

Bericht:

**Infektion und Nervensystem.**

(Mit 28 Abbildungen.)

Erster Berichterstatter: H. Pette (Magdeburg). [Aus der Universitäts-Nervenlinik Hamburg (Prof. Nonne)]

**Einleitung.**

Als auf der vorjährigen Tagung unserer Gesellschaft der Vorstand das Thema „Neuere Gesichtspunkte über die Beziehungen zwischen akuten Infektionen und Nervensystem“ zum Referat für die diesjährige Tagung vorschlug, da dachte er in erster Linie an jene eigenartigen Infektionen des Nervensystems, die in den letzten Jahren in vielen Ländern gehäuft auftraten, und die in Anbetracht ihrer praktischen Bedeutung für die Allgemeinheit — ich nenne hier die postvaksinale Enzephalitis — ein Interesse weit über unsere Spezialdisziplin hinaus wachriefen.

Wenn wir als Neurologen von akuten Infektionen des Nervensystems im engeren Sinne sprechen, so meinen wir jene Erkrankungen, die klinisch akut beginnen und histologisch die klassischen Merkmale der Entzündung zeigen, wobei der Umfang des Prozesses von der Art und der Virulenz des auslösenden Agens bzw. seiner Affinität zu bestimmten Teilen des Nervensystems abhängig ist. Zu den akuten Infektionen im engeren Sinne rechnen wir also nicht jene, die sich lediglich auf die Meningen beschränken, ferner auch nicht die Prozesse, die als Komplikationen entzündlich-eitriger Affektionen anderer Körperorgane auftreten. Auszuschließen sind weiter jene Infektionen, die gleichzeitig in anderen Organen zu Herdbildungen führen können: Tuberkulose und Lues. Auch gehören nicht hierher Toxinerkrankungen wie: Tetanus, Diphtherie, Botulismus, d. h. jene Erkrankungen, deren Erreger sich primär in anderen Organen auswirken, während das Nervensystem nur sekundär, und zwar auf dem Wege der Toxinschädigung affiziert wird.

Es bleibt somit für unsere Besprechung eine Gruppe von Krankheiten, bei denen das Agens in Entzündung erregender Weise ausschließlich das Nervensystem befällt, es vorübergehend oder dauernd schädigt und auf diese Weise Symptomenbilder erzeugt, die einander nicht selten weitgehend überschneiden, die aber doch bei sorgfältiger Analyse von Beginn und Verlauf erkennen lassen, daß jede spezifische Infektion

gewissermaßen „Achsensymptome“ zeigt. An der Einheitlichkeit einer Prozeßbildung müssen wir festhalten, auch wenn bei Krankheiten wie epidemischer Enzephalitis und Poliomyelitis oft von proteusartiger Symptomatologie gesprochen wird. Das zu betonen erscheint mir wichtig, weil der Begriff der nosologischen Einheit gerade für diese Krankheiten in den letzten Jahren oft überdehnt worden ist, indem man Symptombilder in sie aufgehen ließ, die zweifellos nicht zu ihnen gehörten. Ich denke hier vor allem an gewisse Fälle von Neuralgie, Neuritis und Polyneuritis sonst ungeklärter Ätiologie. So ist es sehr verdienstvoll, daß für die epidemische Enzephalitis F. Stern (1) in seiner Monographie die Richtlinien für eine exakte Diagnosenstellung scharf gezeichnet und daß ganz vor kurzem von Economo (2) in kritischer Stellungnahme zu den Ausführungen Cruchets (3) die nosologische Einheit der epidemischen Enzephalitis abermals betont hat.

Wir wissen heute, daß eine rein klinische und rein anatomische Forschung das eigentliche Wesen akuter Infektionen des Nervensystems nicht zu erfassen vermocht hat. Jahrzehntelange Arbeit berufenster Autoren hat das Problem jeder einzelnen spezifischen Infektion bis zu einem gewissen Punkt gefördert, um sich jedoch in Fragen der Pathogenese zu erschöpfen, ohne das Problem gelöst zu haben. Auch die Vervollkommnung unserer technischen Methoden, ich denke insbesondere an die Methoden Cajals und seiner Schule, konnte nur Teilfragen lösen. Dagegen wurde das Problem der Pathogenese erheblich gefördert durch eine epidemiologische Betrachtungsweise. Ich erinnere an die klassischen Arbeiten Ivar Wickmans (4) und Eduard Müllers (5) auf dem Gebiete der Poliomyelitis. Und was uns schließlich Klinik, Histologie und Epidemiologie bis heute nicht gebracht haben, das erwarten wir von der Biologie, deren Bedeutung für neurologische Fragestellungen durch die Ergebnisse einer experimentellen Forschungsrichtung gerade in den letzten Jahren hinreichend erwiesen worden ist.

Eine wirkliche Förderung der Probleme ist aber nur dann möglich, wenn die von mir angedeuteten Wege der Forschung eng beieinander laufen und auf das gleiche Ziel gerichtet bleiben. Von der Notwendigkeit dieser Forderung überzeugt, werde ich bei Behandlung meines Themas versuchen, allen For-

schungsrichtungen in gebührender Weise gerecht zu werden.

Wenn in meinen Ausführungen die Histologie bereits einen gewissen Raum einnehmen wird, so geschieht es in Übereinstimmung mit meinem Korreferenten, Herrn Prof. Spielmeier, der verabredungsgemäß das Thema mehr von allgemeinen Gesichtspunkten aus behandeln wird.

Die von mir zu besprechenden Krankheiten teile ich in zwei Formenkreise auf: erstens in die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz und zweitens in die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz. Zum ersten Formenkreis rechne ich die Herpesenzephalitis der Tiere, die Encephalitis epidemica<sup>1)</sup>, die Poliomyelitis<sup>2)</sup>, die Lyssa und die Bornasche Krankheit. Ihnen gliedere ich an den Zoster und gewisse Formen der Neuritis sowie der Landryschen Paralyse. Zum zweiten Formenkreis rechne ich die diffusen und disseminierten Enzephalomyelitiden, die akute multiple Sklerose sowie gewisse Formen der diffusen Sklerose. Übergänge von einem Formenkreis in den anderen kommen, wenn wir neben anatomischen Vorgängen gleichzeitig biologische Gesichtspunkte berücksichtigen, nicht vor.

Bei Aufstellung der beiden Formenkreise bin ich mir wohl bewußt, daß diese Einteilung stark schematisch ist. Weil sie aber weder in ätiologischer noch in pathogenetischer Hinsicht etwas präjudiziert, erscheint sie mir heuristisch solange von Wert, bis wir auf Grund neuer Erkenntnisse eine besser fundierte Möglichkeit der Aufteilung haben.

Die Fülle der Gesichtspunkte muß dazu führen, daß die einzelnen Krankheiten in sehr verschiedenem Ausmaße behandelt werden. Bei der Darstellung wird weniger die einzelne Krankheit als solche uns interessieren als vielmehr das Problem, das sie uns im Rahmen einer einheitlichen Betrachtung bietet.

## A. Zur Biologie, Klinik und Histologie.

### I. Die akut entzündlichen Erkrankungen *vornehmlich* der grauen Substanz.

Wenn ich die Herpesenzephalitis zum Kernproblem des experimentell-biologischen Teiles meines Referates mache, so geschieht es

1) Encephalitis epidemica = E. e.

2) Poliomyelitis = P. m.

nicht deswegen, weil ich mich selbst ihm in jahrelanger Laboratoriumsarbeit gewidmet habe, sondern weil dieses Problem aufs tiefste in allgemein biologischen Fragestellungen wurzelt, sodann weil die experimentelle Herpesenzephalitis der Prototyp einer echten neuralen Infektion ist. Auf Grund der Ergebnisse auf diesem Arbeitgebiete erscheint das Problem der Viruswanderung — ich erinnere an die Studien von Homén, Schaffer u. a. — in neuem Licht.

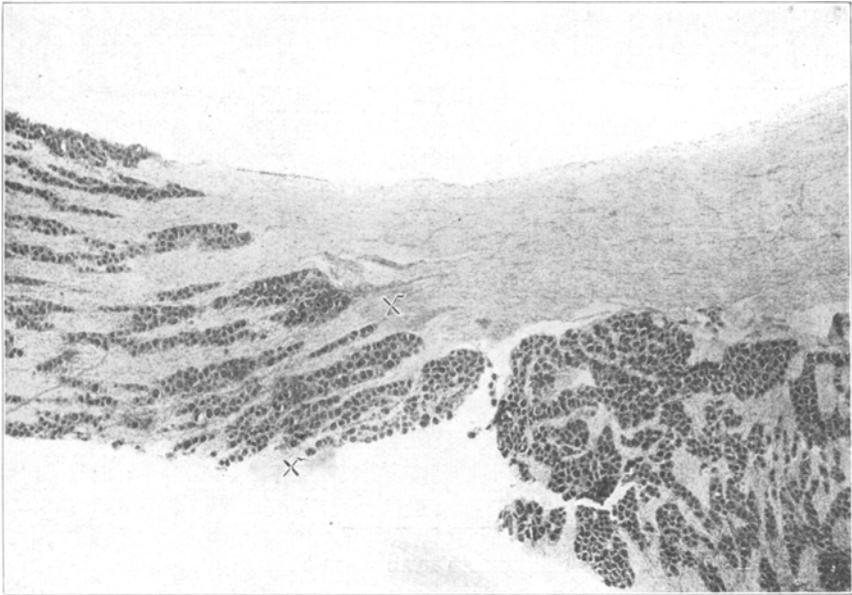


Abb. 1. Ganglion Gasseri eines Kaninchens nach Verimpfung von Herpesvirus auf die Cornea. Bei x diffuse Infiltrate (Nisslbild).

Zum Studium von Teilfragen des Herpesproblems verweise ich auf die umfassenden Referate von Doerr (6), F. Stern (7), Laudal-Luger (8) und Schönfeld (9) ferner auf die Arbeiten von Levaditi, Flexner, Perdrau u. a. Ich beschränke mich an dieser Stelle darauf, ganz kurz das für unser spezielles Thema wichtige Tatsachenmaterial anzuführen.

Die epidermale Bläschenbildung auf Haut und Schleimhäuten beim Herpes simplex ist an sich ein unspezifischer Prozeß, den wir in gleicher Weise beim Zoster, bei Varizellen und Variola wiederfinden.

Vom Herpes simplex ist der Zoster scharf zu trennen. Wenn L u g e r und L a u d a (8) im Anschluß an die Beobachtung zweier Fälle von einem „herpetischen Zoster“ sprechen, so möchte ich vor einer Verallgemeinerung warnen. Den von D o e r r (6) und S c h o e n f e l d (9) in dieser Richtung gemachten Ausführungen habe ich nichts hinzuzufügen.

Unberührt von der Tatsache, daß der Herpes simplex eine örtliche, vom Versorgungsgebiet bestimmter Nerven unabhängige Affektion der Haut und Schleimhäute darstellt, die meist im Gefolge akuter Infektionskrankheiten (Pneumonie, Meningitis epidemica, Malaria usw.) oder als Begleiterscheinung endokriner Störungen (Generationsvorgänge bei der Frau) oder akuter gastrointestinaler Störungen auftritt, bleibt die Frage, ob das den Herpes simplex erzeugende Agens imstande ist, akut fieberhafte Allgemeinerkrankungen zu erzeugen. Ein nicht kleines Beobachtungsmaterial macht es wahrscheinlich, daß Herpesausschlag und Allgemeinerscheinungen, speziell das Fieber, Ausdruck einer herpetischen Allgemeininfektion sein können (G r i e s i n g e r (10), L u g e r u. L a u d a (8) u. a.).

Nachdem G r ü t e r (11) 1912 experimentell bewiesen hatte, daß Inhalt von Herpesbläschen auf die Hornhaut von Kaninchen übertragbar ist, d. h. einen herpetischen Prozeß erzeugt, und nachdem er 1919 gezeigt hatte, daß sich dieser experimentell erzeugte Herpes auf das Auge des Menschen mit Erfolg zurückübertragen läßt, war die Grundlage für eine Forschung gegeben, die sehr bald über den Rahmen des eigentlichen Herpesproblems hinauswuchs. D o e r r und V ö c h t i n g (12) haben als erste 1920 erkannt, daß der auf der Hornhaut entstandene herpetische Prozeß keineswegs lokal bleibt, daß er vielmehr auf das Zentralnervensystem übergreift und hier eine spezifische Entzündung erzeugt, die sich in großer Regelmäßigkeit korneal wie zerebral weiterführen läßt. Hiermit war der Beweis für das Bestehen von enzephalitogenen Eigenschaften erbracht und damit die Lehre vom Neurotropismus des Herpesvirus für den tierischen Organismus begründet. Wenn ich absehe von den wenigen bisher in der Literatur mitgeteilten Fällen von herpetischer Meningitis (13), so ist ein sicherer Beweis dafür, daß das Herpesvirus auch beim Menschen neurotrophe Eigenschaften annehmen, d. h. eine spezifische Enzephalitis erzeugen kann, bisher nicht erbracht.

Impft man Inhalt eines Herpesbläschens auf die skarifizierte Hornhaut eines Kaninchens, so entsteht im allgemeinen innerhalb 2 mal 24 Stunden eine mehr oder weniger schwere Keratokonjunktivitis. Der Prozeß greift auf die der Cornea zugehörigen Nervenzentren, d. h. auf das Ganglion ciliare und weiter auf das Ganglion Gasseri über. Von hier aus teilt sich der Prozeß dem Ponsgebiet mit, und zwar hält er sich zunächst scharf an das Areal der aufsteigenden Trigeminuswurzel, um sehr

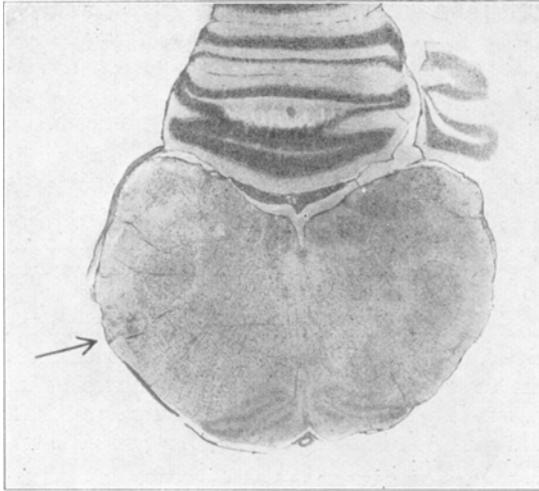


Abb. 2a. Beginnender enzephalitischer Prozeß im Areal der aufsteigenden Trigemiuswurzel nach Verimpfung von Herpesvirus auf die Cornea (Nisslbild).

bald, falls er sich nicht vorher erschöpft, auf andere Zentren und Bahnen überzugreifen. Das Weiterschreiten des enzephalitischen Prozesses kennzeichnet sich im klinischen Bild, d. h. wir sehen als Ausdruck einer

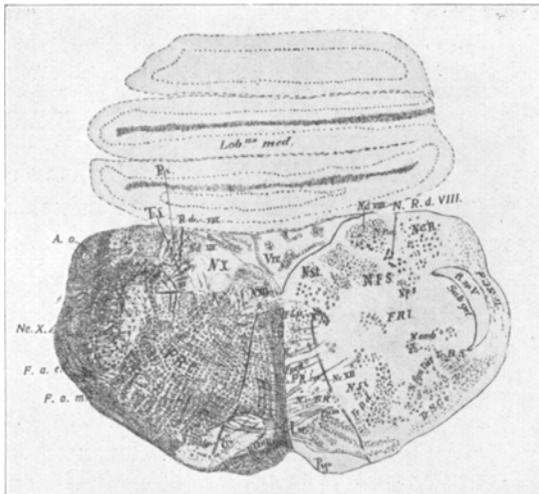


Abb. 2b. Schema aus dem Kaninchenatlas von Winkler und Potter. (Gleiche Schnitthöhe wie Abb. 2a).

Affektion der den Trigeminuswurzeln benachbarten zerebellaren Fasern Manegegang, ferner Konvulsionen als Ausdruck einer Affektion kortikaler Zentren. Eine schon sehr früh im Liquor auftretende und meist sehr erhebliche Pleozytose ist das Spiegelbild der den neuralen Prozeß be-



Abb. 3. Diffuse Encephalitis herpetica nach kornealer Impfung, vornehmlich in der grauen Substanz um den 3. Ventrikel (Nisslbild).

gleitenden Meningitis. Impft man Herpesbläscheninhalt unmittelbar ins Hirn, so entsteht ebenfalls eine Enzephalitis, die symptomatologisch dem Endstadium der korneal erzeugten Enzephalitis gleichen kann. Impft man Herpesbläscheninhalt in einen peripheren Nerven, so entsteht ein myelitischer Prozeß primär in den dem geimpften Nerven zu-

gehörigen Zentren bzw. Segmenten. Der Prozeß kann sich von hier aus diffus über das ganze Zentralnervensystem ausbreiten. Bei der neuralen Impfung ist mithin der Weg: peripherer Nerv — spinales Ganglion — Rückenmark. Eine Propagation des entzündlichen Agens, d. h. eine Wanderung zum Zentralnervensystem kann auch erfolgen nach intra-

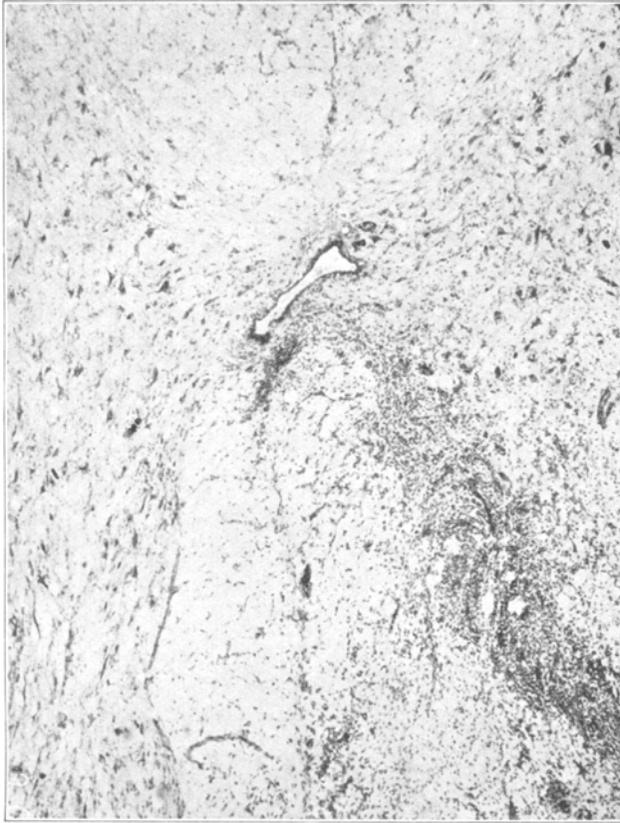


Abb. 4. Prozeß im unteren Teil des Lendenmarks nach Verimpfung von Herpesvirus in den Nervus ischiadicus (Nisslbild).

muskulärer, intramuköser und selbst nach intrakutaner Injektion; nur ist es viel schwerer, eine neurale Infektion auf diesem Wege zu erzeugen.

Systematische Untersuchungen von Goodpasture und Teague (14), von Levaditi, Nicolau und Schoen (15), von Marinescu und Draganescu (16), von Rose und Waltherhard (17) in Doerr's Institut haben in Übereinstimmung mit

unseren eigenen Befunden ergeben, daß sich das Herpesvirus auf dem Nervenweg ausbreitet. Eine Ausbreitung auf dem Blutweg ist, falls eine solche überhaupt vorkommt, eine Ausnahme. Die Frage, ob das Virus in der Lymphscheide des Nerven wandert

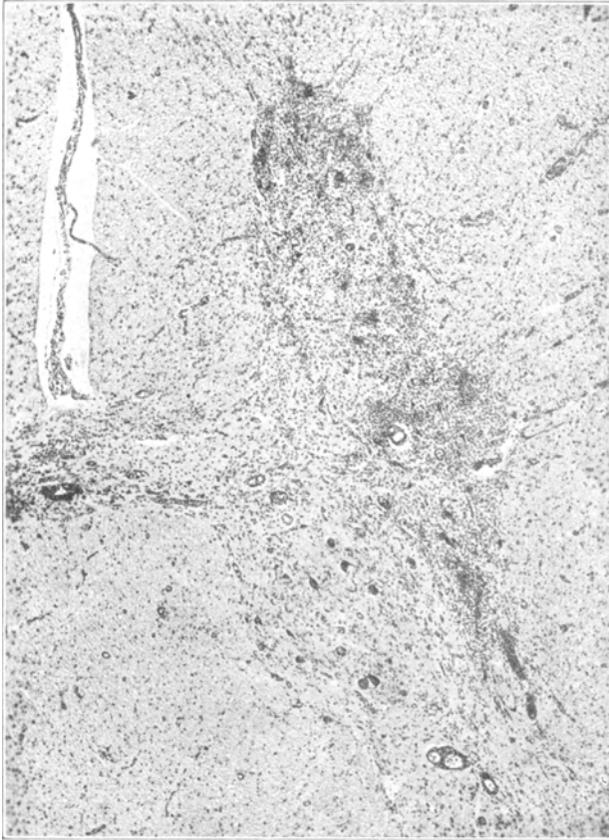


Abb. 5. Akute Poliomyelitis bei einem 14jährigen Mädchen, Tod ca. 14 Stunden nach Auftreten der ersten Lähmungserscheinungen (Nisslbild).

(Marinescu und Draganescu, Doerr, Rose, Waltherhard, Bing (18)), oder ob der Achsenzylinder sich an der Propagation beteiligt (Goodpasture und Teague, Levaditi [„Neuroprobiasis“]), ist bis heute nicht entschieden. Mit der Annahme einer Ausbreitung ausschließlich auf dem Lymphwege ist die Tatsache der elektiven Kern- bzw. Segmenterkrankung nach neuraler

Impfung nicht vereinbar. Der Prozeß ist durch ektodermale und mesodermale Vorgänge zugleich charakterisiert. Das histologische Gesamtbild unterscheidet sich grundsätzlich von den Prozessen, die primär durch bakterielle Erreger, speziell durch Kokken, erzeugt werden.

Die experimentell biologische Forschung hat ergeben, daß der Herpes simplex einheitlicher Natur ist, d. h. daß er stets durch ein

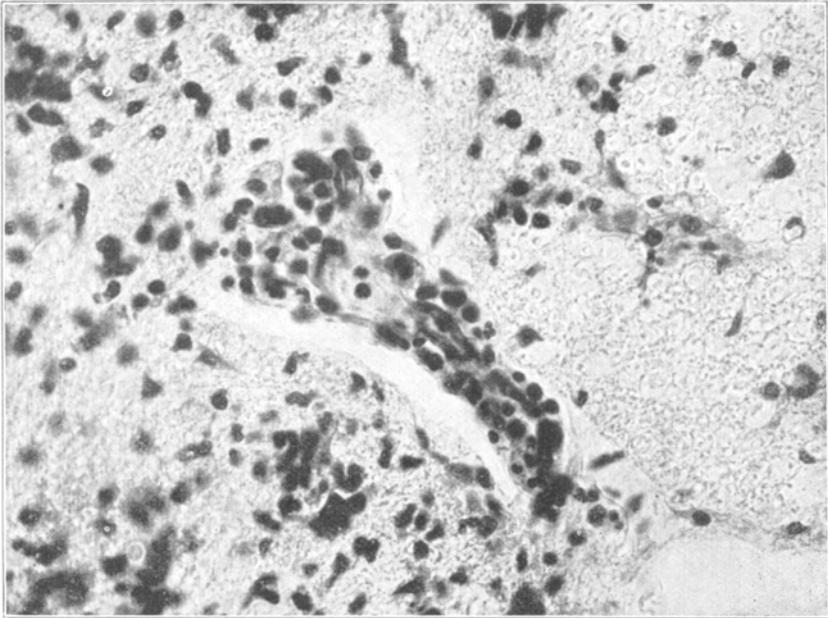


Abb. 6. Gleicher Fall wie Abb. 5. Neuronophagie einer Ganglienzelle (Nisslbild).

gleiches Agens erzeugt wird. Für die Belebtheit dieses Agens, d. h. für die Virusnatur spricht eindeutig die Tatsache, daß es gelingt, den herpetischen Prozeß sowohl auf der Haut des Menschen (Teissier, Gastinel und Reilly (19)) wie im neuralen Gewebe bestimmter Tiere unbegrenzt weiterzuführen und dabei gleichzeitig auch das Agens zu vermehren. Diese Fähigkeiten sind im Sinne Robert Kochs ein eindeutiger Beweis für die Belebtheit eines Krankheitserregers.

Aus Blut und Liquor konnte das Virus bisher nicht gezüchtet

werden; die nach dieser Richtung vorliegenden Befunde (Bastai und Busacca (20) Veratti und Sala (21) halten einer Kritik nicht stand. Demgegenüber sei freilich bemerkt, daß Gildemeister und Heuer (22) vor kurzem zeigen konnten, daß bei intrakutan mit Herpes infizierten Kaninchen das Virus sich zwar nicht dauernd, aber doch gelegentlich in der Blutbahn biologisch nachweisen läßt.

Die für das Herpesvirus gefundenenen biologischen Eigenheiten — sich innerhalb des neuralen Gewebes

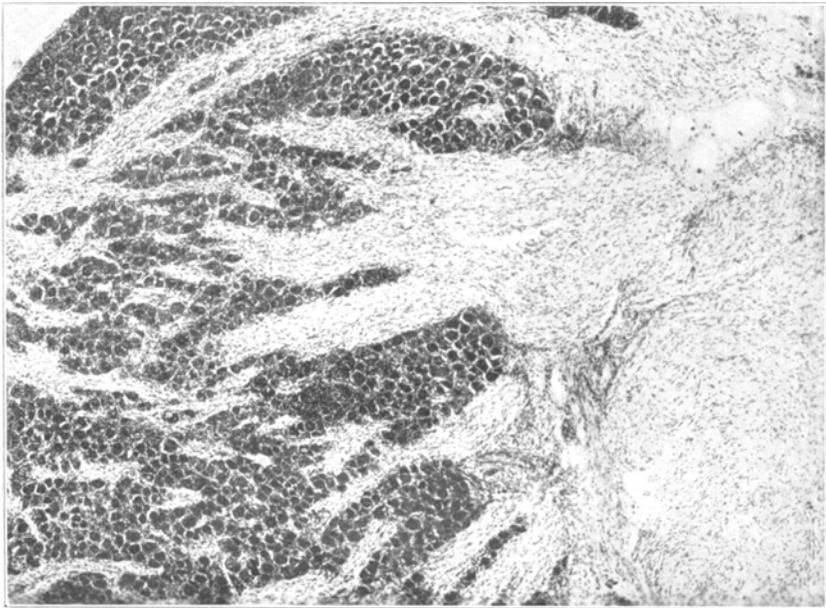


Abb. 7. Akute Poliomyelitis bei einem 13jährigen Knaben, Tod 5 Tage nach Auftreten der ersten Lähmungserscheinungen. Ganglion Gasseri. Infiltrate im Bereich einzelner Ganglienzellgruppen (Nisslbild).

zu mehren und auszuwirken — sind das Hauptkennzeichen auch anderer Virusarten (Poliomyelitis, Lyssa und Bornasche Krankheit der Pferde). Sie geben uns das Recht, von „Neurotropismus“ schlechtweg zu sprechen. Worin das Wesen des Neurotropismus besteht, wissen wir nicht. Jeder Erklärungsversuch muß mangels hinreichender Kenntnisse von der Morphologie sowie vom Chemismus dieser Virusarten eine Hypothese bleiben.

Der sicherste Weg der Übertragung ist stets der neurale, mögen wir ins Hirn oder in den peripheren Nerven impfen. Auch bei jedem anderen Infektionsmodus erfolgt die Ausbreitung neural, indem ein im Bereich der Impfzone lädierter Nerv das Virus zentralwärts weiterführt. Das Problem der Ausbreitungsweise der einzelnen Virusarten im Organismus ist besonders eingehend von Nicolaou (23) studiert worden. Eine sehr sorgfältige Studie über die Art der Prozeßverteilung bei der

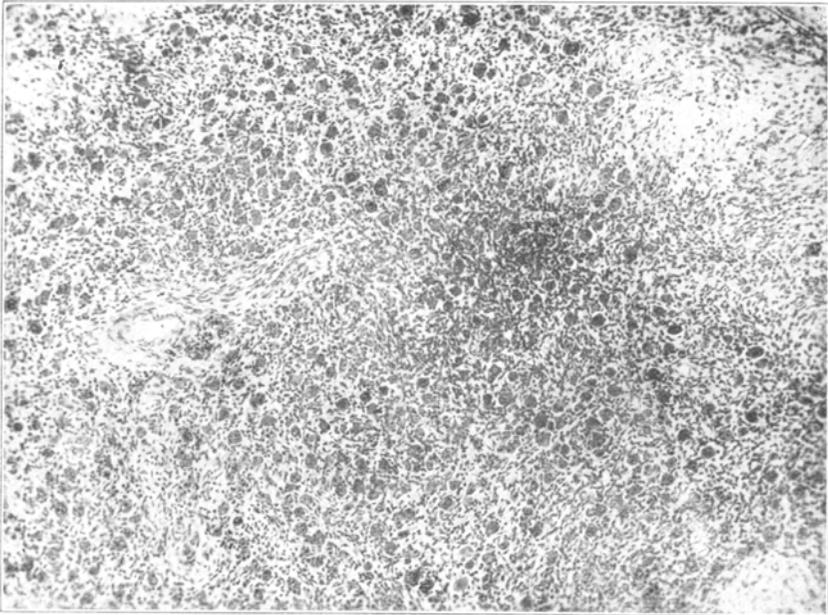


Abb. 8. Gleicher Fall wie Abb. 7. Sympathisches Ganglion (Grenzstrang) (Nisslbild).

Bornaschen Krankheit verdanken wir Zwick, Seifried und Witte (24).

Wenn ich vorher sagte, daß die Auswirkung der einzelnen Virusarten im neuralen Gewebe erfolgt, so liegen für das Herpesvirus (und Zostervirus?) die Verhältnisse insofern anders, als sich das Virus auch auf der Epidermis ausbreitet und mehrt. Levaditi (15) hat im Hinblick auf die Affinität des Herpesvirus zur Epidermis, d. h. ebenfalls zu einem Abkömmling des Ektoderms, für diese Virusarten den Begriff „Ektodermoses neurotropes“ geprägt.

In gleicher Weise wie die genannten Krankheiten biologisch eng zusammengehören, zeigen sie auch histologisch eine nahe Verwandtschaft, ohne daß es berechtigt ist, das morphologische Substrat der einzelnen Prozesse zu identifizieren. Jeder Prozeß hat seine und zwar nur für ihn charakteristischen Eigenschaften. Allen Krankheitsformen gemeinsam ist die Neigung sich



Abb. 9. Bornasche Krankheit bei einem Pferd. Schwerer diffuser Entzündungsprozeß um den Aquaedukt. (Nach einem Präparat aus der Sammlung von Prof. H. Spatz (Nisslbild).

vornehmlich innerhalb der grauen Substanz des Hirns wie des Rückenmarks auszuwirken, ohne jedoch das Markweiß völlig zu verschonen.

Mehr noch als die menschliche Pathologie lehrt das vergleichende Studium tierexperimenteller Befunde, daß im Entstehen und im Ablauf des jeweiligen Prozesses nach dieser Richtung Unterschiede bestehen. Ein klassisches Beispiel ist die Herpesenzephalitis der Tiere. Wenn auf der einen Seite zugegeben werden muß, daß bei schwerer

diffuser herpetischer Enzephalitis bzw. Myelitis fast regelmäßig Nekrosen auftreten und zwar innerhalb der grauen wie der weißen Substanz, so wissen wir auf der anderen Seite jedoch, daß bei Anwendung weniger virulenter Stämme sich der Prozeß weitgehend an die graue Substanz hält und daß Nekrosen völlig fehlen können. Die Mannig-

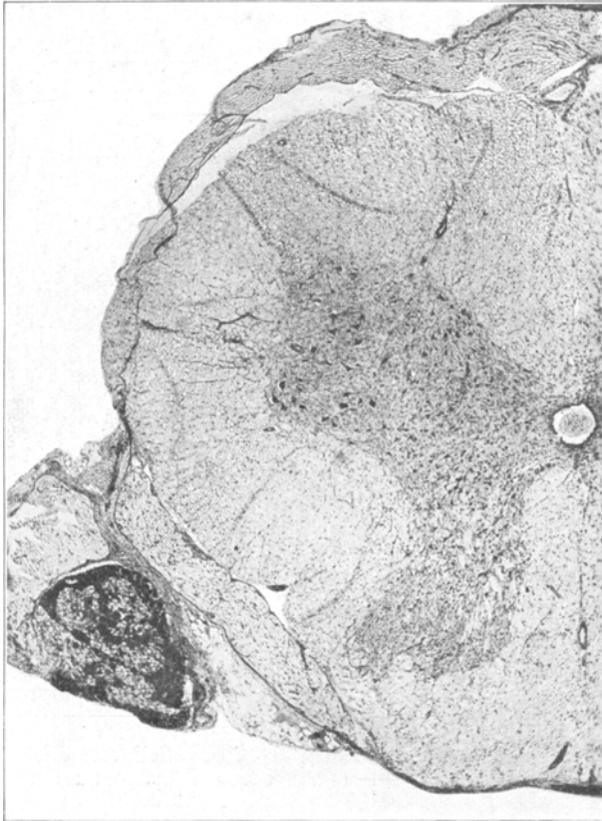


Abb. 10. Bornasche Krankheit bei einem Kaninchen nach intrazerebraler Impfung. Infiltrierender Prozeß im spinalen Ganglion, hier und da spärliche Herdbildung im Vorderhorn (Nisslbild).

faltigkeit der Prozeßbildung zeigt sich deutlich, wenn wir Herpesstämme verwenden, die verschiedenen Ursprungs sind, bzw. aus menschlichen Herpesbläschen zu verschiedenen Zeiten der Eruption gewonnen wurden. Eigene Untersuchungen, die sich auf ein Tiermaterial von mehr als 200 Kaninchen erstrecken, haben diese Tatsache in hinreichender Deut-

lichkeit ergeben. In diesem Zusammenhang gewinnen die jüngst von Levaditi, Lépine und Schoen (25) an Affen gemachten Feststellungen, daß die herpetische Enzephalitis bei diesem Versuchstier mehr den Charakter einer entzündlichen Erkrankung vornehmlich der grauen Substanz wahrte als beim Kaninchen, eine besondere Bedeutung.

Allen Erkrankungen des ersten Formenkreises ist eigen, daß bei mesodermaler Reaktion in Form von meningealen und vaskulären In-



Abb. 11. Lyssa bei einem Kaninchen. Diffuser Prozeß vornehmlich in der grauen Substanz um den 3. Ventrikel (Nisslbild).

filtraten die Glia, ganz überwiegend das Hortegasche Element, bald mehr diffus bald mehr herdförmig zu wuchern beginnt. Obwohl im Frühstadium eine nicht unerhebliche, von der Intensität des Geschehens abhängige Leukozytose innerhalb des vom Prozeß ergriffenen Gebietes auftreten kann, — am ausgesprochensten bei der Poliomyelitis — müssen wir daran festhalten, daß die Parenchymschädigung sowie die gliogene Reaktion eine direkte, d. h. primäre Folge der Virusauswirkung ist und daß die mesodermalen Vorgänge, auch wenn sie schon sehr

früh auftreten, als Begleiterscheinungen aufzufassen sind. Die entzündlich meningealen Reaktionen halten sich meist in mäßigen Grenzen; sie sind weitgehend von der Lokalisation und von der Ausdehnung des parenchymalen Prozesses abhängig. Dem histologischen Substrat entsprechend zeigt der Liquor eine Zellvermehrung, bei der im Anfangsstadium prozentual reichlich Leukozyten auftreten können, am ausgesprochensten bei der Poliomyelitis und bei

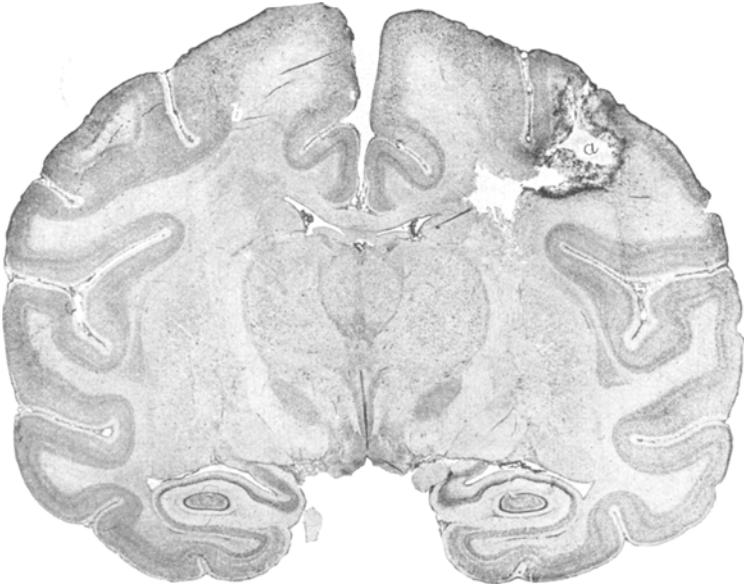


Abb. 12. Gehirn eines Affen. Intrazerebral mit Poliomyelitisvirus geimpft. Am 9. Tage, einige Stunden nach Auftreten der ersten Lähmungserscheinungen getötet. Der Hirnschnitt zeigt die Impfstelle (a), um die sich ein Gliawall gebildet hat. Auf der übrigen Schnittfläche nur hier und da kleinste Herde, u. a. in der Rinde des Parietalhirns (b) (Nisslbild).

der Herpesenzephalitis. Daß die Lymphozytose des Liquors auch bei der menschlichen Lyssa nicht fehlt, haben vor kurzem Löwenberg und Bergmann festgestellt. In gemeinsamen Untersuchungen mit Dr. Demme konnte ich den gleichen Befund tierexperimentell erheben.

Die Beteiligung der Ganglienzellen am Prozeß ist bei den verschiedenen Krankheitsformen sehr verschieden, morphologisch am stärksten geschädigt sind sie bei der Poliomyelitis, am wenigsten bei der Herpesenze-

phalitis bzw. Myelitis. Eine von der Intensität des Prozesses abhängige und schon sehr früh auftretende Neuronophagie verleiht speziell der P.m. ein sehr charakteristisches Gepräge. Zwischen P.m. und Herpesenzephalitis stehen Lyssa und Borna'sche Krankheit, bei denen echte Neuronophagien wenigstens im ausgesprochenen Fall wohl niemals fehlen.

Außer den eben aufgeführten Besonderheiten allgemein histologischer Art offenbart eine jede Krankheit dieses Formenkreises ihre

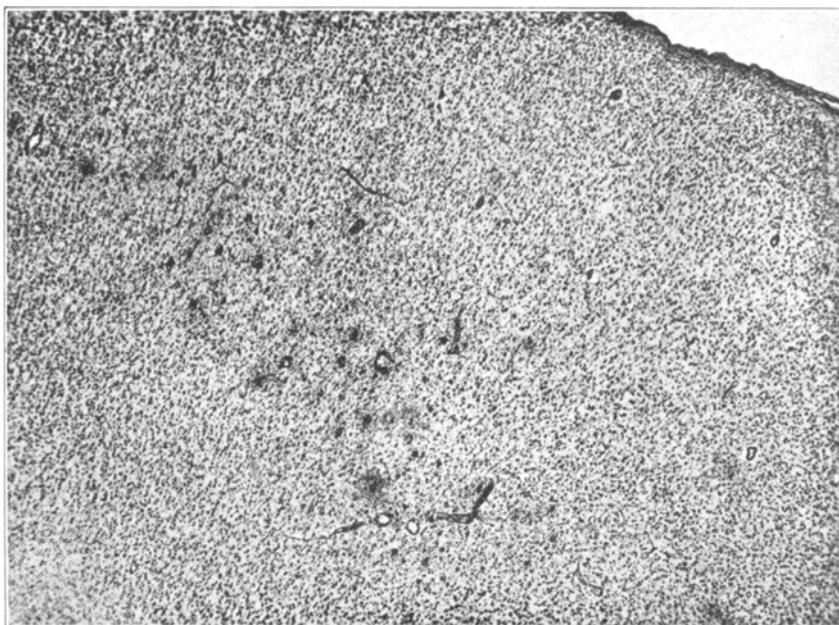


Abb. 13. Gleicher Fall wie Abb. 12. Herdbildung in bestimmter Schicht der Rinde des Parietalhirns (Nisslbild).

Eigenheit in der Verteilung des Prozesses über bestimmte Areale des Zentralnervensystems. Aber auch nach dieser Richtung sind Unterschiede gegeben, indem bei der einen Krankheit der Prozeß sich auf bestimmte Zentren weitgehend beschränkt, als Beispiel nenne ich die P.m. (Prädilektionssitz Grau des Rückenmarks), während bei anderen Krankheiten diese Akzentuation weniger ausgesprochen ist; als Beispiel nenne ich die herpetische Enzephalomyelitis. Zwischen ihnen stehen die Lyssa mit ihrer Prädilektion für das Höhlengrau, wie vor allem Spatz und Schückeri (26)

histologisch und Kroll (27) auf Grund klinischer Argumente (vegetative Störungen) gezeigt haben, sodann die Borna'sche Krankheit.

Im Lichte der skizzierten experimentell-biologischen und vor allem histologischen Erfahrungen scheint es mir erlaubt, auch die epidemische Enzephalitis (Economische Krankheit) in den Formenkreis der hier besprochenen Krankheiten aufzunehmen. Es kann heute kein Zweifel mehr sein, daß die epidemische Enzephalitis durch ein

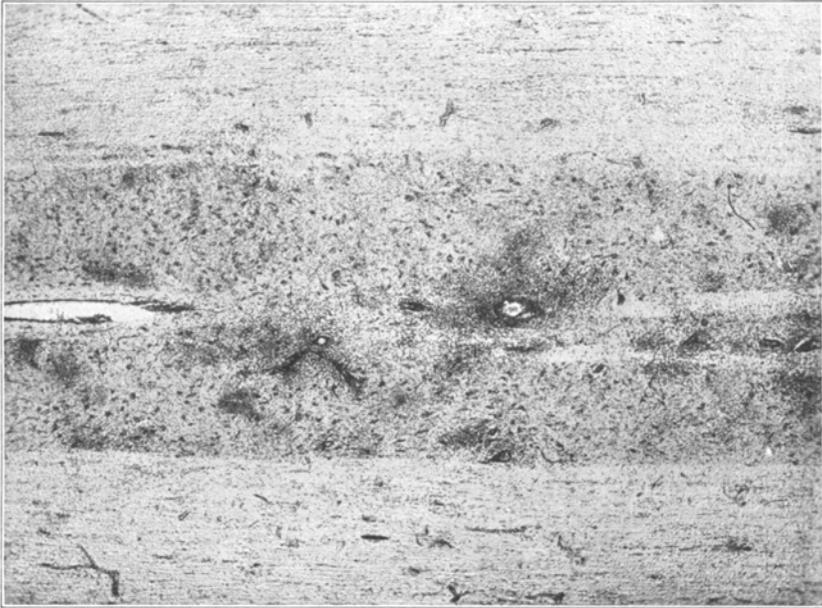


Abb. 14. Gleicher Fall wie Abb. 12. Längsschnitt durch das Lumbalmark. Schwerer diffuser Prozeß vornehmlich in der grauen Substanz. Der Prozeß nimmt zervikalwärts ab (Nisslbild).

einheitliches spezifisches Agens erzeugt wird. Die von ihrem ersten Autor, von Economo bereits gezogenen Richtlinien sind hier maßgebend geblieben. Die Symptomatologie des Mittelhirns bzw. des Graus um den 3. Ventrikel und um den Aquaeductus Sylvii kennzeichnet das Wesen dieser Krankheit. Dabei liegen die sogenannten atypischen Fälle im Rahmen der Streuung, zu der jede Infektion dieses Formenkreises fähig ist. Ich verweise hier auf die Monographie Sterns, die uns gerade nach dieser Richtung ein reiches Material vermittelt hat und weise ferner vor allem hin auf die Arbeiten Wimmers (28) und seiner Schule (A. Neel, K. Winther).

Anhang: Zoster, gewisse Formen der akuten Neuritis sowie der Landry'schen Paralyse.

Wenn ich dem Formenkreis vorher genannter Krankheiten andere Krankheiten (Zoster, gewisse Formen der akuten Neuritis sowie der Landry'schen Paralyse) angliedere, so veranlassen mich hierzu klinisch-physiologische sowie histologische Tatsachen, die bei der Problematik des Ganzen zum Teil ausführlicher behandelt werden müssen.

Ich beginne mit dem Zoster. Der Zoster ist klinisch betrachtet

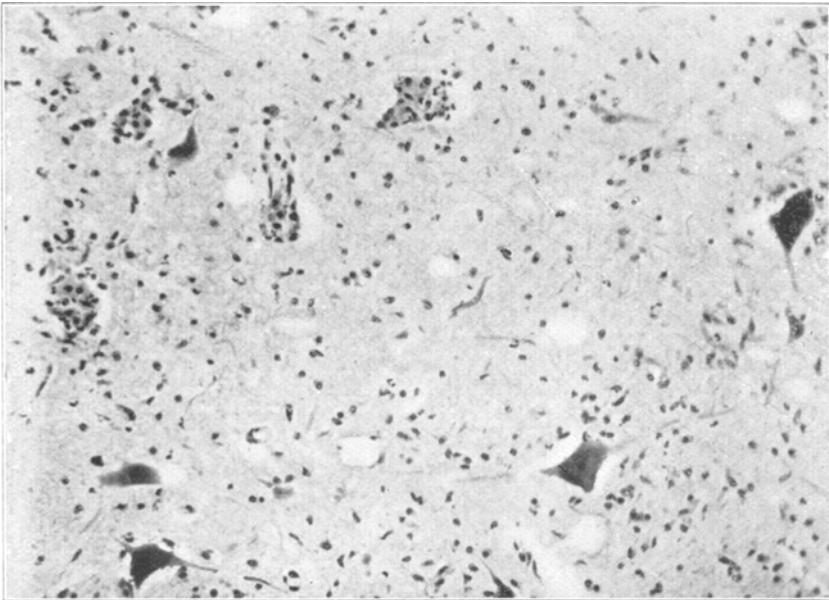


Abb. 15. Gleicher Fall wie Abb. 12. Aus dem Vorderhorn des Lendenmarks. Nicht alle Ganglienzellen des Schnittes sind von dem Prozeß ergriffen. Einzelne Zellen bleiben von der Neuronophagie verschont (Nisslbild).

ein Krankheitsbild, dessen subjektive und objektive Symptome sich auf das segmentale Versorgungsgebiet einer oder mehrerer, meist benachbarter und gleichzeitiger sensibler Wurzelnerven beschränken.

Nach den histologischen Befunden ist der Zoster zweifellos eine entzündliche, durch ein spezifisches Agens erzeugte Krankheit. Seit den Untersuchungen vor allem von Wohlwill wissen wir, daß das histologische Substrat außerordentlich vielseitig sein kann. Der Prozeß an den spinalen Ganglien ist der weitaus

konstanteste. Lymphozytäre und plasmozytäre Infiltrate sind ein Ausdruck echter Entzündung, die sich klinisch in einer Zellvermehrung des Liquors widerspiegelt; sehr ausgesprochene gliogene Reaktionen kennzeichnen den ektodermalen Charakter des Prozesses. Daß die gleichen Vorgänge auch auf die zu- und abführenden Nerven des Ganglienapparates übergreifen können, hat ebenfalls Wohlwill (29) gezeigt. Wie ihm verdanken wir Bielschowsky (30), Lhermitte (33), Marinescu und Draganescu (31) und H. Freund (32) wichtigste Erkenntnisse über die Ausdehnung des Prozesses. Wir wissen heute, daß in den Prozeß sympathische Ganglien und Teile des Rückenmarks, vor allem das Hinterhorn und das Seitenhorn einbezogen werden können, so daß Lhermitte und Nicolas (33) geradezu von einer „Zostermyelitis“ gesprochen haben.

Analogien der Prozeßbildung zu herpetischen Affektionen machen es wahrscheinlich, daß das Zostervirus ebenfalls in die Gruppe neurotroper Virusarten gehört. In diesem Sinne sprechen vor allem auch Befunde von Freund und Heymann (33), die jüngst mit Erfolg Inhalt von Zosterbläschen präputial auf Meerschweinchen übertragen konnten. Wenn es ihnen auch nicht gelungen ist, die Bläscheneruptionen in Passage zu bringen, so sind doch bei aller gebotenen Kritik die Resultate so bedeutungsvoll, daß weitere Untersuchungen in dieser Richtung angestellt werden müssen. Auf Grund des Ergebnisses einer sehr ausgiebigen biologischen Experimentalforschung kann als feststehend heute soviel gelten, daß das Zostervirus mit dem Virus des Herpes simplex nicht identisch ist.

Wo aber greift das einstweilen noch hypothetische Zostervirus primär an?

Zwei Möglichkeiten sind hier gegeben, entweder zentral am Nervensystem oder peripher in der Haut. Gegen letztere Annahme spricht, daß dem Ausbruch der Zosterbläschen neuralgiforme Schmerzen in den sich später als krank erweisenden Dermatomen nicht selten um Tage vorausgehen. Die Auffassung, daß diese Störungen der Ausdruck einer primären Affektion zentral gelegener sympathischer Elemente sind, findet ihre Analogie in Erfahrungen auf dem Gebiete der Sympathikuspathologie.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle einige Bemerkungen zur Pathophysiologie des Zoster einzufügen. Die in den letzten Jahren durch Erfahrungen in der Sympathikuschirurgie gewonnenen Einsichten geben uns m. E. den Schlüssel zu einer neuen Deutung dieses Krankheitsbildes.

Das Problem der Wechselbeziehungen zwischen animalen und vegetativem System in ihrer Auswirkung auf die subjektive und objektive Sensibilität habe ich 1927 an anderer Stelle (35) erörtert. Im letzten Jahre wurde das gleiche Problem durch wichtige Untersuchungen Foersters (36) und seiner Schule (Altenburger) (37) weitgehend gefördert. Die in dieser Richtung gewonnenen Erkenntnisse lassen darauf schließen, daß der Zoster in weitgehendem Maße die sympathischen Elemente mit affiziert. In gleichem Sinne sprechen auch die fast nie fehlenden vasomotorischen und sekretorischen Anomalien innerhalb der befallenen Dermatome. Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit meiner Annahme sind jene Fälle von Zoster im Gebiet des V1, bei denen neben Bläschenausschlag als einziges objektives neurologisches Zeichen das Hornersche Syndrom beobachtet wurde.

Wenn die klinische Symptomatologie somit auf eine sehr erhebliche und vielleicht sogar primäre Beteiligung sympathischer Elemente an der Prozeßbildung schließen läßt, so fehlen allerdings histologisch nach dieser Richtung noch detaillierte Untersuchungen. Sie können aber künftig, wie ich meine, mit einer gewissen Aussicht auf Erfolg vorgenommen werden, nachdem wir durch die jüngst von Hirt (38) erhobenen Befunde einen Aufschluß darüber erhalten haben, welche Bestandteile des spinalen Ganglions vegetativen und welche animalen Ursprungs sind. Daß wir gleichzeitig auch, und zwar keineswegs selten, bei schweren Fällen Störungen auf motorischem Gebiet haben, spricht nicht gegen meine Auffassung. Das Vereintsein von sympathischen und animalen Elementen auf engstem Areal ist die Ursache des komplizierten Symptomenbildes; es erklärt sich aus der Streuung und aus dem Wesen des Prozesses, der wie jede Entzündung scharfe anatomische Grenzen nicht kennt.

Nehmen wir an, daß das Zostervirus zentral angreift, so finden wir in der den neurotrophen Virusarten eigenen Fähigkeit, innerhalb der peripheren Nerven zu wandern, eine Deutung für die Pathogenese der Zosterbläschen auf der Haut. Mit Foerster (39), Marinescu-Draganescu (31) und anderen Autoren würden wir alsdann auf engste Wechselbeziehungen zwischen zentral und peripher sich ausbildendem Prozeß schließen können, beide erzeugt durch das gleiche Agens. Diese Auffassung wird gestützt durch die Tatsache, daß die Zosterbläschen meist gruppenartig auftreten. Ihr Aufsprießen in Gruppen läßt daran denken, daß die Bläschen den Endstellen eines einzelnen Nervenastes entsprechen. Hierfür spricht schließlich noch, daß es keineswegs immer in der Haut zu einer Bläschenbildung kommt, daß vielmehr, wie Kyrle gezeigt hat, der Prozeß (an der Endstelle einer einzelnen Nervenfibrille?) sich in Form eines kutanen Infiltrates an umschriebener Stelle, d. h. ohne Bläschenbildung erschöpfen kann.

Nur schwer vereinbar mit dieser Auffassung sind die Fälle von generalisiertem Zoster. Die überall hin versprengten und eines neu-

ralen Prozesses, soweit bekannt, entbehrenden Bläschen stellen — falls wir die von B o k a y (40) inaugurierte These von der Identität des Zoster- und des Varzellenvirus akzeptieren — ein Bindeglied zwischen echtem Zoster und echten Varizellen dar. Für die Auffassung, daß das Virus zeitweilig im Blut enthalten ist, sprechen auch die Impfsergebnisse von K u n d r a t i t z (41), der nach intrakutaner Verimpfung von Zostervirus auf Säuglinge wiederholt Varzellenausschlag über den ganzen Körper verteilt, d. h. unabhängig von der Nervenversorgung, auftreten sah.

Klinische und histologische Tatsachen machen es wahrscheinlich, daß die bisher vielfach noch scharf geschiedenen idiopathischen, infektiösen, toxischen und traumatischen Formen des Zoster durch ein einheitliches Agens ausgelöst werden. Die ursächlich beschuldigten Momente stehen zur Krankheit selbst in gleichem Kausalitätsverhältnis wie etwa jene Faktoren, die das Zustandekommen eines Herpes simplex bedingen. Die Fäden der Pathogenese des Zoster laufen somit in der Vorstellung zusammen, daß jedem dieser Momente lediglich die Bedeutung eines den Prozeß auslösenden Faktors zukommt, daß der Prozeß als solcher aber ausschließlich durch das hypothetische Zostervirus erzeugt wird.

Dem Zoster gliedert sich symptomatologisch eng an die akute Plexusneuritis. Heftigste neuralgiforme Schmerzen können begleitet werden von objektiv nachweisbaren Ausfallerscheinungen auf motorischem wie sensiblem Gebiet, wobei sehr oft, aber keineswegs immer eine segmentale bzw. radikuläre Verteilung gewahrt bleibt. Auf sensiblem Gebiet bestehen wie beim Zoster Hyperästhesien neben Hypästhesien. Diese Erscheinung, gepaart mit Störungen vasomotorischer wie sekretorischer Art, läßt ebenfalls auf eine hervorragende Beteiligung sympathischer Elemente an der Prozeßbildung schließen. Die zeitliche und lokale Häufung dieser Fälle einerseits sowie das Auftreten entzündlicher Bestandteile im Liquor andererseits berechtigen zu der Auffassung, daß es sich hier ebenfalls um die Auswirkung eines akuten Infektes handelt, dessen Erreger ein spezifisches Agens ist. Welcher Art das Agens ist, wissen wir nicht. Analogien berechtigen zu der Auffassung, daß dieses Agens ebenfalls der Gruppe neurotroper Virusarten angehört. Die von F. H. L e w y (42) kulturell im Blut und im Urin erhobenen Befunde (*Streptok. viridans*) sind von anderen Autoren bisher nicht bestätigt worden. Von Dr. H. R. M ü l l e r und mir ausgeführte bakteriologische Untersuchungen hatten stets ein negatives Ergebnis. Histologische Befunde dieser Krankheitsform liegen bisher nicht vor.

Wenn ich ferner an dieser Stelle gewisse Formen der L a n d r y s c h e n P a r a l y s e anreihe, so meine ich nicht jene von L a n d r y selbst beschriebene Form, die toxisch-degenerativen Ursprungs ist und

anatomisch Analogien zu jenen durch Bakteriengifte erzeugten diffusen Prozessen des Zentralnervensystems: Botulismus, Diphtherie, Tetanus, Dysenterie zeigt. Auch meine ich nicht jene Krankheitsbilder, die histologisch durch einen diffusen myelitischen Prozeß gekennzeichnet und auf Grund biologischer sowie epidemiologischer Tatsachen jeweilig als Sonderform der Poliomyelitis, seltener der Lyssa, zu deuten sind. Ich meine vielmehr jene Form Landry'scher Paralyse vom Charakter der *Polyneuritis acutissima*. Seitdem Leyden 1878 die P.n.<sup>1)</sup> als selbständige Erkrankung des peripheren Nervensystems erkannt hat, ist über ihre Pathogenese und vor allem auch über ihr anatomisches Substrat eine große Literatur erwachsen, ohne daß eine befriedigende Klärung des Wesens dieser Krankheit bisher hätte gegeben werden können. Von neueren Arbeiten verdienen besondere Beachtung die Abhandlungen von Walter (43), Gordon Holmes (44), Guillaïn und Barré (45), Margulis (46), Marinescu und Draganescu (47). Auf Grund des Befundes bei einem klinisch beobachteten und histologisch untersuchten Fall komme ich mit Margulis, Marinescu und Draganescu zu dem Schluß, daß die P.n. einen zwar diffusen, aber doch lokal, und zwar vornehmlich im Bereich der intraduralen Wurzeln akzentuierten Prozeß darstellt. Die spinalen Ganglien können diffus, die einen mehr, die anderen weniger entzündlich verändert sein, demgegenüber sind die Veränderungen in den sympathischen Ganglien verhältnismäßig gering. Der Prozeß zeigt vorwiegend ektodermalen Charakter. Geringe entzündliche Reaktionen können sich auf die Meningen und auch auf das Parenchym des Rückenmarks sowie des Hirns ausdehnen. Die Liquorveränderungen sind durch eine nicht selten sehr erhebliche Eiweißvermehrung bei Fehlen stärkerer Lymphozytose gekennzeichnet. Die Entzündungserscheinungen im histologischen Substrat einerseits sowie die Tatsache des zeitlich und örtlich gehäuften Auftretens von Fällen schwerer akuter Polyneuritis andererseits machen es wahrscheinlich, daß diese Form der P.n. ebenfalls durch ein einheitliches infektiös-entzündliches Agens erzeugt wird. Es ist weder biologisch noch epidemiologisch noch histologisch begründet, das Virus der akuten Polyneuritis mit dem Virus der E.e. oder der P.m. zu identifizieren.

---

1) P.n. = Polyneuritis.

Gegen die von mir dargelegte Auffassung von der Einheitlichkeit des Erregers dieser Form der P.n. spricht keineswegs, daß das Krankheitsbild sehr oft im Anschluß an akute Infektionen bekannter und unbekannter Genese auftritt. Diese bereits von älteren Autoren (Oppenheim, Wertheim-Salomonson u. a.) nachdrücklich betonte Tatsache findet pathogenetisch im Rahmen einer allgemeinbiologische Richtlinien berücksichtigenden Betrachtungsweise ihre Erklärung.

Fasse ich am Schluß dieses Abschnittes die klinisch und histologisch charakteristischen Züge der von mir unter einheitlichem Gesichtswinkel behandelten Krankheiten kurz zusammen, so ergibt sich:

1. Die Krankheitssymptome treten akut und innerhalb eines eng begrenzten Zeitabschnittes maximal auf.
2. Die Symptomatologie, vor allem der Liquorbefund, läßt auf einen akut entzündlichen, durch ein spezifisches Agens erzeugten Prozeß schließen.
3. Histologisch ist der Prozeß aller Krankheitsformen durch Reaktionen ektodermaler und mesodermaler Art, die quantitativ von Krankheit zu Krankheit verschieden sind, gekennzeichnet.
4. Der Prozeß ergreift vornehmlich die graue Substanz, einschließlich Ganglienapparat, ohne jedoch das Markweiß völlig zu verschonen.
5. Jeder einzelne Prozeß läßt auf eine besondere Affinität des auslösenden Agens zu bestimmten Teilen des Nervensystems schließen.

## II. Die akut entzündlichen Erkrankungen *vornehmlich* der weißen Substanz.

Von den akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz sind scharf zu trennen die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz, die wir ebenfalls in den letzten Jahren örtlich und zeitlich gehäuft auftreten sahen. Wenn ich die in diesem Abschnitt zu besprechenden Krankheiten (diffuse bzw. disseminierte Enzephalomyelitiden) ebenfalls zu einem Formenkreis zusammenfasse, so bin ich mir bewußt, daß die Voraussetzungen für ein solches Vorgehen bei den einzelnen Krankheiten nicht in dem Maße erfüllt sind wie für die Krankheiten des ersten Formenkreises. Es fehlt hier, wie ich gleich zu Beginn betonen möchte, zunächst einmal die biologische Unterlage, in-

sofern es uns bisher nicht gelungen ist, eine dieser Krankheitsformen auf das Tier zu übertragen; sodann aber auch weil der Prozeß verhältnismäßig oft auf das Grau übergreift, in seltenen Fällen sogar (spez. bei der postvaxzinalen Enzephalitis) dieses in einem Ausmaß mitbefällt, daß hier Zweifel entstehen können, ob es überhaupt noch berechtigt ist, von einem Prozeß vornehmlich der weißen Substanz zu sprechen. Demgegenüber aber dürfte für die überwiegende Mehrzahl der Fälle die von mir gegebene Bezeichnung zu Recht bestehen. Aus Mangel an jeglicher Kenntnis von der Ätiologie der einzelnen Krankheiten beansprucht die in folgendem gemachte Gruppierung auch nur Augenblickswert. Mit ihr soll vor allem zum Ausdruck kommen, daß es sich hier um prinzipiell andere Prozeßbildungen handelt als bei den Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz; eine Tatsache, auf die sehr nachdrücklich auch P. Schröder (48) hingewiesen hat. In ihrer Gesamtheit bieten die verschiedenen Krankheitsprozesse klinisch, histologisch sowie pathogenetisch zahlreiche und zum Teil nur sie charakterisierende Eigenheiten, so daß ungeachtet jeder Ätiologie mir eine Betrachtungsweise unter einheitlichem Gesichtswinkel berechtigt erscheint.

Klinisch sind die Krankheiten im allgemeinen dadurch gekennzeichnet, daß die Symptome akut in die Erscheinung treten und eine ausgesprochene Neigung zu Rückbildung zeigen. Die Symptombilder der einzelnen Krankheitsformen sind oft weitgehend abhängig vom Alter des Erkrankten. Bei einer erheblichen Variation des klinischen Bildes beobachten wir doch in klassischen Fällen Symptomenkuppelungen von durchaus charakteristischem Gepräge, wobei Pyramidenzeichen im allgemeinen vorherrschend sind.

Das histologische Substrat der Krankheiten dieses Formenkreises wird beherrscht durch den Vorgang des Markscheidenzerfalles, bald diffus bald herdförmig, während die Achsenzylinder im allgemeinen nicht in gleichem Ausmaß ergriffen werden, nicht selten sogar weitgehend verschont sind. Akuität und Intensität des Prozesses bestimmen weitgehend den histologischen Aufbau. Die mesodermale Reaktion im Sinne einer ausgesprochenen, oft sogar sehr erheblichen Entzündung fehlt nur ausnahmsweise. Ohne auf das schwierige und heute noch sehr umstrittene Problem der Entzündung einzugehen, begnüge ich mich in diesem Zusammenhang mit der Feststellung, daß die Quantität der mesodermalen Reaktion in den weitaus meisten Fällen über das Maß der sogenannten symptomatischen Entzündung hinausgeht. Bedarf es für den, der etwa annehmen möchte,

daß lediglich der Markscheidenzerfall die Ursache der mesodermalen Reaktion sei, in dieser Hinsicht noch eines Beweises, so sei daran erinnert, daß wir bei einer anderen Erkrankung vornehmlich der weißen Substanz des Rückenmarkes, die ebenfalls mit einem Markscheidenzerfall einhergeht, ich meine die funikuläre Myelitis, niemals auch nur annähernd in der Weise entzündliche Reaktionen sehen wie bei den akuten diffusen bzw. disseminierten Enzephalomyelitiden. Wenn ich

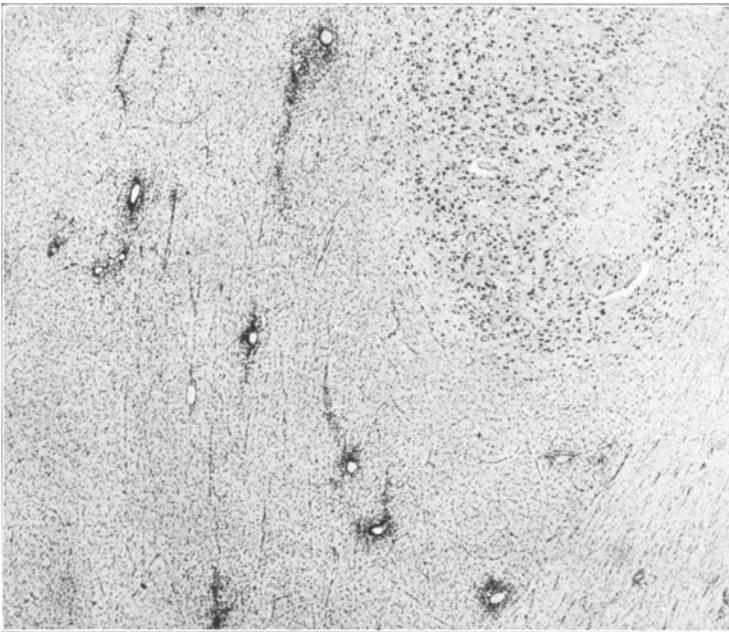


Abb. 16. Postvakzinale Enzephalitis. Diffuser Prozeß. (Nach einem Präparat von Prof. Bouman, Utrecht) (Nisslbild).

selbst früher geglaubt habe, daß dem Auftreten von Plasmazellen ätiologisch eine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen sei, so hat sich eine solche Auffassung nicht als haltbar erwiesen.

Bei Besprechung der einzelnen Krankheitsformen beginne ich mit der postvakzinalen Enzephalitis. Die Impflinge, meist Erstimpflinge, erkranken durchschnittlich 8—14 Tage nach der Impfung akut fieberhaft mit Allgemeinerscheinungen zerebraler Art. Der diffusen Ausbreitung des Prozesses im Zentralnervensystem entsprechend kann das Symptomenbild außerordentlich mannigfaltig sein. Aus einer verhältnis-

mäßig großen Kasuistik ergibt sich dabei die interessante Feststellung, daß die Symptomatologie in nicht unerheblichem Grade abhängig ist vom Alter des Erkrankten. Während bei kleinen und kleinsten Kindern der Reigen der Krankheitserscheinungen meist mit epileptiformen Anfällen einsetzt, werden Symptome dieser Art bei Erwachsenen nur noch ausnahmsweise beobachtet. Halbseitenerscheinungen von bald mehr spastischem bald mehr schlaffem Charakter,



Abb. 17. Postvakzinale Enzephalitis bei einem 12jährigen Mädchen. Neigung zu Herdbildung. Große Teile des Hirns und des Rückenmarks wurden von dem Prozeß verschont. Die Kranke starb 8 Tage nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen (Nisslbild).

gelegentlich kompliziert mit Lähmungen basaler Hirnnerven einschließlich des N. opticus, können vorübergehend auftreten oder dauernd bestehen bleiben. In anderen Fällen treten zerebrale Symptome völlig zurück und es besteht das Bild einer mehr oder weniger schweren Myelitis, teils diffus, teils segmental begrenzt nach Art einer Querschnittsmyelitis. Alle Übergänge von eben angedeuteter Parese bis zu völliger Lähmung aller Extremitäten mit Bewußtseinsverlust kommen vor. Eigentümlich ist dem Krankheitsbild die Tendenz zu schneller und auch sehr weitgehender

Rückbildung, andererseits endeten 30% der bisher bekannt gewordenen Fälle letal, und zwar meist schon wenige Tage nach Auftreten der ersten Erscheinungen.

Das histologische Substrat der einzelnen Fälle ist im Grundcharakter stets das gleiche, ist aber hinsichtlich der Quantität und der Verteilung des Prozesses außerordentlich verschieden. Vornehmlich eine Erkrankung des Markweiß, wird das

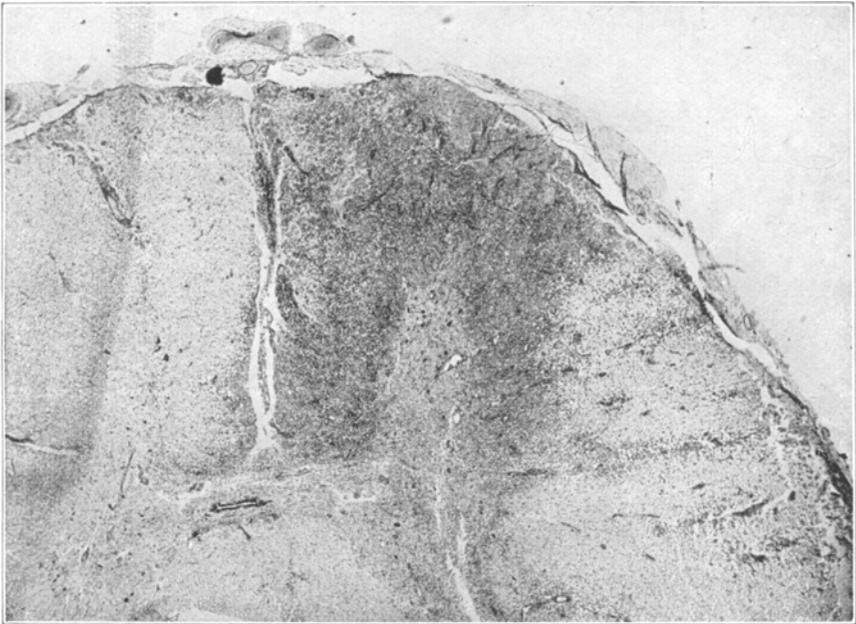


Abb. 18. Gleicher Fall wie Abb. 17. Teil eines Rückenmarksschnittes (Nisslbild). Auch hier ausgesprochene Neigung zu Herdbildung, neben diffuser Prozeßverteilung (Nisslbild).

Grau keineswegs verschont, besonders gilt dies für die Stammganglien, die sich sogar in recht erheblichem Ausmaß an der Prozeßbildung beteiligen können. In gleicher Weise kann der Prozeß auf die Rinde und mehr noch auf das Rückenmarksgrau übergreifen. Um die meist erweiterten Gefäße, in erster Linie um Venen, sind die Markscheiden zerfallen, während die Achsenzylinder oft nicht in dem Maße zerstört sind, gelegentlich sogar weitgehend erhalten sein können. Im gleichen Areal ist die Glia ohne schärfere Abgrenzung gegen die Umgebung maximal gewuchert. Es sind

im ersten Stadium vornehmlich *Hortega*sche Elemente, die nur zu einem Teil dem Abbau dienen. In den schwerst ergriffenen Fällen sind zerebral die subependymären, medullär die randständigen Zonen von der Prozeßbildung bevorzugt. Die Ganglienzellen sind, wo sie in den Prozeß einbezogen werden, im Sinne der akuten Ganglienzellerkrankung verändert. Echte Neuronophagien sind selten. Die mesodermale Reaktion wechselt in der Intensität von Fall zu Fall, kann gelegentlich sehr ausgiebig sein und fehlt wohl niemals ganz.

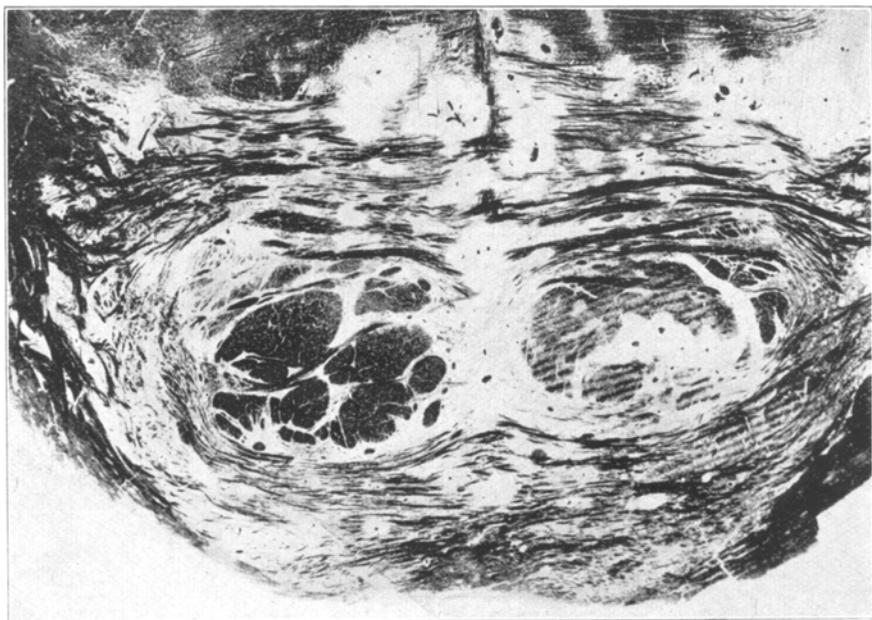


Abb. 19. Gleicher Fall wie Abb. 17. Marscheidenpräparat (Spielmeierfärbung).

Während in den meisten der bisher beschriebenen Fälle der Prozeß außerordentlich diffus und über große Teile des Zentralnervensystems gleichmäßig verteilt war (*Bouwdijk-Bastiaanse* (49), *Lucksch* (50), *Turnbull* und *Mc. Intosh* (51), *Bouman* und *Bok* (52), *Schürmann* (53), *Perdrau* (54), *Wiersma* (55)), bestand in einem von mir untersuchten Fall bei diffuser Verteilung des Prozesses über einzelne Hirn- und Rückenmarksabschnitte eine ausgesprochene Neigung zu Herdbildungen an anderen Stellen, vor allem im Lendenmark, wo sich der Prozeß segmentweise über den ganzen Quer-

schnitt verteilte; dabei blieben größere Areale des Hirns sowie auch des Rückenmarks vom Prozeß völlig verschont.

Die postvaksinale Enzephalitis ist überwiegend eine Erkrankung des kindlichen Alters, sie verschont aber das vorgerückte Alter keineswegs, wie speziell die in England gemachten Beobachtungen lehren. Die von der englischen Regierung 1928 veröffentlichte Statistik enthält Fälle bis in das 50. Lebensjahr aufwärts.



Abb. 20. Akute disseminierte Enzephalomyelitis bei einer 31jährigen Frau. Die Kranke starb etwa 2 Monate nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen. Unregelmäßige und unscharf begrenzte Herde im Markweiß (Nisslbild).

Gleiche Krankheitsprozesse mit klinisch gleicher Symptomatologie und gleichem Verlauf sahen wir in den letzten Jahren gehäuft auch im Anschluß an akute Infektionskrankheiten des Kindesalters, speziell nach Masern auftreten. Die von Wohlwill (56) bei 2 Fällen und jüngst auch von Greenfield (57) in 1 Fall gefundenen histologischen Veränderungen beweisen die Identität der Prozeßbildung mit der postvaxzinalen Enzephalitis.

Unabhängig von der Vakzination und jeder sonstigen Infektion wurden im gleichen Zeitraum ebenfalls örtlich gehäuft Fälle von diffuser Enzephalomyelitis bei Kindern beobachtet, die symptomatologisch den eben besprochenen E.myelitiden weitgehend glichen. Ich weise hin auf jene kleine 1926 in Bern beobachtete und von Stooss (58) beschriebene Epidemie, ferner auf eine gleiche kleine Epidemie in Leipzig im Jahre 1928, über die Bessau und Hässler (59) berichtet haben.

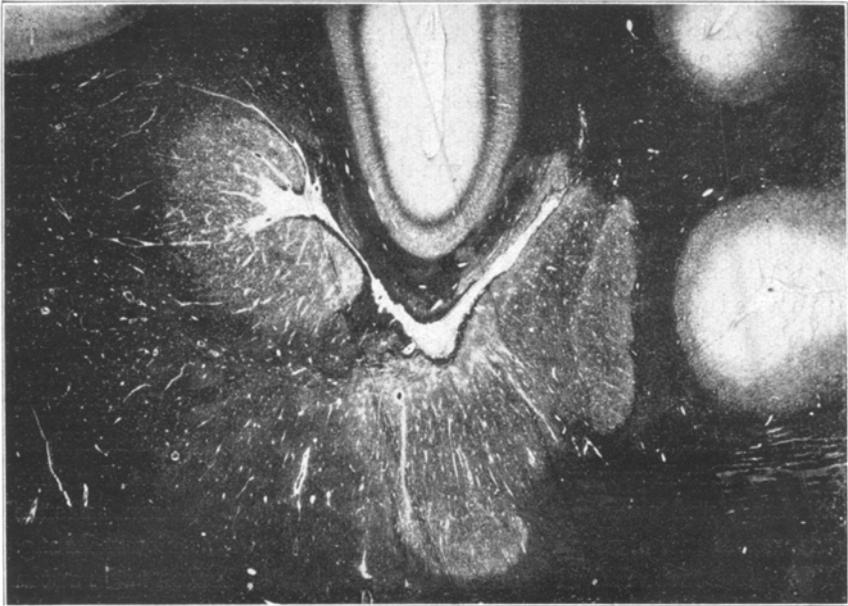


Abb. 21. Gleicher Fall wie Abb. 20. Marschattenherd um den Ventrikel. Scharfe Abgrenzung gegen das normale Gewebe (Weigertfärbung).

Die Feststellung des Vorkommens von E.m.<sup>1)</sup> beschriebener Art schon seit Jahrzehnten erscheint hinsichtlich der Gruppierung jener Krankheitsfälle im Krankheitssystem von fundamentaler Bedeutung.

Von ungefähr dem gleichen Zeitpunkt ab, seitdem die Literatur über eine Zunahme akuter E.myelitiden im Kindesalter berichtet, beobachten wir örtlich gehäuft eigenartige Formen

1) E.m. = Enzephalomyelitis.

entzündlicher Erkrankung von Hirn und Rückenmark auch bei Erwachsenen, bald ohne nachweislichen Anlaß, bald im Anschluß an akute Infektionen. Nachdem diese Tatsache für Hamburg Herbst 1926 festgestellt war, wurden gleiche Erhebungen auch von anderen Autoren innerhalb und außerhalb Deutschlands gemacht. Ich weise hier besonders hin auf die Arbeiten Redlichs (60); ferner auf die Mitteilungen von Albrecht (61), Ley und van Bogaert (62) und van Gehuchten (63). Es handelt sich um mehr oder weniger akut auftretende Krankheitsformen von bald zerebralem, bald spinalem, bald gemischt-zerebrospinalem Charakter. Wie andere Autoren konnten auch wir für unsere Hamburger Fälle feststellen, daß nicht selten gleichzeitig eine Neuritis optica bestand. In buntem Durcheinander sahen wir Symptomenbilder, die im Querschnitt der ak. multiplen Sklerose weitgehend gleichen. Was sie von ihnen klinisch, wenigstens in einem Teil der Fälle, in gewisser Weise hätte scheiden können, ist die Akuität ihres Beginnes und die Schnelligkeit ihres Verlaufs.

Wie bei der akuten E.m. des Kindesalters ist auch hier der Formenreichtum gewaltig. Bald sind es Bilder vom Typ einer zerebralen Halbseitenlähmung, bald einer pontinen oder medullären Enzephalitis, bald auch einer Myelitis und zwar jeder Höhe. Selbst Bilder vom Typ der akuten Ataxie wurden beschrieben. Gelegentlich beschränkte sich das Symptomenbild auf isolierte Augenmuskeltörungen. Der Liquor zeigte im ersten Stadium meist Zeichen der Entzündung, und zwar eine sich stets in bescheidenen Grenzen haltende Pleozytose mit einer im allgemeinen nur geringen Eiweißvermehrung. Die bisher beobachteten Fälle verliefen meist akut, heilten nicht selten restlos aus, andere wieder mit Defekt, und zwar vorwiegend mit Symptomen spastischer Art, wieder andere zeigten Schwankungen im Verlauf bzw. eine Tendenz zu Rezidiven. Die Mortalität war verhältnismäßig gering.

Befallen wurden Patienten beiderlei Geschlechts und zwar in ungefähr gleicher Häufigkeit. Die Altersklasse zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr schien bevorzugt, doch sahen wir wie Redlich u. a. nicht ganz selten auch Patienten diesseits und jenseits dieser Grenze. Redlich (60) hat jüngst auf das gehäufte Vorkommen leichtester, „abortiver“ Fälle einer akuten E.m. hingewiesen. Seine Erfahrungen möchte ich dahin erweitern, daß außer den von ihm beschriebenen Formen auch gehäuft Fälle von isolierter Neuritis optica vor-

kamen, jenes Krankheitsbild, über das von Ophthalmologen und Laryngologen in den letzten Jahren hinsichtlich seiner Pathogenese wie vor allem auch seiner Stellung im Krankheitssystem viel diskutiert worden ist. Die Berechtigung, die Neuritis optica retrobulbaris sonst ungeklärter Ätiologie in die Gruppe der hier besprochenen Krankheitsformen einzureihen, leite ich klinisch daraus her, daß wir zu gleicher Zeit auch Fälle sahen, in denen sich eine artgleiche Neuritis optica mit anderen Sym-

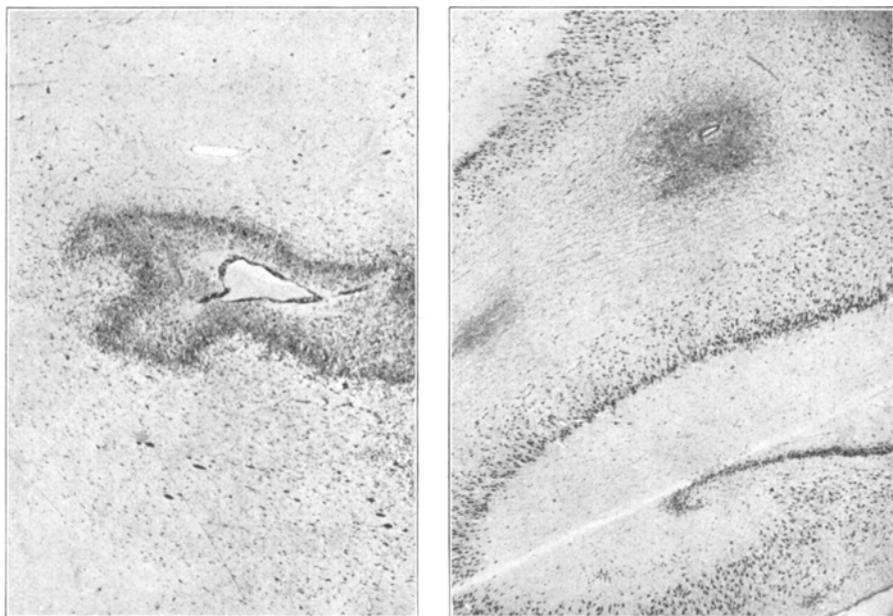


Abb. 22. Akute disseminierte Enzephalomyelitis bei 19jährigem Mädchen. Dauer der Krankheit etwa 5 Wochen. Verschiedene Formen der Herdbildung an verschiedenen Stellen des Hirns. Links mit ausgesprochener Wallbildung, rechts unscharfe Abgrenzung gegen die Umgebung (Nisslbild).

ptomen spastisch zerebralen oder spastisch medullären Charakters paarte und deren Registrierung eindeutig möglich war, ferner daraus, daß diese Fälle gelegentlich rezidierten und nach dem zweiten oder dritten Rezidiv das Bild einer dissem. E.m. boten.

Lediglich eine Sonderform der akuten E.m. ist schließlich die sog. *Neuromyelitis optica*, deren Kasuistik in letzter Zeit vor allem von französischen Autoren (Dollfuß (64), Bouchut, Lebeuf und Dechaume (65) u. a.), ferner von van Gehuchten und Gaudissart (63) vermehrt wurde.

Das histologische Substrat dieser Fälle ist, wenn ich die von mir erhobenen und vor kurzem mitgeteilten Befunde (66) als charakteristisch ansehe, ebenso wie die akute E.m. im Kindesalter gekennzeichnet durch einen diskontinuierlichen Markscheidenerfall (Demyelinisation) mit quantitativ wechselndem Ergriffensein der Achsenzylinder und mit diffuser Wucherung gliogener

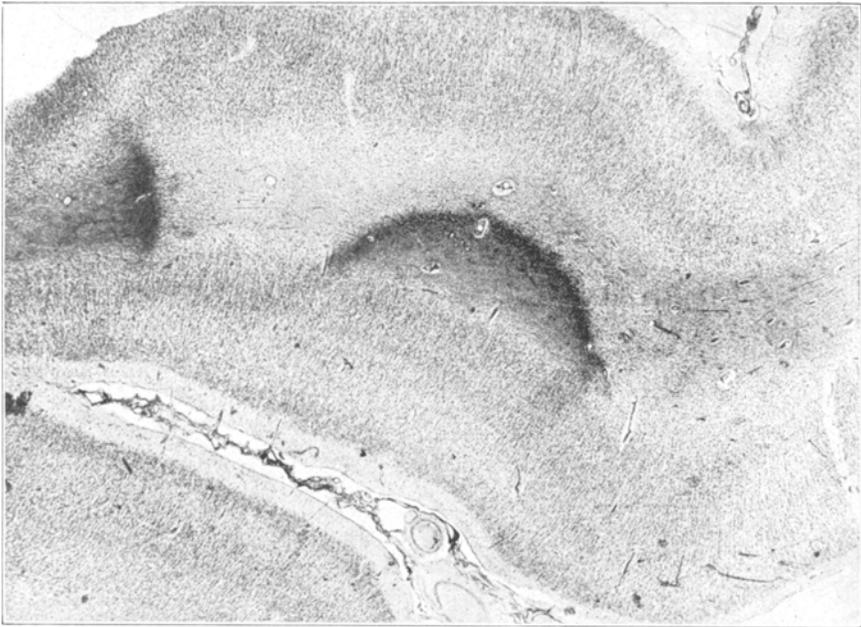


Abb. 23. Scharf umschriebene Herde mit Wallbildung bei einem Fall von klinisch und anatomisch eindeutiger multipler Sklerose. Neben diesen Herden diffuse Prozeßbildungen (Nisslbild).

Elemente, im ersten Stadium vornehmlich Hortegascher, später überwiegend Cajalscher Zellen. Die zu Lebzeiten im Liquor nachweisbaren, meist allerdings nur spärlichen Zeichen der Entzündung finden histologisch ihr Substrat in einer quantitativ sehr wechselnden lymphozytären bzw. plasmozytären Infiltration mesodermalen Gewebes. Auch bei dieser Form der E.m. ist vornehmlich das Markweiß vom Prozeß ergriffen; wo das Grau befallen wird, zeigen die Ganglienzellen ausgesprochene Zeichen akuter Schädigung. Zu Neuronophagien kommt es nur ausnahmsweise.

Es liegt nahe, auf Grund des klinischen Verlaufs wie auch auf Grund des histologischen Substrates Vergleiche anzustellen zwischen diesen in letzter Zeit gehäuft aufgetretenen Formen akuter E.m. und jenen Fällen sog. akuter multipler Sklerose, die seit Marburgs (67) zusammenfassender Darstellung im Jahre 1905 hinsichtlich ihrer nosologischen Stellung wiederholt Gegenstand lebhaftester Diskussion waren. Ohne das Problem der m. Skl. in seinen Einzelheiten aufzurollen, drängt die Fülle der Beobachtungen und der auf der Basis neuer Erkenntnisse sich ergebenden Gesichtspunkte doch dazu, kurz bei ihr zu verweilen.

Eine verhältnismäßig große Kasuistik, die seit Marburgs Darstellung erwachsen ist, erlaubt heute die Frage, welche Beziehungen zwischen sog. akuter m. Skl.<sup>1)</sup> und klassischer m. Skl. bestehen, dahin zu beantworten, daß beide Krankheitsformen lediglich Sonderformen einer nosologischen Einheit sind. Ich weise hier hin auf die Arbeiten von Anton und Wohlwill (68), von Siemerling und Raecke (69), von Rönne und Wimmer (70), Nonne (71), von Fraenkel und Jakob (72), von Lüttge (73), Finkelnburg (74), Richter (75), Wegelin (76), Henneberg (77), Bielschowsky (78) u. a. Im Querschnitt betrachtet kehrt bei der m. Skl. wieder, was wir bei der akuten E.m. sehen. Der Schwierigkeit einer scharfen Trennung auf Grund klinischer Tatsachen war sich auch Redlich bewußt, als er in seiner ersten Arbeit 1927 eine Grenze zu ziehen versuchte. So mußte er jüngst zugeben, daß man es einer akuten E.m. niemals ansehen kann, „ob es sich nicht doch um den Beginn einer m. Skl. handelt“. Daß wir stets mit der Möglichkeit des ersten Schubes einer m. Skl. zu rechnen haben, lehren uns eigene Erfahrungen. Wir sahen unter unseren in den letzten Jahren beobachteten und als akute diffuse bzw. disseminierte E.m. registrierten Fällen wiederholt Rezidive.

Wohlwill (79) ist unbedingt darin beizustimmen, daß die klassische Form der m. Skl. ein ausgesprochen herdförmiger Prozeß ist, dessen Herde mantelförmig das einzelne Gefäß immer nur auf eine kurze, begrenzte Strecke begleiten. Aber dies trifft keineswegs für alle Fälle von m. Skl. zu. Ich verweise hier auf die Befunde von Mar-

1) m. Skl. = multiple Sklerose.

burg, Jakob, Wegelin, Henneberg und vielen anderen Autoren. Neben alten umschriebenen Herden mit abgelaufenen Vorgängen sehen wir nicht selten frische diffuse, von einer akuten E.m. hinsichtlich Struktur und Ausbreitung sich in nichts zu scheidende Prozeßbildungen. Diese Übergänge von scharf begrenzten Plaques, gelegentlich sogar mit Wallbildung, zu diffuser Aussaat des Prozesses lassen also auch histologisch keine prinzipielle Trennung zwischen beiden Krankheitsformen zu.

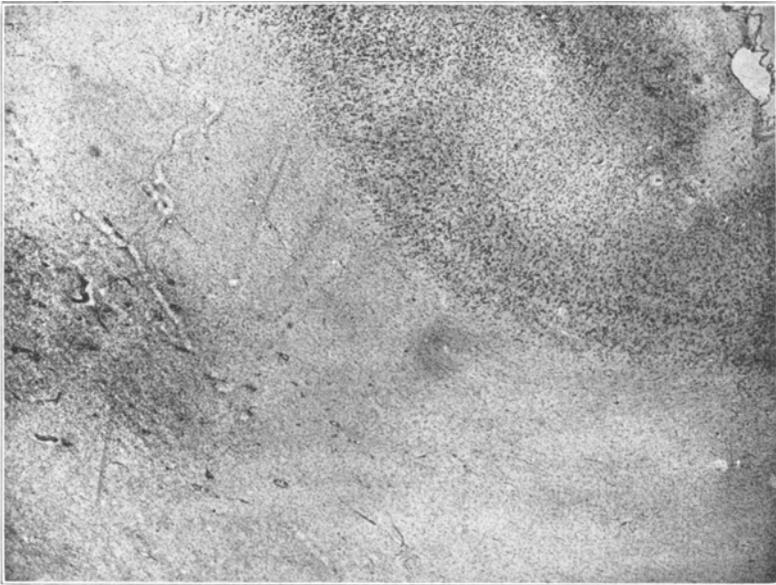


Abb. 24. Fall von multipler Sklerose bei 47jähriger Frau. Krankheitsdauer etwa 16 Jahre. Neben alten abgelaufenen Herden frische Prozesse (Nisslbild).

Wie gewagt es auch sein mag, mit Übergangsfällen etwas beweisen zu wollen, so erscheinen mir die aufgeführten Tatsachen doch wesentlich genug, um eine Bresche in die Konstruktion jener Autoren zu schlagen, die sich bemühen, eine scharfe Trennung ausschließlich nach histologischen Gesichtspunkten vorzunehmen. Wie kompliziert die Verhältnisse gerade in dieser Richtung liegen, illustriert jener bekannte Fall, der von Oppenheim (80) auf Grund klinischer und anatomischer Untersuchungen als echte m. Skl. angesprochen, hingegen von Henneberg (77) als akute disseminierte E.m. bezeichnet wurde. Mit der Er-

währung dieses Falles mag gleichzeitig zum Ausdruck kommen, daß die in den letzten Jahren gehäuft beobachtete akute E.m. keine neue Krankheit ist, daß sie vielmehr auch in früheren Zeiten bereits, allerdings nur sporadisch, in die Erscheinung trat.

Und weiter: wir wissen ja nicht, was histologisch aus jenen Fällen akuter E.m. wird, die ihr akutes Stadium um Monate oder gar Jahre überlebten. Lehrreich ist in dieser Hinsicht jener m. E. bisher nicht genügend gewürdigte Fall H. Schlingers (81), wo ein 7jahriger Knabe im Anschluß an Masern akut enzephalomyelitisch erkrankte und nach schubweisem Verlauf

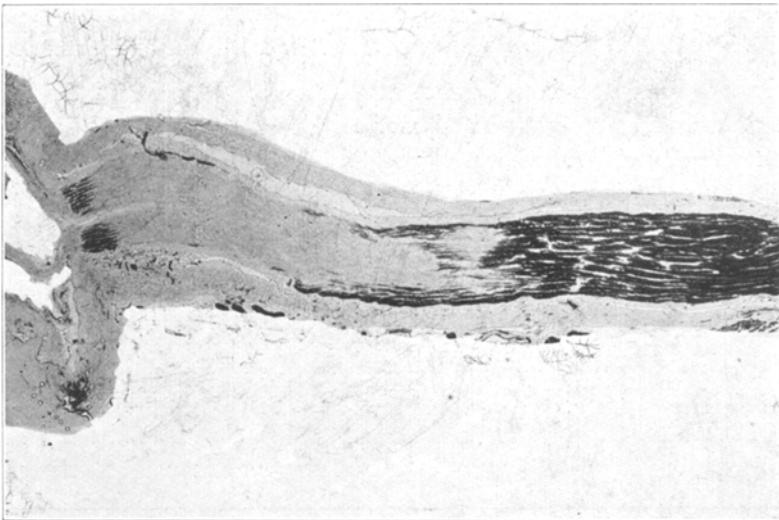


Abb. 25. Gleicher Fall wie Abb. 23. Abgelaufene Neuritis optica retrobulbaris (Weigertfarbung).

(10monatige Krankheitsdauer) starb. Dieser im Obersteiner-Institut in Wien eingehend histologisch bearbeitete Fall bot das charakteristische Bild einer akuten m. Skl. und wurde auch als solche und nicht als Masern-E.m. beschrieben.

Für die Frage der Beziehungen akuter enzephalomyelitischer Erkrankungen zur akuten m. Skl. erscheint die Art der Prozeßverteilung im Nervensystem bei beiden Krankheitsformen nicht ganz bedeutungslos. Wenn man hier auch nicht direkt von Gesetzmäßigkeiten, nach denen sich der Prozeß ver-

teilt, reden kann, so bestehen doch gewisse Regeln. Besonders gilt dies, wie ich an anderer Stelle (129) gezeigt habe, für den S t a m m g a n g l i e n - a p p a r a t. Auch durch die Klinik wird diese Annahme bestätigt, denn es ist keineswegs richtig, daß die m. Skl. j e d e s Symptomenbild erzeugen kann, so kennen wir beispielsweise kein Parkinsonsyndrom bei der m. Skl., wohl aber andere immer wiederkehrende und daher typische Bilder, so daß ältere Autoren bereits von klassischen Formen der m. Skl. gesprochen haben.

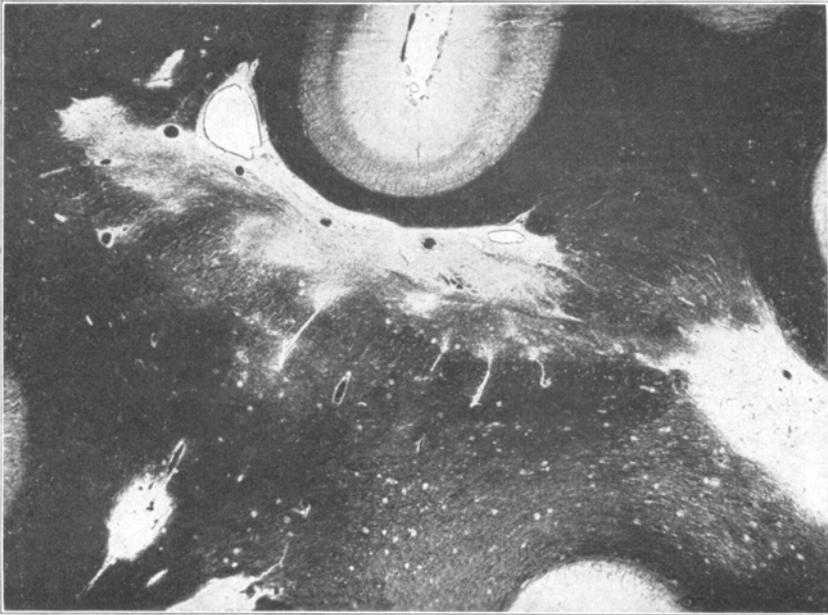


Abb. 26. Fall von multipler Sklerose bei 44-jähriger Frau. Krankheitsdauer etwa 13 Jahre. Herdbildungen der verschiedensten Art. Um den Ventrikel multiple Herde, zu einem großen Herd verschmelzend. Man erkennt deutlich die Abhängigkeit der Entstehung von den Gefäßen aus (Weigertfärbung).

Die Eigenart dieser Prozeßverteilung ist zweifellos nicht durch die Gefäßversorgung allein zu erklären, möglicherweise sind chemisch-biologische Eigenschaften des neuralen Gewebes oder des auslösenden Agens mit verantwortlich zu machen, welcher Art, bleibt bei dem heutigen Stand unserer Kenntnisse von den biologischen Wechselbeziehungen zwischen Organismus und dem die Krankheit auslösenden Agens undurchsichtig. Immerhin erscheint es mir lohnend, in der von mir angedeuteten Richtung weiter zu arbeiten; hat sich doch für die akut-entzündlichen

Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz ein auf topische Momente gerichtetes Studium als höchst fruchtbar erwiesen. Daß für die Gestaltung des Einzelherdes selbst vorwiegend in der Gewebsanlage begründete Momente maßgebend sind, hat Spielmeier seit langem betont, wenn er darauf hinweist, daß die Verschiedenartigkeit der Bildung der einzelnen Herde bei m. Skl. in der Verschiedenheit der Anlage

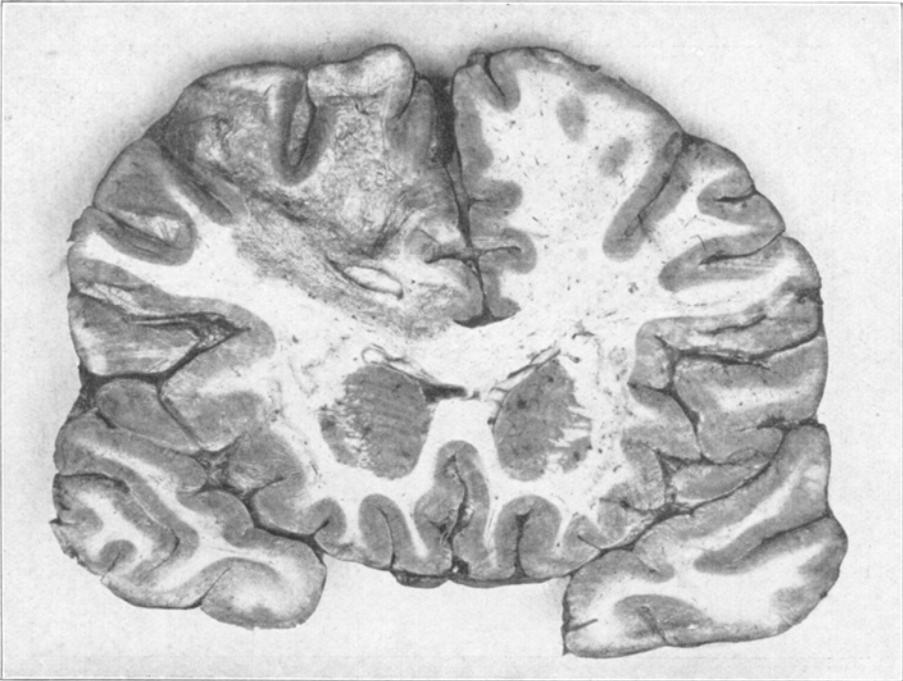


Abb. 27. Akute diffuse Sklerose bei 14jährigem Mädchen. Große Teile des Marklagers sind vom Prozeß ergriffen, in den vorderen Abschnitten des Hirns ein großer einheitlicher Herd, der auf den Balken übergreift. Im Okzipitalhirn mehrere Herde.

der Gliafasern zu suchen ist, d. h. daß dem lokalen Faktor in der histologischen Gestaltung der Veränderungen wie bei jeder Krankheit des Organismus eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt.

In die Gruppe der akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz des Zentralnervensystems möchte ich ferner auch gewisse Fälle von diffuser Sklerose mit einbeziehen. Die in der pädiatrischen Literatur als Heubnersche Enzephalitis bekannte

Krankheit wurde von Heubner 1897 als selbständiges Krankheitsbild geschildert: „Auftreten in frühestem Kindesalter, fortschreitende spastische Lähmungen und psychische Störungen bis zu schwerer Verblödung“. Seit Schilder 1912 über 2 von ihm untersuchte Fälle berichtete und nach kritischer Würdigung der bisher vorliegenden Kasuistik die Bezeichnung „Encephalitis periaxialis diffusa“ vorschlug, ist eine große Literatur entstanden, die zwar die

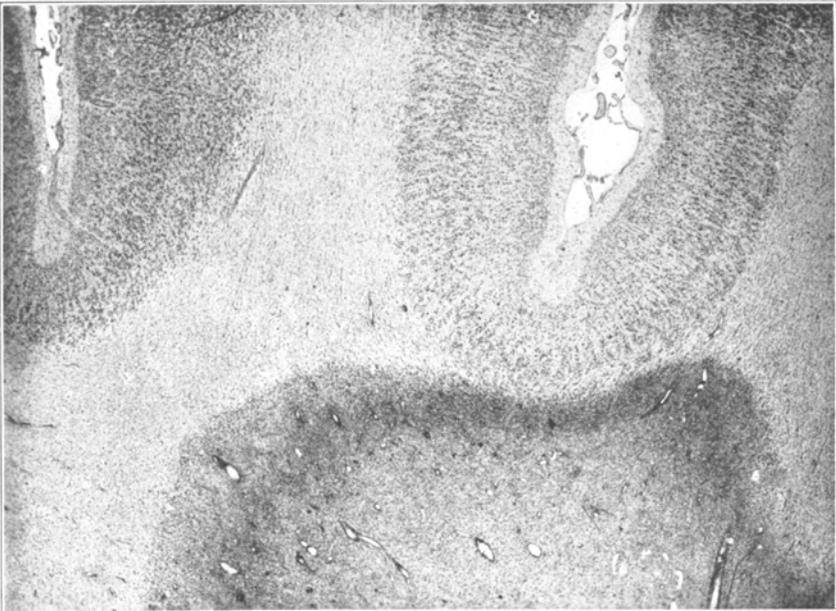


Abb. 28. Gleicher Fall wie Abb. 27 (Nisslbild).

Pathogenese dieser Krankheit nicht unerheblich gefördert, die Ätiologie aber ungeklärt gelassen hat. Es ist zweifellos kein Zufall und wohl auch nicht lediglich die Folge eines gesteigerten Interesses für diese Krankheitsform, daß sich in den letzten Jahren die Kasuistik der diff. Skl.<sup>1)</sup> in auffallender Weise gemehrt hat; so liegt die Vermutung nahe, daß auch diese Krankheit häufiger geworden ist. Bemerkenswert scheint mir zu sein, daß nicht wenige Autoren heute auf dem Standpunkt stehen, diese Krankheit werde durch ein ultravisibles Virus erzeugt.

1) diff. Skl. = diffuse Sklerose.

Schilder (82) hatte bereits in seiner ersten Arbeit darauf hingewiesen, wie weitgehend im histologischen Bild die verwandtschaftlichen Beziehungen dieser Krankheit zur echten m. Skl. sind. Seit den Untersuchungen von Rossolimo (83), Jakob (84), Neubürger (85), Marie und Foix (86), Henneberg (77), Greenfield (87), Schaltenbrand (88) u. a. wissen wir, daß zahlreiche Übergänge zwischen beiden Krankheiten vorkommen, ja daß in vielen Fällen eine Scheidung in dieser oder jener Richtung überhaupt nicht möglich ist. Das lehrten uns auch eigene jüngst gemachten Erfahrungen.

Alle Versuche, den Krankheitsbegriff der diff. Skl. nach klinischen oder anatomischen Gesichtspunkten in Sondergruppen zu teilen, haben uns nicht weitergebracht. Die aufgestellten Typen überschneiden einander in einer Weise, die es fraglich erscheinen läßt, ob eine solche Einteilung für die Erfassung des Wesens der diff. Skl. überhaupt Bedeutung hat. Damit soll keineswegs der Wert der jüngst von Jakob (84) versuchten Aufteilung gemindert werden, um so weniger als er selbst in seiner umfassenden Darstellung wiederholt darauf hinweist, wie groß die Zahl der Übergangsfälle ist. Gleiches gilt für das kritische Referat Guttman's.

Histologisch zeigen die einzelnen Krankheitsformen ähnlich wie die m. Skl. eine Neigung zu oft weitgehender Verschonung der Achsenzylinder; nur in seltenen Fällen ist eine solche Dissoziation der Prozeßauswirkung schwer oder gar nicht zu erkennen (Scholz (89), Krabbe (90), Bielschowsky und Henneberg (77)). Der fast immer im Bereich der Herde nachweisbare partielle Schwund der Achsenzylinder spiegelt sich wieder in der sekundären Degeneration der Pyramidenareale des Rückenmarks, das von einer eigentlichen Herdbildung meist, aber keineswegs immer verschont bleibt. Mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit ist der Grad der Achsenzylinderschädigung abhängig vom Grad der Schwere des Gesamtprozesses.

Bei den schwersten Fällen der diff. Skl. kehrt in der Neigung zu gelatinöser Erweichung mit Höhlenbildung ein Vorgang wieder, den wir auch bei akutest verlaufenen Formen der dissem. E.m. (von Henneberg als „maligne Sklerose“ bezeichnet) nicht selten angedeutet sehen. Ein weiteres Bindeglied bildet die Bindegewebswucherung, die der echten m. Skl. wenigstens in stärkerem Grade fremd ist; ein erneuter Beweis dafür, wie sehr die Akuität des Prozesses seine

Struktur bestimmt. Ein anderes Moment ist die Verschonung der *Fibrae arcuatae* und das nicht seltene Übergreifen der Herdbildung auf die Rinde bei beiden Krankheiten.

Der weitaus größere Teil der bisher beschriebenen Fälle von diff. Skl. bietet alle Zeichen der Entzündung: Infiltratbildungen um die Gefäße innerhalb und nicht selten auch weit außerhalb der Herdbildung, während die Meningen verhältnismäßig selten stärker infiltriert sind. Diese Vorgänge spiegeln sich im Liquor wieder. Wie bei allen Enzephalomyelitiden dieses Formenkreises ist die Neigung zu ausgiebigster Körnchenzellbildung als Reaktion auf den Markscheidenzerfall das Hauptkennzeichen des Prozesses; darüber hinaus begegnen wir aber auch hier wieder einer intensiven Mehrung protoplasmatisch gewucherter Glia mit Bildung vieler atypischer Formen, vor allem von Monstregliazellen, gelegentlich mit ausgesprochener Rand- bzw. Wallbildung, ferner einer Neigung zu sehr früh schon einsetzender Sklerosierung der einzelnen Herde, was Spielmeier (91) veranlaßt hat, von einer „sklerosierenden Enzephalitis des Hemisphärenmarkes“ ganz allgemein zu sprechen.

Der eben skizzierten Form der diff. Skl. steht eine kleinere Gruppe von Fällen gegenüber, die bei weitgehender Ähnlichkeit der Prozeßstruktur im Parenchym ausgesprochene Zeichen einer Entzündung vermissen lassen. Ich würde den Rahmen des Referates überschreiten, wollte ich das Problem der Reaktion des mesodermalen Gewebes auf das hypothetische Agens der hier zur Diskussion stehenden Krankheitsformen erörtern. Ich beschränke mich in Analogie zu meinen Ausführungen über die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz auf den Hinweis, daß auch hier im Gegensatz zu allen bakteriell bedingten Enzephalomyelitiden der Prozeß sich regelmäßig, und zwar bei jeder Krankheitsform primär im ektodermalen Gewebe auswirkt. Den Wert dieser Erkenntnis beleuchtet Schaffer (92) in hervorragender Weise in seiner soeben erschienenen Arbeit „Die werktätigen Prinzipien in der Histologie organischer Hirn-Geisteskrankheiten“. Wie wenig eindeutig aber die bisher vorliegenden Berichte über Fälle von diff. Skl. gerade im Hinblick auf die Grenzen der Entzündung sind, beweisen die kritischen Ausführungen F. H. Lewys (93) im Kraus-Brugsch'schen Handbuch.

Was das Alter der Erkrankten angeht, so kann jeder Lebensabschnitt befallen werden. Das kindliche Alter überwiegt zahlenmäßig,

doch kommen auch Fälle im vorgerückten Alter vor (Fall G u t t m a n n s über 60 Jahre alt). Wie bei der akuten E.m. zeigt sich auch hier eine weitgehende Abhängigkeit des Symptomenbildes von dem Alter des Patienten. Sie findet im anatomisch-histologischen Befund ein entsprechendes Substrat. In den meisten Fällen führt der Prozeß innerhalb weniger Monate zum Tode, jedoch kommen nicht ganz selten Remissionen vor, die sich über viele Jahre erstrecken. Ich erinnere nur an Beobachtungen von Ferraro (95) und von Marie und Foix (86) mit einer Krankheitsdauer von etwa 10 Jahren, ferner an den kürzlich von G u t t m a n n (94) mitgeteilten Fall einer jetzt 21-jährigen Patientin, die 1906 im Alter von 5 Jahren nach Masern zerebral erkrankte und 1927 das Bild eines schweren Defektzustandes bot.

Auch die diffuse Skl. tritt nicht selten im Anschluß an akute Infektionen, speziell nach Masern auf.

Fasse ich die Kennzeichen, die jene akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz klinisch und histologisch ganz allgemein charakterisieren, zusammen, so ergibt sich:

1. Die Krankheiten treten meist akut auf, bald ohne nachweisbaren Anlaß, bald im Anschluß an akute Infektionen (Masern, Varizellen, Vakzine, Variola, Typhus, Angina, Gastroenteritis), und zwar stets innerhalb eines bestimmten Zeitraumes nach Manifestwerden des primären Infektes.

2. Das Symptomenbild kann innerhalb der einzelnen Krankheitsform variieren, ist aber keineswegs regellos. Die Symptome der Markfaserung, speziell des Pyramidensystems, beherrschen das Bild. Bei den schweren diffusen Formen sind im Kindesalter Stammgangliensymptome nicht ganz selten. Erscheinungen seitens des Opticus können bestehen, aber auch fehlen.

3. Die einzelnen Krankheitsformen haben eine Prädisposition für bestimmte Altersklassen, verschonen aber keinen Lebensabschnitt. Ihr Auftreten ist örtlich und zeitlich gebunden.

4. Das Symptomenbild ist weitgehend abhängig vom Alter, in dem die Erkrankung auftritt. Es besteht Neigung zu oft schneller und weitgehender Rückbildung der Symptome auf der einen Seite, zu Rezidiven auf der anderen Seite.

5. Im akuten Stadium der einzelnen Krankheitsformen werden klinisch (Liquor!) wie histologisch Zeichen echter Entzündung nur ausnahmsweise vermißt.

6. Das histologisch eindeutigste Merkmal ist die Demyelinisation, bald umschrieben, bald diffus, mit mehr oder weniger hochgradiger Schädigung der Achsenzylinder. Körnchenzellabbau mit reaktiver Gliawucherung kennzeichnet den Prozeß in späteren Stadien.

7. Akuität und Intensität des Prozesses beeinflussen weitgehend das histologische Bild. Im gleichen Fall können alle Übergänge vom Markschatteherd bis zu gelatinöser Erweichung beobachtet werden.

8. Eine Einteilung in Krankheitsformen ist nur in klassischen Fällen möglich. Es gibt zahlreiche Fälle, bei denen es nicht möglich ist, auf Grund des klinischen bzw. anatomischen Substrates eine scharfe Grenze zu ziehen.

## B. Zur Ätiologie.

I. Die akut entzündlichen Erkrankungen *vornehmlich* der grauen Substanz.

Galt in einer Ära „Robert Koch“ für die Erforschung des Wesens einer akuten Infektionskrankheit als letztes und höchstes Ziel die Kenntnis der Morphologie des die Krankheit auslösenden Agens, so sei vorweg gesagt, daß wir bei dem von mir zur Diskussion gestellten Formenkreis akut entzündlicher Erkrankungen *vornehmlich* der grauen Substanz dieses Ziel bisher nicht erreicht haben. Wohl wurden bei einzelnen Infektionen eigenartige kleinste, kokkenartige Gebilde in einer Größe von etwa 0,1—0,3  $\mu$  Durchmesser beschrieben. Ich erwähne vor allem die von Flexner und Noguchi bei der P. m. gefundenen „globoiden Körperchen“. Der Beweis, daß diese Gebilde auch wirklich die Erreger sind, wurde aber bisher nicht mit Sicherheit erbracht.

Es steht fest, und darin stimmen die berufensten Autoren heute überein, daß die Erreger aller dieser Krankheiten nicht bakterieller Natur sind; eine Auffassung, die sich deckt mit den von mir aus dem Charakter des histologischen Substrates gezogenen Schlußfolgerungen. Die von Rosenow in Amerika gezüchteten und als spezifische Krankheitserreger angesprochenen Kokken halten einer kritischen Prüfung nicht stand. Wir wissen heute auf Grund der zahlreichen Nachuntersuchungen, zuletzt durch Levaditi, daß alle diese Kulturen nichts weiter sind als Folgen einer

Mischinfektion beim Akt der Züchtung. Die Möglichkeit, daß trotz des negativen Ergebnisses aller bisherigen Untersuchungen das fragliche Agens für das Auge einmal erkennbar sein wird, muß zugegeben werden. Wenn sein Nachweis bis heute nicht gelang, so ist hieran vielleicht die Unzulänglichkeit unserer optischen Methodik schuld. Aus diesem Grund erscheint es auch nicht ohne weiteres richtig, von „ultravisiblen“ Erregern zu sprechen. Ein besseres Kriterium ihres Wesens ist die Filtrierbarkeit.

Die Natur der filtrierbaren Krankheitserreger kennen wir bis heute nicht, sie ist in gleicher Weise strittig wie ihre Stellung im System der Mikroorganismen überhaupt. Unsere Einsichten nach dieser Richtung verdanken wir ausschließlich der experimentellen Forschung am lebenden Objekt. Wir wissen, daß trotz vieler gemeinsamer Eigenschaften der Erreger einer jeden Krankheit eine biologische Eigenart besitzt, d. h. daß auch hier das Gesetz von der Konstanz der Arten gilt. Der Anpassungsfähigkeit sind in gleicher Weise wie für die Bakterien Grenzen gezogen. Auch ungezählte Passagen, Wandlungen des Nährbodens, d. h. des Wirtsorganismus erzeugen niemals neue Spezies, sondern nur Abarten, die sich immer wieder in einer für die jeweilige Spezies charakteristischen Weise auswirken.

Wie bei den Bakterien haben auch hier Begriffe wie Virulenzsteigerung, Variabilität der einzelnen Arten ihre Gültigkeit. Variationen der Lebensäußerung bei Wahrung der Art gehören jedenfalls zu den Fundamenteigenschaften, die zu ihrem Teil und nicht zuletzt mit verantwortlich sind für das Kommen und Gehen von Epidemien. Gerade nach dieser Richtung hat uns die experimentelle Biologie wertvollste Einsichten verschafft.

Morphologisch-histologisch sind einzelne der aufgeführten Infektionen durch eigenartige Zelleinschlüsse, sog. Einschlusskörperchen, im Bereich des Krankheitsherdes gekennzeichnet. Ohne auf das Wesen dieser intrazellulär meist in Nähe des Kernes gelegenen Gebilde näher einzugehen, läßt sich zusammenfassend sagen — darin gehe ich wohl konform mit den meisten Autoren — daß diese Gebilde die Krankheitserreger selbst nicht sind. Viele Gründe sprechen dafür, daß sie lediglich einer Reaktion des Protoplasmas auf das Agens ihre Entstehung verdanken. Wir kennen sie bei der Herpes-E., bei der epid. E., bei der Lyssa (Negrische

Körperchen) und wir kennen sie bei der Bornaschen Krankheit (Joest-Degerinsche Körperchen). Ihr ausgiebiges Studium, das sich vor allem an die Namen Lipschütz, Paschen, Löwenthal, Luger-Lauda, Zwick-Seifried, Nicolau, Galloway knüpft, hat uns wertvolle Aufschlüsse in differentialdiagnostischer Hinsicht verschafft, uns in der Erkenntnis des Wesens der Erreger selbst jedoch nicht weitergebracht.

Halten wir an der Spezifität der einzelnen Virusarten fest, so kommen ihnen doch in ihrer Gesamtheit Eigenschaften biologischer Art zu, die auf eine Gruppenverwandtschaft schließen lassen.

Bekannt ist ihre Resistenz gegen niedrige Temperaturen, gegen Eintrocknung und gegen die gewöhnlichen Desinfektionsmittel; am auffälligsten aber wohl ist die Resistenz gegen Glyzerin. Wir wissen beispielsweise, daß das P.m.-Virus sich über Monate und selbst Jahre — jüngst berichtete Rhoads (96) über einen Zeitraum von 8 Jahren — infektiösfähig erhält. Allen Virusarten ist eigen, daß ihre künstliche Züchtung auf den für Bakterien gebräuchlichen Nährböden nicht möglich ist. Die Vermehrung jedes Virus und die Erhaltung seiner Art ist an die lebende Zelle gebunden und zwar an die Zellen ektodermaaler Herkunft, sei es das Kornea- oder das Hautepithel, sei es das neurale Element. Ist das Virus hinreichend virulent, so genügen, um den Prozeß in Gang zu bringen, selbst kleinste Mengen in stärkster Verdünnung, allerdings mit einer gewissen Einschränkung, insofern auch hier die Pathogenität des Erregers in gleicher Weise wie bei den Bakterien von zwei Momenten abhängig ist: von seiner Menge und von seiner Virulenz. Das beweisen eindeutig die Versuche M. Fischers (97) aus Doerr's Institut, der für das Herpesvirus in großen Versuchsreihen gezeigt hat, daß eine Infektion nur bis zu einem gewissen Grad der Verdünnung möglich ist.

Die einzelnen Virusarten sind ausgesprochen neurotrop, d. h. sie haben eine Affinität zum Nervensystem. Diese Affinität kennzeichnet sich dadurch, daß die Erreger nicht den ganzen Organismus durchsetzen, sich vielmehr auf das Nervensystem ausschließlich (außer bei den herpetischen Erkrankungen) beschränken, sich in ihm verbreiten und vor allem auch sich in ihm vermehren. Das Wesen der Neurotropie ist zweifellos nicht ausschließlich in Eigenschaften des Erregers begründet; allgemein biologische Grundgesetze berechtigen zu der

Auffassung, daß auch hier die spezifische Infektion das Endresultat einer Wechselwirkung zwischen Erreger einerseits und Organismus andererseits ist. Die Neurotropie stellt somit lediglich eine Sonderform der Organotropie im großen dar, jenes Phänomens, das letzten Endes für jede Infektion seine Gültigkeit hat. In jüngster Zeit hat Doerr (159) am Modellversuch der Trichinosis neue Wege zur Erforschung des Wesens der Organotropie und damit indirekt auch der Neurotropie gezeigt.

Die Erkenntnis einer exquisiten Neurotropie für die hier besprochenen Virusarten hat unseren Einblick in das Wesen und in den Ablauf neuraler Infektionen erheblich erweitert. Die experimentelle Biologie lehrt, wie ich bereits oben gezeigt habe, daß der sicherste Weg der Infektion der Nervenweg ist, mögen wir das Virus ins Zentralnervensystem selbst oder in einen peripheren Nerven impfen. Jede andere Art der Übertragung hat um so mehr Aussicht auf Erfolg, je mehr dem Virus Gelegenheit gegeben wird, mit neuralem Gewebe in Kontakt zu kommen, ganz gleich ob wir in die Haut, in die Schleimhaut, ins Unterhautzellgewebe oder in die Muskulatur impfen. Am Beispiel des Herpes simplex habe ich vorher dargetan, daß das Virus auf neuralem Wege ins Zentralorgan gelangt, wobei es sich primär stets in den dem befallenen Nerven zugehörigen Zentren auswirkt. Erst von hier aus wird der Prozeß diffus.

Ist allen neurotrophen Virusarten die Tendenz, sich neural auszuwirken und zu mehren eigen, so hat doch, worauf ebenfalls schon hingewiesen wurde, jeder Prozeß seine Eigenheiten. Dies zeigt sich einmal in der Struktur des Gesamtprozesses, sodann aber vor allem in der Art der Verteilung des Prozesses innerhalb des Nervensystems. (Affinität zu bestimmten Teilen des N. S.)

Jede der genannten Krankheitsformen wahrt ihren Charakter, so oft wir auch das Virus in Passage bringen mögen. Die Arteigenheit jedes einzelnen Virus zeigt sich ferner darin, daß immer nur bestimmte Tiere für das jeweilige Virus empfänglich sind. Beispielsweise ist für das Herpesvirus das Kaninchen besonders empfänglich, schon nicht mehr so ausgesprochen das Meerschweinchen, während von Affen sich nur bestimmte Arten, wie neuerdings Levaditi und Lépine gezeigt haben, als empfänglich erweisen. Demgegenüber ist für die Poliomyelitis der Affe das geeignetste Versuchstier, praktisch unempfindlich ist das Kaninchen, sehr

wenig empfänglich das Meerschweinchen (Creutzfeldt und Picard (98)).

Daß für die Eigenart der Prozeßverteilung nicht die Stelle, an der das Virus einbricht bzw. artefiziell eingebracht wird, ausschließlich maßgebend ist, daß vielmehr auch hier die Affinität des Agens zu gewissen Zentren die Prozeßbildung weitgehend bestimmt, beweisen eindeutig Ergebnisse von Dr. Demme und mir angestellter Versuche, die vornehmlich dieser Frage galten. Wir verimpften Virus von Herpes simplex, von P. m., Lyssa und Bornascher Krankheit. Aus diesen Untersuchungen seien nur einige Befunde als Beweis für die Annahme der individuellen Gebundenheit von Krankheitserregern an bestimmte Teile des Zentralnervensystems hervorgehoben. Eine Injektion virushaltigen P. m.-Materials in das Gehirn eines Affen erzeugte eine Myelitis vornehmlich des Sakral- und Lendenmarks; in einem anderen Fall ein diffuse Myelitis des ganzen Rückenmarks. Beide Male fanden sich im Hirn nur vereinzelte Herdbildungen im Bereich der grauen Substanz, im 2. Fall vornehmlich im Bereich der Stammganglien in Nachbarschaft des 3. Ventrikels. Direkte Beziehungen dieser Herdbildungen zum Ort der Impfung bestanden nicht. Impften wir Virus in einen peripheren Nerven (Facialis, Medianus, Ischiadicus), so zeigten sich in großer Regelmäßigkeit zwar Erscheinungen, die auf eine primäre Affektion der dem geimpften Nerven zugehörigen Zentren bzw. Segmente hindeuteten, ihnen folgte aber regelmäßig innerhalb kürzester Zeit ein Symptomenbild, das in nichts von dem klassischen Bild einer schweren Poliomyelitis unterscheidbar war. Bei Verimpfung lyssahaltigen Materials in einen peripheren Nerven war die Abhängigkeit der Prozeßverteilung vom Ort der Impfung zwar ebenfalls meist zu erkennen, aber doch weit weniger ausgesprochen. Das gleiche gilt für Versuche, die mit dem Virus der Bornaschen Krankheit ausgeführt wurden.

Auch innerhalb eines Einzelsegmentes bzw. eines Kerngebietes sind lokale Faktoren für Ausbreitung und Intensität des Prozesses maßgebend. Wir sehen beispielsweise bei der P. m. und zwar in der menschlichen Pathologie sowie im Tierexperiment neben schwer geschädigten und zerstörten Ganglienzellen nicht selten intakte oder nur partiell geschädigte Zellen. Ansätzen zum Studium dieser Sonderform der Neurotropie, der für klinische Fragestellungen m. E. eine erhebliche Bedeutung zukommt, begegnen wir in den systematischen Untersuchungen Kinots (99).

Nach diesen Ausführungen möchte ich noch kurz zum Problem der Ausbreitung neurotropher filtrierbarer Virusarten innerhalb des Organismus Stellung nehmen. Ich hatte bereits darauf hingewiesen, daß nach Impfung in periphere Körperteile das Virus auf neuralem Wege ins Zentralnervensystem gelangt, wobei die Frage, ob in der Lymphbahn oder im Achsenzylinder zunächst noch unentschieden bleiben mag. Als feststehend kann gelten, daß die aus der Peripherie einsetzende, zentralwärts gerichtete Wanderung stets an die Nervenbahn gebunden ist („Septineuritis“ Nicolaou). Für die Annahme, daß die Lymphbahn ganz allgemein, d. h. auch außerhalb neuralen Gewebes einer prozeßerzeugenden Virusausbreitung dienen kann, ist eine objektive Unterlage nicht gegeben. Hat das Virus segmentale Zentren erreicht, so wird es, wie ich tierexperimentell für das Herpesvirus eindeutig gezeigt zu haben glaube, mit dem Liquor-Lymphstrom weitergetragen, und zwar in einer Gesetzmäßigkeit, die sich aus mechanistischen Momenten erklärt. Die Farbstoff-(Trypanblau)untersuchungen von H. Spatz (100) haben nach dieser Richtung unser Verständnis weitgehend gefördert. Daß das mechanistische Moment bei der Prozeßbildung aber nur sekundäre Bedeutung haben kann, ergibt sich aus meinen bisherigen Ausführungen. Bestimmend für die Lokalisation des Prozesses bleibt stets die Affinität des mit dem Liquor-Lymphstrom verbreiteten Virus zu den ihm biologisch nächststehenden Zentren, d. h. die Neurotropie im engeren Sinne.

Auf welche Weise gelangt nun unter natürlichen Verhältnissen das die Krankheit erzeugende Agens in den Organismus?

Die auf das Problem der Viruswanderung gerichteten experimentell biologischen Arbeiten haben zwar zu höchst bedeutsamen Erkenntnissen geführt, das Problem der Entstehung der Infektion in der menschlichen Pathologie aber doch nur sehr bedingt zu lösen vermocht.

Verhältnismäßig durchsichtig liegen die Verhältnisse für die Lysa-Infektion, die fast ausschließlich durch Hundebiß auf den Menschen übertragen wird. Bereits 1887 konnte Schaffer (101) zeigen, daß im Zentralnervensystem stets die der Bißstelle zugehörigen Zentren zuerst vom Prozeß ergriffen werden. Weit komplizierter

liegen die Verhältnisse für die Poliomyelitis und für die epidemische Enzephalitis. Ohne auf die in der Literatur vorliegende umfangreiche Diskussion im einzelnen einzugehen, hebe ich aus der experimentellen Biologie der P.m. nur einige mir für das Problem der Entstehung dieser Infektion wichtig erscheinende Tatsachen hervor.

1. Der Nachweis des Virus aus dem Blut frisch infizierter Affen ist bisher nicht eindeutig geglückt.

2. Geglückt ist der Nachweis von Virus aus dem Nasenrachen-schleim, und zwar sowohl erkrankter wie gesunder Menschen aus der Umgebung P.m.-Kranker (Kling).

3. Eine Infektion von der Nase sowie vom Rachen aus ist möglich; ebenso ist eine Infektion möglich vom Magen-Darmtraktus aus (Levaditi und Schoen, eigene Versuche).

4. Die Infektion gelingt nicht mit Sicherheit bei intakter Schleimhaut. Es bedarf vorbereitender Maßnahmen im Sinne einer akuten Schädigung der Schleimhäute.

5. Das nach nasaler oder gastrointestinaler Impfung erzeugte Krankheitsbild unterscheidet sich in nichts von der Form der P.m., die nach zerebraler oder intraneuraler Impfung erzeugt wurde.

6. Eine fortlaufende Liquorkontrolle der geimpften Tiere zeigt, daß schon sehr früh eine Pleozytose des Liquors auftritt. Lähmungen folgen erst später.

7. Zwischen Infektion, ganz gleich ob zerebral, neural, nasal oder gastrointestinal, und Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen liegt ein zeitlich begrenztes Inkubationsstadium.

8. Der parenchymale Prozeß ist in seinem Ablauf unabhängig von Ort und Art der Impfung. Die Neuronophagie erfolgt sehr akut und erreicht bereits innerhalb weniger, etwa 6—12 Stunden ihr Maximum.

Aus diesen, zum Teil in Fortsetzung der Arbeiten von Landsteiner(102), Leiner und Wiesner(103), Flexner und Lewis(104), Levaditi(105), Kling(106), Wernstedt und Petersson, Römer(107) u. a., von Demme und mir gemachten Feststellungen ergibt sich die für den natürlichen Infektionsgang sehr wichtige Tatsache, daß das Virus der P.m. durch die Schleimhäute (infolge Haftens an Nervenendigungen?) in den Organismus einzudringen vermag, ferner daß das Virus, nachdem es das Zentralnervensystem erreicht hat, noch eine gewisse Zeit gebraucht, ehe es seine destruirende Wir-

kung auf den Ganglienzellapparat entfalten kann, und schließlich, daß nach Ablauf dieser Zeit der neuronophagische Prozeß akutissime einsetzt und sehr schnell sein Maximum erreicht. Alles spricht dafür, daß das Virus schon kurze Zeit später, nachdem es die der Infektionsstelle zugehörigen Zentren erreicht hat, sich über andere Segmente ausbreitet.

Das gleiche Prinzip der Prozeßauswirkung kehrt bei der Lyssa und bei der Bornaschen Krankheit wieder, dabei hat jede dieser Krankheiten ihre eigene Inkubation, gerechnet vom Tage der Infektion bis zum Tage der Prozeßauswirkung auf das dem jeweiligen Virus zukommende spezifische Gewebe. Die Feststellung dieser m. E. fundamental wichtigen Tatsache beansprucht höchstes Interesse für therapeutische Probleme.

Von den Infektionserregern der vorher besprochenen Krankheiten kennen wir biologisch das Virus des Herpes simplex, der P.m., der Lyssa und der Bornaschen Krankheit; nicht aber kennen wir das Virus der E. e., des Zoster und der neuritischen Prozesse. Die von Levaditi und Doerr aufgestellte These von der Identität des Enzephalitisvirus mit dem Virus des Herpes simplex hat im Laufe der Jahre lebhaften Widerspruch erfahren. Der Streit kann heute als dahin entschieden gelten, daß die überwiegende Mehrzahl der Autoren die Beweisführung als nicht gelungen ansieht. In Würdigung der auf breitester Basis angelegten experimentellen Herpesforschung und auf Grund der Tatsache, daß der herpetische Prozeß der Versuchstiere morphologisch mit dem Prozeß der E. e. viele Züge gemein hat, ist es zwar erlaubt, auf enge biologische Beziehungen zwischen beiden Virusarten zu schließen, keineswegs aber auf eine Identität.

## II. Die akut entzündlichen Erkrankungen *vornehmlich* der weißen Substanz.

Hat die experimentell-biologische Forschung unsere Kenntnis vom Wesen der akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz bedeutsam gefördert, so trifft dieses nicht in gleicher Weise für die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz zu. Alle Versuche, ein spezifisches Agens als Erreger dieser Krankheiten zu finden, müssen als gescheitert gelten. Von den mannigfachen

im Laufe der Jahre beschriebenen Erregern hat keiner der Kritiker standgehalten. Die von berufensten Autoren vertretene Auffassung, daß auch von diesen Krankheiten eine jede durch ein spezifisches Agens erzeugt werde, muß somit vorläufig eine Hypothese bleiben.

Besonders lebhaft diskutiert wurde in den letzten Jahren die Frage nach dem Erreger jener akuten E.myelitiden, die im Anschluß an die Vakzination und an andere akute Infektionen (Masern, Varizellen, Angina, Gastroenteritis) gehäuft zur Beobachtung kamen. Die experimentelle Forschung hat keinen Anhalt dafür ergeben, daß diese Erkrankungen durch den Erreger der Vakzine, der Masern, der Varizellen usw. erzeugt werden. Auf Grund der Studien von Winkler (108), Demme (109), Paschen (110), Walthard (111) u. a. dürfen wir es heute als erwiesen betrachten, daß das Vakzinevirus eine echte Enzephalitis zu erzeugen nicht imstande ist. Die von Levaditi und seinen Schülern, heute besonders noch von Nicolaou vertretene Auffassung, daß das Vakzinevirus biologisch den in ihrer Gesamtheit von Levaditi als „Ektodermoses neurotropes“ bezeichneten Virusarten gleichzusetzen ist, muß auf Grund neuer Erkenntnisse abgelehnt werden. Ein besonderes Interesse verdienen zweifellos die neuesten Studien von Bijl und Frenkel und von Paschen über generalisierte Vakzine beim Tier. Das Problem der postv. E. wurde aber auch durch sie bisher nicht gelöst. Auch andere in ihrer biologischen Auswirkung uns bekannte filtrierbare Virusarten können nicht die Erreger jener E.m.tiden sein. Wie erst jüngst wieder Spielmeyer in seinem Referat auf der Pädiatertagung in Wiesbaden ausgeführt hat, sind die Vorgänge z. B. bei der P. m., und der e. E. der akuten diffusen oder disseminierten E. m. völlig fremd. Die Auffassung einzelner Autoren (Gins (112), Paul (113), Wiersma (55) u. a.), daß das morphologische Substrat einer akuten Infektion des Zentralnervensystems sich in Wechselwirkung auf andere vorangegangene Infekte ändern könne, muß eine Hypothese bleiben, solange im Tierexperiment der Beweis der Richtigkeit einer solchen Annahme nicht erbracht wurde. Von mir eigens auf diese Fragestellung durchgeführte Untersuchungen haben ergeben, daß Doppelinfektionen keinen nachweisbaren Einfluß auf den Charakter des morphologischen Substrates der infektiös-entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz haben. Beein-

flussen können wir nur die Quantität eines Prozesses, niemals aber die Qualität (158).

Wenn ich die akute multiple Sklerose dem Formenkreis der akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz angegliedert habe, so verlangt die Diskussion über die Frage nach dem auslösenden Agens dieser Krankheit eine Stellungnahme zu den bekannten Forschungsergebnissen Steiners (114). Steiner fand in Fortsetzung seiner tierexperimentellen Studien in früheren Jahren bei Fällen echter m. Skl. argentophile Stoffe, die er als Trümmer der Krankheitserreger angesprochen hat, vereinzelt auch Gebilde, die er in Übereinstimmung mit Autoren, die diese Präparate sahen, als Spirochäten glaubt auffassen zu müssen. Die höchst bedeutsamen Befunde Steiners harren einer Bestätigung bei weiteren Fällen. Soweit mir bekannt, berichtete bisher nur Müller-Wien, daß er ebenfalls argentophile Trümmerhaufen fand. Ferner berichtete jüngst Nishii (115) aus Marburgs Institut, daß auch er solche Herde sah. Er ist aber nicht geneigt, diese Befunde mit dem Erreger in direkten Zusammenhang zu bringen. Im Laboratorium der Nonneschen Klinik wurden im letzten Jahr insgesamt 11 Fälle mit der von Steiner angegebenen und, was mir wichtig erscheint, im Laboratorium Steiners erlernten Methodik untersucht. Es handelte sich um Fälle, von m. Skl. jedes Alters. Zusammenfassend möchte ich über das Ergebnis dieser Untersuchungen heute nur soviel berichten, daß Dr. Demme und ich zwar gelegentlich ebenfalls argentophile Trümmer sahen, niemals aber eindeutige Spirochäten. Es sei an dieser Stelle hinzugefügt, daß unsere jahrelang durchgeführten Impfversuche mit Material von m. Skl. an Affen, Kaninchen und Meerschweinchen ohne wertbares Ergebnis blieben. Auf die Spirochätenfrage bei m. Skl. weiter einzugehen, ist an dieser Stelle nicht möglich. Ich verweise auf das ausführliche und kritische Referat Guillains (116) auf der Neurologentagung in Paris 1924. Wie damals stehen auch heute den wenigen positiven Befunden ungezählte negative gegenüber. Dabei ist es auffallend, daß gerade in den letzten Jahren, wenn ich von Steiners eigenen Befunden absehe, neues Tatsachenmaterial nach dieser Richtung nicht gebracht wurde. Ich verweise ferner auch auf die sorgfältigen Studien Hassins (117).

Warum gelang es uns nun bishernicht, für die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich

der weißen Substanz biologisch ein Agens nachzuweisen?

Beim Versuch, diese Frage zu beantworten, erscheint mir vor allem die Tatsache beachtenswert, daß wir entgegen den Erfahrungen auf dem Gebiete akuter entzündlicher Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz (P.m., Lyssa, Bornasche Krankheit) bis heute in der ganzen Tierwelt keine Krankheit kennen, die der akuten diffusen oder disseminierten E.m. bzw. der akuten oder chronischen m. Skl. vergleichbar wäre. Dies ist jedenfalls das Ergebnis meiner Umfragen bei erfahrensten Tierärzten (Miessner, Nieberle, Zwick, Klagenbek). Diese Tatsache, die soweit mir bekannt, in der experimentell-biologischen Forschung bisher niemals berücksichtigt worden ist, läßt an die Möglichkeit denken, daß alle jene diffusen oder disseminierten E.m.tiden ungeklärter Ätiologie Krankheitsformen sind, die ausschließlich für die menschliche Pathologie Bedeutung haben.

Weiter wäre daran zu denken, daß das hypothetische Agens der akuten E.m. in dem Stadium, in dem es bisher übertragen wurde, bereits seine Virulenz soweit eingebüßt hat, daß es nicht mehr infektiös-fähig ist. Auch nach dieser Richtung haben wir hinreichend Analogien in biologisch bekannten Virusarten. Wir erleben somit vielleicht bei der akuten E.m. jenen Vorgang, für den Levaditi den Begriff der „Autosterilisation“ geprägt hat.

Als dritte Möglichkeit wäre noch zu erwägen, ob sich nicht zur Prozeßerzeugung der Organismus des Versuchstieres in einem bestimmten Stadium immunbiologischer Ansprechbarkeit befinden muß. Das Auftreten von Enzephalitis nach Masern und nach Vakzination könnte in diesem Sinne sprechen.

### C. Zur Pathogenese.

(Mit besonderer Berücksichtigung epidemiologischer Tatsachen.)

#### I. Die akut entzündlichen Erkrankungen *vornehmlich* der grauen Substanz.

Epidemiologisch sind die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz dadurch gekennzeichnet, daß sie von Zeit zu Zeit in gewisser Abhängigkeit von der Jahreszeit örtlich gehäuft

in die Erscheinung treten, wobei aber die einzelne Epidemie niemals den Charakter eines Seuchenzuges etwa nach Art der Grippe annimmt. Verhältnismäßig selten werden innerhalb des gleichen Hauses, innerhalb der gleichen Familie mehrere Fälle der gleichen Krankheit zu gleicher Zeit beobachtet. Aus dieser Feststellung, die ihre Gültigkeit für alle Krankheiten dieses Formenkreises hat, ergibt sich der fundamental wichtige Schluß, daß der einfache Kontakt offensichtlich nicht genügt, um die Krankheit zu erzeugen, selbst dann nicht, wenn die Virulenz des Krankheitserregers einen maximalen Grad erreicht hat. Zur Infektion bzw. zur Prozeßerzeugung gehören noch andere Faktoren. Diese Auffassung wird durch die Tatsache gestützt, daß direkte Übertragungen von Mensch auf Mensch — ich sehe hier ab von dem nicht zum Thema im engeren Sinne gehörigen Varizellen-Zosterproblem — innerhalb einer Klinik, wenn überhaupt, dann wohl nur sehr vereinzelt vorgekommen sind. Das gilt speziell von der E.e. und der P.m. Es sind nach dieser Richtung mithin andere Verhältnisse gegeben als beispielsweise für Grippe, Masern oder Keuchhusten.

Eine wichtige Ergänzung zu diesen Feststellungen gibt uns das Tierexperiment: bei unseren monatelang fortgesetzten P.m.-Studien kam niemals eine Kontaktinfektion zur Beobachtung, trotzdem wir mit einem P.m.-Stamm arbeiteten, der bei erfolgter Infektion in 100 % tötete, und trotzdem wir die erkrankten Affen niemals isolierten. In gleichem Sinne spricht schließlich auch die Beobachtung Levaditis, der eine Infektion bei seinen Tieren selbst dann nicht erlebte, wenn er infektiöses Material innerhalb der Käfige verstreute. Vereinzelt steht die Beobachtung von Picard und Creutzfeldt (98), die eine Kontaktinfektion von Affen auf Meerschweinchen erlebten.

Daß freilich dem Kontakt, sei es direkt, sei es indirekt (Zwischenträger), für die Ausbreitung der Krankheit eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, kann für die Poliomyelitis dank der sorgfältigen Studien Ivar Wickmans, Eduard Müllers und Wernstedts als erwiesen gelten. Für die E.e. liegen trotz mannigfacher dahin gerichteter Untersuchungen (Stern (1), Netter (118), Stiefler (119) u. a.) nur sehr vereinzelt, die Möglichkeit einer Kontaktinfektion beweisende Fälle vor. Die bekannten von Kling und Liljenquist (120) für das Kirchspiel Wilhelmina in Nordschweden gemachten Feststellungen sind,

worauf bereits D o e r r und F. S t e r n hingewiesen haben, nicht eindeutig genug, da sehr wahrscheinlich viele der ihrem Plan zugerechneten Fälle lediglich grippale Infektionen waren.

Aus dem Tierexperiment wissen wir, daß eine Infektion mit neurotropen Virusarten (Herpes simplex, P.m., Lyssa, Bornasche Krankheit) im allgemeinen nur dann haftet, wenn dem Agens Gelegenheit gegeben wird, mit Teilen des Nervensystems, sei es zentral, sei es peripher, in Berührung zu kommen.

Die aus klinischen und experimentell biologischen Tatsachen gewonnene Erkenntnis, daß jene Krankheiten eine Folge echter Infektion sind, daß aber die Übertragung des auslösenden Agens von Mensch auf Mensch allein noch keineswegs die Krankheit erzeugt, berechtigt zu dem Schluß, daß für die Entwicklung einer Infektion neben der Virulenz des spezifischen Agens Faktoren komplexer Art maßgebend sein müssen, die einmal wurzeln in der dem Organismus eigenen, durch Alter, Geschlecht, immunbiologische Eigenschaften u. a. bedingten Konstitution und sodann in den mannigfachen exogenen Einwirkungen, seien sie lokal-territorialer, seien sie klimatischer oder sonstiger Art. Die Möglichkeit der sehr erheblichen Variation der einzelnen konstellativen Faktoren auf der einen Seite und die Notwendigkeit der zu schaffenden Krankheitsbereitschaft auf der andern Seite mögen es erklären, daß von Infektionen dieser Art selbst zu Zeiten schwerer Epidemien immer nur ein verhältnismäßig kleiner Prozentsatz der Bevölkerung befallen wird. So betrachtet ist das Zustandekommen einer Infektion die Folge einer Änderung des biologischen Gleichgewichts, bei dem neben der Virulenz des Erregers die natürliche Widerstandskraft des Organismus in Rechnung zu stellen ist.

Um die im speziellen Fall ursächlich gegebenen, die Infektion auslösenden Momente zu erfassen, müssen wir sorgfältig registrieren, was uns das Naturgeschehen — Infektion und Epidemie — lehrt. Jede aus Ergebnissen experimenteller Forschung gezogene Schlussfolgerung hat nur dann ein Anrecht auf Wertung, wenn sie durch Vor-

gänge in der menschlichen Pathologie ihren Hintergrund erhält. Hiermit ist gleichzeitig das Urteil über Berechtigung und Wert von Analogieschlüssen in biologischen Fragen gesprochen.

Mit der Frage nach dem Entstehen von Epidemien dieser Krankheiten berühren wir das gewaltige Problem vom Kommen und Gehen der Seuchen ganz allgemein, jenes Problem, das im letzten Jahrzehnt wiederholt auf das lebhafteste diskutiert worden ist, ohne uns jedoch viel mehr zu bringen als Hypothesen. Zwar hat die experimentelle Epidemiologie (Topley, Flexner, Amos-Webster) unsern Blick in der Fragestellung erweitert, hat auch Ansätze und Wege für eine Lösung gezeigt; vom Ziel selbst aber sind wir noch weit entfernt. Es kann nicht meine Aufgabe sein, die Thesen im einzelnen zu erörtern. Ich verweise hier auf die Arbeiten von Neufeld Gottstein Gottschlich u. a.

Den mit großer Sorgfalt durchgeführten epidemiologischen Forschungen Wernstedts (121) verdanken wir einen tiefen Einblick in den Ablauf der Poliomyelitisepidemie für Schweden, in dem bekanntlich diese Krankheit endemisch ist. Wernstedt konnte zeigen, daß die P.m. zu Zeiten einer Epidemie die Bevölkerung des befallenen Distriktes weitgehend immunisiert, so daß sie bei späteren Epidemien verschont bleibt. Gleiches fand jüngst Kling (122) ebenfalls in Schweden, dann aber auch in Sachsen und Rumänien.

Die Wernstedtsche Auffassung vom bleibenden Immunschutz nach latenter Durchseuchung der Bevölkerung findet ihre Stütze in experimentell-biologischen Beobachtungen, die lehren, erstens daß das Überstehen einer Poliomyelitis Dauerimmunität verleiht und zweitens, daß die Poliomyelitis abortiv, d. h. ohne Lähmungen zu hinterlassen, verlaufen kann. Wir erleben somit hier einen gleichen Vorgang wie bei anderen Infektionen. So haben Pfaunder und Zoelch (123) für Masern, de Rudder (124) für Scharlach und Diphtherie dargetan, wie wesentlich für den Infektionsgang einer Krankheit die Durchseuchung der Bevölkerung ist und zwar bei „unterschwelliger“ sowie bei „oberschwelliger“ Infektion (de Rudder).

Die Fähigkeit zu immunisieren ist den verschiedenen Krankheiten des ersten Formenkreises in verschiedenem Ausmaß gegeben. Der Umstand, daß bei einer verhältnismäßig selten auftretenden Krankheit im Einzelfall wohl nur ausnahmsweise dem Organismus erneut Gelegen-

heit zu einer zweiten Infektion gegeben ist, mag es erklären, daß absolut sichere Angaben darüber, wie lange der Immunschutz anhält, bisher nicht vorliegen. Wir sind in dieser Hinsicht im wesentlichen auf das Tierexperiment angewiesen, und hier hat sich gezeigt, daß zwar alle uns biologisch bekannten Virusarten dieses Formenkreises einen Immunschutz verleihen, daß dieser aber für die einzelnen Krankheiten sehr verschiedenen lange Zeit anhält.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß für den Werdegang und für den Ablauf einer Epidemie der Krankheiten des ersten Formenkreises neben anderen, heute aber im einzelnen noch nicht faßbaren Momenten immun-biologische Faktoren ausschlaggebende Bedeutung haben.

## II. Die akut entzündlichen Erkrankungen *vornehmlich* der weißen Substanz.

Bei Beantwortung der Frage: welche Bedingungen sind maßgebend für das Werden eines akut entzündlichen Prozesses *vornehmlich* der weißen Substanz, d. h. für das Auftreten der Erkrankungen des zweiten Formenkreises, liegen die Verhältnisse besonders kompliziert erstens deswegen, weil uns heute noch jede biologische Unterlage dafür fehlt, welcher Art das auslösende Agens dieser Krankheiten ist, und zweitens, weil epidemiologische Untersuchungen über das Vorkommen dieser Krankheitsformen bisher nur in sehr spärlichem Ausmaß vorgenommen wurden.

Terburgh (125) fand bei seinen epidemiologischen Studien hinsichtlich der Verteilung der Fälle von postvakz. Enzephalitis für Holland, einmal daß die Fälle zeitlich gehäuft auftraten, sodann daß gewisse Distrikte des Landes völlig verschont waren, während in anderen Teilen, besonders in kleineren Ortschaften, die Fälle gehäuft zur Beobachtung kamen.

Die auf Grund dieser Feststellungen naheliegende Vermutung, daß das Auftreten auch jener akuten E.myelitiden an örtliche und zeitliche Faktoren geknüpft ist, findet einen entsprechenden Hintergrund in der Tatsache, daß Fälle von postvakz. E. zwar über den ganzen Erdball verstreut zur Beobachtung kamen, daß aber einzelne Länder stärker befallen, andere wieder völlig verschont wurden, und ferner darin, daß das Auftreten der Krankheit von Distrikt zu Distrikt zeitlich variierte. Bei dieser vergleichend epidemiologischen Forschung

(Terburgh, Gins, Eckstein) hat sich gezeigt, daß sich die Morbiditätskurve der postvakz. E. nicht deckt mit der Kurve irgendeiner anderen entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems, vor allem nicht der E. e. Die von einzelnen Autoren (Lucksch (50), Bouwdijk-Bastiaanse (49), Wiersma (55) u. a.) nach Auftreten der ersten Fälle geäußerte Vermutung eines Parallelgehens beider Krankheitskurven hat sich somit als nicht richtig erwiesen.

Die postvakzinale Enzephalitis ist nicht, wie man ursprünglich annahm, eine neue Krankheit. Wir wissen heute mit Sicherheit, daß sie vereinzelt auch schon früher, d. h. vor 1922, aufgetreten ist. Ich verweise auf den offiziellen Bericht der englischen Regierung, der alle in England bisher zur Kenntnis gelangten Fälle von postvakz. E. enthält, sodann auf die Arbeit von Mader (126), der u. a. über einen sicheren Fall postvakz. E. in Frankfurt a. M. aus dem Jahre 1912 berichtet.

Über das Vorkommen von akuten E.myelitiden nach Infektionskrankheiten (Masern, Varicellen, Angina, Grippe, Katarrhe der oberen Luftwege, akute Gastroenteritis) liegen zahlenmäßige Befunde nicht vor, so daß es nicht möglich ist, epidemiologisch irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Wie für die postvakz. E. wissen wir aber auch hier, daß gleiche E. myelitiden, die in den letzten Jahren häufiger beobachtet wurden, vereinzelt bereits in früheren Zeiten vorgekommen sind. Ich erinnere nur an die Beobachtungen von Oppenheim (80), Fr. Schultze (127), Marburg (67), H. Schlesinger (128), Nonne (71) u. a. Wir wissen ferner, daß E.myelitiden dieser Art wie zu allen Zeiten so auch in den letzten Jahren, und zwar örtlich wie zeitlich gehäuft vorkamen, ohne daß ein akuter Infekt voranging (Stooss (58), Bessau und Hässler (59), Wiersma (55), Redlich (60), Pette (129)).

Zusammenfassend dürfen wir somit über das Vorkommen der hier besprochenen E.myelitiden sagen:

1. Die Krankheitsformen sind in den letzten Jahren gehäuft aufgetreten, wurden sporadisch aber bereits früher beobachtet.
2. Epidemiologisch besteht kein Anhalt dafür, daß sie ätiologisch irgendwelche Beziehungen zu den akut entzündlichen Erkrankungen des ersten Formenkreises, speziell nicht zur E.e. haben.
3. Die Erkrankungen wurden im Anschluß an die Vakzination sowie im Anschluß an akute Infektionen mannigfacher Art, sodann

aber auch ohne daß sich ein primärer Infekt nachweisen ließ, beobachtet.

Ein Unterschied zwischen den Krankheitsformen der Kinder und den Krankheitsformen der Erwachsenen ist klinisch im wesentlichen durch das Ausmaß der Erscheinungen gegeben. Welche Gründe den Grad der Reaktionsweise des Organismus bedingen, wissen wir nicht. Zu denken ist in erster Linie an immunbiologische Momente, sodann aber auch an lokale Faktoren des in frühester Kindheit noch nicht markgereiften Hirns bzw. Rückenmarks. Kein Lebensalter wird verschont.

Wir wissen aus dem Bericht der englischen Regierung, daß die postv. E. im vorgerückten Alter nicht ganz selten vorgekommen ist. Wenn demgegenüber Masern und Varizellen anamnestic für die akute E.m. der Erwachsenen nicht die gleiche Bedeutung haben, so liegt der Grund hierfür zweifellos darin, daß jene Infektionskrankheiten in späteren Lebensjahren nur noch ausnahmsweise auftreten. Daß aber E.myelitiden im Anschluß an diese Krankheiten auch bei Erwachsenen vorkommen können, beweist ein Fall der Redlich'schen Kasuistik: ein 45 jähriger Advokat erkrankt auf der Höhe des Masernexanthems unter den Erscheinungen einer akuten Myelitis.

Zusammenfassend stellen wir somit fest, daß prinzipielle Unterschiede im Ablauf akuter E.m. tiden bei Kindern und Erwachsenen nicht gegeben sind. Es ändert sich im allgemeinen nur das Symptomenbild, nicht aber ändert sich das nosologische Geschehen.

Ist die auf klinische wie auf anatomische Befunde sich stützende Auffassung, daß die multiple Sklerose dem Formenkreis jener akuten E. m. tiden angehört, richtig, so liegt es nahe zu prüfen, ob auch pathogenetisch Analogien in der von mir aufgezeichneten Richtung bestehen, d. h. festzustellen, ob die Krankheit als solche in den letzten Jahren häufiger aufgetreten ist und dann, ob sich in der Vorgeschichte der m. Skl. Infektionskrankheiten gleicher Art häufiger nachweisen lassen. Beides trifft zu. Das beweisen eigene Erfahrungen, über die an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll, das beweist aber auch die Literatur.

Wenn ich der Auffassung Ausdruck gebe, daß die m. Skl. in den letzten Jahren häufiger geworden ist, so stütze ich mich vor allem

auf ausgiebige Erfahrungen der Nonne'schen Klinik, sodann aber auch auf die Berichte bzw. Mitteilungen erfahrenster Autoren.

Was die Frage des Auftretens der ersten Erscheinungen einer m. Skl. nach akuter Infektion betrifft, so hat P. Marie im Jahre 1884 bereits, ungefähr gleichzeitig mit Kahler und Pick, auf die Bedeutung der Infektionskrankheiten für das Entstehen der m. Skl. hingewiesen. Einer der eifrigsten Verfechter der Infektionshypothese war später Oppenheim (80), mit ihm auch Fr. Schultze (127), Redlich (60) u. a. Eine sehr wesentliche Bedeutung hat Marburg (67) seit langem den Masern beigegeben, was mir in diesem Zusammenhang besonders wichtig erscheint. Daß in Analogie zur Vakzination schließlich auch eine echte Variola eine akute E.m. sowie eine ausgesprochene m. Skl. nach sich ziehen kann, beweisen die bekannten Beobachtungen von C. Westphal (130); gleiches wissen wir vom Typhus (Leyden (131), Ebstein (132), Lüthje (133), Lenhartz (134), Oppenheim (80) u. a.).

Wenn die Tatsache, daß verhältnismäßig häufig gewisse Infektionskrankheiten in der Anamnese der m. Skl. vorkommen, bisher oft dahin gedeutet wurde, daß der Erreger einer jeden dieser Infektionen auch der Erreger der m. Skl. sei, so hat gerade nach dieser Richtung die Natur uns in der Tatsache des gehäuften Auftretens der postv. E. ein Experiment im großen geliefert, das einen anderen Weg der Deutung zeigt, und uns hiermit den Schlüssel für ein Teilproblem der Pathogenese akut entzündlicher Erkrankungen des Zentralnervensystems gibt.

Die Erkenntnis, daß die ersten Symptome der postv. E. in großer Gesetzmäßigkeit innerhalb eines bestimmten Intervalles nach der Vakzination, meist zwischen dem 9. und 12. Tag, d. h. auf dem Höhepunkt des Vakzinationsprozesses auftreten, macht es in hohem Grade wahrscheinlich, daß allergische Vorgänge im Sinne von Pirquets der Anlaß für die Entwicklung einer Enzephalitis sind. Die von Moro (135) als Parallergie bezeichnete individuelle Reaktionsweise ist, worauf besonders Keller (136) in seiner Studie über das Problem der postv. E. hingewiesen hat, nicht nur der Vakzination eigen, sondern findet sich auch in Begleitung anderer allergisierender Prozesse, so bei Varicellen (Finkelstein (137), Keller (136)) und ebenfalls bei Masern (Paschen (138)).

Auf der Basis dieser Vorstellungen kommen wir somit zum Schluß, daß die postv. E. die Folge

einer besonderen Reaktionsweise des durch die Vakzination allergisch gewordenen Organismus auf jenes uns morphologisch und biologisch unbekanntes Agens der ak. E.m. ist.

Der Deutungsversuch im Sinne einer Aktivierung — „Aktivierungshypothese“ — findet in zahlreichen klinischen Beobachtungen sehr wesentliche Stützen. Ich erinnere nur an das häufige Vorkommen pulmonaler und pleuraler Komplikationen nach Grippe, an das nicht seltene Auftreten tuberkulöser Prozesse nach Masern, Angina u. a. m.

Mit dem von mir gefundenen „Bipolarisphänomen“ (158) habe ich tierexperimentell eindeutig gezeigt, daß akute Infektionen der Anlaß zum Pathogenwerden bis dahin für den Organismus apathogen gewesener Keime werden können. Als ich seinerzeit jenes Phänomen im Rahmen meiner Untersuchungen über das Problem der postv. E. beschrieb, da war ich mir wohl bewußt, daß es nur einem „Modellversuch“ gleichzusetzen war, insofern es sich hier doch um bakterielle Erreger handelte, die also morphologisch und biologisch völlig verschieden sein mußten von dem Agens der postv. E. Dennoch aber glaubte ich, dem Phänomen Bedeutung beimessen zu sollen; beobachten wir doch sog. Aktivierungsvorgänge auch bei Infektionen, deren Agens ultravisibel bzw. filtrierbar ist (Beispiel: Herpes febrilis, Zoster, neuritische Affektionen nach anderen primären Infekten).

An Hand meiner Versuchsserien konnte ich ferner klinischen Erfahrungen entsprechend zeigen, daß der Vorgang der Aktivierung unabhängig ist vom Grad der Schwere des ersten Infektes. Durch die Untersuchungen von Ohtawara (139), Gildemeister und Heuer (140), Bijl (141) und Paschen (142) wissen wir, daß die Vakzination einer echten Infektion gleichzusetzen ist.

Im Rahmen der Aktivierungshypothese weise ich auch hin auf die interessanten Versuche von H. Freund (143), der nach allgemeinen und lokal gesetzten Reizen Keime, die bis dahin für den Organismus apathogen gewesen waren, pathogen werden sah, ferner weise ich hin auf die wichtigen Studien von Fuchs und Pollak (144), die nach Vergiftung mit Guanidin sowie nach Anlegung Eckscher Fisteln infektiös entzündliche Enzephalomyelitiden hervorrufen konnten. Alle diese Vorgänge erscheinen mir höchst bedeutsam und verdienen über den Sonderfall hinaus Beachtung, insofern sie Analogien zu den mannigfachen, einer Klärung harrenden Beobachtungen der menschlichen Pathologie darstellen.

Zweifellos stellen die von mir aufgeführten Momente nur einen Bruchteil der für die Pathogenese wichtigen Faktoren dar. Wir wissen, daß neben ihnen auch endogene Momente von ausschlaggebender Bedeutung sein können. So hat Terburgh (125) bei seinen epidemiologischen Studien gezeigt, daß für die Entstehung einzelner Fälle von postv. E. familiären Verhältnissen Rechnung getragen werden muß. Von seinen Fällen erkrankten einmal die Kinder zweier Schwestern im Abstand von 3 Jahren, ein anderes Mal 2 Geschwister im Abstand von 2 Jahren in unmittelbarem Anschluß an die Impfung. Ähnliche Beispiele finden sich im englischen Bericht. Diese Beobachtungen finden gleichsam ein Gegenstück in den Vorgängen bei der m. Skl. Nach Oppenheim (80), Eichhorst (145), H. Curschmann (146) u. a. hat jüngst A. Simon (147) in einer umfassenden Studie die gesamten Fälle der Literatur von Erkrankungen an m. Skl. bei Geschwistern zusammengetragen. Ihre Zahl ist weit größer als im allgemeinen heute noch angenommen wird. Gleiches wissen wir von der diffusen Sklerose; auch hier mag nur der Hinweis genügen, daß Fälle bekannt sind, in denen Geschwister zeitlich unabhängig voneinander erkrankten und daß sich bei ihnen histologisch das charakteristische Bild mit den Zeichen einer echten Entzündung fand.

Von weiteren endogen bedingten, pathogenetisch wesentlichen Momenten erwähne ich die Generationsvorgänge der Frau (Gravidität, Partus, Abort, Menses). Ich weise hin auf die Arbeiten von v. Hösslin (148), Thoma (149), Saenger (150), Oppenheim (80), Marburg (67), Offergeld (150), Roeper (152), Beck (153), Lottig (154), Joachimowitz und Wilder (155), die keinen Zweifel lassen, daß den Generationsvorgängen bei der Entstehung akut enzephalomyelitischer Erkrankungen ebenfalls eine besondere Bedeutung zukommt.

In Berücksichtigung aller dieser Faktoren komme ich zu dem Schluß, daß die jeweilige konstitutionelle Beschaffenheit des Organismus für die Entwicklung des Prozesses ausschlaggebend ist. Unter den Begriff der Konstitution müssen wir auch jene Momente einreihen, die dem Organismus in biologischer und immunbiologischer Hinsicht eigen sind. Ich weise hier hin auf die Möglichkeit einer wechselseitigen, allerdings wohl nur partiellen Immunisierung bestimmter Krankheiten gegeneinander (Gildemeister und Herzberg (156), Zurukzoglu (157), Pette (158)).

War es auf Grund von klinischen und anatomischen Befunden nicht möglich, die akut entzündlichen Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz miteinander zu identifizieren noch sie auch prinzipiell voneinander zu trennen, so konnte dies noch weniger eine ätiologische Betrachtungsweise. Demgegenüber können wir nunmehr feststellen, daß das vergleichende Studium der Pathogenese der einzelnen Krankheitsformen eine gemeinsame Basis in mehrfacher Hinsicht erkennen läßt.

Ganz summarisch sei an dieser Stelle, zurückkehrend zu den Erkrankungen des ersten Formenkreises, nur noch darauf hingewiesen, daß auch für die neuritischen wie polyneuritischen Krankheitsformen pathogenetisch der Vorgang der „Aktivierung“ seine besondere Bedeutung hat. Wir wissen beispielsweise, daß die Polyneuritis verhältnismäßig häufig im Anschluß an akute Infektionen, insbesondere im Anschluß an die sog. Erkältungskrankheiten akut in die Erscheinung tritt.

Ein gleiches Geschehen beobachten wir häufig bei der Polio-myelitis. Wenn die Lehre vom Werdegang dieser Krankheit heute meist noch dahin geht, daß das Virus der P.m. von den Schleimhäuten aus in den Organismus gelangt, indem es diese gleichzeitig akut entzündlich verändert (Pharyngitis, Angina, Gastroenteritis), so sind wir auf Grund neuerer Erkenntnisse zu der Überzeugung gekommen, daß diese Auffassung der biologischen Eigenart des P.m. virus zuwiderläuft. Die elektive Affinität des Virus zum Nervensystem, d. h. zum ektodermalen Gewebe kennzeichnet diese Krankheit in gleicher Weise wie alle anderen Infektionen des ersten Formenkreises. Bedarf es hier noch eines experimentell-biologischen Beweises, so sei darauf hingewiesen, daß es im Tierversuch niemals gelingt, eine Pharyngitis oder eine Angina nach Art der Vorgänge bei echter P.m. im Frühstadium zu erzeugen. Ich halte mich auf Grund von Analogieschlüssen für berechtigt anzunehmen, daß jene Vorerscheinungen (Angina, Gastroenteritis) unspezifischer Natur sind, d. h. nicht durch das spezifische Agens der P. m. bedingt werden. Unberührt von dieser Auffassung bleibt die Deutung des eigentlichen Prodromalstadiums der P.m. Die sog. rheumatoiden Erscheinungen (Kopf-, Nacken-, Rückenschmerzen) sowie die allgemeine Prostration sind der Ausdruck einer bald mehr lokalen bald mehr diffusen Meningitis, die wie ich vorher gezeigt habe, regelmäßig dem Zerfall der Ganglienzellen, d. h. klinisch den Lähmungserscheinungen

um Tage vorangeht. Die von B e s s a u im Prodromalstadium bei zahlreichen Fällen gefundene Pleozytose des Liquors findet ihre Analogie in den von uns tierexperimentell erhobenen Befunden.

M. D. u. H.! Ich bin am Schlusse meiner Ausführungen. Wenn ich rückblickend feststellen muß, daß vieles von dem, was ich vortrug, anders ist, als es bisher die Schulmedizin gelehrt hat, so wird man, meine ich, den Eindruck gewonnen haben, daß ich stets bemüht war, in das Chaos scheinbar einander widersprechender Beobachtungen ein ordnendes Prinzip zu tragen. Ich hoffe somit, daß mir der Vorwurf einer ungenügenden Wertung alter festliegender Tatsachen und damit auch der Vorwurf eines Mangels an Ehrfurcht vor den Großen der Medizin erspart bleibt. Wie für jede Deutung biologischer Phänomene kommt es letzten Endes nicht nur darauf an, daß wir die Dinge sehen, sondern fast noch mehr, wie wir sie sehen. Meine Betrachtungsweise, die den verschiedensten Forschungsrichtungen: der Klinik, der Anatomie, der Biologie, der Epidemiologie Rechnung zu tragen versucht, wird — dessen bin ich mir bewußt — dem Neurohistologen, der lediglich als Morphologe die Probleme beleuchtet, eine breite Angriffsfläche bieten. Ich bin aber ebenso überzeugt, daß die Entscheidung über den Wert meiner Arbeitsmethode nicht in seinen Händen allein liegt. Die Zukunft wird lehren, ob und wie weit sich die Arbeitsrichtung bewähren wird. Bei den von mir gegebenen Deduktionen bin ich mir schließlich bewußt, daß neue Befunde meine heute teilweise noch hypothetischen Anschauungen umformen können. Ich selbst hege nur den Wunsch, daß meine Ausführungen eine anregende und fruchtbringende Diskussion hervorrufen mögen und daß dadurch die Problematik dieses wichtigen Teilgebietes der Medizin wieder einmal in den Vordergrund neurologischen Interesses gerückt wird.

---

### Literatur.

1. F. S t e r n , Die epid. Enzephalitis. J. Springer, Berlin 1928, 2. A. —
2. v. E c o n o m o , Die Encephal. leth. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1929. — D e r s e l b e , Zeitschr. f. Neur. 1929, Bd. 120. — 3. C r u c h e t , Encephalite épidémique. Doin & Co., Paris 1928. — 4. W i c k m a n , Lewandowskys Handbuch d. Neurol. 1912. — 5. E. M ü l l e r , Die spinale Kinderlähmung. J. Springer, Berlin 1910. — 6. D ö r r , Zentralbl. Haut- u. Geschl.-Krankh. Bd. 13, 15 u. 16. (Hier auch sehr ausgiebige weitere Literaturangaben.) — D e r s e l b e , Zentralbl. Bakter. Abt. 1926, 1 Orig., Bd. 97, S. 76. — 7. F. S t e r n , Zentralbl. Bakt. Abt. 1 1926, Orig., Bd. 97, S. 76. — 8. L a u d a u . L u g e r . Erg. d. inn.

- Med. Bd. 30, S. 377. — 9. Schönfeld, Handb. der Haut- u. Geschlechtskrankh. Herausgegeben von Jadasson. 7 Bd. I. Teil. J. Springer, Berlin 1928. — 10. Griesinger, Arch. d. Heilk. Bd. 1, 1860. — Derselbe, Virch. Handb. d. spez. Path. u. Ther. 1857, Bd. 2. — 11. Gräter, Bericht über d. 43. Versammlg. d. Dtschn. ophthalmol. Ges. in Jena 1922, S. 227. — Derselbe, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1920, Bd. 65, S. 398. — Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 1058. — 12. Doerr u. Vöchting, Rev. gen. Ophthal. 1920, S. 34. — 13. Pette, Festschrift für Kling. 1929, S. 421. — 14. Goodpasture u. Teague, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 20, Nr. 8. 1923. — Dieselben, Amer. Journ. of Path. 1925 Bd. 1. — Goodpasture, Medicine 1929, Bd. 8. — 15. Levaditi, Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Bd. 54, Nr. 6. — Derselbe, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923, Bd. 89, S. 984 u. 1157. — Derselbe, Compt. rend. de l'acad. des Sc. 1923, Bd. 177, S. 985. — Derselbe, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924, Bd. 90, S. 194 u. 662. — Derselbe, Ektodermosen neurotropes. Masson, Paris 1922. — 16. Marinescu u. Draganescu, C. r. Soc. Biol. 1923, Bd. 88, S. 894. — Ann. de l'inst. Pasteur 1923, Bd. 37, S. 753. — 17. Rose, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1924, Bd. 101, S. 327. — Rose u. Walthard, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1926, Bd. 105, S. 645. — 18. Bing u. Walthard, Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie 1928, Bd. 22. — 19. Teissier, Gastinel, Reilly, Journ. de phys. et pathol. gener. 1926, Bd. 24. — 20. Bastai u. Busacca, Schweiz. Arch. Neurol. 1925, Jg. 15, H. 2; 1925, Jg. 16 H. 1. — 21. Veratti u. Sala, Biol. Soc. med. chir. Pavia 1923, Jg. 36, H. 4 u. 6. — 22. Gildemeister u. Heuer, Dtsch. med. Wochenschr. 1928. — 23. Nicola u. Dimancesco-Nicola u. Galloway, Ann. de l'inst. Pasteur 1929, T. 43. — 24. Zwick, Seifried u. Witte, Arch. f. Tierheilk. 1929, Bd. 59, H. 6. — 25. Levaditi, Lépine u. Schoen, Med. exper. 1928. — 26. Spatz u. Schückri, Zeitschr. f. Neurol. 1925, Bd. 97. — 27. Kroll, Zeitschr. f. Neurol. 1928, Bd. 114. — 28. A. Wimmer, Meddelelser fra Universitetets. Psykiatriske Laboratorium og kommune hospitalets Nervesindssygeafdeling. Vol. IV, Kopenhagen 1928. Levin u. Muncksgaards Foslæg. — 29. Wohlwill, Zeitschr. f. Neurol. 1924, Bd. 89, S. 171. — 30. Bielschowsky, Levandowskys Handbuch d. Neurol. — 31. Marinescu u. Draganescu, Rev. neurol. 1923, Bd. 30, S. 30; La Presse Medic. 1927, Bd. 67. — 32. Freund, H., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1928, Bd. 154, H. 2, S. 278. — 33. Lhermitte u. Nicolas, L'Encéphale 1927, N. 4—5. — 34. Freund u. Heymann, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1927, Bd. 107, H. 3, S. 592. — 35. Pette, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1927, Bd. 100. — 36. Foerster, Med. Klinik 1929. — 37. Altenburger, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1929, Kongr.-Bd. — 38. Hirt, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1928, Bd. 87, S. 275. — 39. Foerster, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1926, Kongr.-Bd. S. 218. — 40. Bokay, Wien. klin. Wochenschr. 1909, Bd. 39, S. 1333. — Derselbe, Jahrb. f. Kinderheilk. 1924, Bd. 105, S. 8. — 41. Kundratitz, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1925, Bd. 29, S. 516. — Derselbe, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1925, Bd. 39, S. 379. — 42. Lewy, F. H., Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1926, Kongr.-Bd. — Derselbe, Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1927. — 43. Walter, Zeitschr. f. Neurol. Bd. 44. — 44. Gordon Holmes, Brit. med. journ. 1917, VII. — 45. Guil-

- lain u. Barré, Rev. neurol. 1925, T. I, Nr. 4. — 46. Margulis, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1927, Bd. 99. — 47. Marinescu u. Draganescu, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1929. — 48. Schröder, P., Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 24. — Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1928, S. 502. — 49. Bouwdijk-Bastiaanse, Bull. de l'acad. de méd. Paris 1925, Bd. 29, S. 44. — 50. Lucsch, Zentralbl. f. Bakt. 1925, Bd. 103, S. 227. — Derselbe, Med. Klinik 1925, Bd. 96, S. 37. — 51. Turnbull u. Mc. Intosh, Brit. Journ. of exp. pathol. 1926, Bd. 7, S. 181. — 52. Bouman u. Bok, Zeitschr. f. Neurol. 1927, Bd. 111, S. 495. — 53. Schürmann, Ziegler's Beitr. 1928, Bd. 79. — 54. Perdrau, Journ. of pathol. a. bacteriol. 1928, Bd. 131. — 55. Wiersma, Acta psychiatr. 1927, Bd. 2, H. 2. — Derselbe, Acta psychiatr. 1929, Vol. VI, Fas. 2, S. 76. — 56. Wohlwill, Zeitschr. f. Neurol. 1927, Bd. 112. — 57. Greenfield, Brain 1929. — 58. Stooß, Jahrb. f. Kinderheilk. 1924, Bd. 105, S. 345. — Derselbe, Med. Wochenschr. 1926, Nr. 31. — 59. Hässler, E., Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 53, H. 5/6. — 60. Redlich, E., Wien. klin. Wochenschr. 1927 S. 11. — Derselbe, Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 1927, Bd. 64. — Derselbe, Wien. klin. Wochenschr. 1929. — 61. Albrecht, Wien. med. Wochenschr. 1928. — 62. Ley u. van Bogaert, Journ. de neurol. et psych. 1928 Nr. 1. — 63. van Geuchten, Communic. a la Soc. belge de Neur. 1925. — Derselbe, Rev. d'Oto-Neuro-Ocul. 1927, T. V, Nr. 7. — Derselbe, Rev. neurol. 1927. — 64. Dolfuss, Ann. d'oculist 1926, Bd. 103, 115. — 65. Bouchut, Lebeuf u. Dechaume, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1926, Bd. 95. — 66. Pette, Münch. med. Wochenschr. 1927, Bd. 33, S. 1409. — Derselbe, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1928, Bd. 105. — 67. Marburg, Jahrb. f. Psychiatrie 1906, Bd. 27, S. 211. — Derselbe, Levandowskys Handb. d. Neurol. 1911. — 68. Anton u. Wohlwill, Zeitschr. f. Neurol. Bd. 12, S. 31. — 69. Siemerling u. Raecke, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. 48, S. 824. — 70. Rönne u. Wimmer, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1912, Bd. 46, S. 57. — 71. Nonne, Syphilis u. Nervensystem. — Derselbe, Zentralbl. f. Neurol. 1916. — 72. Fraenkel u. Jakob, Zeitschr. f. Neurol. 1913, Bd. 14, S. 565. — 73. Lüttge, 6. Jahresvers. d. Ges. d. Nervenärzte 1912, S. 200. — 74. Finkelnburg, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901, Bd. 20, S. 408. — 75. Richter, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Orig. 1917, Bd. 38, S. 111. — 76. Wegelin, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1906, Bd. 31, S. 313. — 77. Henneberg, Neurol. Zentralbl. 1916, S. 652. — Bielschowsky u. Henneberg, Journ. f. Psychol. 1928, Bd. 36. — 78. Bielschowsky, Myelitis u. Sehnervenentzündg. S. Karger 1901. — 79. Wohlwill, Neurol. Zentralbl. 1913. — Derselbe, Journ. f. Psychol. 1928. — 80. Oppenheim, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 52, S. 172. — Derselbe, Lehrb. d. Nervenkrankh. 7. A. — 81. Schlesinger, H., Arbeiten a. d. Wiener neurol. Inst. 1909. — 82. Schilder, Zeitschr. f. Neurol. 1912, Bd. 10. — 83. Rossolimo, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 11. — 84. Jakob, Zeitschr. f. Neurol. 1914, Bd. 27. — Derselbe, Anat. u. Histol. d. Großhirns, F. Deuticke 1929, Bd. VI; Neubürger, Zeitschr. f. Neurol. 1922, Bd. 76. — 86. Marie u. Foix, Rev. neurol. 1914. — 87. Greenfield, Brain 1927, Vol. 50, S. 1. — 88. Schaltenbrand, Arch. of Neurol. and Psych. 1927, Bd. 18. — 89. Scholz, Arch. f. Psych.

1925, S. 99. — 90. Krabbe, Zeitschr. f. Neurol. 1913, Bd. 20 und Brain 1925, Bd. 48, S. 535. — 91. Spielmeyer, Histopathologie d. Nervensystems. J. Springer, Berlin 1922. — 92. Schaffer, Hirnpathol. Beiträge. Budapest 1929. — 93. Lewy, F. H., Handb. d. Spez. Pathol. u. Ther. von Kraus-Brugsch. — 94. Guttmann, Zeitschr. f. Neurol. 1925 Bd. 94; Zentralbl. f. Neurol., Bd. 41 u. Zentralbl. f. Neurol. Bd. 47. — 95. Ferraro, Journ. of nerv. a. ment. dis. 1927, Bd. 66. — 96. Rhoads, Zentralbl. f. Neurol. 1929. (Ref.) — 97. Fischer, M., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1927, Bd. 107, H. 1. — 98. Creutzfeldt u. Picard, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1925, Bd. 105. — 99. Kino, Zeitschr. f. Neurol. 1928, Bd. 113, S. 332. — 100. Spatz, H., Zentralbl. f. Neurol. Bd. 35, S. 273 u. Bd. 40, S. 120. — 101. Schaffer, Lewandowskys Handb. f. Neurol. 1912. — 102. Landsteiner u. Popper, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1909. — 103. Leiner u. Wiesner, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 23. — 104. Flexner u. Lewis, Journ. of the Americ. med. assoc. 1909, S. 1639, 1910 Bd. 54, S. 525 u. 1140. — 105. Lewaditi, Poliomyelitis, Encephalite, Herpes. Masson, Paris 1922. (In dieser Monographie wurde die gesamte exp. Literatur berücksichtigt.) — 106. Kling u. Levaditi, Etudes sur la Poliomyelitis épid. Marétheux, Paris 1913. — 107. Römer, Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. von Kraus u. Brugsch. — 108. Winkler, Zentralbl. f. Kinderheilk. Bd. 20, Heft 1. — Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. 98. — Derselbe, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Bd. 40. — 109. Demme, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1928, Bd. 55, S. 191. — Derselbe, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1928, Bd. 105, S. 177. — 110. Paschen, im Handb. der Pockenbekämpfung. Lentz u. Gins 1927. — 111. Walther, Schweiz. med. Wochenschr. 1926, Bd. 35. — 112. Gins, Klin. Wochenschr. 1923, Bd. 16, S. 771. — Derselbe, Reichsgesdh.-Bl. 1928, Bd. 3, S. 42, 666; Med. Welt 1929, Nr. 36. — 113. Paul, Med. Klinik 1928, Nr. 19 u. 20. — 114. Steiner, Nervenarzt 1928. — Derselbe, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1928 (Kongr.-Bd. d. Hamburger Tagung). — 115. Nishii, Arb. a. d. neurol. Institut 1929, Bd. 31. — 116. Guillaumin, Rev. neurol. 1924. — 117. Hassin, Arch. of neurol. a. psychol. 1922, Vol. VII, S. 613. — Derselbe, Arch. of neurol. a. psychol. 1922, Vol. VII, S. 589. — 118. Netter, Bull. de l'acad. de méd. 1920. — 119. Stiefler, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Bd. 74, S. 396. — Derselbe, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 850. — 120. Kling, Acta Societat. Medic. Suecanae 1926, Bd. 52 (hier Verzeichnis der ges. Arb. Klings u. seiner Schule zum Thema der e. E.). — 121. Wernstedt, Klin. Wochenschr. 1924, S. 487. — 122. Kling, Extrait du bull. d. l'office intern. d'hygiène publ. 1928. — 123. Pfandler u. Zoelch, Klin. Wochenschr. 1928, S. 577. — 124. de Rudder, Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 1357. — 125. Terburgh, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1927, Bd. 71. — 126. Mader, Ref. Neurol. Zentralbl. 1929, Bd. 53. — 127. Schultze, Fr., Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1920, Bd. 65, H. 1—2. — Derselbe, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921, Bd. 68/69. — 128. Schlessinger, H., Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. 1909, Bd. 17. — Derselbe, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 805. — 129. Pette, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1928, Bd. 105. — Derselbe, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1927, Bd. 96, S. 301. — Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1929, S. 225. — Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1927, S. 1409. — Derselbe, Reichs-

- gesundheitsblatt 1928, Nr. 42. — 130. Westphal, C., Arch. f. Psychiatrie u. Nervenheilk. 1872, Bd. III. — 131. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med. 1898, Bd. 18. — 132. Ebstein, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1872, S. 595. — 133. Lütthje, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1902, Bd. 22, S. 280. — 134. Lenhartz, Berlin. klin. Wochenschr. 1883, Nr. 21/22. — 135. Moro, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1926, Bd. 34, S. 193. — 136. Keller, Nervenarzt 1928, Bd. 1, S. 729. — 137. Finkelstein, Lehrb. d. Säuglingskrankheiten 1924. — 138. Paschen in Heglers Handbuch der Infektionskrankheiten 1925, S. 827. — 139. Ohtawara, Sic. Rep. Gov. Inst. Tokio Imp. Univ. 1927, Bd. 1. — 140. Gildemeister u. Heuer, Zentralbl. f. Bakteriöl. 1928. — 141. Bijl u. Frenkel, Over Vaccinia generalisata bij het konyn 1929. — 142. Paschen, Zentralbl. f. d. ges. Hyg. Bd. 17, S. 348. — 143. Freund, H., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1926, Bd. 106, S. 627. — 144. Fuchs u. Pollak, Arb. a. d. neurol. Inst. d. Wiener Univ. 1921, Bd. 23. — 145. Eichhorst, Virchows Arch. Bd. 146, S. 173. — 146. Curschmann, H., Zeitschr. f. Neurol. Bd. 66. — 147. Simon, A., Zeitschr. f. Neurol. 1927, Bd. 66. — 148. v. Hösslin, Arch. f. Psychiatrie 1904, Bd. 38. — 149. Thoma, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1900, Bd. 17, S. 263. — 150. Saenger, Zentralbl. f. Gynäkol. 1900, S. 274. — 151. Offergeld, Arch. f. Gynäkol. 1911, Bd. 93. — 152. Roeper, Monatsschr. f. Psychiatrie Bd. 33. — 153. Beck, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913, Bd. 46. — 154. Lottig, Inaug. Diss. Hamburg 1926. — 155. Joachimowitz u. Wilder, Wien. med. Wochenschr. 1925, Bd. 75, Nr. 23, S. 1331. — 156. Gildemeister u. Herzberg, Zentralbl. f. Bakteriöl. Ref. 1923, Bd. 79, S. 377; Dtsch. med. Wochenschr. 1925, S. 1647 u. 1927, Bd. 4; Klin. Wochenschr. 1927, Bd. 13. — 157. Zুরুkzoglú, Klin. Wochenschr. 1927. — 158. Pette, Zentralbl. f. Bakteriöl. Orig. 1929, Bd. 114, S. 188. — Derselbe, Zentralbl. f. Bakter. Orig. 1929, Bd. 113, S. 432. — 159. Doerr, Vortrag geh. in Leiden am 23. XI. 1926. Ned. Maandschrift voor Geneeskunde.
-