

Arch. Path. 51, 498 (1951). — <sup>19</sup> FLASCHENTRÄGER, B., u. E. LEHNARTZ: Physiologische Chemie, Bd. II/2a, S. 160. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — <sup>20</sup> MINDER, W. H., u. I. ABELIN: Z. physiol. Chem. 298, 121 (1954). — <sup>21</sup> MCKINLEY, W. P., H. GRICE and M. R. E. CONNELL: Canad. J. Biochem. 33, 317 (1955). — <sup>22</sup> YARBRO, C. L., and C. E. ANDERSON: Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.) 91, 408 (1956). — <sup>23</sup> SCHÄFER, G., u. M. TAUBERT: Z. ges. exp. Med. 117, 439 (1951). — <sup>24</sup> SECKFORT, H., W. BUSANNY-CASPARI u. E. ANDRES: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 63, 309 (1957). — <sup>25</sup> LUDEWIG, S. R., G. MINOR and J. C. HORFENSTINE: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 42, 158 (1939). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>26</sup> BOGETTI, H., y P. MAZZOKKO: Rev. Soc. argent. Biol. 17, 41 (1941). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>27</sup> GURD, F. N., H. M. VARS and I. S.

RAVDIN: Amer. J. Physiol. 152, 11 (1948). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>28</sup> SZEGO, C. M., and S. ROBERTS: J. biol. CHEM. 178, 827 (1949). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>29</sup> VERNE, J.: Siehe <sup>1</sup>. — <sup>30</sup> THIELE, O. W.: Ärztl. Forsch. 10 (I), 363 (1956). — <sup>31</sup> SCHÄFER, G., u. H. FASS: Z. ges. inn. Med. 8, 519 (1953). — <sup>32</sup> FEULGEN, R., P. FELLER u. G. ANDRESEN: Ber. oberhess. Ges. Naturwiss. Heilk. 24, 270 (1949). — <sup>33</sup> VOSS, H.: Z. Zellforsch. 31, 43 (1940). — <sup>34</sup> GURD, F. N., H. M. VARS and I. S. RAVDIN: Fed. Proc. 6, 257 (1947). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>35</sup> STONE jr., C. S.: Arch. Surg. (Chicago) 31, 662 (1935). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>36</sup> BOGETTI, H., y P. MAZZOKKO: Rev. argent. Biol. 15, 285 (1939). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>37</sup> NOVIKOFF, A. B., and V. R. POTTER: J. biol. Chem. 173, 223 (1948). Zit. nach <sup>19</sup>. — <sup>38</sup> KUPERMAN, H. S., E. L. WYANT and A. C. DE GRAFF: Metabolism 4, 50 (1955).

## AKUTE TÖDLICHE ENTMARKUNGS-ENCEPHALITIS NACH WIEDERHOLTEN HIRNTROCKENZELLEN-INJEKTIONEN

Von

K. JELLINGER und F. SEITELBERGER

Aus dem Neurologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. HANS HOFF)

Während die Erfolge der Cellulartherapie bei neurologischen Erkrankungen offenbar als problematisch gelten dürfen (EINIG u. HINZE, u. a.), sind auch bereits mehrere schwere zentralnervöse Komplikationen nach Zelleninjektionen bekannt geworden. Die sechs von BENNHOLD (1954) und RIETSCHEL (1955, 1957) mitgeteilten bzw. gesammelten Zwischenfälle, bei denen es sich um zwei klinisch ausgeheilte Encephalitiden (parallergisch?), eine Polyradiculitis, eine letale Encephalomalacie, eine akute Landry'sche Paralyse und einen autoptisch verifizierten Fall von nicht-eitriger (viraler?) Polio-Encephalomyelitis ohne Entmarkungen handelte, traten sämtlich nach *Erstinjektionen* von *Frischzellen* auf; sie wurden als Folge unrichtiger Indikationsstellung, mangelnder Sterilität des Injektionsgutes oder als unspezifische allergische Reaktionen gedeutet. Hingegen sollen nach BENNHOLD und nach RIETSCHEL auch bei mehrfacher parenteraler Anwendung gleicher tierischer Organzellen keine bemerkenswerten allergischen Erscheinungen, insbesondere am ZNS, aufgetreten sein. Der im folgenden dargestellte Fall, der durch eine unseres Wissens noch nicht beschriebene cerebrale Komplikation im Verlaufe einer Injektionsserie von gefriergetrocknetem tierischen Nervengewebe ad exitum kam, wirft jedoch ein grundsätzliches und für Theorie und Praxis gleichermaßen bedeutsames Problem der spezifischen Organzellen-Therapie in der Neurologie auf.

Es handelt sich um einen 51jährigen Mann (A. P., Neurologische Universitätsklinik Wien, J.-Nr. 35253/465/57), dessen Familienanamnese und Vorgeschichte unauffällig waren. Seit seinem 47. Lebensjahr litt der Patient an einem progredienten linksseitigen Hemiparkinson, der gegen die übliche medikamentöse Therapie völlig resistent blieb. Deswegen wurden dem Patienten von einem praktizierenden Nervenarzt innerhalb eines Zeitraumes von 1½ Jahren insgesamt 7 Injektionen lyophiler Hirntrockenzellen des Kalbes verabreicht. Jede Injektion enthielt gleiche Anteile gefriergetrockneten Materials von Großhirnrinde, Thalamus, Hypothalamus, Striatum, Liquor und Placenta des Kalbes mit einem Gesamtrockengewicht von etwa

0,02 g, das in 6—8 cm<sup>3</sup> physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt war. Das verabreichte Gewebe war auf Bakterien- und Virusfreiheit eingehend untersucht und wurde außerdem während der Aufbereitung bzw. knapp vor der Verabreichung einer 2—3maligen Sterilitätsprüfung unterzogen. Diese Behandlung war ohne jegliche Zwischenfälle, insbesondere ohne die geringsten allergischen Reaktionen verlaufen und brachte nach den Angaben des Therapeuten vorübergehend eine subjektive Besserung sowie eine objektive Verringerung von Rigor und Tremor. Tabelle 1 zeigt eine schematische Zeitübersicht der Injektionsserie.

Tabelle 1. Zeittafel der Gehirn-Trockenzellen-Injektionen

1956		1.	2.	3.		4.		5.				
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
		6. II.	2. III.	6. IV.			2 VIII.				23. XI.	
1957												
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.
				26. IV.		26. VI.	22. VII.		9. IX.			

22 Tage nach der 7. Injektion, die an sich gleichfalls völlig beschwerdefrei vertragen worden war, kam es plötzlich zum Auftreten einer Halbseitenschwäche rechts, die rasch zunahm. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich derart, daß er in die Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik eingeliefert wurde.

Der *neurologische Aufnahmezustand* ergab: Pupillen reagieren prompt auf Licht. Angedeutete Konvergenzschwäche des rechten Bulbus, der außerdem nicht ganz in Endstellung geht. Unterinnervation des rechten Mundwinkels. Übrige Hirnnerven frei. An den oberen und unteren Extremitäten die Kraft beiderseits herabgesetzt (re. > li.), Tonus beiderseits gesteigert: rechts Spastizität, links Rigidität. Gesteigerte Sehnenreflexe und Pyramidenzeichen rechts. BDR rechts kaum auslösbar. VA: Sinktendenz re. > li. FNV, KHV: Unsicherheit li. > re. Tremor der linken Hand. Sensibilität anscheinend intakt. Psychisch bot der Patient ein ausgeprägtes organisches Psychosyndrom. Das EEG war abnorm: bei allgemeiner Verlangsamung fand sich links parietal ein Überwiegen der 6cs Theta-Delta-Aktivität, was auf eine tief liegende periventriculäre Herdbildung hinwies. Serum-Wa. R.:

in Spuren pos. Liquor: unauffällig. *Verlauf*: Das cerebrale Zustandsbild verschlechterte sich rapid und Patient kam 7 Wochen nach Beginn der akuten Erscheinungen, d. i. 10 Wochen nach der letzten Zellen-Injektion, unter dem Bilde einer akuten Kreislaufstörung ad exitum.

Die *Obduktion* am Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. CHIARI) — P.-Nr. 1487/57 — ergab eine Unterlappen-Lobulärpneumonie rechts und eine Wadenvenenthrombose mit Lungenembolien.

Die *Untersuchung des Gehirns* (Neurologisches Institut, P.-Nr. 62/57)<sup>1</sup> erbrachte folgenden Befund: *Makroskopisch* zeigt sich auf Frontalschnitten durch das äußerlich unauffällige Gehirn eine allgemeine starke Gefäßzeichnung, insbesondere der weißen Substanz. Auffällige Veränderungen finden sich beiderseits um die Seitenventrikel: man erkennt

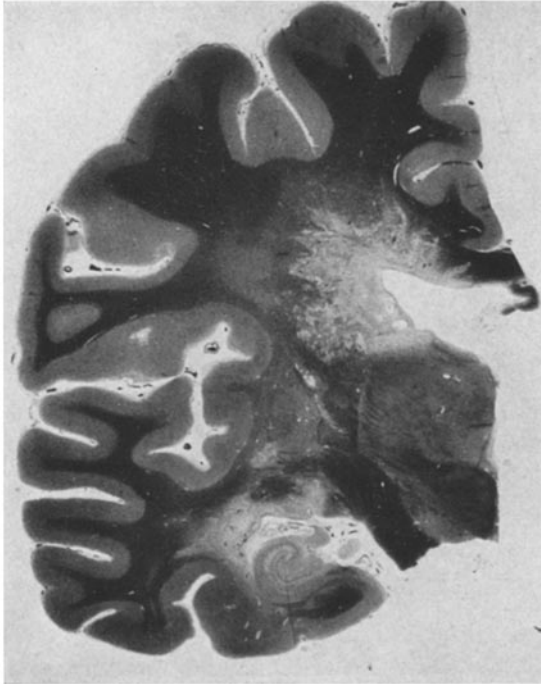


Abb. 1. Linke Hemisphäre. Paraffin, Heidenhain. Zackig begrenzter periventriculärer Entmarkungsherd, der am Seitenhorn und am Unterhorn getroffen ist. Multiple Herdchen in grauen und weißen Formationen

in fast symmetrischer Verteilung eine ausgedehnte graubräunlich verfärbte und durchwegs strukturlose Herdformation, die den lateralen Winkel des Seitenventrikels umfaßt und sich kontinuierlich über den ganzen Ventrikelverlauf von der Cella media bis in das Unterhorn erstreckt; dieses erscheint fast zur Gänze von der Läsion umflossen. Auf einem Frontalschnitt durch die linke Hemisphäre in Höhe des mittleren Stammgangliendrittels hat dieser „Wetterwinkel“-Herd seine größte Ausdehnung. Er erreicht dort über Daumnagelgröße, greift auf den Balken über, nimmt den Caudatumkopf fast zur Gänze ein und umfaßt den ventrikelnahen Anteil des lateralen Thalamuskernes mit Teilen der inneren Kapsel. Mit unregelmäßig-zackigen Ausläufern reicht er zungen- oder fingerförmig tief in das Centrum ovale und dringt bis in das subcorticale Mark der mittleren Frontalwindungen vor (siehe das Markscheidenübersichtsbild der Abb. 1). In der rechten Hemisphäre zeigt der ähnlich konfigurierte Herd im Dach des Seitenventrikels eine viel geringere Ausdehnung. Im Unterhornbereich sind die paraventriculären Läsionen hingegen rechts wesentlich größer als links. Sie umfassen beiderseits nahezu die gesamte Ammonshornformation und dringen lateral in das Marklager der Temporallappen ein. Links nimmt der Unterhornherd den lateralen Anteil des Hirnschenkelfußes ein und dringt mit einem Ausläufer in den basalen Abschnitt des Putamen bis gegen das Claustrum vor. Gegen das umliegende Gewebe erscheinen diese periventriculären Herde durchwegs scharf abgegrenzt. Daneben finden sich im gesamten Großhirn-Marklager zahlreiche stecknadelkopf-

bis reiskorngroße, gleichfalls graubräunlich verfärbte Areale, die gelegentlich strukturlos und ganz vereinzelt kleincystisch aufgelockert erscheinen. In der Umgebung der Ventrikelherde sind sie am häufigsten und am größten. Sie sind meist unregelmäßig konfiguriert, jedoch in der Regel scharf begrenzt. In ihren Zentren scheinen meist stark dilatierte und blutgefüllte Gefäße vorhanden zu sein. An den äußeren Oberflächen des Gehirns sowie im Gebiet um den 3. und 4. Ventrikel erkennt man makroskopisch keine abnormen Veränderungen. Sehnerven und Chiasma, Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark sind, abgesehen von deutlicher Hyperämie, unauffällig.

Im *histologischen Befund*<sup>2</sup> erweisen sich die großen Ventrikelherde durchwegs in scharfer Abgrenzung total entmarkt und sind im Zellpräparat durch einen zeldichten „Randwall“ deutlich von der Umgebung demarkiert. Bei der Feinbetrachtung erkennt man allerdings noch über den Gliawall hinaus degenerierte und schwächer tingierte Myelinscheiden und Markballen. Im Herdgebiet findet sich eine massive gliöse Zellreaktion mit typischem Fettabbau. Die zentralen und offenbar älteren Anteile sind bereits stärker abgeräumt und spongios aufgelockert. Neben mäßig reichlich protoplasmatischen und einzelnen plasmareichen faserbildenden Astrocyten finden sich hier Fettkörnchenzellen sowie perivascular liegende lipoidhaltige Gitterzellen. Gegen das Randgebiet zu erscheinen die Veränderungen frischer und intensiver: man sieht dort neben massenhaften neutralfettbeladenen gliogenen Körnchenzellen im Gewebe eine starke progressive Makroglia-reaktion mit zahlreichen oft mehrkernigen „Gemästeten“ und einzelnen gliogenen Riesenzellen. Die Herdgefäße zeigen diskontinuierliche intramurale und periadventitielle Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen sowie Elementen der Adventitia und Makrophagen. Im Silberbild finden sich mächtige dichtmaschige perivascularäre Wucherungen von argyrophilen Bindegewebsfasern. Das Zellparenchym ist im Bereiche der Läsionen kaum affiziert; es bestehen lediglich akute Ganglienzellveränderungen, die jedoch auch außerhalb der Herde auftreten. Die Neurofibrillen sind relativ gut erhalten; im spongiosen Herdzentrum sind sie gering reduziert und in der Randzone mit akuten Degenerationszeichen.

Multiple Herdchen liegen im gesamten ödematös gelichteten Centrum ovale sowie auch vereinzelt in der Rinde selbst. Sie zeigen meist frische Stadien von primärer Entmarkung mit beginnender Gliareaktion mit oder ohne perivascularäre Infiltrate; sie sind von verschiedener Größe und stehen in deutlicher Beziehung zu den Gefäßen (Abb. 2). Die größten und ältesten Läsionen gehören mit kompletter Entmarkung und Randwallbildung dem gleichen Stadium wie die großen Ventrikelherde an und stehen zum Teil mit deren zackigen fingerförmigen Ausläufern in Zusammenhang. Als frischeste Herdveränderung imponiert eine spongios perivascularäre Gewebsauflockerung mit beginnendem Markzerfall, eben erkennbarer Histiocytenaktivität, aber noch ohne Abbau und ohne entzündliche Zellreaktion. Die Initialläsion scheint eine örtlich beschränkte Permeabilitätsstörung der Gefäße mit Serumdurchtritt darzustellen. Gefäßwandveränderungen, Fibrinablagerungen, Thrombosen, Hämorrhagien und Austritt von Polymorphkernigen fehlen ebenso wie kontinuierliche perivascularöse Reaktionssäume mit Entmarkung. Perivascularäre Infiltrate sind außerhalb der beschriebenen Läsionen kaum anzutreffen. Im Bereich der Rindenherde fällt eine stärkere Mikroglia-wucherung mit zahlreichen zum Teil fettbeladenen Stäbchenzellen auf. In den Meningen findet man nur verstreut entzündliche Veränderungen. Optisches System, Hirnstamm und Kleinhirn sind frei von pathologischen Herdbildungen. Im Rückenmark finden sich lediglich in der Fissura anterior des mittleren Halsmarkes eine starke entzündliche Meningealreaktion mit einem schmalen oberflächlichen Entmarkungssaum und im unteren Halsmark ein perivascularer Entmarkungsherd um ein Radiargefäß des Seitenstranges.

In den mittleren und lateralen Kerngruppen der Substantia nigra sowie im Bereich des Locus caeruleus besteht rechts eine Zellreduktion mit Pigmentausstreuung und eine Ganglienzellveränderung mit homogenen Plasmaeinlagerungen; die Ganglienzellen im dorsalen Pallidum sind an Zahl verringert. Das entspricht den typischen Veränderungen eines endogen-degenerativen Morbus Parkinson. (Für eine durchgemachte Encephalitis epidemica liegt weder klinisch noch anatomisch ein Anhalt vor.)

<sup>1</sup> Für die Überlassung des Gehirns sei an dieser Stelle Herrn Prof. CHIARI herzlichst gedankt.

<sup>2</sup> Wird an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt.

Zusammenfassend ergibt somit der Hirnsektionsbefund bei einem 51jährigen Mann neben den typischen Läsionen eines M. Parkinson das Bild einer schweren akuten Entmarkungs-Encephalitis (aEE). Die Gesamtheit der morphologischen Merkmale — die mächtigen, fast symmetrischen, scharf demarkierten periventrikulären Herdformationen mit kompletter Entmarkung, intensiven Gliareaktionen und deutlicher myelo-axonaler Dissoziation sowie die multiplen diskontinuierlichen perivaskulären Entmarkungsherdchen in Großhirnmark und Rinde — ist für diese Erkrankung kennzeichnend.

Die aEE (akute disseminierte Entmarkungs-encephalomyelitis, akute m.S.) gehört in die Gruppe der Entmarkungskrankheiten im engeren Sinn. Das sind nach HALLERVORDEN u. a. solche, bei denen der Vorgang der Entmarkung, d. h. der Verlust der die Neuriten umhüllenden Markscheiden, elektiv, also unter Erhaltung der Axone (Neurofibrillen) erfolgt und ein primär selbständiges obligates Merkmal des neuropathologischen Syndroms darstellt. Dazu zählen die typisch remittierende m.S., die nach SCHILDER benannte Form der diffusen Sklerose, die Neuromyelitis optica und die konzentrische Sklerose. Die aEE ist, verglichen mit der m.S., eine sehr seltene Form von primärer Entmarkungskrankheit. Sie bevorzugt das jugendliche Alter und ist in Kombination mit einem endogendegenerativen Leiden unseres Wissens noch niemals beobachtet worden.

Bei der geschilderten Beobachtung ergibt sich schon aus der Krankengeschichte allein der zwingende Verdacht auf einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der wiederholten parenteralen Applikation von tierischem Hirngewebe und dem Auftreten der aEE. Überdies sprechen in diesem Fall gegen die Annahme einer spontanen Entmarkungskrankheit nicht nur das ungewöhnliche Erkrankungsalter und das Zusammenreffen mit dem Morbus Parkinson, sondern auch gewisse formale Merkmale des cerebralen Gewebsbildes hinsichtlich seiner Intensität und Ausbreitung, worauf aber in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden kann. Für die zunächst klinisch nahegelegte Annahme eines Kausalzusammenhanges zwischen der Trockenzellen-Therapie und der aEE sprechen zumal die zeitlichen Umstände: die ersten klinischen Erscheinungen waren 22 Tage nach der letzten Zelleninjektion aufgetreten, in einem Zeitraum also, der dem von RIETSCHEL, ROTHER u. a. beschriebenen 2—3 Wochen dauernden „Belastungsstadium“ der Cellulartherapie entspricht. Die weiteren schwerwiegenden Argumente ergeben sich aus Befunden und Erkenntnissen der experimentellen Neuropathologie und deren kritischen Anwendung auf bestimmte Erfahrungen der Humanpathologie.

Seit RIVERS, SPRUNT und BERRY bzw. RIVERS und SCHWENTKER ist im Tierexperiment das Auftreten ausgedehnter entmarkender Läsionen nach mehrmaliger parenteraler Verabreichung von homo-

logem oder artfremden Nervengewebe bekannt. Wie die im Laufe der letzten 3 Jahrzehnte durchgeführten systematischen Versuche zeigten, sind die auftretenden Veränderungen dabei je nach der angewandten Methodik und der behandelten Tierspezies hinsichtlich ihrer Qualität und Intensität wechselnd. Sie können aber bei höheren Tieren, insbesondere bei Anthropoiden, den von den menschlichen Entmarkungskrankheiten bekannten klinischen und pathologischen Bildern äußerst ähnlich sein (WOLF, KABAT und BEZER; ROIZIN und KOLB u. v. a.).

Der pathogenetische Grundmechanismus dieser Veränderungen wird heute von der überwiegenden Mehrheit der Autoren (A. WOLF, ROIZIN und KOLB; FERRARO und ROIZIN

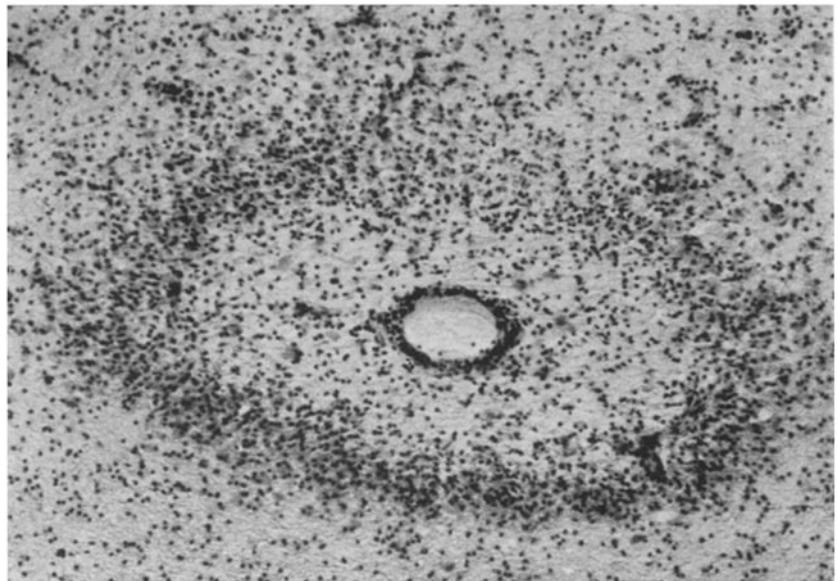


Abb. 2. Perivaskulärer Entmarkungsherd im Centrum ovale. Paraffin. Kresylviolett. 96 $\times$ . Im Herdzentrum eine mit Rundkernigen infiltrierte Markvenole. An der Herdperipherie glöse Randwallbildung. Das Herdinnere spongiös mit proliferierter plasmareicher Makroglia

u. a.) im Sinne immunochemischer Reaktionen gedeutet, deren Wesen hier nur kurz skizziert werden soll. Das parenteral applizierte Hirngewebe enthält einen sog. encephalitogenen Faktor von Antigen- oder Haptencharakter — vermutlich ein Protein oder ein Lipoprotein (CAVANAGH und COLOVER), der durch Anregung von Antikörperbildung zu einem Sensibilisierungsprozeß im Sinne einer Auto- oder Heteroimmunisation Anlaß gibt. Die wiederholten Injektionen gleichartigen Hirngewebes führt zu einer Antigen-Antikörperreaktion und schließlich zum Auftreten eines hyperergischen encephalitischen Geschehens im Sinne einer organ-spezifischen Reaktion, die durch den Vorgang der elektiven Entmarkung charakterisiert ist. Als Ursache derselben wird die lokale Diffusion eines markschädigenden Agens aus dem Gefäßsystem in das Hirngewebe angenommen. Wenngleich der letzte Beweis für die Gültigkeit dieser Vorstellung noch ausständig ist, da eine Identifizierung des angenommenen spezifischen Agens noch nicht gelang und die passive Übertragung des Krankheitsgeschehens bisher nicht möglich war, sprechen zahlreiche serologische, experimentelle und morphologische Tatsachen für die Annahme eines allergischen Mechanismus und zwar: Nachweis von Antikörpern im inoculierten (erkrankten oder nicht erkrankten) Tier — Komplement-Bindung, Präzipitation, Flokkung, pos. Hauttest —, Anstieg des Blut-Antikörper-Titers nach mehrmaliger Injektion von tierischem Nervengewebe, Zusatz von Adjuvantien (FREUND u. Mitarb.), durch welche die Antikörperbildung angeregt wird sowie Auslese der behandelten Tier-species, beschleunigen und intensivieren die Entwicklung des Krankheitsprozesses („acceleration“, künstliche Desensibilisierung kann ihn verhüten (KABAT, WOLF und BEZER; FERRARO und ROIZIN u. a.)). Für das Vorliegen einer organspezifischen Reaktion spricht vor allem die Tatsache, daß die Läsionen durchwegs auf das ZNS beschränkt bleiben und durch Verabreichung von Emulsionen anderer Organe nicht erzielt werden können.

Von größter Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die kürzlich von UCHIMURA und SHIRAKI mitgeteilten Beobachtungen von 9 Fällen von Entmarkungs-Encephalitis nach Art der akuten m.S. beim Menschen, die nach der Originalmethode von PASTEUR gegen Lyssa schutzgeimpft worden waren und bei denen durchschnittlich 1 Monat nach der letzten Vaccine-Injektion die Erkrankungserscheinungen auftraten, welche im Verlaufe von 10 Tagen bis 5 Wochen zum Tode führten. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die histologischen Läsionen ihrer encephalitischen Fälle weitgehendst mit den Befunden unseres Falles übereinstimmen.

Die Bedeutung dieser Befunde erhellt daraus, daß beim Pasteur-Verfahren wiederholt Injektionen (bei UCHIMURA u. Mitarb. 15—16) von tierischen Nervengewebeemulsionen (je 150 mg Frischhirn entsprechend), die das „Virus fixe“ enthalten, prophylaktisch verabreicht werden. Für die Entstehung der von UCHIMURA und SHIRAKI im Gefolge der Wutschutzimpfungen beobachteten cerebralen Entmarkungsläsionen besitzt gegenwärtig einzig die Annahme eines immunologischen Mechanismus einen plausiblen Erklärungswert. Hatten doch schon KORTSCHONER und SCHWEINBURG und später H. PETTE sowie LATIMER, WEBSTER und GURDJIAN u. a. vermutet, daß für die seit langem bekannten, starken Variationen unterworfenen neuralen Komplikationen der Wutschutzimpfung nicht deren Virusgehalt, sondern die wiederholte Einverleibung von tierischem Hirngewebe — in Analogie mit den tierexperimentellen Entmarkungsverfahren — verantwortlich sei.

Da für unseren Fall eine infektiöse bzw. virale Genese der aEE durch die routinemäßigen Kontrollen bei der Präparateherstellung praktisch ausgeschlossen werden kann, scheint durch ihn die Kette der bisherigen ätiologischen Argumentationen des skizzierten Problems geschlossen zu sein: unsere Beobachtung bietet nicht nur in reiner Form analoge Verhältnisse zu den Beobachtungen UCHIMURAS u. Mitarb., sondern zugleich weitgehende Übereinstimmung mit den ätiogenetischen Bedingungen der experimentellen Entmarkungsläsionen der Laboratoriumstiere. Es steht fest, daß unser Patient vor dem Ausbruch der Erkrankung insgesamt 7 Injektionen von lyophilen Hirntrockenzellen erhielt. Diesen muß aus den oben erwähnten Überlegungen eine encephalitogene bzw. zumindest eine antigene Wirkung zugesprochen und ihrer wiederholten Verabreichung die Auslösung des organspezifischen Prozesses zugeschrieben werden — ein Umstand, der bisher zwar als möglich, aber nicht als erwiesen betrachtet wurde (RIETSCHEL, KNÜCHEL u. a.). Nach H. SCHMIDT können Trockenzellen Antikörper bilden. Das wurde experimentell durch GRÜBER nachgewiesen, der erstmalig bei durch ausschließliche Verabreichung von Trockenzellen sensibilisierten Kaninchen einen Schocktod erzielen und in den inneren Organen des Tieres pathologische, den typischen allergischen Entzündungserscheinungen ähnliche, Veränderungen feststellen konnte. Ob heterologe Organantikörper der gleichen Organspezifität, wie sie experimentell durch Injektion frischer Gewebezellen erzielt werden, auch durch die parenterale Verabreichung von Trockenzellen erhalten werden können, ist zwar nicht streng bewiesen, gilt jedoch für wahrscheinlich, da das eigentliche Antigen ein unbelebtes

chemisches Substrat darstellt (H. SCHMIDT). Das muß nach Erfahrungen der tierexperimentellen Entmarkungsforschung um so eher angenommen werden, als die antigene Eigenschaft des applizierten Nervengewebes bzw. von dessen wirksamen Anteilen durch tief in die chemische und physikalische Gewebsstrukturen eingreifende Maßnahmen, wie Formolfixierung, Extraktion, Kochen, Behandlung im Autoklaven, Ultrabeschallung und sogar 24stündige Autolyse, unbeeinflusst blieb (ALVORD, MORRISON, sowie KABAT, WOLF und BEZER u. a.) — während im allgemeinen die intramolekularen Veränderungen infolge Gefriertrocknung als äußerst geringfügig gelten dürfen.

Es kann aus dem Gesagten daher im vorliegenden Fall unseres Erachtens an einem *pathogenetischen Zusammenhang zwischen der wiederholten parenteralen Applikation von tierischem Hirntrockengewebe und dem dramatischen Ereignis der aEE kein Zweifel bestehen*. Wir haben es hier gewissermaßen mit der bemerkenswerten und bisher einmaligen Tatsache einer *artifizialen Entmarkungs-Encephalitis* beim Menschen zu tun, mit einem unbeabsichtigten *Modellversuch der elektiven Entmarkung am Menschen in vivo*. Die kausalpathogenetisch wirksamen Faktoren sind offenbar immunochemische Abläufe analog denen, wie sie für die experimentellen Entmarkungskrankheiten der Laboratoriumstiere und für die Entmarkungs-Encephalitis nach Lyssaschutzimpfung verantwortlich gemacht werden.

Die Berechtigung zur Annahme, daß unsere Beobachtung die Bestätigung gemeinsamer pathogenetischer Faktoren für die experimentellen Entmarkungsvorgänge bei den Laboratoriumstieren und für das elementare Geschehen einer elektiven Zerstörung zentralnervöser Markscheiden bei den menschlichen Demyelinisierungserkrankungen enthält, sowie die bedeutsamen Aspekte, die sich dadurch für die Klärung der heute auf der ganzen Welt im Mittelpunkt der neurologischen Forschung stehenden Frage nach der Ätiopathogenese der menschlichen Entmarkungskrankheiten ergeben, werden an anderer Stelle ausführlich erörtert werden. Hier sollte lediglich auf das Prinzipielle in den Beziehungen zwischen dem cerebralen Entmarkungsprozeß und der spezifischen Organzellen-Therapie hingewiesen werden, was in gleicher Weise für Frischzellen wie für gefriergetrocknetes Hirnmaterial gültig ist.

Auf die Frage einer möglichen allergischen Genese der zur tödlichen Pulmonalembolie führenden Thrombophlebitis im Rahmen eines allgemeinen anaphylaktischen Geschehens kann hier nicht näher eingegangen werden.

Es ist nicht eigens zu betonen, daß mit den vorstehenden Überlegungen nicht zur Frage der therapeutischen Möglichkeiten und der Wirkungsweise dieses Behandlungsverfahrens im allgemeinen Stellung genommen werden sollte. Jedoch ist es erforderlich, daß vor der Einführung einer neuen Behandlungsmethode, wie sie die Cellulartherapie darstellt, sämtliche Gefahrenmomente erkannt und theoretisch wie praktisch erfaßt werden müssen. Da unsere Beobachtung wohl als ein beweiskräftiges Indiz dafür gelten darf, daß bei der parenteralen Applikation von Hirngewebe Verhältnisse vorliegen, die grundsätzlich mit einem schwerwiegenden und unter Umständen

letalen Gefahrenmoment konfrontieren, halten wir uns zu einer ernststen Warnung davor berechtigt, substantielles Hirngewebe, in welcher Aufbereitungsart auch immer, parenteral zu therapeutischen Zwecken zu verwenden.

**Zusammenfassung.** Es wird über einen 51jährigen Mann berichtet, der wegen eines Hemiparkinson innerhalb von 1½ Jahren 7 Hirntrockenzelleninjektionen à 0,02 g erhielt, 22 Tage nach der letzten Injektion akut erkrankte und nach 7 Wochen unter den Zeichen eines rasch progredienten cerebralen Prozesses starb. Pathologisch-anatomisch handelte es sich neben typischen Veränderungen eines endogen-degenerativen Morbus Parkinson um das Bild einer akuten Entmarkungs-Encephalitis mit mächtigen periventrikulären Herden, multiplen kleinen perivasculären Läsionen im Großhirnmark und vereinzelt Rindenherden. Die Erkenntnisse der experimentellen Entmarkungsforschung und analoge neuropathologische Beobachtungen über die Folgen von Lyssaschutzimpfungen sowie deren kritische Anwendung auf bestimmte Erfahrungen der primären Entmarkungserkrankungen des Menschen berechtigen zur Feststellung eines kausalpathogenetischen Zusammenhanges zwischen den wiederholten parenteralen Applikationen von tierischem Hirngewebe und dem Auftreten der Entmarkungs-Encephalitis im Sinne eines immunochemischen Geschehens. Gegen die parenterale Ver-

abreichung von substantiellem Hirngewebe zu therapeutischen Zwecken werden daher begründete Bedenken vorgebracht.

**Literatur.** ALVORD, E. C.: Zit. bei ROIZIN u. KOLB. — BENNHOLD, H.: Dtsch. med. Wschr. 1954, 704. — CAVANAGH u. COLOVER: Zit. bei J. CORDIER. — CORDIER, J.: Acta neurol. belg. 57, 345 (1957). — EINIG, G., u. H. HINZE: Medizinische 1953, 1615. — FERRARO, A., u. L. ROIZIN: Zit. bei ROIZIN u. KOLB. — FREUND, J., u. K. McDERMOTT: Zit. bei ROIZIN u. KOLB. — GRÜBER: Zbl. allg. Path. path. Anat. 93, 87 (1955). — HALLERVORDEN, J.: Z. ges. Neurol. Psychiat. 150, 201 (1940). — KABAT, E. A., A. WOLF u. A. E. BEZER: Zit. bei A. WOLF. — KNÜCHEL, F.: Medizinische 1956, 299. — KORITSCHONER u. F. SCHWEINBURG: Zit. bei H. PETTE. — LATIMER, F. R., J. E. WEBSTER and E. S. GURDJIAN: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 65, 16 (1951). — MORRISON, L. R.: Zit. bei ROIZIN u. KOLB. — PETTE, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1942. — PRIGAL, S. J.: J. Allergy 27, 170 (1956). — RIETSCHEL, H. G.: (a) Med. Klin. 1955, 1822. — (b) Problematik und Klinik der Zellulärtherapie. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1957. — RIVERS, TH. H., and F. F. SCHWENKER: J. exp. Med. 61, 689 (1935). — RIVERS, TH. H., D. H. SPRUNT and G. P. BERRY: J. exp. Med. 58, 39 (1933). — ROIZIN, L., u. L. C. KOLB: Ref. III. Congr. Int. Neuropath. Brüssel 1957, S. 57. — ROTHER: Zit. bei EINIG u. HINZE. — SCHMIDT, H.: In RIETSCHEL (b). — UCHIMURA, Y., and H. SHIRAKI: (a) J. Neuropath. exp. Neurol. 16, 139 (1957). — (b) Discussion des rapports sur les maladies démyelinisantes. III. Congr. Int. Neuropath., Brüssel 1957, S. 90. — UCHIMURA, Y., H. SHIRAKI and CH. HARUHARA: Psychiat. Neurol. jap. 56, 505 (1956). — WOLF, A.: Proc. I. Int. Congr. Neuropath., Rom 1952. — WOLF, A., E. A. KABAT and A. E. BEZER: J. Neuropath. exp. Neurol. 6, 333 (1947).

## KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN

### DIE ERZEUGUNG EINER SPLENOMEGALIE BEI KÄLBERN

Von

KARL-HEINZ JAEGER und HELLMUTH MITTENZWEI

Aus den wissenschaftlichen Abteilungen der SOLCO BASEL AG  
und der HORMON-CHEMIE München

(Eingegangen am 5. Dezember 1957)

Humorale Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark im Sinne einer splenogenen Knochenmarkshemmung, sind seit den Versuchen von BOCK u. FRENZEL<sup>1</sup> sowie PALMER u. Mitarb.<sup>2</sup> experimentell gesichert; die Existenz eines knochenmarkhemmenden Milzfaktors ist jedoch noch nicht sicher bewiesen (HEILMEYER<sup>3</sup>).

COTTIER<sup>4</sup> konnte die Leukocyten- und Thrombocytenvermindernde Wirkung eines salinischen Extraktes aus der Milz einer an hypersplenischer Panhämocytopenie verstorbenen Patientin nachweisen. WOLF u. GERLICH<sup>5</sup> behandelten akute Leukämien erfolgreich mit eiweißfreien Extrakten aus Hyperspleniemilzen. Die diskutierte Möglichkeit einer erhöhten Milzfunktion (Hypersplenie) bei Splenomegalie (HITTMAIR<sup>6</sup>, DAMASHEK<sup>7</sup>, DUESBERG<sup>8</sup>) führte zu Versuchen, künstliche Splenomegalien zu erzeugen. PALMER u. Mitarb.<sup>9</sup> gelang es bei Ratten durch Injektion von Methylcellulose, die in der Milz gespeichert wird, eine Splenomegalie mit Anämie und Leukopenie zu erzeugen und BALDINI<sup>10</sup> konnte die so erzeugte Anämie mit der Milch von den splenomegalen Mütteratten auf einen normalen Wurf übertragen.

Wir begannen vor 3 Jahren zum Zwecke der Gewinnung eines einheitlichen Ausgangsmaterials für Extraktionsversuche mit der Erzeugung von künstlichen Splenomegalien bei jungen Kälbern durch Injektion von stark hypotonischen Salzlösungen in Mengen von 10–15% der zirkulierenden Blutmenge 1–2 Tage vor der Schlachtung. Dies führte zu einer partiellen intravasalen Hämolyse und zu einer Vergrößerung der Milz um 30–50% ihres normalen Gewichtes. Die Schnittfläche der Milzen ist körnig, es läßt sich kein vermehrter Saft abstreifen, die Farbe ist dunkelrot, entzündliche Erscheinungen fehlen. Auch histologisch handelt es sich um einen echten Milztumor zugunsten der Malpighischen Körperchen und der retikulären Elemente. In der roten Pulpa sieht

man besonders deutlich im „Azan“-gefärbten Präparat eine Vermehrung protoplasmareicher Elemente, also der Reticulumzellen, die an einigen Stellen zur Bildung zusammenhängender epitheloider Zellgruppen geführt haben. Fasergerüst und Bindegewebe sind nicht verändert, die Milzfollikel relativ zellarm, entzündliche Infiltrationen nicht feststellbar. Der Bilirubin-Blutspiegel bleibt an der oberen Grenze der Norm; im Bluteiweißbild zeigt sich eine geringe, statistisch nicht zu sichernde Abnahme der Albumine und Zunahme der  $\gamma$ -Globuline, deutlicher eine Zunahme der  $\alpha$ -Globuline und Abnahme der  $\beta$ -Globuline. Etwa 36 Std nach der Infusion ist die Zahl der Neutrophilen um mehr als 50% des Ausgangswertes gesunken, während die Lymphocyten um etwa 25% zugenommen haben. Die Basophilen zeigen eine Tendenz zur Zunahme, die Eosinophilen verschwinden fast völlig. Stärkere Veränderungen im roten Blutbild traten nicht auf; wahrscheinlich konnten sie wegen der aus äußeren Gründen erzwungenen kurzen Beobachtungszeit nicht zur Ausbildung kommen. Auch mußten wir wegen der besonderen Versuchsverhältnisse auf die Bestimmung der absoluten Blutzellenwerte verzichten. Insgesamt wurden über 1000 Kälber für die Versuche herangezogen.

Wäßrige eiweißfreie Extrakte aus diesen vergrößerten Milzen rufen je nach dem Extraktionsverfahren bei Labor-tieren Veränderungen im Blutbild und der Milzgröße hervor. Auch bei myeloischen Leukämien des Menschen führten die Extrakte zu bedeutenden Rückgängen der Leukocytenzahlen und der vergrößerten Milz<sup>5</sup>.

Über die verschiedenen Eigenschaften der aus den „aktivierten“ Milzen gewonnenen Extrakte wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Das bei Kälbern angewandte Injektionsverfahren haben wir auch bei weißen Mäusen versucht und mußten dabei feststellen, daß sich die Mäuse-Milz nicht nennenswert vergrößert und die Leukocytenzahlen eine deutliche Tendenz zum Ansteigen zeigen. Diese Versuche werden fortgesetzt, dürften aber bereits jetzt den Hinweis HITTMAIRS<sup>6</sup> unterstreichen, daß die Reaktionsweise der beiden v. Herrath'schen Milztypen ganz verschieden ist.

Im Thymus der behandelten Kälber ist das Mengenverhältnis von Mark und Rinde zugunsten der letzteren verschoben. Die Kerne der Thymusrundzellen in der Rindenzone sind dichter aneinandergelagert als beim normalen Tier.