

HISTOPATHOLOGIE DER MIT EINHEIMISCHEM VIRUS AUSGELÖSTEN EXPERIMENTELLEN ZECKENENZEPHALITIS

A. JUBA und M. PINTÉR

(Eingegangen am 2. Januar, 1958)

Die in Europa (Sowjetunion, Tschechoslowakei, Polen, Jugoslawien, Österreich, Ungarn) vorkommenden Zeckenzephalitiden bilden in epidemiologischer, klinischer und biologischer Hinsicht einander sehr nahestehende Erkrankungen; auch das schottische Looping ill-Virus gilt als verwandter Stamm. Sie verursachen tiefwirkende Veränderungen im Zentralnervensystem: laut histopathologischen Untersuchungen der menschlichen Zeckenzephalitis [3, 4, 5, 6, 10, 18] sind die entzündlichen und degenerativen Prozesse hauptsächlich in der grauen Substanz des Gehirns und Rückenmarks lokalisiert; sie treten am ausgeprägtesten im zervikalen Rückenmark und in oraler Richtung eher immer schwächer in Erscheinung; der Ganglienzellenausfall ist ausser im vorderen Horn noch im Bereich der Purkinjeschen Zellen zu beobachten. Ähnliche histologische Befunde ergab auch die histopathologische Untersuchung der mit dem Virus infizierten Versuchstiere [2, 3, 7, 11, 12, 19].

Die Entwicklung des histopathologischen Prozesses steht offenbar mit der hämatogenen Invasion des Krankheitserregers im Organismus, mit der Virämie und der Bindung des Virus an das Nervengewebe in engem Zusammenhang. Die Virämie wurde tierexperimentell an Mäusen (intraperitoneale Impfung) u. a. von RAMPAS und FISCHER [12] untersucht; im Blut erscheint der höchste Virustiter am 2. Tage und sinkt dann allmählich, während der Virusgehalt des Gehirns bis zum Agoniestadium ständig ansteigt. Laut FORNOSI [1] (subkutane Impfung) kommt parallel mit dem Gehirnprozess noch eine Virämiewelle in Gang. Virämie und Virus sind nach intrazerebraler Impfung in den Eingeweiden sehr bald — binnen 24 Stunden — wahrnehmbar [2]. Nach SHUBLADSE [13] gelangt das Virus der Zeckenzephalitis bei jedem Impfverfahren in das Zentralnervensystem und vermehrt sich besonders im Gehirn, von wo es auch in die anderen Organe eindringt, ohne sich in diesen zu vermehren. Demgegenüber fanden PATTYN und WHYLER [8], das Virus (Stamm Austria I) vermehre sich bei Hühnern im Falle peripherer Inokulation auch in der umgebenden Haut und Muskulatur; zu diesem Zeitpunkt sei jedoch das Virus im Gehirn noch nicht nachzuweisen.

RAMPAS und FISCHER [12] stellten die durch das peripher geimpfte Zeckenzephalitis-Virus verursachten neurohistopathologischen Veränderungen zur Virusverteilung in Parallele und beobachteten, dass der Gewebsprozess bei Mäusen diphasisch verlaufe: während der Virämie erscheint eine Ganglienzellenläsion, die sich aber am 3. Tage auffallenderweise zurückbildet. Hiernach kommt es zu perivaskulärer Infiltration und zu einem neuen Ganglienzellenprozess, der bereits zu gleicher Zeit mit der unmittelbaren Virusvermehrung im Gehirn auftritt. Da nur spärliche Angaben zur Verfügung stehen, sind auch die Beobachtungen über Looping ill von Interesse (SCHEN und Mitarbeiter, 15, 16). Bei mit der Maximaldosis peripher infizierten Mäusen erscheint das Virus im Gehirn erst im Rahmen einer allgemeinen Virämie, die 24—48 Stunden dauert; im Zentralnervensystem ist das Virus dann wieder am 5. Tage nach der Inokulation, nunmehr infolge lokaler Vermehrung anzutreffen. In den ersten 24—48 Stunden sind keine morphologischen Veränderungen im Nervensystem anwesend; zur Zeit der Virusadsorption sieht man einen pathologischen Gefässprozess. Die schweren histopathologischen Veränderungen (Meningitis, Gewebsinfiltration, Läsion der Purkinjeschen Zellen usw.) hängen mit der zerebralen Virusvermehrung zusammen. Im Falle intrazerebraler Impfung verschwindet das Virus etwa binnen 3 Stunden von der Impfstelle, und seine Vermehrung im Gehirn beginnt am Ende der 24. Stunde; der Titer steigt rasch an und erreicht den Höhepunkt innerhalb von 3—4 Tagen, d. h. schneller als nach peripherer Inokulation. Die ersten histopathologischen Veränderungen und Gefässreaktionen entstehen nahe der Impfstelle; die perivaskuläre Entzündung progrediert parallel mit der Virusausbreitung, und 3—4 Tage nach der Impfung entwickelt sich auch die charakteristische Erkrankung der Purkinjeschen Zellen.

Nach obigen Angaben lässt sich die Entstehungsweise des Prozesses mittels histopathologischer Analyse der durch das Zeckenzephalitis-Virus experimentell herbeigeführten Meningitis dann am besten klarstellen, wenn man die Nervensysteme der peripher und intrazerebral geimpften Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten parallel untersucht. Wir nahmen daher am Zentralnervensystem von Mäusen, die mit grossen Mengen (0,03 ccm der Suspension 1/1000, d. h. etwa 1000— bis 10 000 DI_{50}) des ungarischen Zeckenzephalitis-Virus (dem von FORNOSI und MOLNÁR isolierten Stamm KEm_1) subkutan und intrazerebral geimpft worden waren, am 1—6. Tage histopathologische Untersuchungen vor. Die etwa jedem 10. Schnitt entsprechende frontale Serie wurde nach NISSL gefärbt. Weitere NISSLSche Präparate stellten wir aus dem zervikalen und lumbalen Rückenmark her.

Maus Nr. 1., getötet 1 Tag nach subkutaner Impfung in die rechte untere Extremität; Krankheitssymptome waren nicht vorhanden. — Histopathologische Abweichungen waren im zervikalen und lumbalen Rückenmark nicht zu beobachten. In der Schicht der Purkinjeschen Zellen des Kleinhirns sieht man einige Leukozyten mit geschrumpften Kern; die

Ganglienzellen sind intakt. Am frontal-basalen Abschnitt der Hemisphären, im Zellband des Ammonshorns und darunter befinden sich perivaskuläre, aber auch in das Parenchym eindringende, hier und da 1—2 Leukozyten enthaltende Lymphozyteninfiltrationen (Abb. 1). An der Peripherie sieht man spärliche perivaskuläre lymphozytäre Infiltrationen, in den Meningen vereinzelt Lymphozyten.

Maus Nr. 2., getötet 2 Tage nach subkutaner Impfung in die rechte untere Extremität; Krankheitssymptome waren nicht vorhanden. — Histopathologisch sah man im zervikalen Rückenmark und im lumbalen vorderen Horn einige Leukozyten, Lymphozyten

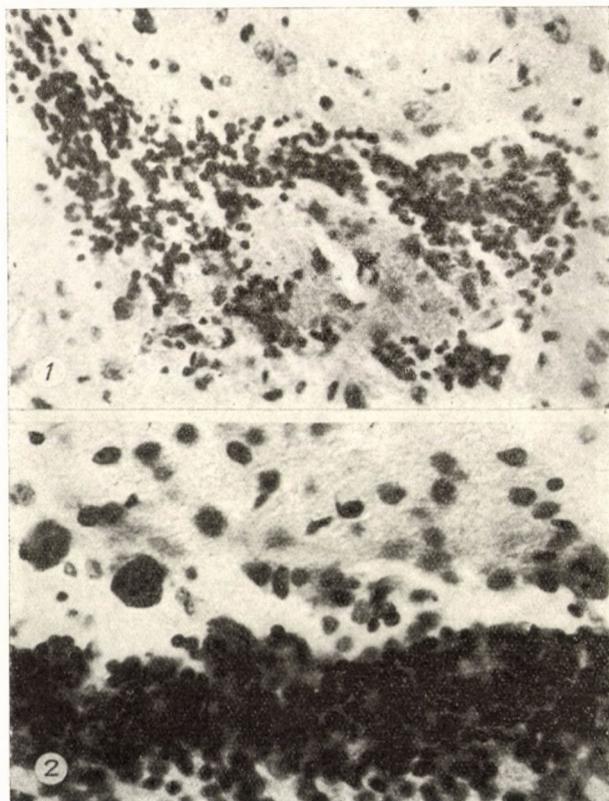


Abb. 1. Maus Nr. 1. Perivaskulär-parenchymale Lymphozyteninfiltration in der frontal-basalen Rinde. Färbung nach Nissl; etwa 300fache Vergrößerung

Abb. 2. Maus Nr. 3. Ausfall Purkinjescher Zellen in der Kleinhirnrinde. Färbung nach Nissl; etwa 300fache Vergrößerung

und vielleicht etwas mehr Mikroglia im Umkreis der Ganglienzellen. Die Purkinjeschen Zellen im Kleinhirn sind hier und da blasser. Die Stammganglien enthalten stellenweise ausgeprägte perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate, an einer Stelle eine viele Lymphozyten enthaltende und vielleicht mit einem kleinen Gefäß zusammenhängende, miliare, granulomartige umschriebene Infiltration. Die Infiltrationen der frontal-basalen Rinde sind unverändert, zugleich sieht man hier spärliche meningeale Infiltration.

Maus Nr. 3. Am 3. Tage nach subkutaner Impfung in die rechte untere Extremität wurde das Tier getötet; Krankheitssymptome waren nicht zu beobachten. — Histopathologisch sind im zervikalen vorderen Horn beidseitig mehrere Ganglienzellen gequollen, schlecht begrenzt; zweifellos handelt es sich um mikrogliale Neuronophagie; lumbal keine bewertbare Abweichung. Der Gehirnstamm ist intakt. Ein Teil der Purkinjeschen Zellen fehlt (Abb.

2), an ihrer Stelle sieht man vereinzelt lockere Noduli residuales. Die frontal-basalen Infiltrationen sind erkennbar; in den Stammganglien fanden wir wieder zwei miliare Granulome. Spärliche meningeale lymphozytäre Infiltrationen.

Maus Nr. 4. Tötung erfolgte am 4. Tage nach subkutaner Impfung in die rechte untere Extremität, vorangehend bestand Lähmung der einen oberen Extremität. — Histopathologisch im lumbalen Rückenmark und im zervikalen vorderen Horn beidseitig mehrere gedunsene Ganglienzellen mit schlecht begrenzten Plasma, Neuronophagie, vereinzelt Noduli residuales (Abb. 3). Im Gehirnstamm keine bewertbare Veränderung. In der Kleinhirnrinde

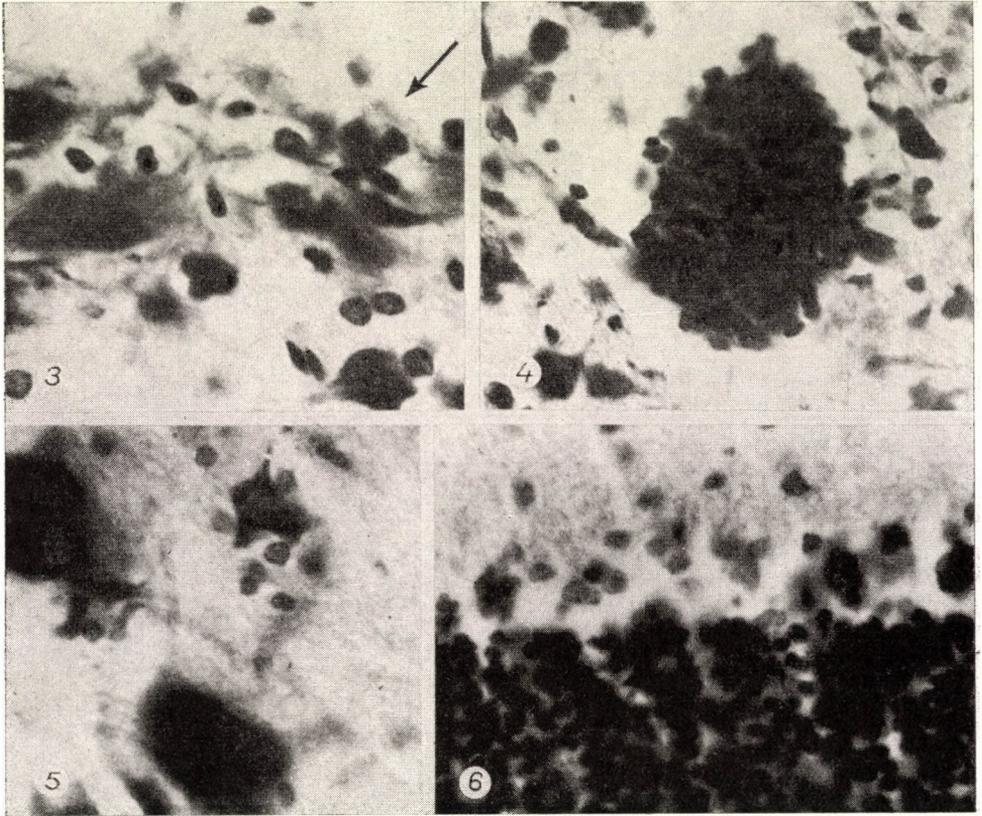


Abb. 3. Maus Nr. 4. Nodulus residualis im vorderen Horn des zervikalen Rückenmarks. Färbung nach Nissl; etwa 600fache Vergrößerung

Abb. 4. Maus Nr. 5. Umschriebene granulomartige Gewebsinfiltration im zervikalen Rückenmark. Färbung nach Nissl; etwa 500fache Vergrößerung

Abb. 5. Maus Nr. 7. Neuronophagie im vorderen Horn des zervikalen Rückenmarks. Färbung nach Nissl; etwa 500fache Vergrößerung

Abb. 6. Maus Nr. 8. Ausfall Purkinjescher Zellen in der Kleinhirnrinde. Färbung nach Nissl; etwa 300fache Vergrößerung

sieht man wieder an vereinzelt Stellen den Ausfall der Purkinjeschen Zellen, ziemlich viele Purkinjesche Zellen sind blass. Die perivaskulären Gewebsinfiltrationen sind auch hier frontal-basal vorzufinden; spärliche meningeale lymphozytäre Infiltrate.

Maus Nr. 5. Getötet am 5. Tage nach subkutaner Impfung in die rechte untere Extremität; vorher bestand Tetraplegie. — Histopathologisch im lumbalen vorderen Horn

beidseitig blasse und geschrumpfte Ganglienzellen, in ihrer Umgebung vermehrte Mikroglia. Im zervikalen Rückenmark Neuronophagie an mehreren Stellen. In einem hinteren Horn sehen wir ein aus Lymphozyten und vielleicht einigen Mikrogliaelementen bestehendes miliäres Granulom (Abb. 4). Im Gehirnstamm keine bewertbare Abweichung. Die Purkinjeschen Zellen fehlen an mehreren Stellen, statt dessen sieht man lockere Noduli residuales. Die perivaskulären Gewebsinfiltrationen sind frontal-basal sehr ausgeprägt; in den Stammganglien zwei miliäre Granulome. Spärliche meningeale lymphozytäre Infiltration.

Maus Nr. 6. Getötet am 6. Tage nach subkutaner Impfung in die rechte untere Extremität; vorher Tetraplegie. — Histopathologisch sehen wir in den lumbalen und zervikalen vorderen Hörnern beidseitig blasse, zerfallende Ganglienzellen und Neuronophagie; vielleicht ist auch die Mikroglia vermehrt. Der Gehirnstamm erscheint intakt. In der Kleinhirnrinde mehrerenorts Purkinjezelldefekte, eventuell lockere Noduli residuales. Die frontal-basalen Infiltrationen sind zu erkennen; feine meningeale lymphozytäre Infiltration.

Maus Nr. 7. Getötet 24 Stunden nach der Impfung in die linke Gehirnhemisphäre; Krankheitssymptome waren nicht vorhanden. — Histopathologisch sind die kortikalen Ganglienzellen im Bereich des Impfkanales blass, schattenartig, oder sie fehlen; keine Gliareaktion; in der Kanalwand mehrere Leukozyten, zum Teil mit geschrumpftem Kern. Im lumbalen und im zervikalen vorderen Horn feine diffuse Mikrogliose, dazwischen vielleicht 1—2 Leukozyten. Die Ganglienzellen sind teilweise blass oder sklerotisch; an mehreren Stellen Neuronophagie (Abb. 5). Im Gehirnstamm keine Abweichung. Mehrere Purkinjesche Zellen in der Kleinhirnrinde sind blass, oder sie fehlen; Gliavermehrung, einige lockere Noduli residuales. In der frontal-basalen Rinde perivaskuläre, sich aber auch auf das Parenchym ausdehnende Infiltrate, die praktisch aus Lymphozyten bestehen. Im Umkreis der nahen Gefäße ebenfalls reiche lymphozytäre Infiltrationen; spärliche meningeale Infiltration.

Maus Nr. 8. Getötet am 2. Tage nach intrazerebraler Impfung in die linke Hemisphäre; keine Krankheitssymptome. — Histopathologisch massenhafte Mikrogliavermehrung in der Wand des Impfkanales, dazwischen 1—2 Leukozyten, einige blasse Ganglienzellen. Feine diffuse Mikrogliose in den lumbalen und zervikalen vorderen Hörnern, mehrere blasse und sklerotische Ganglienzellen, Neuronophagie. Intakter Gehirnstamm. Mehrerenorts fehlen die Purkinjeschen Zellen (Abb. 6), an ihrer Stelle sieht man hier und da lockere Noduli residuales. Frontal-basal unzweifelhafte perivaskuläre lymphozytäre Infiltrationen, spärliche meningeale Infiltrationen.

Maus Nr. 9. getötet am 3. Tage nach der Inokulation in die linke Hemisphäre; vorher gestäubtes Fell, das Tier sass zusammengekauert da, feiner Tremor, Ataxie. — Histopathologisch massenhafte Mikrogliaproliferation im Thalamus um den Impfkanaal (Abb. 7), dazwischen sieht man einige hämatogene Elemente; im Saum schattenartige Ganglienzellfragmente. Feine diffuse Mikrogliose in den lumbalen und zervikalen vorderen Hörnern, mehrere blasse und gedunsene Ganglienzellen, Neuronophagie, Noduli residuales. Im Gehirnstamm keine bewertbare Abweichung. Die Purkinjeschen Zellen fehlen in grösseren Gebieten, an ihrer Stelle mehrfache Noduli residuales. Die frontal-basalen lymphozytären Infiltrationen sind unverändert; spärliche meningeale Infiltration.

Maus Nr. 10. getötet am 4. Tage nach der Impfung in die linke Hemisphäre; vorher Lähmung der vorderen Extremitäten, Tremor. — Histopathologisch sehr intensive Mikrogliavermehrung und Körnchenzellenbildung im Bereich des Impfkanales; einige blasse Ganglienzellfragmente und Neuronophagie. Mehrere blasse, gedunsene Ganglienzellen sowie feine Mikrogliose und Neuronophagie in den lumbalen und zervikalen vorderen Hörnern. Im Gehirnstamm keine bewertbare Veränderung. Ziemlich ausgeprägte Purkinjezelldefekte, mehrere blasse und atrophische Ganglienzellen, Neuronophagie. Lymphozytäre Infiltrationen in der frontal-basalen Rinde, spärlich auch meningeal.

Maus Nr. 11. getötet am 5. Tage nach Inokulation in die linke Hemisphäre; vorher Tetraplegie, beginnende Atem- und Bauchmuskellähmung. — Histopathologisch ziemlich viele sklerotische Ganglienzellen, diffusere Mikrogliose, Neuronophagie, Noduli residuales in den lumbalen und zervikalen vorderen Hörnern. Keine auffallende Abweichung im Gehirnstamm. Der Ausfall der Purkinjeschen Zellen tritt auch hier in Erscheinung; die frontal-basalen Infiltrationen sind unverändert vorhanden, spärliche meningeale und subependymale Infiltration.

Maus Nr. 12. getötet am 6. Tage nach Inokulation in die linke Hemisphäre; vorher mit der Erkrankung der anderen 11 Mäuse übereinstimmendes Bild. — Die Anzahl der Mikroglia in der Wand des Impfkanales hat vielleicht abgenommen, man sieht verstreute Granulationszellen. Das Lumen beim Einstich lädierten Gefässes ist durch Endothelproliferation verstopft, seine Wand durch bindegewebige Elemente verdickt. In den vorderen zervikalen Hörnern neben leichter diffuser Gliavermehrung atrophische, pyknotische und

zerfallende Ganglienzellen, Residualknötchen. Im Gehirnstamm keine bewertbare Abweichung. Ausfall und Erkrankung der Purkinjeschen Zellen sind deutlich zu erkennen. Frontal-basal Infiltrationen, in der Umgebung und im Umkreis der unter dem Corpus callosum nach unten verlaufenden Gefäße ebenfalls lymphozytäre Infiltration. In einer Capsula interna sieht man ein aus hämatogenen Elementen und vielleicht auch Mikroglia bestehendes miliare Granulom (Abb. 8).

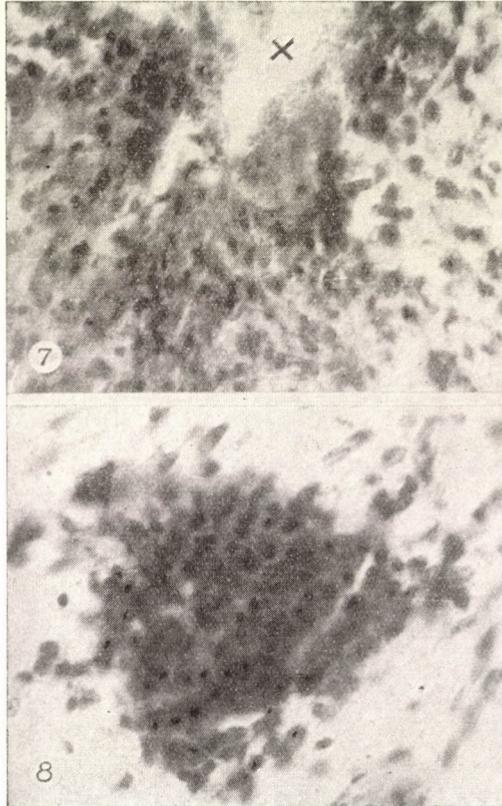


Abb. 7. Maus Nr. 9. Kompakter Mikrogliawall am Ende (x) des Einstichkanals. Färbung nach Nissl; etwa 300fache Vergrößerung

Abb. 8. Maus Nr. 12. Umschriebene granulomartige Gewebsinfiltration in der Capsula interna. Färbung nach Nissl; etwa 500fache Vergrößerung

Das histopathologische Bild der mit dem Zeckenzephalitis-Virus subkutan und intrazerebral geimpften Mäuse stimmt darin überein, dass in beiden teils entzündlich-infiltrative Veränderungen, teils Ganglienzelldefekte anwesend sind. Die Infiltrationen fallen insbesondere frontal-basal, im Entwicklungsbereich des Ammonshornzellbandes auf, und lassen sich bei sorgfältiger Prüfung von den normalen granulären Knötchen der Area olfactoria gut differenzieren; sie liegen perivaskulär, dehnen sich aber auch auf das Nervenparenchym aus. Perivaskuläre Lymphozyteninfiltrationen und miliare

granulomartige, gleichfalls hauptsächlich aus hämatogenen Elementen bestehende umschriebene Gewebsinfiltrate sind verstreut auch anderswo anwesend; massive, unter Teilnahme der Mikroglia entstandene Gewebsinfiltrate haben wir nicht gefunden. Die Lokalisation der entzündlichen Veränderungen ist die graue Substanz; einer Gewebsinfiltration in der weissen Substanz (in der Capsula interna) sind wir nur einmal begegnet. Die meningeale Infiltration ist kaum wahrnehmbar. Der Ganglienzellausfall trat räumlich ganz unabhängig von den entzündlichen Veränderungen und praktisch nur an zwei Stellen in Erscheinung: im Bereich der Purkinjeschen Zellen und der motorischen Ganglienzellen des Vorderhorns; die »Neurotropie« des Virus gilt demnach vor allem diesen beiden Ganglienzellformen.

Unsere Befunde stehen also durchaus in Einklang mit den eingangs erwähnten Literaturangaben und stimmen in jeder Hinsicht mit dem überein was wir bei den »neurotrophen« Viruskrankheiten im allgemeinen sehen. Wir haben entschieden den Eindruck, dass die menschliche Zeckenzephalitis ein viel farbigeres und reicheres histopathologisches Bild bietet: hier sehen wir regelmässig ausgedehnte oder fleckförmige Gewebsinfiltrationen, und auch der Krankheitsprozess in den spinalen vorderen Hörnern zeigt unbedingt ein schwereres Bild. KÖRNYEY [7] fand im Gegensatz zu uns ausgeprägte Veränderungen auch im Gehirnstamm und rechnet daher die Zeckenzephalitis zusammen mit der Looping ill zu den SPATZschen »fleckförmigen Polioenzephalitiden mit Bevorzugung des Hirnstamms«.

In bezug auf die Unterschiede in den histopathologischen Befunden der intrazerebral und subkutan geimpften Mäuse lässt sich feststellen, dass bei den intrazerebral geimpften Tieren neben den entzündlichen Erscheinungen der Ganglienzellausfall, die Degeneration der Purkinjeschen Zellen und der Ganglienzellen im Vorderhorn bereits in den ersten Tagen in Gang kommt, während wir bei den subkutan infizierten Tieren tiefgreifende Parenchymläsionen erst nach dem 3. Tage sehen und diese die Schwere der Veränderungen bei der vorigen Gruppe vielleicht auch später nicht erreichen; die entzündlichen Veränderungen waren auch hier schon am ersten Tage anwesend. Es handelt sich also lediglich um einen quantitativen Unterschied, und auch unsere Befunde zeugen dafür, dass sich der histopathologische Prozess rascher entwickelt, wenn das Virus unmittelbar in das Nervensystem eingeführt wird.

RAMPAS und FISCHER [12] hatten bei mit Zeckenzephalitis Virus geimpften Mäusen während der Virämie der ersten Tage bereits reaktive Ganglienzellveränderungen gesehen, die vor der Bindung des Virus an das Zentralnervensystem auftraten. Nach peripherer Inokulation des Looping ill-Virus konnten hingegen SCHEN und Mitarbeiter [16] neurale Veränderungen in der Virämiephase nicht beobachten. Unsere nach subkutaner Impfung gemachten Erfahrungen stehen eher der ersten Beobachtung nahe, mit dem Unterschied, dass die Reaktion in den ersten Tagen fast ausschliesslich aus einem ent-

zündlich-infiltrativen Prozess bestand. Im übrigen kann sich die Frage ergeben, ob die rhinenzepale (frontal-basale) Entzündung bei unseren Beobachtungen nicht als Zeichen eines Eindringens des im Blut kreisenden Virus in die Area olfactoria zu werten sei; allein auf Grund histologischer Befunde lässt sich das indessen nicht klären. Die entzündlichen Infiltrationen in der Ammonshorngegend wurden auch von SCHEN und Mitarbeitern bei experimenteller Looping ill hervorgehoben [15, 16]. In der Histopathologie der menschlichen Zeckenzephalitis erwähnen HAYMAKER, SATHER und HAMMON [4] die schwere Läsion des Trigonum olfactorium.

Die unmittelbare Wirkung des Zeckenzephalitis-Virus auf das Nervengewebe vermochten wir bei unseren intrazerebral geimpften Tieren am Verhalten der den Impfkanal umgebenden grauen Substanz bis zu einem gewissen Grade zu verfolgen, obwohl man hier auch die Rolle der einstichbedingten Kreislaufstörung in Betracht ziehen muss. 24 Stunden nach der Impfung waren schon sehr viele Ganglienzellen im intakten Rand des Kanals verschwunden oder stark lädiert und auch Leukozyten zu sehen. Später trat Mikroglia proliferation in der den Kanal umgebenden Zone auf, die zu Körnchenzellbildung und verstreuter Neuronophagie führte. Die direkte Wirkung des Virus auf die graue Substanz ist demnach durch primäre Ganglienzelldestruktion, Leukozyteninvasion und später durch lebhaftere Mikroglia reaktion gekennzeichnet, die an das Bild erinnert, das von einigen Autoren [9] anlässlich der experimentellen histopathologischen Untersuchung der Heine—Medinschen Krankheit im spinalen Vorderhorn beobachtet wurde.

Im Gegensatz zu einzelnen Beobachtungen [9] bei der Poliomyelitis, also einer »strenge neurotopen« Krankheit, haben wir nicht feststellen können, dass sich das Virus im Zentralnervensystem längs der Nervenbahnen ausbreiten würde: bei den in die Hemisphäre geimpften Tieren war kein erheblicher Unterschied in den Prozessen der beiden Rückenmarkhälften zu sehen. Hier muss man jedoch unbedingt berücksichtigen, dass die das Grosshirn mit dem Rückenmark verbindenden Bahnen bei der Maus sehr bescheiden sind. Ebenso wenig haben wir bei den in die untere Extremität geimpften Tieren eine besondere Läsion des lumbalen Rückenmarks beobachtet, die berechtigterweise zu erwarten wäre, wenn das Virus längs der peripheren Nerven hinaufwandern würde. Bei Kaninchen mit Rabies vermochten SZATMÁRI und SÁLYI [17] diesen Prozess nach Impfung in eine untere Extremität nachzuweisen. Es sind auch keine Anzeichen dafür vorhanden, dass sich das in das Nervensystem eingedrungene Virus längs der Liquorräume ausbreiten würde: wir konnten nicht feststellen, dass die entzündlichen und degenerativen Erscheinungen in den Kammerwänden oder in der Gegend der grösseren Zisternen gehäuft aufgetreten wären.

Man muss also damit rechnen, dass das Zeckenzephalitis-Virus bei der den natürlichen Infektivitätsverhältnissen nahestehenden subkutanen Imp-

fung das Zentralnervensystem unter Vermittlung der Blutbahn überschwemmt und — sich hier weiter vermehrend — neue Virämiewellen verursacht [1], so dass es zu weiterer Ausdehnung des Krankheitsprozesses kommen kann. Nach intrazerebraler Impfung steigt der Virustiter im Gehirn rasch, was wiederum mit Virämie einhergeht, die erneut zur ausgedehnten Invasion des Nervensystems führt. Das Nervensystem wird also bei beiden Impfmethode in breiten Rahmen hämatogen überschwemmt, und es ist daher verständlich, dass die histopathologischen Veränderungen bei subkutan und intrazerebral geimpften Mäuse lediglich Zeit- und Intensitätsdifferenzen, jedoch keine strukturellen Unterschiede aufweisen.

Zusammenfassung

Die Histopathologie der experimentellen Zeckenzephalitis wurde an Mäusen nach subkutaner und intrazerebraler Impfung eines ungarischen Virus (Stamm KE_{m1}) in hoher Dosierung untersucht. Die histologische Aufarbeitung erfolgte am 1—6. Tage nach der Impfung. Entzündliche Veränderungen traten nach beiden Impfverfahren schon in den ersten Tagen auf und waren ziemlich häufig im frontal-basalen Abschnitt anzutreffen; unter den Parenchymveränderungen trat die Erkrankung der Purkinjeschen Zellen und der Ganglienzellen im spinalen Vorderhorn in den Vordergrund; sie war nach intrazerebraler Impfung gleichfalls am 1. Tage, nach subkutaner Impfung jedoch erst nach mehreren Tagen zu beobachten. Im Gehirn der intrazerebral geimpften Tiere entstanden in der Umgebung des Stichkanals schwere Ganglienzellenläsionen, Leukozyteninvasionen und später intensive Mikroglia proliferationen. Es wurden keinerlei Anzeichen angetroffen, dass sich das Virus im Zentralnervensystem längs der langen Bahnen, gegebenenfalls der Liquorhöhlen ausbreiten oder das Zentralnervensystem über die peripheren Nerven erreichen würde. Bei der Invasion des Nervensystems durch das Virus scheint die hämatogene Ausbreitung eine grosse Rolle zu spielen.

LITERATUR

1. FORNOSI, F. Persönliche Mitteilung. — 2. FORNOSI, F. und MOLNÁR, E. (1954): Adatok a hazai előfordulású encephalomeningitisek kérdéséhez. Orv. Hetil. 35, 144. — 3. GRINSCHGL, G. (1955): Virus Meningoencephalitis in Austria; II. Clinical Features, Pathology and Prognosis. Bull. World Health. Org. 12, 535. — 4. HAYMAKER, W., SATHER, G., HAMMON, W. Mc. D. (1955): Accidental Russian Spring-Summer Encephalitis. Arch. Neur. 73, 609. — 5. JERVIS, G. and HIGGINS, G. H. (1953): Russian Spring-Summer Encephalitis. J. Neuropath. exper. Neur., 12, 1. — 6. JUBA, A. (1957): A kullansencephalitis hazai eseteinek klinikai képe és kórszövettana. Orv. Hetil. 23, 616. — 7. KÖRNYEY, St. (1954): Das Prinzip der speziellen Neurotropie bei den Viruskrankheiten. Acta Med. Hung. 6, Suppl. 1, 119. — 8. PATTYN, S. R. u. WHYLER, R. (1955): Meningoencephalitis virus in Austria. IV. La virémie dans l'infection experimentelle. Bull. World Health Org. 12, 581. — 9. PETTE, H., DEMME, H., KÖRNYEY, St. (1932): Studien über experimentelle Poliomyelitis. Dtsch. Z. Nervenhe. 128, 125. — 10. PROPPER—GRASCHTSCHENKOW, N. I. (1940): Klinik und Histopathologie der Zeckenzephalitis. Acta Med. USSR, 3, 202; Ref. Zbl. Neur. (1941) 99, 681. — 11. PRZEMYCKI, F., TIAYTSCH, Z., SEMKOW, R., WALENTYNOVIC—STANCZYK, R., KAMIENIECKA, Z., KIROWSKA, I. (1955): Research on Tick-Borne Encephalitis II. Experimental Encephalitis in Monkeys. Bull. Acad. Polon. Sci. Cl. II, 3, 153. — 12. RAMPAS, J., FISCHER, J. (1954): Vetah viraemie k fázovému prubehu histopathologických zmen virové encefalidity u myši. Ceskoslov. hyg. epid. mikrobiol., 3, 47. — 13. SHUBLADSE, A. K. (1939): Die Pathogenese der Frühlings-Sommer-Enzephalitis. Arh. biol. Nauk. USSR. 56/2, 83; Ref. Zbl. Neur. (1941) 99, 680. — 14. SILBER, L. A., SHUBLADSE, A. K. (1944—45): On the Susceptibility of Macacus rhesus to the Virus of the Tick-Borne Encephalitis. Amer. Rev. Soviet Med., 2, 232. — 15. Вопросы медицинской вирусологии. Выпуск второй 1949. стр. 158—169. К изучению патогенеза вируса Шотландского энцефалита на его размножение.

при мозговом заражении белых мышей. Р. М. Шен, В. В. Городилова и Н. С. Юркевич. — 16. Вопросы медицинской вирусологии. 3, 1950. 102—121. Влияние количества вируса Шотландского энцефалита (Louping Ill) на его размножение при экстранейтральном заражении белых мышей. П. Р. М. Шен, Н. С. Константинова и В. В. Городилова. — 17. SZATMÁRI, I., SÁLYI, J. (1936): Tierexperimentelle Untersuchungen über die Prozessausbreitung bei Lyssa. Z. Neur. 156, 424. — 18. В. В. Семенова—Тиен-Шанекая и А. Н. Саповая (1941—1949): Патоморфология клещевого энцефалита. Итоги Советской мед. в великой отечественной войне 1941—45; 26, 146—162; 1949. г. Москва. — 19. VERLINDE, J. D., VAN TONGEREN, H. A. E., PATTYN, S. T., ROSENZWEIG, A. (1955): Virus Meningo-Encephalitis in Austria; II. Pathogenic and Immunological Properties. Bull. World Health. Org. 12, 565.

ПАТОГИСТОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННОГО ВЕНГЕРСКИМИ ВИРУСАМИ

А. ЮБА и М. ПИНТЕР

Авторы исследовали патогистологию экспериментального клещевого энцефалит мышей, вызванного подкожным и внутримозговым введением больших доз венгерских вирусов (штам KEm₁); гистологическая обработка проводилась над животными, оставленными при жизни от 1—6 дней после прививки. Воспалительные изменения проявлялись в случае обоих способов прививки уже на первый день, и располагались сравнительно часто на фронтально-базальной части; среди изменений паренхимы выделяются заболевания клеток Пуркинью и ганглиозных клеток переднего рога спинного мозга, что в случае внутримозговой прививки также проявлялось уже на первый день, однако, при подкожном способе прививки только на несколько дней позже. При внутримозговой прививки в мозгу животных, в окрестности проколотого канала, возникали тяжелое повреждение ганглиозных клеток, вторжение лейкоцитов, и позже интенсивное разрастание микроглии. Не наблюдалось признаков, указывающих на то, что вирус распространяется в центральной нервной системе вдоль продольных путей, возможно и вдоль ликворных пространств, или что вирус достигает центральной нервной системы вдоль периферических нервов. В рассеянии вирусов в нервной системе повидимому большую роль играет гематогенный путь.

HISTOPATHOLOGY OF EXPERIMENTAL TICK-ENCEPHALITIS ELICITED BY VIRUS ISOLATED IN HUNGARY

A. JUBA and M. PINTÉR

The histopathology of tick encephalitis induced in mice by the subcutaneous and intracerebral inoculation of large doses of the virus strain KEm₁, one isolated in Hungary, has been studied. Animals surviving inoculation by 1 to 6 days were subjected to histological analysis. Both modes of administration produced inflammatory changes as early as the first day, often in the frontal-basal area. Affections of the cells of Purkinje and of the ganglionic cells in the anterior horn were prominent among parenchymatous changes; in response to intracerebral inoculation, these developed during the first day already, whereas they were observable only after a few days following subcutaneous inoculation. In the brain of the intracerebrally inoculated animals, along the injection wound severe lesions of ganglionic cells, invasion by leucocytes and later intense microglial proliferation were detectable. There was no evidence to indicate that the virus could be propagated in the central nervous system along the long pathways or along the CSF spaces, or that it would reach the central nervous system along the peripheral nerves. Haematogenous dissemination appears to play an important role in the spread of virus in the nervous system.

Dr. Adolf JUBA, }
Dr. Miklós PINTÉR } Gyula, Kórház, Ungarn