

III. Postvakzinale Encephalomyelitis und ähnliche Erkrankungen

Im letzten Jahrzehnt wurde allgemein bekannt, daß infolge der Pockenschutzimpfung Enzephalitis entstehen kann. *Turnbull* konnte schon 1912 in London das Auftreten von Meningo-Encephalomyelitis nach der Vakzination beobachten und beschrieb 1922 — November und Dezember — 11 weitere, ähnliche Fälle. In England und Wales traten von November 1922 bis Oktober 1927 93, in Holland von 1923 bis 1927 124 solche Fälle auf und in Deutschland wurden durch *Eckstein* bis 1929 92 Fälle beschrieben. In Prag beobachtete *Luksch* 1924 3 ähnliche Fälle und vor kurzem berichteten *Olin* über derartige Erkrankungen in Schweden, ferner *Petragnami* in Italien. In geringerer Zahl wurde diese Komplikation auch in den übrigen Ländern Europas sowie anderer Erdteile beobachtet. Die Mortalität dieser Krankheit schwankt zwischen 35 bis 58%.

In Ungarn veröffentlichte *Kollár* einen nur klinisch beobachteten Fall von postvakzionaler Encephalitis, dessen Symptomenbild jedoch vom gewöhnlichen abwich. 1931 führte ich in Gemeinschaft mit *Lórinéz* Nachforschungen über die Komplikationen nach der Pockenschutzimpfung aus und wies darauf hin, daß die Komplikationen von seiten des Gehirns nicht stets dieselbe Morphologie erkennen lassen, woraus hervorgeht, daß auch in bezug auf ihre Ätiologie und Pathogenese Unterschiede bestehen können. Im Rahmen der diesbezüglichen Abhandlung beschrieben wir auch einen typischen Fall von postvakzinaler Encephalitis (Abb. 36 u. 37). Mit freiem Auge sind bei derartigen Fällen im Zentralnervensystem keine charakteristischen Veränderungen wahrzunehmen. In histologischer

Hinsicht ist — nach *Turnbull* und *McIntosh* — die perivaskuläre Entmarkung in der Umgebung der kleinen Gefäße, insbesondere der Venen des Gehirns und Rückenmarkes bezeichnend. An der Stelle dieser Entmarkungen sind die Mikrogliazellen vermehrt, während die mesodermale Reaktion in der Form der perivaskulären Infiltration bloß geringe Grade erreicht. Die perivaskuläre Entmarkung stellt demnach eine Erscheinung dar,

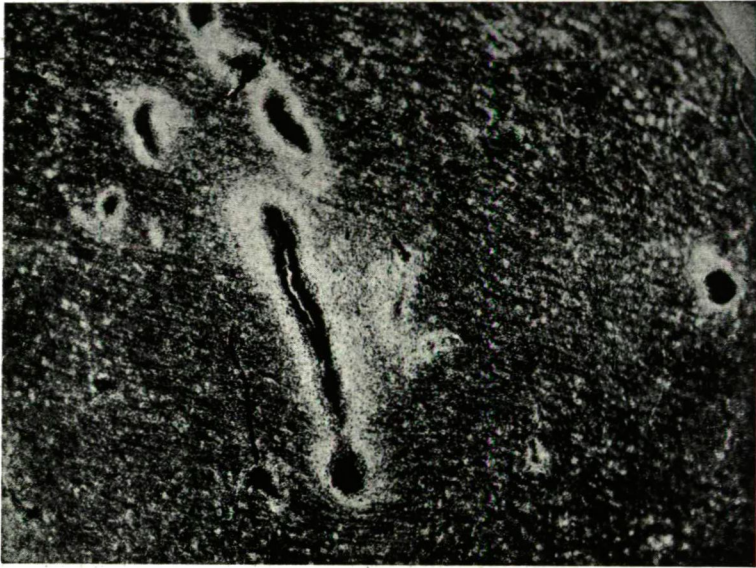


Abb. 36. Perivaskuläre Entmarkung in der weißen Substanz des Großhirns. Vakzinationsencephalitis. Eigene Beobachtung.

mit deren Hilfe man gewisse Erkrankungen des Zentralnervensystems zu einer Gruppe zusammenfassen kann. Die Beobachtung von *Troup* und *Hurst* zeigt, daß die mit der perivaskulären Entmarkung einhergehende Encephalomyelitis nicht nur als Folge der Pockenschutzimpfung sondern auch als Folge der Pocken selbst auftreten kann.

Im Zusammenhang mit Schutzimpfungen gegen *Lyssa* konnte sowohl bei Menschen wie auch bei Tieren Myelitis beobachtet werden, von der *Turnbull*, *Bassoe* und *Grinker*, *Mardsen* und *Hurst* feststellten, daß sie bei veränderlicher mesodermaler Reaktion mit perivaskulärer Entmarkung ein-

hergeht. Nach *Getzowa*, *Stuart* und *Krikorian* zeigen die als Folge der Lyssa-Schutzimpfung aufgetretenen Erkrankungen des Rückenmarkes ein mannigfaltiges histologisches Bild, was dafür spricht, daß auch ihre Ätiologie nicht einheitlich ist. Im Zusammenhang mit den neueren Nachforschungen erscheinen die alten Ergebnisse von *Rochaix* und *Durand* erwähnenswert,

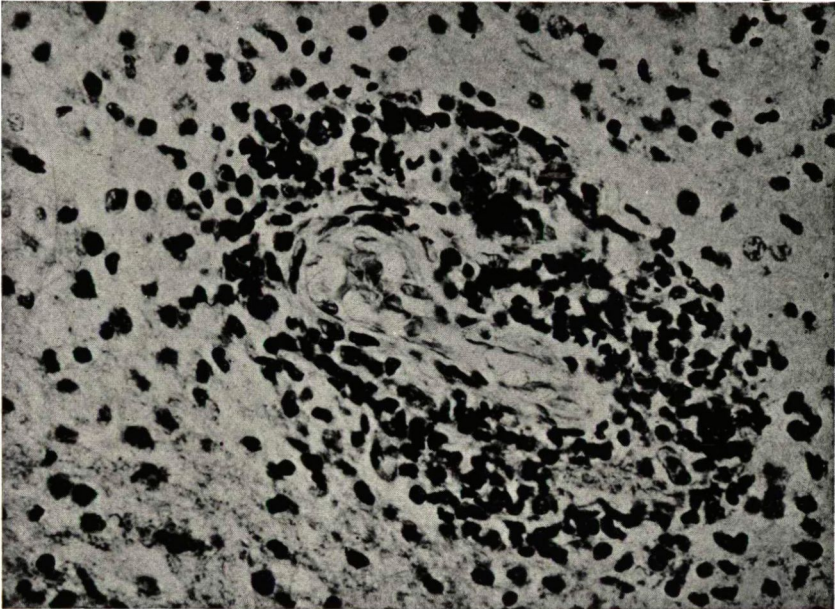


Abb. 37. Derselbe Fall wie Abb. 36. Anhäufung von Mikrogliazellen im Gebiet der Entmarkung.

wonach die Veränderungen des Nervensystems auf die Wirkung der antizerebralen Fermente zurückzuführen seien, die durch die Einfuhr der Gehirnschubstanz entstanden sind. *Lhermitte* und *Fribourg-Blanc* berichteten 1936 bei einer Sitzung der Société de Neurologie de Paris über Enzephalomyelitis nach Schutzimpfung gegen Gelbfieber. Zu bemerken ist, daß die *Sellards-* und *Laigretsche* Vakzine gegen Gelbfieber aus dem Gehirn von Mäusen besteht, die mit dem Virus geimpft worden waren. Schließlich sind noch die Versuche von *Rivers*, *Sprunt* und *Berry* zu erwähnen: nach der intramuskulären Impfung von Affen mit der Gehirnemulsion entstand mit Entartung einher-

gehende Encephalomyelitis; einer dieser Fälle erinnerte an die *Schildersche* Krankheit. Da bei Affen Krankheiten, die mit Entmarkung einhergehen, auch spontan vorkommen, glaubten die amerikanischen Verfasser zunächst nicht an einen Zusammenhang zwischen der Encephalomyelitis und den Gehirnimpfungen. Später konnten jedoch *Rivers* und *Schwentker* bei Affen auch dann eine Encephalomyelitis mit Myelinuntergang feststellen, wenn die Tiere serienweise mit dem wässerigen oder dem Alkohol-Äther-Extrakt des Kaninchenhirns intramuskulär geimpft worden waren. Über ähnliche Erfahrungen berichteten *Ferraro* und *Jervis*, die die auf diese Weise erzeugte Erkrankung der Affen für eine Encephalopathie halten. *Marinesco* und *Grigoresco* beobachteten Paraplegien nach der Vakzinebehandlung der *Nicolas-Favreschen* Krankheit. *Claude* und später *Putnam*, *McKenna* und *Morrison* fanden nach der Verabreichung von Tetanusantitoxin Entmarkungen im Nervensystem. Nach der Schutzimpfung mit Typusvakzine wurden Erkrankungen des Rückenmarkes durch *Guillain* und *Barré*, *Léri* und *Boivin*, ferner durch den ungarischen Verfasser *Gobbi* beschrieben.

Nach der Entdeckung der postvakzinalen Encephalomyelitiden sowie der mit perivaskulärer Entmarkung einhergehende Krankheiten machten *Wohlwill*, *Greenfield*, *Draganesco* und *Milcoveanu*, *Ziskind* und *Schattenberg* und schließlich *Peterman* und *Fox* die nach Masern auftretende Encephalitis zum Gegenstand ihrer Forschung. *K. M. Walthard* beschrieb 1930 einen Fall von Masernencephalitis bei einem 3 Monate alten Mädchen, wo die Entmarkung — wenn auch nicht ausschließlich, so doch vornehmlich — in der weißen Masse der Hemisphären zu finden war. *Gagel* hielt — 1927 — die diffuse Gehirnsklerose für ein spätes Stadium der Masernencephalitis. Dagegen sah *B. Walthard* in der Masernencephalitis keine elektive Erkrankung der weißen Gehirnmasse.

L. van Bogaert beschrieb eine mit Demyelinisation einhergehende Encephalitis nach Varicella; *Underwood* konnte derartige Fälle in größerer Zahl beobachten. *Read* beobachtete einen Fall von Meningoencephalitis nach Rubeola und konnte — zusammen mit jenen von *Meritt* und *Koskoff* — im Schrift-

tum insgesamt 18 derartige Fälle auffinden. Seither wurden solche Fälle auch noch von *Davison* und *Friedfeld* beschrieben. *Lemierre*, *Bertrand*, *Garcin* und *Frumusan* berichten über Fälle von Encephalitis mit Entmarkung nach Endocarditis ulcerosa; *Ferraro* und *Jervis* fanden im Gehirn eines an miliärer Tuberkulose verstorbenen Mannes Entmarkungen in der weißen Masse.

Davison und *Brock* konnten bei katarrhalischen Erkrankungen der Luftwege ähnliche Erscheinungen wahrnehmen, wie sie von mehreren Seiten im Anschluß an Influenza beobachtet worden waren.

Mehrere Verfasser beschrieben Entmarkungen als Folge einer Intoxikation: *Ceni* und *Besta* als Toxinwirkung von *Aspergillus fumigatus*, *Buscaino* nach Peptoninjektionen, *Weil* und *Crandall* nach der Ligatur der Gallenwege und des Pankreas-Ausführungsganges und *Ferraro* nach Cyankalivergiftung. *Dorothy S. Russell* beschrieb 3 Fälle von Salvarsanvergiftung, bei denen nicht nur perivaskuläre Blutungen sondern auch privaskuläre Nekrosen und Entmarkungen nachzuweisen waren. Ähnliche Veränderungen sah *Adolf Meyer* nach CO-Vergiftung auftreten. *Fisher* konnte nach der Verabreichung von Sulfanilamid in einem Falle die Entwicklung einer Myelitis in einem anderen die einer Encephalomyelitis beobachten; nach dem Tode des ersteren Falles fand *Gilmour* — ein Schüler *Turnbulls* — im Rückenmark perivaskuläre Entmarkung. *Spielmeier* erzielte im Tierversuch Entmarkungen im Rückenmark, nachdem die Tiere subarachnoidale Injektionen von Stovain erhalten hatten. *Brock*, *Bell* und *Davison* beschrieben toxische Myelopathie mit Entmarkung in den Hintersträngen des Rückenmarkes nach spinaler Anästhesie; *Brain* und *Russell* fanden in derartigen Fällen in den degenerierten Bezirken eine Arteriitis. Auf Grund dieser Untersuchungen mußte man sich fragen, ob die Entartung des Rückenmarkes nach bloß einer intraspinalen Injektion zustandekommen könne, oder ob es dazu mehrerer solcher Injektionen bedürfe.

Von mehreren Seiten wird betont, daß die postvakzinale und die parainfektiose Encephalitis miteinander identisch seien. Insbesondere *Pette* wies darauf hin, daß in den Jahren 1924 bis 1929 zugleich mit der postvakzinalen Encephalitis in

vielen Ländern Fälle von disseminierter Encephalomyelitis beobachtet wurden, die teils im Zusammenhang mit der erwähnten Infektionskrankheiten teils unabhängig von diesen aufgetreten waren. Nach *Pette* stimmt das Bild der disseminierten Encephalomyelitiden mit jenen der postvakzinalen und parainfektösen Encephalomyelitiden überein. Seiner Ansicht nach gehört auch die Neuromyelitis optica oder *Devicsche Krankheit* zu dieser Gruppe. *Pette* sah auch in der disseminierten Encephalomyelitis und in der Sclerosis multiplex eine nosologische Einheit und s. E. stellen auch die akute und die chronische Form der Sclerosis multiplex eine Krankheitseinheit dar. Dieser unitarischen Auffassung *Pettes* hatte sich früher auch *Marburg* angeschlossen. Nach *Spielmeyer*, *Redlich*, *E. Müller*, *Guillain* und *Hassin* hingegen sind die Encephalomyelitis und die Sclerosis multiplex nicht miteinander identisch. *Delbeke* und *van Bogaert* verhalten sich in dieser Frage sehr zurückhaltend. *Roussy* und *Huguenin* beschrieben einen Fall von Myeloencephalitis mit Herden ohne Sklerose. Die Ätiologie der postvakzinalen Encephalitis, der Encephalomyelitis disseminata und Sclerosis multiplex ist heute noch ungeklärt.

Pette berichtete 1929 über die Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems. Er reiht dort die postvakzinale Encephalitis, die nach Masern und anderen Infektionskrankheiten des Kindesalters auftretenden Encephalomyelitiden, dann die von derartigen Infektionskrankheiten unabhängig auftretende Encephalomyelitis disseminata, die akute Sclerosis multiplex — die derselben Gruppe angehört wie die chronische Sclerosis multiplex — und schließlich die diffuse Sklerose in eine gemeinsame Gruppe von Erkrankungen, durch die vornehmlich die weiße Masse betroffen wird. Nach *Környcy* — einem Schüler des ersteren — gehören von den neurotrophen Infektionskrankheiten des Menschen auch die Sclerosis multiplex, die exogene Form der diffusen Sklerose, die konzentrische Leukoencephalitis oder Sklerose, ferner die disseminierte Encephalomyelitis und die parainfektösen Encephalomyelitiden der „Gruppe der Erkrankungen vornehmlich der weißen Substanz“ an. Die Einteilung *Környceys* läßt auf die Ansicht schließen, daß es sich bei den erwähnten Krankheiten um

Infektionskrankheiten handle. In der Ätiologie der mit perivaskulärer Entmarkung einhergehenden Gehirn- bzw. Rückenmarkskrankheiten spielen die verschiedensten Schädigungen eine Rolle. Mag es auch unter diesen Infektionskrankheiten geben, so darf doch mit Gewißheit gesagt werden, daß nichtinfektiöse Faktoren eine ebenso wichtige Rolle spielen. Einstweilen können wir — wie auch viele andere Verfasser — der Auffassung über die infektiöse Ätiologie der mit Entmarkungen einhergehenden Krankheiten nicht beistimmen. Bei der Sclerosis multiplex wurde früher infektiösen Faktoren, Spirochäten, Spherula insularis usw. eine ätiologische Rolle zugeschrieben. Neuerdings trachtet man die Entstehung dieser Krankheit auf eine pathologische Fermentwirkung zurückzuführen, durch die die Substanz des Zentralnervensystems abgebaut wird; dieser Auffassung schlossen sich auch *Targowla* und *Mutermilch* an. Die pathologische Fermentwirkung könnte auch durch einen Erreger verursacht werden, da aber die bisherigen Versuche, einen infektiösen Faktor nachzuweisen, erfolglos geblieben sind, erscheint die Annahme berechtigt, daß die pathologische Fermentwirkung eine selbständige Rolle spiele. Die bakteriologische sowie die Virus-Forschung müssen hier offenbar den mit den neuesten ausgeführten Untersuchungen auf dem Gebiete der Humoralpathologie Platz machen.

Brickner brachte Teile des Rattenrückenmarkes in das Serum von Kranken, die an Sclerosis multiplex litten; dabei ließ sich ein stärkerer Abbau als in bezug auf normales Menschen Serum feststellen. Später versuchte *Brickner* die Abbauwirkung des Serums der Sclerosis multiplex-Kranken in bezug auf Ovocithin festzustellen und verwendete als Maß der Abbauwirkung den Grad der Säurebildung. Aus derselben Menge Ovocithin wird in demselben Zeitabschnitt durch das Sclerosis multiplex-Serum mehr Säure gebildet als durch das Serum gesunder Menschen, was auf den Gehalt des ersteren an abnormem lipolytischem Ferment zurückzuführen ist. Nach *Crandall* und *Cherry* gelangt das abnorme Ferment, zu dessen Nachweis diese Forscher als Substrat Olivenöl benützten, infolge der Funktionsstörung der Leber oder des Pankreas in das Blut. *Altmann* und *Goldhammer* fanden im Serum der Sele-

rosis multiplex-Kranken eine chinin- und atoxylresistente Lipase.

1934 versuchte ich die Abbaufähigkeit des Serums der an verschiedenen Nervenkrankheiten leidenden Menschen in bezug auf Rattengehirn zu bestimmen, wobei das Ergebnis des Abbaues an der Vermehrung der entstandenen anorganischen Phosphorsäure gemessen wurde. Das Serum der an Sclerosis multiplex leidenden Personen rief häufig stärkeren Abbau hervor, als das Normalserum. Bei diesem Verfahren ist mit der Fehlerquelle zu rechnen, daß die infolge der Abbaureaktion entstandene Vermehrung der Phosphorsäure nicht bloß der Nervensubstanz sondern z. T. auch den roten Blutkörperchen entstammt, was ich später an der Hand meiner Untersuchungen über die Blutnachsäuerung nachweisen konnte. *Laignel-Lavastine* und *Koressios* fanden im Blutserum von 16 an Sclerosis multiplex leidenden Kranken fast ständige Vermehrung der Phosphatide.

Frisch, Altmann und *Goldhammer* fanden bei Sclerosis multiplex Vermehrung des Blut-Cholesteringehaltes, was damit zu erklären wäre, daß bei dem Zerfall der Nervensubstanz Cholesterin in den Blutkreislauf gelangt. Diese Befunde konnten durch *Reuter* und *Bayer* nicht bestätigt werden; nach *Pichler* und *Reisner* ist die Vermehrung des Serumcholesterins nur in frischen Fällen der Sclerosis multiplex zu finden. Der schubartige Verlauf der Sclerosis multiplex gestattet die Annahme, daß der Abbau der Nervensubstanz nur zu bestimmten Zeitpunkten und nicht ständig erfolge. Je langsamer der Abbau vor sich geht, umso schwerer ist er nachzuweisen. In den Fällen hingegen, die mit einem raschen Untergang der Gehirnsubstanz einhergehen, wie z. B. bei der diffusen Sklerose, erscheint es wahrscheinlich, daß der Nachweis eines humoralen Syndroms gelingt, das den Abbau des Gehirns begleitet. Diese Frage zu entscheiden, gehört jedoch zu den Aufgaben der Zukunft. Wir müssen demnach einstweilen davon absehen, eine Einteilung der hier beschriebenen Krankheiten zu treffen. Eines darf man aber schon heute mit Gewißheit behaupten, daß nämlich diese Krankheiten keine so unterschiedene Elektivität in bezug auf die weiße Masse zeigen, wie

dies z. B. bei der Myelosis funicularis oder bei der diffusen und konzentrischen Sklerose zum Ausdruck gelangt.

Schrifttum

- Altmann und Goldhammer*: Klin. Wchnschr. 16, 1017 (1937).
Baló: Arch. f. Psychiat. 102, 202 (1934).
 „ : Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 239, 726 (1938).
Baló und Lőrincz: Jahrbuch f. Kinderh. 106, 122 (1931).
Bassoe und Grinker: Arch. Neurol. and Psychiat. 25, 723 (1931).
van Bogaert: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 140, 201 (1932).
Brain: Proc. Roy. Soc. 30 (Section of Neurol. 80) (1937).
Brickner: Arch. Neurol. and Psychiat. 23, 715 (1930).
 „ : Bull. Neurol. Inst. New York 1, 105 (1931); 2, 119 (1932).
Brock, Bell und Davison: J. A. M. A. 106, 441 (1936).
Buscaino: Riv. di pat. nerv. 34, 382 (1929).
Ceni und Besta: Riv. sper. di freniat. 31, 125 (1905).
Claude: Arch. Phys. norm. et path. 29, 843 (1897).
Crandall und Cherry: Arch. Neurol. and Psychiat. 27, 367 (1932).
Davison und Brock: Bull. Neurol. Inst. New York 6, 504 (1937).
Davison und Friedfeld: Amer. J. Dis. Child. 55, 496 (1938).
Delbeke und van Bogaert: J. belge de neurol. et de psychiat. 31, 645 (1931).
Devic: Cong. franç. de méd. 1, 434 (1895).
Draganesco und Milcoveanu: Rev. neurol. 65, 983 (1936).
Eckstein: Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 36, 494 (1929).
Ferraro: Psychiatric. Quart. 7, 267 (1933).
Ferraro und Jervis: New York State J. Med. 36, 139 (1936).
 „ : Arch. Neurol. and Psychiat. 43, 195 (1940).
Fisher: Lancet 237, 301 (1939).
Frisch: Wien. klin. Wchnschr. 50, 596 (1937).
Gagel: Ztsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 109, 418 (1927).
Getzowa, Stuart und Krikorian: J. Path. and Bact. 37, 483 (1933).
Gobbi: Budapesti Orvosi Ujság 35, 51 (1937).
Greenfield: Brain 52, 171 (1929).
Guillain: Rev. neurol. 31, 648 (1924).
Guillain und Barré: Ann. de méd. 6, 218 (1919).
Hassin: Arch. Neurol. and Psychiat. 40, 1111 (1938).
Kollár: Monatsschr. f. Kinderh. 34, 51 (1926).
Környey: Fortschr. d. Neurol. u. Psychiat. Jahrg. XI. Heft. 2, Seite 82, Heft 3, Seite 146 (1939).
Laignel-Lavastine und Koressios: Rev. neurol. 65, 391 (1936).
Lhermitte und Fribourg-Blanc: Rev. neurol. 65, 391 (1936).
Lemierre, Bertrand, Garcin und Frumusan: Compt. rend. Soc. de biol. 120, 1079 (1935).
Léri und Boivin: Soc. de Neurol. 4. dec. 1919.

- Luksch*: Med. Klin. 20, 1170 (1924).
- Mardsen und Hurst*: Brain 55, 181 (1932).
- Marinesco und Grigoresco*: Rev. neurol. 63, 713 (1935).
- Meritt und Koskoff*: Am. J. M. Sc. 191, 690 (1936).
- Meyer*: Ztsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 112, 172 (1928).
- Ministry of Health Vaccination Rep. London 1928.
- Müller*: Zit. v. Redlich.
- Olin*: Bull. mens. Office internat. d'hyg. pub. 30, 743 (1938).
- Peterman und Fox*: Am. J. Dis. Child 57, 1253 (1939).
- Petragnami*: Bull. mens. Office internat. d'hyg. pub. 30, 741 (1938).
- Pette*: Deutsche Ztschr. f. Nervenhe. 105, 76 (1928); 110, 221 (1929).
- „ : Postvaksinale Encephalitis in Bumke und Foersters Handbuch d. Neurologie 13/2, 259 (1936).
- „ : München. med. Wchnschr. 85, 1801 (1938).
- Pichler und Reisner*: Wien. klin. Wchnschr. 51, 1304 (1938).
- Putnam, McKenna und Morrison*: J. A. M. A. 97, 1591 (1931).
- Read*: J. A. M. A. 109, 654 (1937).
- Redlich*: Deutsche Ztschr. f. Nervenhe. 110, 299 (1929).
- Reuter und Bayer*: Nervenarzt 12, 62 (1939).
- Rivers und Schwentker*: J. Exp. Med. 61, 689 (1935).
- Rivers, Sprunt und Berry*: J. Exp. Med. 58, 39 (1933).
- Rochaix und Durand*: Zit. v. Remlinger Conference Internationale de la Rage 1927 S. 115.
- Roussy und Huguénin*: Ann. de méd. 42, 5 (1937).
- Russell*: Proc. Roy. Soc. 30 (Section of Neurol. 81) 1937.
- „ : J. Path. and Bact. 45, 357 (1937).
- Sellards und Laigret*: Arch. Inst. Pasteur de Tunis 21, 229 (1932).
- Spielmeyer*: München. med. Wchnschr. 55, 1629 (1908).
- „ : Deutsche Ztschr. f. Nervenhe. 110, 290 (1929).
- Targowla und Müttermilch*: Compt. rend. Soc. biol. 87, 974 (1922).
- Troup und Hurst*: Lancet 218, 566 (1930).
- Turnbull*: Brit M. J. 2, 331 (1928).
- Turnbull und McIntosh*: Brit. J. Exp. Path. 7, 181 (1926).
- Underwood*: Brit J. Child. Dis. 32, 83; 177; 241 (1935).
- B. Walthard*: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 124, 176 (1930).
- K. M. Walthard*: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 124, 176 (1930).
- Weil und Crandall*: Ztschr. f. d. ges. Neurol. Psychiat. 140, 577 (1932).
- Wohllwill*: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 112, 20 (1928).
- Ziskind und Schattenberg*: Arch. of Path. 27, 128 (1939).