

(Aus dem Wehrkreis I [Wehrkreisarzt: Generalstabsarzt Dr. *Zillmer*] und dem Pathologischen Institut der Universität Königsberg/Pr. [Direktor: Oberstabsarzt Prof. Dr. *Krauspe*].)

Allergische Meningitis bei Tetanus.

Von

Oberstarzt Dr. R. Spaar.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. November 1942.)

Über tierexperimentelle Anaphylaxie und ihre Manifestationen ist seit den grundlegenden Arbeiten von *Rössle*, *Gerlach*, *Doerr*, *Klinge*, *Kaiserling* u. a. eine zahlenmäßig namhafte und inhaltlich außerordentlich mannigfaltige Literatur entstanden. Die morphologische Gestaltung und Bedeutung hyperergischer Entzündung an der Haut und anderen Organen ist in vielfacher Hinsicht im Tierversuch festgestellt worden. Sie ist mit ihren Grundeigenschaften eine feststehende Tatsache geworden. Tierexperimentelle Ergebnisse sind aber nur mit einer gewissen Vorsicht auf den Menschen übertragbar. Das ist mit dadurch bedingt, daß jedes Krankheitsgeschehen in der menschlichen Pathologie nicht immer einer einfachen klaren Ursache sein Entstehen verdankt, sondern oft von einer Vielheit von Bedingungen abhängig ist.

Deshalb dürfen Befunde und Veränderungen, wie sie im Ablauf einer einwandfreien hyperergischen Entzündung beim Menschen festgestellt werden, ein bestimmtes Interesse beanspruchen. Das gilt insbesondere in bezug auf die morphologischen Veränderungen, welche sich bei allergischen Entzündungen am Gehirn und seinen Häuten abspielen, deren Bedeutung zur Zeit deshalb eine besondere Note erfahren dürfte, weil in der Vorbeugung und bei der Behandlung schwerer, im Kriege zahlreicher Wundinfektionskrankheiten von der Anwendung intramuskulärer, intravenöser und intraspinaler Serumbgaben weitgehend Gebrauch gemacht wird, und weil damit die mit jeder Sensibilisierung gegebene Möglichkeit schwerer anaphylaktischer Reaktionen in größerem Maßstabe gegeben sein kann. Aus der Literatur sind ja immer wieder Mitteilungen über anaphylaktischen Schock im Anschluß an die Serumbehandlung des Tetanus bekannt geworden, ohne daß die pathologisch-anatomische Seite eine weitere Klärung brachte. Deshalb möchte ich im folgenden kurz über Untersuchungsergebnisse berichten, die bei einem an Wundstarrkrampf erkrankten, nach intramuskulärer und intralumbaler Applikation von Tetanusserum verstorbenen Soldaten erhoben werden konnten.

Vorgeschichte. 23 Jahre alter Gefr. verletzte sich am 5. 7. 40 beim dienstlichen Fußballspiel unbedeutend an der Streckseite der re. gr. Zehe. Sofort 5 ccm Tetanus-

Antitoxin (Behring-Werke). 19. 7. Nackensteifigkeit, Krämpfe im re. Bein, Wunde fast verheilt, geringe Rötung und Schwellung. 18.30 Uhr 12000 A.E. i.m. re. Oberschenkel. 22.30 Uhr verstärkter Masseterkrampf. Nach Ablassen der entsprechenden Liquormenge nunmehr intralumbal 20400 A.E. 0.30 Uhr am 20. 7. Exitus.

Die im Felde am 20. 7. vorgenommene Leichenöffnung ergab folgenden makroskopischen Befund: „Verschorfte, oberflächliche Wunde an der Streckseite der re. gr. Zehe. Zustand nach intralumbaler Einspritzung von 34 ccm Heilserum. ausgedehnte Pia-Blutungen im Gehirn, besonders an der Hirnbasis. Allgemeine Hirnschwellung. Todesursache: Fortschr. Tetanus. Hirnschwellung und Pia-Blutung.“

Bei der makroskopischen Betrachtung des in Formol fixierten Gehirns ließ sich folgendes feststellen:

Die diffuse Blutung in die Pia ist an der Basis am stärksten in der Gegend der großen Liquorräume, so über dem Mittelhirn und dem Kleinhirn; sie reicht weit in die beiderseitigen Fossae Sylvii hinein und erstreckt sich auf der Konvexität in erster Linie in die Gegend des Fußes der Stirnwindungen, auf die Zentral- und Parietalwindungen, über beide Schläfenlappen und das Kleinhirn. Über der linken Hemisphäre ist die Blutung im allgemeinen ausgedehnter als rechts. Stirnpol und Occipitalregion sind beiderseits nur wenig betroffen. Neben dieser mehr flächenhaften Durchsetzung der weichen Hirnhaut mit Blut finden sich über den rückwärtigen und medialen Teilen der Stirnwindungen, über dem Gyrus fusiformis. im Bereich der Nn. olfactorii, über der Opticuskreuzung, vor allem aber über dem Lob. quadrangul., dem Monticulus und Flocculus des Kleinhirns zahlreiche kleinste teils strichförmige, teils punktförmige Blutaustritte in der Pia. Auf Frontalschnitten sieht man in diesen Gegenden, ferner im Gyrus hippocampi, vor allem in der Rinde des Kleinhirns, auch in der Wand des 3. Ventrikels, in den Pedunculi und in den ventralen Brückenteilen zahlreiche feinste Blutaustritte. Sie sind auch anzutreffen in den seitlichen Teilen der Nn. II und in geringerem Maße im Mark der Kleinhirnläppchen.

Färbungen nach Nissl, Holzer, Hortege, Alzheimers Fett- und Spielmeyers Markcheidenfärbung, die Hämatoxylin- und van Gieson-Färbung, ferner die Eisenfärbung nach Turnbull ergaben folgende Befunde: Über den St. W. ist das Pia-Gewebe in dem Bereich der oben beschriebenen Blutaustritte außerordentlich stark aufgelockert. In seinen Maschen finden sich neben blassen homogenen geronnenen Massen große, teils aus zusammengebackenen, teils aus noch deutlich erkennbaren Erythrocyten bestehende Blutaustritte, durch welche die Räume der weichen Hirnhäute weitgehend ausgefüllt und die Maschen auseinandergedrängt sind.

Capillaren, Venen und kleine Arterien der Pia sind in den genannten Bezirken und deren näherer Umgebung oft bis zum Bersten prall mit Blut gefüllt, teilweise ausgestopft mit homogenen, teils hyalinen, teils scholligen Massen, die sich nach van Gieson schmutzig-gelb färben. Wandständige Leukocyten sind die Regel in den meisten mit thrombotischen Massen verschlossenen Gefäßen. Polymorphkernige Leukocyten durchsetzen in dichten Massen die Wand der verlegten Gefäße, vor allem der Venen und schieben sich in teils kompakten, teils lockeren Zusammenhängen in die Pia-Räume und darüber hinaus in das Hirngewebe hinein. Ihnen beigemischt sind Makrophagen und gequollene Fibroblastenkerne. Die Endothelkerne der Capillaren und Venen sind vergrößert, gequollen und zeigen reichlich Chromatinkörnchen. Auf der Konvexität der Windungen, aber auch in den intergyralen Abschnitten ist die Pia oftmals mit der Hirnrinde fest verlötet. Die Molekularschicht der Rinde ist an vielen Stellen aufgelockert und ödematös durchtränkt. Auch die in die Pia einstrahlenden Gefäße sind meistens von mehr oder weniger dichten aus Leukocyten und Polyblasten bestehenden Infiltraten umgeben (Abb. 1 und 2).

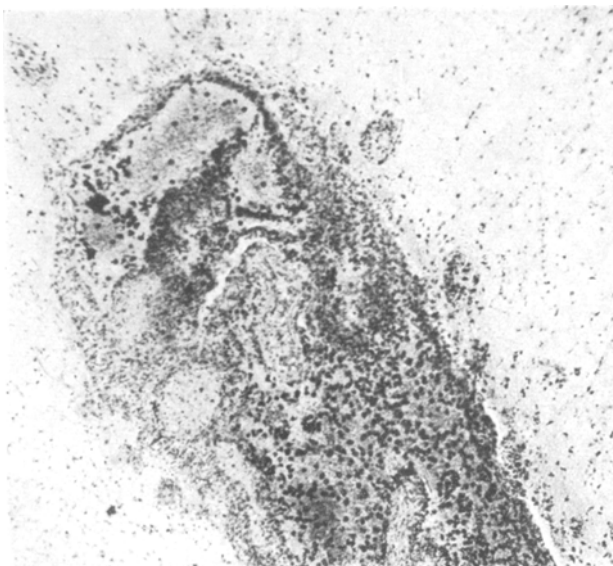


Abb. 1. Nissl-Färbung. St. W. Massive, vorwiegend leukocytaire Infiltration der Pia. Exsudat, Blutungen, Thrombose der Pia-venen und der kleinen Arterien. Nekrose der Venenwandung. Thrombangitis. Fibrinoide Wandveränderung einer kleinen Arterie. Fortsetzung der Inf. um kleine Rindengefäße.

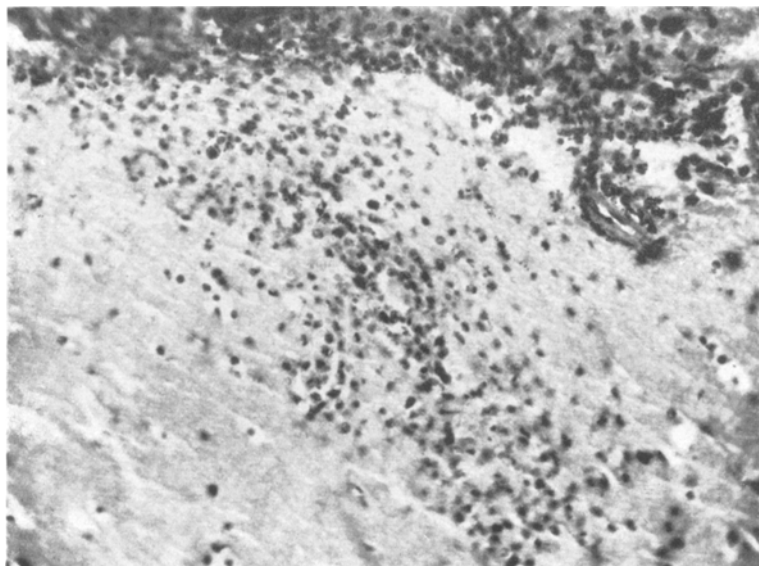


Abb. 2. van Gieson-Färbung. St. W. Locker gebautes aus Leukocyten bestehendes Infiltrat um eine Capillare der ersten Rindenschicht.

Im Hirngewebe selbst finden sich freie Leukocyten im übrigen nicht. Noch erwähnt sei, daß einzelne kleinere Gefäße, in erster Linie Venen, Wandnekrosen aufweisen.

In der Gegend der Zentralwindungen, im Schläfenlappen, im Parietalhirn und vor allem über dem Kleinhirn sehen wir dieselben Bilder. Über den Schläfenlappen sind diese Veränderungen außerordentlich stark ausgeprägt. Dasselbe gilt für das Kleinhirn. Die Wandungen der mit geronnenen Massen gefüllten Venen sind oftmals so von Leukocyten durchsetzt, daß Einzelheiten nicht mehr zu erkennen sind (Abb. 3).

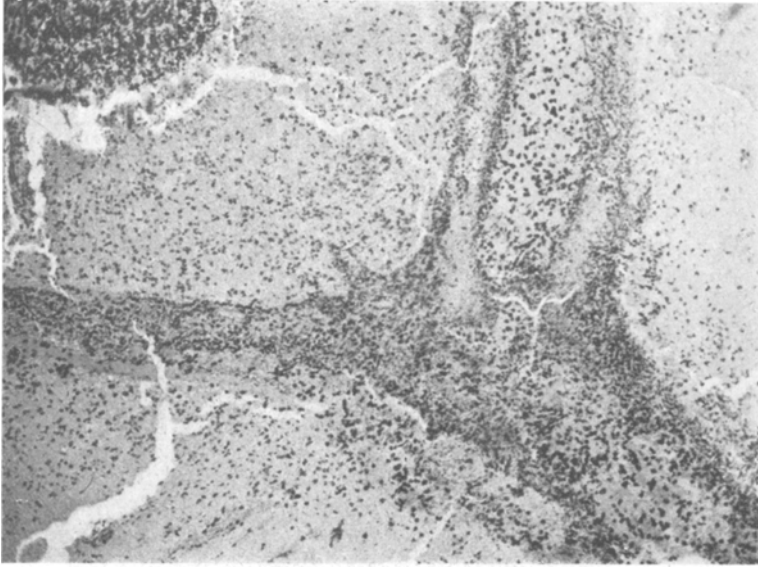


Abb. 3. H.-E.-Färbung. Kleinhirn. Stärkste, vorwiegend leukocytäre Infiltrate der Pia. Blutungen und Ödem, Thrombose der Venen und kleinen Arterien. Lockerer Einbruch der Inf. in die Molekularzone.

Außerdem sind sie und die Wandschichten kleiner Arterien häufig eigenartig gequollen, verdickt und schlecht färbbar. Diese veränderten Wandungen färben sich im *van Gieson*-Präparat schmutzig-gelb an und lassen deutliche Zeichnung ihrer Wandelemente vermissen (Abb. 4).

Die Arterien, wenigstens die mittleren und größeren, sind häufig stark zusammengefallen, teils leer, teils mit geronnenen leukocytenhaltigen Massen gefüllt. An kleineren Arterien sieht man mitunter die eben beschriebene Wandveränderung in Form kleiner schmutzig-gelber Wandflecken, welche vor allem die Media durchsetzen. Auch in ihren Wandungen zahlreiche Leukocyten. Die Endothelkerne der Präcapillaren und Capillaren sind auch hier häufig gequollen und vergrößert, mit zahlreichen Chromatinkörnchen teils aber auch mit beginnender Kernwandhyperchromatose. Abschlüpfungsvorgänge am Endothel sind weniger häufig.

Stellenweise ist das Stroma der Pia in Gefäßnähe reichlich grobbalkig umgewandelt und fibrinoid gequollen (Abb. 5).

Alle diese Erscheinungen sind im Schläfenlappen in den Windungstälern erheblich stärker ausgeprägt. Hier ist die Verlegung der venösen Gefäße durch thrombotische Massen oftmals eine scheinbar totale. Auffallend ist ferner das fleckweise

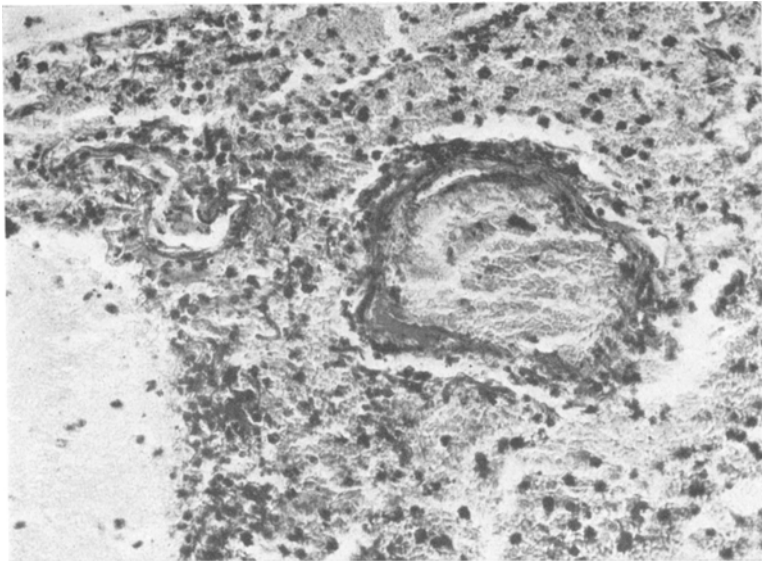


Abb. 4. *van Gieson*-Färbung. Kleinhirn. Thrombose größerer Piavene mit fibrinoider Wanddegeneration. Blutung in die Pia mit aus Leukocyten und Monocyten bestehendem Exsudat.



Abb. 5. *van Gieson*-Färbung. 1. Schlāfenwindung. Fibrinoide Bindegewebsquellung in der Nähe thrombosierter Venen. Vorwiegend leukocytäres Exsudat.

Auftreten von teils völlig reaktionslos im Gewebe liegenden Blutaustritten, teils von Kugelschalenblutungen, wie sie ja aus der Literatur genügend bekannt sind

(Hirnpurpura). Manchmal folgen diese Blutaustritte wie Streifen den einstrahlenden Gefäßen, manchmal sieht man den Blutwall um noch eben erkennbare durch homogene Massen verlegte Capillaren. Ihm beigemischt sind mehr oder weniger zahlreiche Leukocyten und auch glöse Elemente in Form von blassen, teils runden, teils länglichen Gliakernen mit vereinzelt Chromatinkörnchen. Im Kleinhirn reichen diese Blutaustritte stellenweise (Flocculus, Vermis) bis in die Körnerschicht und in die Markstrahlung der Lappchen. Im übrigen ist es so, je tiefer der Rindenbezirk, um so geringer die infiltrativen Vorgänge und die Blutaustritte (Abb. 6).

Im Mark sieht man allenthalben fast nur noch Capillaren und Präcapillaren stark mit blassen, homogenen Massen gefüllt. In anderen liegen zusammengeballte Blutkörperchen mit wandständigen Leukocyten. Fibrinoide Umwandlung der Gefäßwandschichten ist im Gegensatz zur Pia an den Gefäßen der tieferen Rinde und des Markes nicht feststellbar. Auch das Chiasma Nn. optic., die Pendunculi, die ventralen Brückenteile, die Corp. restif. sind von Blutungen, wie sie eben beschrieben, durchsetzt. Zwischen den Opticusfasern drängen sich Blutaustritte namentlich in den seitlichen äußeren Partiën, die Nervenfasern zertrümmernd und gewaltsam verdrängend. Auch hier finden sich daneben dichte Infiltrate um Capillaren.

Auch die Gegend des Tuber ciner. ist nicht frei davon, ebensowenig die Wandungen des Ventr. sept. pellucid. und die Seitenwände des Aq. Sylvii. Die infiltrativen Erscheinungen treten hier und in den ventralen Brückenteilen sowie im Bereich der Vierhügel an Zahl und Ausdehnung erheblich zurück im Vergleich zur Pia und den obersten Rindenschichten.

Im Bereich der *Zentralganglien* finden sich ab und an geringfügige leukocytäre Infiltrate.

Das *Ammonshorn* zeigt eine erhebliche in der obengenannten Weise infiltrierte Pia über dem Subiculum. In die Rinde einstrahlende, ebenso in die Fimbria sich einsenkende Gefäße sind mit zum Teil geronnenem Blut gefüllt, die Leukocyten wandständig, zahlreiche Leukocyten durch die Gefäßwand ausgewandert in das umgebende Gewebe. Hier ist es zur Bildung teils auf die Lymphräume beschränkter, teils darüber hinausgehender Infiltrate gekommen. Wie im Schläfenlappen und im Kleinhirn finden sich auch hier Blutungen. Die Capillaren der Fasc. dentat., des Endblattes und des *Sommerschen* Sektors sind häufig gefüllt mit teils homogenen, blassen Massen, teils mit zusammengebackenen Blutkörperchen. Vereinzelt um sie herum kleine aus Leukocyten bestehende Infiltrate.

Die *Plexus chorioidei* zeigen überall, namentlich in den Seitenventrikeln und im dritten Ventrikel stark gefüllte Gefäße aller Art und ein aufgelockertes Grundgewebe. In diesem und um die Capillaren herum stellenweise bis unter das Epithel reichend teils dichte, teils lockere aus Leukocyten- und Rundzellen bestehende Infiltrate. Kleinere und größere Venen sind, wie oben geschildert, durch geronnene Blutmassen bzw. durch homogene, glasig aussehende Massen verlegt. Auch hier wieder sieht man die Bilder, die man als Thrombangitis bezeichnen kann. Die Plexusarterien haben teilweise gequollene, undeutlich färbbare, kurz fibrinoid veränderte Wandungen. Das Zottenepithel ist stellenweise geschwollen. Die einzelnen Zellen zum Teil recht groß und glasig, zwischen ihnen sieht man teilweise Leukocyten auftreten (Abb. 7).

Was nun das nervöse *Parenchym* anlangt, so finden sich namentlich im Schläfenlappen, in der Gegend der C. W., im Parietalhirn Schwellung und Abrundung der Ganglienzellen in allen Schichten mit Krümelbildung der *Nissl*-Substanz und staubförmigen Zerfall derselben; Kern und Kernkörperchen sind teilweise dunkel geworden. Die Glia ist bis auf eine geringe Vermehrung protoplasmatischer Elemente im wesentlichen unverändert. Diese Erscheinungsbilder sind in der Rinde in allen Schichten verteilt. Auch Zellschattenbildung trifft man überall an. Daneben sieht man Zellen mehr vom Typ der sog. „primären Reizung“; neben schlechter Färb-

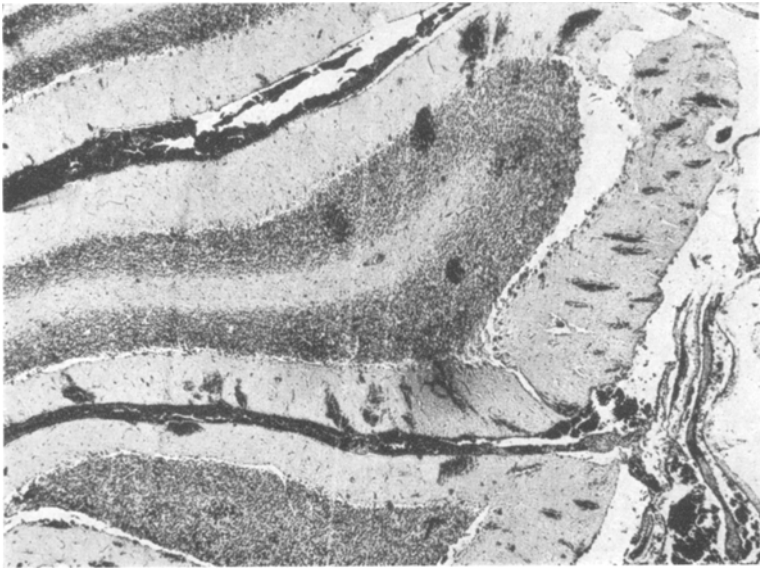


Abb. 6. H.-E.-Färbung. Kleinhirn. Schwerste Thrombosierung intergyraler Venen mit Blutungen vorwiegend in der Rinde. Hirnpurpura.

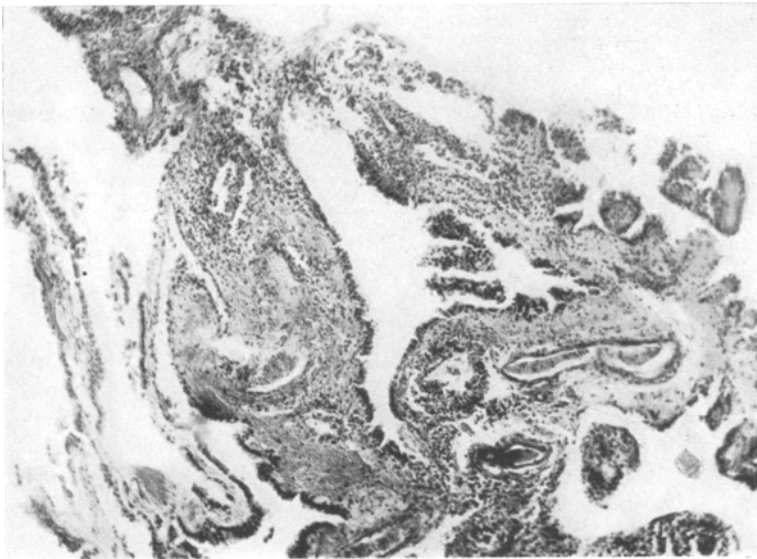


Abb. 7. van Gieson-Färbung. Pl. chor. Blutungen, aus Leukocyten bestehende Infiltrate im Stroma und pericapillär.

barkeit der *Nissl*-Schollen, leichter Schwellung des Zelleibes und exzentrischer Kernverlagerung treten blasse Zellschatten von unregelmäßiger Form auf. Auch hier ist die Glia geringfügig beteiligt. In der Olive sind in unregelmäßiger Weise Ganglienzellen als Schatten zugrunde gegangen.

Die *Purkinje*-Zellen des *Kleinhirns* sind bis auf vereinzelte Zellschatten meist gut sichtbar. Sie sind deutlich abgerundet, ihre Tigroidssubstanz ist staubförmig umgewandelt, der Kern mit dem Kernkörperchen dunkler geworden. Im *Ammons-horn* sind im Endblattstiel, und zwar in den kranialen Teilen des Hippocampus deutliche Aufhellungen unregelmäßiger Art des Nervenzellbildes mit Schattenbildung und geringer Vermehrung der protoplasmatischen Glia anzutreffen. Daneben zeigt aber auch das Zellband des *Sommerschen* Sektors unregelmäßige Nervenzellausfälle mit Schattenbildung und vermehrter protoplasmatischer Glia meistens in der Nähe von Capillaren, welche offensichtlich Verzweigungen des gegen den *Sommerschen* Sektor einbiegenden Gefäßes darstellen. Auch in diesem Capillargebiet stellenweise homogene Gefäßfüllung, vereinzelt geringfügige Infiltrate (Abb. 8).

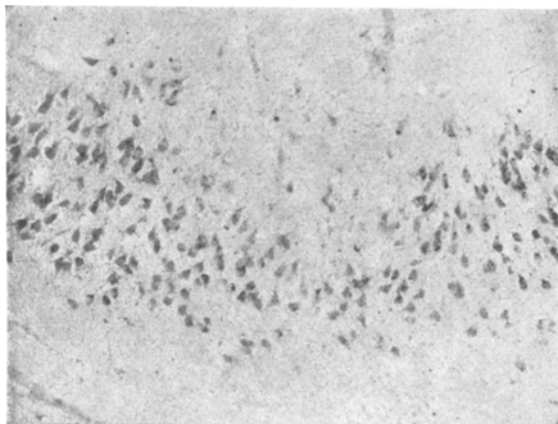


Abb. 8. Nissl-Färbung. *Sommerscher* Sektor, Lichtungsherd in der Nähe einer Capillare.

Von Interesse ist ferner hier das Verhalten der nervösen Elemente bei der *Fettfärbung*. Während in der Rinde die Ganglienzellen auffallend wenig Fetttropfchen enthalten — meist in der 3. und 4. Schicht — und in den Gefäßwandelementen nur wenig Fett anzutreffen ist, sind die Ganglienzellen des Endblattstieles des *Sommerschen* Sektors in wesentlich stärkerem Grade mit größeren Fetttropfchen angefüllt. Auch die Glia enthält hier feinste Fettspritzer in geringer Menge. Daneben sind im Lymphraum der oben genannten Capillaren und der Gefäße, welche an der Verlötungsstelle des Gyr. dentat. und Gyr. hippocampi hinziehen, vereinzelte Fettkörnchenzellen anzutreffen.

Das *Markscheidenbild* nach *Spielmeyer* zeigt im Bereich der Schläfen- und Zentralwindungen vereinzelte ballonförmige und perlschnurartige Auftreibungen. In den lateralen Opticusabschnitten im Bereich der Sehnervenkreuzung, im Balken, im Strat. opt. der Vierhügelgegend sind deutliche, teils mottenfraßartige, teils gefäßabhängige Aufhellungen im Markscheidenbild festzustellen (Abb. 9).

Alles in allem gesehen ein eindrucksvolles und vielgestaltiges morphologisches Geschehen. Im Vordergrund stehen die entzündlichen Vorgänge. Was sich hier am Gefäßsystem abspielt, trägt morphologisch so sehr den Charakter einer schweren stürmisch ablaufenden Meningitis, daß es sich ganz von selbst der Betrachtung aufdrängt. Da ist zunächst einmal die augenfällige Infiltration mit ihren Unmengen an Leukocyten und mesodermalen, aus dem Gewebsverband losgelösten Elementen.

Exsudative und proliferative Prozesse spielen sich sowohl in der Pia der Konvexität, als auch mit besonderer Bevorzugung an dem Bindegewebe der großen oben angeführten Liquorräume, den Cysternen ab. Das gilt auch in erster Linie für die Cysterna venae magnae *Galeni* und die Cysterna foss. Sylvii. Eng damit zusammen hängt die Entzündung im Gebiet der Plexus chorioidei in allen Ventrikeln. Der hier kommunizierende Liquor und das Cysternenbindegewebe sind wohl die Vermittler des Prozesses. Damit ist die Beteiligung des Chiasma Nn. optic., der

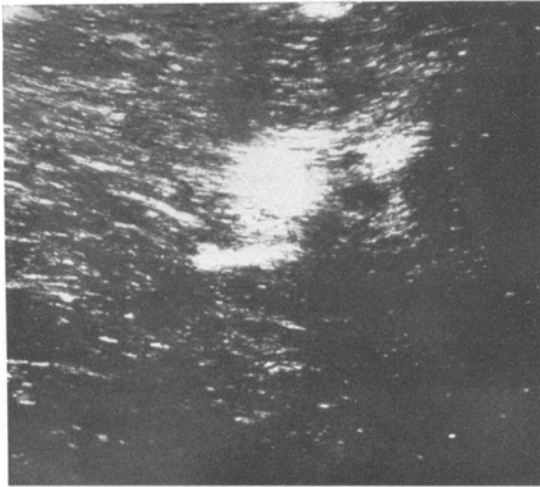


Abb. 9. *Spielmeyers* Markscheidenfärbung. Balken. Mottenfraßartige und gefäßabhängige Lichtungsherde.

Brückenteile und der Hirnstiele erklärt, ebenso diejenige der Ammons-hornformation, die ja auch teilweise (Subiculum) von Pia, teilweise vom Plexus bedeckt ist. Sogar im Foramen caecum sehen wir am Gefäßbindegewebe denselben Ablauf des morphologischen Geschehens wie an den übrigen Hirnteilen. Auch hier ist die Reaktion eine ausgesprochene. Nirgends im gesamten Zentralnervensystem kommt es zu einer eigentlichen Encephalitis. Faßt man die Glia als nicht zum Parenchym gehörig, sondern als Stützgewebe im Sinne von *Spatz* u. a. auf, so ist verwunderlich, die auffallend geringgradige Reaktion, welche wir an der Glia überhaupt wahrnehmen. Wir sehen weder eine Proliferation der Hortegaglia noch besondere gliöse Reaktionen, wie sie seit *Spielmeyer* u. a. als Gliaknoten und Rosetten bekannt sind.

Im ganzen gesehen beschränkt sich die gliöse Reaktion auf eine mäßige Vermehrung der protoplasmatischen Glia, auf die Bildung einzelner Fettkörnchenzellen im Ammonshorn und Balken und auf die Beimengung großer, blasser, gliöser Elemente zur Peripherie locker gebauter Infiltrate. Wenn man will, kann man das letztere Verhalten als

defensive Reaktion im Sinne *Aschoffs* ansehen. Das Auftreten einzelner Fettkörnchenzellen im Ammonshorn ist an dieser Stelle nicht so ganz ungewöhnlich, ein Zusammenhang mit der Einlagerung reichlicher Lipoidtropfen in die nervösen Elemente hier, ist durchaus möglich. Die Fettkörnchenzellen um Capillaren im Balken werden wohl auf dem Zugrundegehen von Balkenfasern beruhen, wobei nochmals betont wird, daß von einem erheblichen fortgeschrittenen Abbau keine Rede ist, sondern daß es bei vereinzelter Auftreten von Fettkörnchenzellen, die ja als Abräumzellen eine Reaktion auf die Schädigung des Gewebes darstellen, bleibt.

Dieses eben gekennzeichnete Verhalten der Glia ist um so auffallender, als der gegebene „funktionelle Reiz“ (*Borst*) ja nach allem ein ganz erheblicher gewesen sein muß. Weder das den Veränderungen an dem Gefäßsystem der Pia und des Gehirns zugrunde liegende Geschehen noch der Vorgang selber haben irgendwelche erhebliche gliöse Reaktionen ausgelöst, wobei es eine offene Frage bleibt, inwieweit der rasche Tod hier hindernd dazwischen getreten ist. Die reaktionslos im Gewebe liegenden Blutungen sind wohl auf agonale Vorgänge zurückzuführen.

Was die übrigen Organe anlangt, so findet sich in der Leber eine deutliche Proliferation an den Retikuloendothelzellen, eine Schwellung und Aktivierung der Capillarendothelien, in den Capillaren Leukocyten. Die Niere weist eine Schwellung, Homogenisierung und Kernverlust der Epithelien der Hauptstücke und der trüben Schleifen bei deutlicher Zeichnung der Schaltstücke auf. Die Glomeruli sind teilweise blutreich. In der Milz fällt auf der Blutreichum; in den peripheren Nerven sind perineural und zentral gelegene, pericapilläre, histiocytäre, geringgradige Infiltrate zu sehen. Alles in allem eine dürrtige Reaktion.

Das Kennzeichnende der hier vorliegenden Veränderungen am Zentralnervensystem ist eine enorme Hyperämie und Erweiterung namentlich der kleineren und mittleren Gefäße der Pia neben einer Liquor- und Erythropedese, die Bildung massenhafter, in erster Linie aus Leukocyten bestehender Exsudate neben fibrinoider Verquellung und Degeneration der Gefäßwandung und teilweise des umgebenden Bindegewebes neben Stase und Thrombose in fast allen Gefäßabschnitten der Konvexität, der Basis und teilweise der zentralen Hirnteile, soweit sie ventrikelnah gelegen sind. Dazu kommt der ausgesprochen stürmische Ablauf aller Erscheinungen, welcher sich überall ausprägt und einen Einblick in die ungeheure Energie gibt, mit welcher hier die Vorgänge ablaufen. Die Postulate, welche von *Rössle*, *Klinge* u. a. als Kennzeichen einer allergischen Entzündung aufgestellt sind, sind somit in allem erfüllt. Die vorliegende Meningitis ist also als eine allergische aufzufassen. Neben anderem spricht dafür auch die auffallende Tatsache, daß bei der Lumbalpunktion am 19. 7. gegen 23 Uhr keinerlei Liquorveränderungen aufgefallen sind. Nichts deutet auf eine zur Zeit der Punktion etwa im

Beginn gewesene Meningoencephalitis anderer Genese hin, auch die Provokation einer andersartigen Meningitis als es die allergische ist, durch die intraspinale Seruminjektion ist nach dem ganzen makro- und mikroskopischen Befund als ausgeschlossen zu betrachten; selbst eine der seltenen, foudroyant verlaufenden Meningitiserkrankungen würde, um sich zu dem vorliegenden Bilde zu entwickeln, wohl bis zu 24 Stunden gebraucht haben. Meningokokken konnten histologisch nicht nachgewiesen werden.

Was die parenchymatösen Veränderungen an den Ganglienzellen anlangt, so könnte man die Frage stellen, inwieweit gehören diese Veränderungen zum Tetanus, wobei es offen bleibt, ob man sie als Zeichen der allgemein-toxischen oder der krampferregenden Wirkung des Tetanustoxins ansehen will — es spricht durchaus nichts dagegen, daß bereits vor Eintritt der allgemeinen Krämpfe eine schwere Beeinträchtigung des Blutkreislaufes im Zentralnervensystem statthaben kann — oder sind diese Vorgänge als alterative Erscheinung an die Antigenantikörperreaktion gekoppelt bzw. haben sie überhaupt nichts mit sicheren pathologischen Veränderungen zu tun, sondern sind durch Agone und Fäulnis bedingt. Dazu ist folgendes zu bemerken:

Sieht man die ältere und jüngere Literatur über pathologische Veränderungen bei Tetanus durch, so muß man feststellen, daß alle möglichen Veränderungen an den Ganglienzellen des Rückenmarkes und des Zentralnervensystems beschrieben worden sind. Neben völlig normalen Befunden werden angeführt besonders in den motorischen Nervenkernen Schwellung des Zelleibes, Krümelbildung und Verklumpung der Nissl-Substanz, veränderte Färbbarkeit des Kernes und des Kernkörperchens mit Schwellung, Schrumpfung und Verdrängung des Kernes. Sogenannte „akute Zellerkrankung“ und „primäre Reizung“ finden immer wieder ihre Beschreibung. Wir wissen, daß es sich namentlich bei der „akuten Zellerkrankung“ meist um einen rasch sich entwickelnden schweren Krankheitsprozeß handelt, welcher sich bei allen möglichen Affektionen, in erster Linie bei Infektionen und Intoxikationen einstellen kann. Trotzdem sich diese Bilder im vorliegenden Fall ubiquitär im Gehirn finden, sind sie bei dem lange in Formol fixierten Gehirn nur mit aller Vorsicht zu beurteilen. Das gilt besonders hinsichtlich der Veränderungen an den motorischen Kernen, die ja schon normalerweise eine ganz verschiedenartige Zusammensetzung aus Ganglienzellen und Gliaelementen aufweisen. Die protoplasmatische Gliavermehrung deutet ja wohl auf ein intravitales Geschehen hin. Diese Veränderungen können also mit der oben betonten Vorsicht möglicherweise als durch das Tetanustoxin angesehen werden, zumal direkt gefäßabhängige Lichtungsherde, Verödungen usw. in der Rinde nicht beobachtet werden konnten. Hierher wäre wohl auch zu rechnen die im Gegensatz zur Rinde sonst auffallende Fettanhäufung in den Ganglienzellen des Ammonshorns. Vielleicht

kommt hier zum Ausdruck eine oxydationshemmende Wirkung des Tetanustoxins. Ich sah diese auffallende ortsgebundene Fettanhäufung auch in einem weiteren Fall von Wundstarrkrampf *ohne* allergische Meningitis. Was jedoch die Lockerungsherde im Endblattstiel und im *Sommerschen* Sektor anlangt, so scheint mir ihre Capillarabhängigkeit doch wahrscheinlich mehr auf einen Zusammenhang mit den anaphylaktischen Vorgängen am Gefäßbindegewebsapparat hinzudeuten. Im Grunde genommen werden wohl beide Ursachen nebeneinander zur Wirkung gekommen sein. Jedenfalls ist sicher, andere als nur der allergischen Meningitis zukommende entzündliche Vorgänge waren nirgends festzustellen.

Pathologisch-anatomisch gesehen fehlt eben dem Tetanus an sich jede nennenswerte entzündliche Komponente. Das muß auch *Juba* und *Benedek* gegenüber betont werden. Wenn diese Autoren in ihrer Arbeit von 10 Tetanusfällen berichten, von denen 7 mit hohen Antitoxingaben intramuskulär, intravenös und intralumbal behandelt wurden, und wenn sie in diesen 7 Fällen infiltrative Vorgänge in Wurzelnerven, Meningen und auch um Gefäße des Hirngewebes gefunden haben, die ihrer Ansicht nach für die entzündliche Natur des Tetanus sprechen, so muß ich darauf hinweisen, daß diese entzündlichen Vorgänge in all den Fällen fehlen (3), welche scheinbar ohne Serumbehandlung blieben. Die von den genannten Autoren gebrachten Abbildungen lassen keinen Zweifel über das tatsächliche Vorhandensein entzündlicher Vorgänge, welche der Beschreibung nach manche Ähnlichkeit mit den in unserem Falle festgestellten Veränderungen aufzuweisen scheinen, ohne daß allerdings auf fibrinoide Gefäßveränderungen hingewiesen worden wäre. Das gilt besonders für Fall 1 und zum Teil für Fall 2 und 3. Angaben darüber, ob den Kranken vor ihrer Aufnahme in das Krankenhaus Tetanusserum prophylaktisch gegeben wurde, sind bis auf Fall 4, bei dem nur eine allgemeine Angabe, daß er „vorher“ Tetanusantitoxin erhalten hat, sich findet, auch nicht gemacht. Der Gedanke drängt sich einem auf, daß es sich hier bei den in Frage kommenden 7 Fällen nicht um spezifische Veränderungen bei Tetanus handelt, sondern um den Ausdruck einer Meningitis, wobei es nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist, daß hier allergische Vorgänge eine Rolle spielen, zumal ja auch keine klaren Angaben über die zeitlichen Termine der Injektionen gegeben worden sind. Annehmbar sind sie rasch hintereinander erfolgt. Vergleicht man Fall 1, der 3 Tage dauerte, Antitoxin intramuskulär, intravenös und intraspinal erhielt und Infiltrate und sonstige Veränderungen aufweist und Fall 8, der 2 Tage dauerte, anscheinend kein Serum erhielt und keinerlei entzündliche Infiltrate aufwies, dann muß man meines Erachtens die Annahme entzündlicher Veränderungen als zum Tetanus selber gehörig ablehnen. In ihrer zweiten Veröffentlichung aus dem Jahre 1940 sprechen die Autoren von einer gesteigerten Aktivität des

retikuloendothelialen Apparates des Zentralnervensystems. Zur Frage der Markscheidenentartung ist zu bemerken, daß sie im allgemeinen bei Tetanus selten beschrieben ist. *Juba* und *Benedek* erwähnen sie unter anderen in ihrer Arbeit. Die von mir festgestellten Veränderungen sind noch jung, sie haben das Scharlachrotstadium noch nicht erreicht und sind zum Teil wenigstens gefäßabhängig. Wenn man die Wucht der sich abspielenden Vorgänge in Betracht zieht, die zweifellose Abhängigkeit von Gefäßen, dann geht es auch hier so wie bei den Vorgängen am nervösen Parenchym — einerlei ob Histamin oder histaminähnliche Stoffe beim anaphylaktischen Schock das wirksame Prinzip darstellen oder nicht — bei der Antigen-Antikörperbindung entstehende Reize können sehr wohl so zur Wirkung gekommen sein. Ich möchte diesen Vorgängen jedenfalls die größere ätiologische Bedeutung beimessen.

Daß es sich im vorliegenden Fall um einen schweren akuten anaphylaktischen Schock gehandelt hat, ist meines Erachtens ohne jeden Zweifel. Mit der von anderer Seite ja schon betonten „Treue des Experimentes“ sind hier die Ereignisse abgelaufen. Am 5. 7. erfolgte die prophylaktische Tetanusantitoxininjektion, also Pferdeserum, von dem wir zur Genüge wissen, daß es als ein ganz besonders hervorragendes Anaphylaktogen zu gelten hat. Es sensibilisiert parenteral zugeführt, löst bei dem aktiv vorbehandelten Tier Anaphylaxie aus, besitzt eine bedeutende Molekulargröße, ist kolloidal löslich und fermentativ spaltbar; alles Eigenschaften, welche ja nach *Doerr* die Eiweißantigene charakterisieren und zum vollen Effekt notwendig sind. Der anaphylaktische Reaktionskörper haftet an Globulinen. Als Bildungsstätte kommen in erster Linie Zellen in Frage. Nach *Doerr* erfolgt dann seine Abgabe an das umgebende flüssige Medium (Blutplasma usw.). Der Antikörper verschwindet aus dem Blut nach einiger Zeit, aber die Fähigkeit zur anaphylaktischen Reaktion bleibt als sog. „autonome Reizfolge“ bestehen. Nach *Cook*, *Freund* u. a. wird der Antikörper in irgendeiner Weise höchstwahrscheinlich organfixiert. Jedenfalls wird ein Gewebe mit gespeichertem Antikörper bei gegebenen Bedingungen (Reininjektion) eine anaphylaktische Reaktion zustande kommen lassen.

Die erste Injektion am 5. 7. hat zur Sensibilisierung geführt. Die Antikörperbildung, welche einige Zeit braucht, ist in Gang gekommen; seine Speicherung im mesenchymalen Gewebe, vor allem anscheinend an der äußeren und inneren Oberfläche des Zentralnervensystems erfolgte. An den anderen Organen ist nur eine sehr geringe Reaktion festzustellen (s. oben). Nunmehr waren die Bedingungen geschaffen, welche bei erneuter Serumzufuhr — auch bei der intramuskulären Injektion ist immer damit zu rechnen, daß ein Teil des Antigens in die Blutbahn gelangt — zur Antigen-Antikörperreaktion und damit zur Anaphylaxie führen mußten.

Auffällig ist im vorliegenden Fall die Tatsache, daß die Beteiligung des mesenchymalen Gewebes an der inneren und äußeren Oberfläche des Gehirns in einer Weise erfolgte, wie sie als Ausbreitungsweg seinerzeit von *Spatz* für die Meningoencephalitis (basaler Typ) angegeben wurde. Die vorzugsweise Beteiligung der großen Liquorräume an der Basis und der Bezirke an der Konvexität, welche Verbindung mit diesen Räumen haben (Freibleiben der Stirn- und Occipitalpole) deutet doch darauf hin, daß auch der intraspinalen Applikation des Pferdeserums eine besondere Rolle bei dem Entstehen der allergischen Meningitis zugefallen ist.

Der Schock entstand anscheinend schlagartig, die Veränderungen sehr rasch, sie zeigen ja auch eine enorme Aktivität, welche sozusagen alle Bande sprengt. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die massenhaften, nicht agonalen Blutungen in die Meningen beim Ablassen der entsprechenden Liquormenge am 19. 7., 22.30 Uhr, bemerkt worden wären. Damit besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die intraspinale Injektion das ganze Geschehen erheblich beschleunigt und aktiviert hat. Hält man nebeneinander die bevorzugte Beteiligung des Cystenbindegewebes einerseits und die geringere Beteiligung der Plexus andererseits, und nimmt man hinzu, daß der Ventrikelliquor nach *Kafka* an Eiweiß, in erster Linie an Globulinen, erheblich ärmer ist als der subarachnoideale und spinale Liquor, so könnte man hier eine Parallele ziehen.

Wenn die seinerzeit von *Spatz* vertretene Auffassung, daß das Endothel der entsprechenden Capillaren die Schranke des Zentralnervensystems darstellt, daß also letzten Endes auch hinsichtlich der Zusammensetzung und Beschaffenheit des Liquors die Durchlässigkeit der Capillarendothelien mit ausschlaggebend ist, dann wäre auch die Möglichkeit des Vorkommens von Antikörpern im Liquor nach Sensibilisierung durch Tetanusantitoxin nicht von der Hand zu weisen. *Feldmann, Münzer* u. a. zeigten ja schon, daß bei hohem Bluttiter auch dann Hämolyse im Liquor erscheinen, wenn die *Blutliquorschranke* intakt ist. Ob hier aber immer einfache Wechselbeziehungen zwischen Blutgehalt an Antikörpern und Liquortiter bestehen, ob nicht der letztere eigenen Gesetzen folgt, ist noch nicht entschieden.

Wenn nach den Versuchen von *Friedemann* und *Elkeles* Antikörper, welche nach subcutaner, intramuskulärer oder intravenöser Injektion des Antigens auftreten, die *Bluthirnschranke* nicht zu durchdringen vermögen, so ist damit noch nichts Endgültiges hinsichtlich der *Blutliquorschranke* ausgesagt. *Walter* hat schon seinerzeit auf die mesodermale Auskleidung des Liquorraumes, welche dem Retikuloendothel funktionell nahe steht, hingewiesen. Hinzu kommt, daß nach den Mitteilungen anderer Autoren neben den *Pachionischen* Granulationen als Abfluräumen des Liquors und damit des intralumbal gegebenen Antigens die perineuralen Lymphräume der Hirnnervenwurzeln in Richtung zu den

regionär gelegenen Lymphdrüsen und damit zu Hauptstätten des Retikuloendothels in gleicher Weise in Frage kommen. Ein in den Liquor gebrachter Antigen wird aber somit in erheblich stärkerer Konzentration als bei der intravenösen Injektion zur Einwirkung auf das als Hauptbildungsstätte der Antikörperbildung angesprochene Retikuloendothel kommen. Damit ist die Möglichkeit einer weiteren Verstärkung und Beschleunigung der anaphylaktischen Reaktion gegeben.

Die Grundsätzlichkeit der Frage, ob eine allergische Meningitis beim Menschen nach Tetanusantitoxininjektionen vorkommt, ist nach den mitgeteilten Befunden zu bejahen. Ob das Tetanustoxin, welches ja im Liquor nach *Stintzing* und *Schottmüller* vorkommt, irgendwie eine lokalisierende Rolle gespielt hat, bleibt dahingestellt. Etwas anderes ist es, wie weit etwa die Möglichkeit des Auftretens einer allergischen Meningitis Bedeutung hinsichtlich der prophylaktischen Injektion und der Serumbehandlung des ausgebrochenen Tetanus mit intramuskulären, intravenösen und intraspinalen Antitoxingaben hat.

Bekannt ist die ausführliche Stellungnahme *Hübners* in der Frage der Auswirkung der Tetanusprophylaxe mit Antitoxin überhaupt und in bezug auf die Behandlung des Wundstarrkrampfes mit Tetanusserum. Ich möchte aber doch meinen, daß die heute geübte Serumprophylaxe des Tetanus, eingeleitet im großen im Weltkrieg, sich bewährt hat. Man vergegenwärtige sich nur einmal die Zahlen, die *Franz*, *Hufnagel* u. a. für die Schußverletzten des Weltkrieges mitteilen. Im gegenwärtigen Kriege dürfte es wohl selten einen Verwundeten geben, der nicht der passiven Immunisierung mit Tetanusantitoxin unterzogen worden wäre. Sie ist und bleibt im Kriegsfall unumgänglich notwendig, mag man auch in Friedensverhältnissen eine Einengung der notwendigen prophylaktischen Injektionen auf besondere Verwundungsarten an manchen Kliniken für möglich, ja notwendig halten (*Böhler* u. a.).

Bekanntermaßen werden ja unter den Nachteilen der Tetanus-schutzimpfung und Behandlung immer wieder neben der kurzen Dauer des Impfschutzes die Sensibilisierungsgefahren, d. h. der Schock sowie die Serumkrankheit angeführt. *Pfaundler* rechnet auf 100000 Serum-injektionen einen Schock; in der ausländischen Literatur werden noch kleinere Verhältniszahlen angegeben. *Bruce* sah bei 2 Millionen prophylaktischer Impfungen nur 2 Schocks, dagegen bei therapeutischen Impfungen 49mal darunter 12mal mit letalem Ausgang. Nach demselben Autor scheint auch der intravenösen und intraspinalen Behandlungsart, insbesondere hohen intraspinalen therapeutischen Dosen, eine besondere Bedeutung zuzukommen.

Ob ein Mensch auf eine Reinjektion von Tetanusserum mit anaphylaktischen Erscheinungen reagieren wird, ist ihm nicht ohne weiteres anzusehen, ebensowenig wie wir die Höhe der Sensibilisierung nach der ersten parenteralen Serumzufuhr, die ja sehr wesentlich ist (*Klinge*), für

das anaphylaktische Geschehen abschätzen können. Nervös stigmatisierte Menschen und solche mit unausgeglichener Gefäßsystem scheinen besonders gefährdet. Bei der Behandlung wird man auf derartige Dinge achten müssen; auf dem Truppenverband- und auf dem Hauptverbandplatz wird meist wohl kaum Zeit und Gelegenheit sein, sich damit zu befassen. Im übrigen sind die Methoden zur Vermeidung des anaphylaktischen Schockes im wesentlichen dieselben, wie sie von *Hansen* u. a. in den bekannten Lehrbüchern angegeben worden sind. Auf die Möglichkeit der Anstellung von Cutan- und Ophthalmoreaktionen zum mindesten vor der eigentlichen Behandlung, auf die gründliche Desensibilisierung sei hingewiesen. Wie weit der Narkose, wie ja behauptet, ein den anaphylaktischen Schock hemmender Einfluß zukommen mag, wäre zu verfolgen. Es sollte bei jeder Seruminjektion eine Adrenalinlösung 1:1000 zu sofortiger Injektion bereitgestellt werden. Daß eine Seruminjektion langsam zu erfolgen hat, ist selbstverständlich. Ebenso selbstverständlich dürfte es sein, nach der Injektion den Verwundeten genügend lange ärztlich zu überwachen.

Daß die aktive Immunisierung einen Fortschritt bringen möge, ist zu wünschen. Manches deutet darauf hin.

Es ist klar, für jeden Verwundeten ist die Gefahr, an Tetanus zu erkranken, größer, als durch eine Seruminjektion einem anaphylaktischen Schock ausgesetzt zu werden — wie weit die scheinbar zunehmende Behandlungsweise aller möglichen Erkrankungen mit Serum und ähnlichen Injektionen diese Aussichten etwa ändert, steht noch dahin —. Deshalb darf meines Erachtens die prophylaktische Seruminjektion des Tetanus nicht unterlassen werden; die Gefahr aber durch anaphylaktischen Schock wertvolle Menschenleben zu gefährden, soll nach Möglichkeit vermindert werden.

Zusammenfassung.

Bei der intramuskulären und subarachnoidealen Serumtherapie prophylaktisch mit Tetanusantitoxin (Pferdeserum) vorbehandelter Menschen kann es zu einer schweren Meningitis mit anaphylaktischem Schock und letalem Ausgang kommen.

Diese Form der Meningitis verläuft außerordentlich stürmisch. Sie trägt alle Kennzeichen der allergischen Meningitis und hat deshalb als solche zu gelten. Ihr Ausbreitungsweg entspricht dem von *Spatz* für den basalen Typ der Meningo-Encephalitis angegebenen.

Bei allen nach intralumbaler bzw. subarachnoidealer Serumbehandlung mehr oder weniger rasch zugrunde gehenden Verwundeten ist in der oben bedeuteten Richtung eine umgehende und eingehende Klärung herbeizuführen.

Literatur.

Allergie: Lehrbuch, herausgeg. von *Berger* u. *Hansen*. Leipzig 1940. — *Aschoff*: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918, Bd. 8. — *Benedek* u. *Juba*: Arch. f. Psychiatr. **108** (1938). Ref. Zbl. Neur. **95** (1940). — *Demme*: Fortschr. Neur. **1940/41**. — *Doerr* u. *Eisler*: In Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. I/2, IV/1. — In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13. — *Domrich* u. *Hubert*: Zbl. Chir. **1940**. — *Getzowa*: Frankf. Z. Path. **21** (1918). — *Gottesbüren*: Arch. klin. Chir. **195** (1939). — *Gottlieb*, R. u. *H. Freund*: Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 21. — *Hübner*: Dtsch. med. Wschr. **1939**, H. 6. — *Jacob*, A.: Normale und pathologische Histologie des Großhirns. Leipzig-Wien: Franz Deuticke 1929. — *Junghanns*: Dtsch. Mil.arzt **1939**, H. 12. — *Krauspe*: Med. Klin. **1936**, Nr 25, 854. — *Lasowsky* u. *Kogan*: Virchows Arch. **292** (1934). — *Rössle*: Verh. dtsch. path. Ges., 17. Tagg **1914**; 19. Tagg **1923**. — Jkurse ärztl. Fortbildg, Jan. **1919**. — *Scheid*: Z. Neur. **163** (1938). — *Schittenhelm*: In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1. — *Schöne*: Zbl. Chir. **1939**, Nr 18. — *Schottmüller*: Münch. med. Wschr. **1912**, Nr 37. — *Schükri-Aksel*: Verh. 3. internat. neur. Kongr. **1939**. — *Siegmund*: Verh. dtsch. path. Ges., 20. Tagg **1925**. — *Spiel-meyer*, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin 1922. — *Spiller*: Inaug.-Diss. Würzburg 1937. — *Stintzing*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **3** (1898). — *Szolowjew* u. *Ariel*: Virchows Arch. **295** (1935). — *Walter*: Fortschr. Neur. **1929—1934**. — *Weimann* u. *Spatz*: In Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11.
