsprozeß abzulesen. Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit nachfolgenden Plasmaaustritten ins Gewebe — wir verzichten bewußt auf eine eingehende Diskussion des Problems der serösen Entzündung (RÖSSLER, EPPINGER) und der Dysorie (SCHÜRMANN) — ist keineswegs nur auf allergischer Basis bekannt. Diese Veränderungen dürfen ebensowenig als Hinweis auf ein gewebliches allergisches Geschehen angesehen werden, wie die oft beschriebene auffällige Gefäßerweiterung im feingeweblichen Bilde der p. E. Auch sie kann nicht zugunsten der Allergiehypothese verworfen werden.

Im Gegenteil, im allgemeinen werden ja Spasmen als ein charakteristisches Symptom allergischer Zustände angesehen (paroxysmal auftretende allergische Krankheiten, Glomerulonephritis (?), Thrombendarteritis obliterans (SPATZ, LÜERS, ELSCHNIGG, WAGENMANN, MARCHESANI, HENRY MARCUS und SCHMIDTWEYLAND).

Auch betreffen die Allergieschäden im Gegensatz zu der perivenösen Lokalisation oft die Arterien stärker als die Venen.

Mithin dürfte es nicht angängig sein, vom morphologischen Standpunkt aus den Entzündungsprozeß der p. E. als Ausdruck einer geweblichen Allergie zu deuten, denn bei einem Fehlen eines Überangebotes entzündlicher Reaktionen exsudativen oder granulomatösen Charakters findet sich eine nicht mit den Nekrosen der infektiösen Granulome und des ARTHUSSchen Phänomens vergleichbare elektive Schädigung der Marksubstanz, die zu Entmarkungen führt und mit charakteristisch

lokalisierten saumartigen Gliareaktionen gepaart ist, welche ihrerseits nicht bei der allergisch-hyperergischen Entzündung bekannt sind, während das beim Allergieschaden im Mittelpunkt stehende Mesenchym am Entzündungsprozeß merklich unbeteiligt ist.

Auch an den Körperorganen vermissen wir in der Regel infektiöse Granulome, da auffälligerweise unter den Grundkrankheiten der p.E. die mit granulomatösen Veränderungen einhergehenden Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Lues, Typhus, Scharlach, Flecktyphus, Morbus Bang fehlen. Desgleichen vermissen wir im allgemeinen all jene zum Formenkreis der entzündlichen Veränderungen durch erworbene Überempfindlichkeit des Gewebes gehörenden Vasculitiden, Endokarditiden, Arthritiden, Nephritiden usw. Allerdings kommen bei den Pocken nach KOCH und WÄTJEN der Scharlachnephritis ähnliche Nierenveränderungen vor. Ferner fehlen an den Körperorganen der Fälle von p.E. im allgemeinen rheumatische Stigmata ebenso wie der Symptomenkomplex oder auch nur einzelne Symptome der Serumkrankheit, während im Gegensatz hierzu bei den Polyneuritiden nach Serumschutzimpfung, deren Beginn fast stets zeitlich in die kritischen Tage der Serumkrankheit fällt, nur vereinzelt alle Symptome dieser Krankheit zu fehlen pflegen und öfter Hinweise auf eine Disposition zu rheumatischen Affektionen gegeben sein sollen (KRAIS). Abgesehen von den Hautveränderungen der akuten exanthematischen Infektionskrankheiten begegnen wir bei den Fällen von p.E. auffällig häufig entzündlichen Veränderungen im Bereich des Respirationstractus (MOORE und McCARDOCK, B. WALTHARD und WIGAND).

MOORE und McCARDOCK fanden bei Masernencephalitis eine zum Teil hämorragische Bronchopneumonie. Sie bezeichnen diese Veränderung als hämorragische Viruspneumonie, welche sich bezüglich ihrer Spezifität ebenso verhält wie die Encephalomyelitis bei Masern, Windpocken, Grippe und nach Pockenschutzimpfung und erblicken hierin einen Hinweis auf die Virusätiologie der p.E. Auch B. WALTHARD sieht in der hämorrhagischen Pneumonie seines Masernfalles eine der p.E. koordinierte Viruspneumonie, die sich auf Grund des anatomischen Befundes gleichzeitig mit der p.E. entwickelt habe. Während nach KÖRNYEY nur die Masernencephalitis fast stets mit einer gleichzeitig auftretenden Pneumonie einhergeht, erblickt WIEGAND bei seinem Fall von p.E. nach Röteln in der gleichzeitig vorhandenen frischen hämorrhagischen Pneumonie im Sinne WALTHARDS eine der p.E. koordinierte virusbedingte Erkrankung.

Ob auch bei der postvaccinalen Encephalitis Befunde am Respirationstrakt in diesem Sinne zu bewerten sind (ARIE QUERIDO, TURNBULL und McINTOSCH), ist schwer zu entscheiden. Bei der überaus weiten Verbreitung der Erkältungs-krankheiten im Kindesalter überhaupt darf natürlich nicht kritiklos jede Bronchitis, Bronchiolitis, Peribronchitis oder Pneumonie bei Impfencephalitiden pathogenetisch und ätiologisch mit dem neuralen Krankheitsprozeß auf eine Stufe gestellt werden, zumal die Ansichten der Hygieniker und Kinderärzte über Häufigkeit und Gefahr der entzündlichen Erkrankungen der Luftwege nach der Impfung geteilt sind (NOEGERRATH). Es bleibe aber dahingestellt, ob nicht manche entzündlichen Veränderungen des Respirationstraktes der postvaccinalen

Angina ORGLERS entsprechen und auf der Generalisation des Vaccinevirus (GINS) beruhen. Impfencephalitis mit hämorrhagischer Herdpneumonie, schwerster Bronchitis und Peribronchitis sahen STURSBERG und ROTH.

Bestehen mithin offenbar bei zahlreichen Fällen von p.E. Beziehungen zwischen dem cerebralen Prozeß und entzündlichen Veränderungen der Atmungsorgane, wobei wir unter Bezugnahme auf die kritischen Untersuchungen RÖSSLES über das Zusammentreffen von Krankheiten für diese Entzündungsprozesse des Respirationstraktes in ihrem Verhältnis zu der Gehirnrückenmarkserkrankung nicht eine subordinierte, sondern eine koordinierte Syntropie im Sinne von PFAUNDLERS annehmen möchten, so liegt es nahe, die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Respirationstraktes bei den Grundkrankheiten der p.E. mit dem Gewebsbilde der p.E. zu vergleichen. Denn Krankheiten, denen eine koordinierte Syntropie zugrunde liegt, haben bekanntlich mindestens eine teilweise gemeinsame pathogenetische Bedingung, unter Umständen sogar eine gleiche oder ähnliche Struktur (RÖSSLER).

Nach FEYRTER u.a. sind für die Masernpneumonie peribronchiale klein-knotige Herde typisch, die schon durch die Form ihrer Verästelung den Zusammenhang mit dem Bronchialraum verraten. Auf die feingeweblichen Übereinstimmungen der typischen Masernpneumonie mit gewissen Formen der Grippepneumonie hat LAUCHÉ bereits hingewiesen, bevor SMITH, ANDREWES und LAIDLAW 1932/33 den endgültigen Nachweis erbracht hatten, daß nicht nur bei den durch pneumotrope Virusarten hervorgerufenen grippalen Erkrankungen der Haussäugetiere<sup>1</sup>, sondern auch bei der menschlichen Grippe ein ultravisibles Virus ätiologisch eine Rolle spielt.

Von weiteren Befunden am Respirationstrakt bei der menschlichen Grippe und Variola ist die hämorrhagische und nekrotisierende Tracheitis durch auffällige Gefäßerweiterungen gekennzeichnet, während die zelligen Zeichen einer Entzündung im mesenchymalen Gewebe vielfach vermißt werden (HART und MEYER).

Diese entzündlichen Veränderungen des Respirationstraktes mit denen des Zentralnervensystems in ihrem feingeweblichen Verhalten zu vergleichen, erscheint unseres Erachtens angezeigt, obwohl wir nicht erkennen, daß Häufigkeit der peribronchialen Herdpneumonie zur Seltenheit der p.E. kontrastiert; das gleiche gilt aber auch für die Hautveränderung der akuten Exantheme.

Der „mantelartigen“, oft alle Zweige des Bronchialbaums umgebenden Infiltratbildung bei der Masernlunge und gewissen Formen der Grippe lunge läßt sich der „saumartige“ Ausbreitungstyp des Entzündungsprozesses bei der p.E. um die kleinen Venen und an der inneren und äußeren Oberfläche des Zentralnervensystems an die Seite stellen.

<sup>1</sup> Vgl. das von KÖBE abgebildete Mikrophotogramm einer Bronchitis und Peribronchitis beim seuchenhaften Husten des Pferdes, dessen Erreger zu den pneumotropen Virusarten gehört (KÖBE in GILDEMEISTER, HAAGEN, WALDMANN, Handbuch der Viruskrankheiten, Bd. 2, S. 98, Abb. 1. 1939).

Dieser Ausbreitungstyp hat immer wieder zu der Annahme gedrängt, daß sich das schädliche Agens innerhalb des Kanalsystems befinden müsse und auf Grund von Diffusionsvorgängen die Wandung des Kanalsystems passierend das umgebende Gewebe durchtränke und schädige. Hierzu in Einklang steht die unscharfe Begrenzung der Herde gegenüber ihrer Umgebung, offenbar auf Grund einer Abnahme der Intensität bzw. Konzentration des schädigenden Agens. Daß sich dieser Entzündungstyp formal- und kausalgenetisch grundsätzlich vom Wesen des infektiösen Granuloms unterscheiden muß, liegt auf der Hand.

Bei beiden Prozessen ist die Reaktion von seiten der polymorphekernigen Leukocyten, der Lymphocyten, der Plasmazellen sowie des aktiven Mesenchyms auffallend gering. Dies gilt sowohl für die p. E. als auch für die nicht durch Sekundärinfektionen komplizierte hämorhagische Tracheitis der Grippe und Variola, während ja für die allergische Umstimmung eine Verschiebung der cellulären Reaktion von vorwiegend granulocytärem Charakter zur lymphocytär-plasmacellulär-histiocytären Seite charakteristisch ist (SIEGMUND). Hingegen steht eine Alteration des Parenchyms im Vordergrund, am Respirationstrakt in Form von Nekrosen, Metaplasien und Riesenzellbildungen der Epithelien, im Bereich des Zentralnervensystems als perivenöse Entmarkungsherde und Wucherungsvorgänge des „ektodermalen Stützgewebes“. Eine weitere Übereinstimmung im Gewebsbild stellt endlich die Vasodilatation dar.

Während bekanntlich die histologischen Befunde gewisser sicher durch neurotrope Virusarten verursachter Encephalomyelitiden wie der Poliomyelitis acuta anterior, der Encephalitis epidemica und der Lyssa sich grundsätzlich von der p. E. unterscheiden, so daß die Virusätiologie der p. E. auf Grund der histologischen Befunde erklärlicherweise oft angezweifelt worden ist, so lassen sich nach dem Gesagten Übereinstimmungen im Ausbreitungstyp und Entzündungscharakter der p. E. und der bei ihren virusbedingten Grundkrankheiten vorkommenden Komplikationen von seiten des Respirationstraktes nachweisen, welche unseres Erachtens geeignet sind, vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus die Virustheorie zu stützen.

Wir wagen aber nicht zu entscheiden, ob das Virus der in Frage kommenden Grundkrankheit selbst die p. E. verursacht, oder ob vielleicht doch die Aktivierungstheorie zu Recht besteht. Die letzte Entscheidung wird hier nicht die morphologische Forschung allein fällen können, sondern nur in Verbindung mit der experimentellen Virusforschung, die ihrerseits vielleicht aus unseren Untersuchungsergebnissen neue Anregungen schöpfen mag.

Nach diesen ätiologischen Erwägungen kehren wir zur Frage der Allergie bei der p. E. zurück. Hatte DÖRR in seinem Referat über die Ätiologie der nichtteintrigen Encephalitiden im Kindesalter 1929 GLANZMANN entgegengehalten, daß es nach dem Stande der derzeitigen

Allergieforschung nicht mehr angängig sei, die postvaccinale Encephalitis als amikrobiotische lokale anaphylaktische Reaktion gelten zu lassen, so glauben wir überzeugend dargelegt zu haben, daß bei der postvaccinalen und der parainfektiösen Encephalitis überhaupt weder das Hirnbild noch die Befunde an den Körperorganen den bekannten Bildern der Entzündung durch erworbene Überempfindlichkeit des Gewebes entsprechen. Weist hingegen der pathologisch-anatomische Befund auf ein virusbedingtes Geschehen hin, so halten wir dennoch daran fest, daß allergische Vorgänge beim Krankheitsgeschehen der p.E. eine Rolle spielen können, obwohl auch mit serologischer und experimenteller Methodik eine Allergie bei der p.E. bisher nicht nachgewiesen worden ist.

Sollte nämlich die Annahme zu Recht bestehen, daß die p.E. durch das Virus der entsprechenden infektiösen Grundkrankheit selbst verursacht wird, so können wir das Mitwirken allergischer Vorgänge bei ihr ebenso wenig ausschließen, wie bei der betreffenden durch ein ultravvisibles Virus bedingten Infektionskrankheit selbst, bei welcher im klinischen Verhalten die Gesetzmäßigkeit der Inkubation und der immunisatorischen Vorgänge das Mitspielen eines allergischen Geschehens nahelegen. Bereits von PIRQUET hatte ja in seiner bekannten Monographie über die Allergie auch bei der Vaccination und den Masern, bei welch letzteren das Blutbild während der Inkubation bekanntlich einen Anstieg der eosinophilen Leukocyten zeigt, auf die Mitbeteiligung allergischer Reaktionen hingewiesen. Pathologisch-anatomisch könnte bei der Variola die oft beobachtete Gewebs-eosinophilie und die von KOCH und WÄTJEN beschriebene, der Scharlachnephritis ähnliche lymphocytäre interstitielle Nephritis ebenfalls in diesem Sinne sprechen.

Aber auch die von SCHALTENBRAND, GINS, GILDEMEISTER u. a., früher auch von PETTE vertretene Aktivierungstheorie schließt allergische Vorgänge nicht aus, wenn man mit LEHMANN annimmt, daß ein parallergischer Zustand die Aktivierung des Erregers ermöglicht.

Das Fehlen von allergischen Stigmata im Hirnbild der p.E. steht hierzu nicht in Widerspruch. Denn auch die postvaccinale Angina (ORGLER) wird von MORO und KELLER mit einer durch die Impfung herbeigeführten Entzündungsbereitschaft erklärt und somit als parallergische Krankheit gedeutet; obwohl diese Angina ebenso wenig die Merkmale der Entzündung durch erworbene Überempfindlichkeit des Gewebes zu tragen braucht, wie der virusbedingte Herpes febrilis, bei welchem der Erreger ja ebenfalls nicht auf jungfräulichem, sondern allobiotischem Boden seine Pathogenität entfaltet.

Während SPIELMEYER in seinem Referat über Infektion und Nervensystem 1929 erklärte, daß man aus den anatomischen Bildern der Gehirnrückenmarksentzündung nach Schutzpockenimpfung und Masern nicht herauslesen könne, ob es sich um eine lokale anaphylaktische Erscheinung im Sinne GLANZMANNs handele oder ein infektiöses Agens an Ort und Stelle wirksam wäre, so glauben wir, wie oben dargelegt, heute auf Grund der Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Allergieforschung behaupten zu können, daß das histologische Bild der p.E. nicht den bekannten Bildern der allergisch-hyperergischen Entzündung

entspricht, was allerdings ein Mitspielen allergischer, parallergischer bzw. pathogischer Vorgänge bei dem in Frage stehenden Krankheitsbild nicht ausschließt. Und wenn, wie SPIELMEYER weiter ausführte, die Virushypothese pathologisch-anatomisch nur gestützt werden könne, falls das fragliche Hirnbild mit irgendeinem uns schon bekannten infektiösen Prozeß übereinstimme, wofür ihm kein Beispiel bekannt sei, so glauben wir im Gewebsbilde Übereinstimmungen dargelegt zu haben zwischen dem Entzündungsprozeß der p.E. und entzündlichen Veränderungen am Respirationstrakt bei den in Frage kommenden infektiösen Grundkrankheiten, an deren Virusätiologie auf Grund der Fortschritte der modernen Virusforschung nicht mehr zu zweifeln sein dürfte.

#### Zusammenfassung.

Wiedergabe von 6 Fällen von perivenöser Encephalitis bzw. Encephalomyelitis, und zwar darunter Encephalitis nach Pockenschutzimpfung und Grippeinfektion, während ein 7. Fall, der klinisch als Influenzaencephalitis angesprochen worden war, pathologisch-anatomisch im wesentlichen durch kleine Blut- und Plasmaaustritte im Großhirnmark ausgezeichnet, keine Encephalitis im Sinne der modernen Fassung des Encephalitisbegriffes darstellt.

Zwecks Stellungnahme zur Allergiehypothese der parainfektiösen Encephalitis Besprechung der vielgestaltigen Bilder der allergischen Gewebsreaktion speziell des Gehirns. Als Beitrag zur Kenntnis derselben werden die Gehirne von 6 Serumpferden einer Untersuchung unterzogen. Weder das Hirnbild der parainfektiösen Encephalitis (Fehlen von granulomatös-entzündlichen Veränderungen, Zurücktreten der mesenchymalen Reaktionen usw.) noch die Befunde an den Körperorganen entsprechen den uns bekannten Bildern der allergisch-hyperergischen Entzündung.

Unter den pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Körperorganen spielen entzündliche Erkrankungen des Respirationstraktes, deren Beziehung zur parainfektiösen Encephalitis als koordinierte Syntropie von PFAUNDLERS gekennzeichnet wird, eine wesentliche Rolle. Zu den mannigfaltigen entzündlichen Veränderungen der Atmungsorgane bei den virusbedingten Grundkrankheiten der parainfektiösen Encephalitis gehört u. a. die hämorrhagische, nekrotisierende Tracheitis bei Grippe und Variola. Unter den Lungenentzündungen läßt sich der Typ der peribronchitischen kleinknotigen Herdpneumonie bei Grippe und Masern herausschälen, welche hinsichtlich ihrer Ausbreitungsform und ihres Entzündungscharakters Parallelen zur parainfektiösen Encephalitis zuläßt (mantelförmige bzw. saumartige Ausbreitung, hochgradige Alteration des Parenchyms bei Zurücktreten der hämatogenen und mesenchymalen entzündlichen Reaktionen, mithin

keine Verschiebung der cellulären Reaktionen von der granulocytären zur lymphocytär-plasmacellulär-histiocytären Seite, Fehlen von granulomatösen Veränderungen, auffällige Vasodilatation). Bei aller Vorsicht, die angesichts der Häufigkeit der peribronchialen Herdpneumonie geboten ist, kann dies Verhalten zu Gunsten der Virustheorie, aber gegen die Allergiehypothese der parainfektiösen Encephalitis verwertet werden, obwohl gewisse allergische Vorgänge in ihrem Krankheitsgeschehen nicht absolut sicher auszuschließen sind. Die letzte Entscheidung hat die morphologische Forschung nicht allein, sondern nur in Verbindung mit der experimentellen Virusforschung zu fällen.

*Nachtrag.* Nach Abschluß dieser Arbeit wurde uns die Arbeit von KLINGE über die Pathologie der Impfschäden<sup>1</sup> zugängig, in welcher u. a. zwei sichere Fälle von Impfencephalitis wiedergegeben werden. Hiervon war der eine von HALLERVORDEN, der andere von PALTAUF untersucht und begutachtet worden. Unter Bezugnahme auf die Beurteilung dieser Fälle durch die genannten berufenen Fachforscher verzichtet KLINGE auf eine eigene Stellungnahme zum Problem der Impfencephalitis.

### Literatur.

#### *Größere zusammenfassende Darstellungen.*

- ARNOLD: Erg. Hyg. **10**, 367 (1929). — BERGER, H. SCHMIDT u. KALBFLEISCH: Verh. dtsch. path. Ges. **30** (1927). — DOERR u. HALLAUER: Handbuch der Virusforschung. Berlin: Springer 1938. — ECKSTEIN: Handbuch der inneren Medizin von BERGMANN-STAEHELIN, Bd. I, S. 485. 1934. — GANS: Histologie der Hautkrankheiten, Bd. 2. Berlin: Springer 1938. — GILDEMEISTER, HAAGEN u. WALDMANN: Handbuch der Viruskrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1939. — HANSEN: Allergie. Ein Lehrbuch in Vorlesungen. Leipzig: Georg Thieme 1943. — HART u. MEYER: Kehlkopf, Lufttröhre, Bronchien. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. III/1, S. 373. 1928. — HEINLEIN: Erg. Hyg. **20**, 274 (1927). — HELLY: In SCHJERNINGS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, Bd. 8, S. 165. 1921. — KÖRNYEY, ST.: Fschr. Neur. **13**, 83 (1941). — Erg. Path. **36**, 96 (1943). — LAUCHE: Die Entzündungen der Lunge und des Brustfells. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch, Bd. 3, Teil 1, S. 701. 1938. — LENTZ u. GINS: Handbuch der Pockenbekämpfung. Berlin: Richard Schoetz 1927. — LEUPOLD: Erg. Path. **21**, 120 (1925/26). — LUCKSCH: Die Virusformen. Prag: Mercy 1934. — PASCHEN: Variola. In Handbuch pathologischer Mikroorganismen von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, Bd. 8/2, S. 821. 1930. — PETTE: Handbuch der Neurologie von BUMCKE-FÖRSTER, Bd. 13, Spez. Neur., Teil 5, Erkrankungen des Rückenmarks und Gehirns, Abschnitt 3, Infektionen und Intoxikationen, S. 259. 1936. — Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **50**, 486 (1938). — Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1942. — SCHALTENBRAND: Die multiple Sklerose. Leipzig: Georg Thieme 1943. — SPATZ: Encephalitis. In BUMCKES Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, Teil 7, S. 228. 1930. — SPIELMEYER: Mschr. Kinderh. **44**, 195 (1929).

<sup>1</sup> KLINGE: Virchows Arch. **313**, 89 (1944).

*Einzelarbeiten, sofern nicht im Schrifttumsverzeichnis der vorgenannten zusammenfassenden Darstellungen aufgeführt.*

ARIEL: Siehe SZOLOWJEW. — BANNWARTH: Arch. Psychiatr. (D.) **113**, 284 (1941); **115**, 566 (1942). — ELSCHNIGG: Zit. nach LÜERS. — FAHR: Dtsch. med. Wschr. **1936**, 1945. — FERTIG: Siehe KÖBE. — FEYRTER: Virchows Arch. **255**, 753 (1925). — FRIEDBERGER u. SCHRÖDER: Zit. nach GROSS. — GÖTZE: Zbl. Neurochir. **1—3**, 59 (1942). — GROSS: Virchows Arch. **242**, 467 (1923). — HALLER-VORDEN: Mil. arzt 8 (1943). — Nervenarzt **16**, 417 (1943). — HOLZ: Virchows Arch. **309**, 185 (1942). — KOCH u. WÄTJEN: Dtsch. med. Wschr. **1918**, 1376. — KÖBE u. FERTIG: Zbl. Bakter. usw. I Orig. **141**, 1 (1938). — KRAIS: Dtsch. Z. Nervenhk. **155**, 91 (1943). — LEUPOLD: Beitr. path. Anat. **64**, 437 (1918). — LIEBERMEISTER: Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 119 (1937). — LINDBERG: Z. Neur. **167**, 554 (1939). — LINDBERG u. SPATZ: Virchows Arch. **305**, 531 (1940). — LÜERS: Arch. Psychiatr. **115**, 319 (1942). — MARCHESANI: Zit. nach LÜERS. — MARCUS u. SCHMIDTWEYLAND: Zit. nach RÖSSLE. — MASUGI u. MINAMI: Beitr. path. Anat. **101**, 483 (1938). — MINAMI: Siehe MASUGI. — NOEGGERATH: Veröff. Volksgesdh.dienst **53**, 563 (1940). — PFAUNDLER, v.: Zit. nach RÖSSLE. — RÖSSLE: Dtsch. med. Wschr. **1932**, Nr 5. — ROTH: Siehe STURSBERG. — SCHEIDEDEGG: Zit. nach FINLEY. — SCHMIDT, M. B.: Beitr. path. Anat. Suppl. **7**, 419; — Virchows Arch. **313** (1944). — SCHMIDT-WEYLAND: Siehe MARCUS. — SCHRÖDER: Siehe FRIEDBERGER. — SCHÜRMANN: Veröff. Heeressan.wes. **1938**, 105. — SPATZ: Dtsch. Z. Nervenhk. **136**, 86 (1935). — Z. Neur. **167**, 301 (1939). — SZOLOWJEW u. ARIEL: Virchows Arch. **295**, 201 (1935). — STOEBER: Arch. klin. Med. **176**, 642 (1934). — STURSBERG u. ROTH: Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 962. — VOLLMAND: Beitr. path. Anat. **96**, 81 (1935). — Virchows Arch. **298**, 660 (1937). — Verh. deutsch. path. Ges. **1938**, 515. — WAGENMANN: Zit. nach LÜERS. — WÄTJEN: Siehe KOCH.