

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Berlin.)

## Über die pathologische Anatomie und Patho-Physiologie der akuten epidemischen Encephalitis.

Von

**D. Marinescu-Baloi.**

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Dezember 1925.)

In den letzten Jahren des Weltkrieges trat eine neue epidemische Krankheit mit nervösem Charakter auf, die seitdem alljährlich wiederkehrte. Gleich nach ihrem Auftreten ist diese Krankheit vom klinischen Standpunkt aus mit anderen infektiösen und toxischen Krankheiten, wie Grippe, Botulismus usw. verwechselt worden. *Econo* war der erste Forscher, welcher gezeigt hat, daß die in Europa im Jahre 1917 aufgetretene Seuche eine wenn auch nicht neue, so doch in Vergessenheit geratene Krankheit ist; er hat auch ihre hauptsächlichsten klinischen und anatomisch-pathologischen Merkmale äußerst genau beschrieben und hat die neue Krankheit nach dem vorherrschenden Symptom der Schlafsucht, welche damals den größten Teil dieser Krankheitsfälle charakterisierte, „*Encephalitis lethargica*“ benannt. Die Bezeichnung „*lethargica*“, welche nur eine bestimmte klinische Form dieser Krankheit kennzeichnet, nämlich die, bei der die Schlafsucht vorherrscht, wurde dann durch englische, französische und deutsche Forscher durch die Bezeichnung „*epidemica*“ ersetzt, die sich seitdem im wissenschaftlichen Sprachgebrauch eingebürgert hat.

Bis heute sind in der medizinischen Literatur der ganzen Welt eine bedeutende Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten über diese Krankheit erschienen. Auch die anatomisch-pathologischen Untersuchungen sind zahlreich, besonders diejenigen der akuten Periode dieser Krankheit. So genügt es, die Namen folgender Forscher zu nennen: *Econo*, *Creutzfeldt*, *Klarfeld*, *Siegmund Scholz*, *G. Marinescu*, *Groß*, *Nonne*, *Monakow*, *Oberndorfer*, *Stern*, *Herzog*, *Dieckmann*, *Dimitz*, *Mittasch*, *Dürck*, *Mackenzie*, *Achard*, *Cruchet* usw., um sich eine Vorstellung darüber zu bilden, was bis jetzt über diese Krankheit geschrieben worden ist. Die Anzahl der Forscher, die sich mit der histopathologischen Untersuchung der chronischen epidemischen Encephalitis befaßt haben, ist nicht so groß, und wir kennen nur: *Econo*, *Trétiakoff*, *Goldstein*, *Spatz*, *Creutz-*

*feldt, Scholz, Stern, Westphal* und *Sioli, Lhermitte, Souques* usw. Die Ergebnisse der Untersuchungen des größten Teiles dieser Forscher stimmen darin überein, daß die epidemische Encephalitis einem filtrablen Virus mit neurotroper Wirkung zuzuschreiben ist, welches sich in der akuten Periode der Krankheit besonders in der grauen Substanz des Zwischen-, Mittel- und Endhirns, seltener in den anderen Teilen des Zentralnervensystems lokalisiert. Die entzündlichen Prozesse des Zentralnervensystems werden in der chronischen Periode der Krankheit mit der Zeit milder.

Während sich die Neuropathologen augenblicklich über die Prädilektionsstellen der epidemischen Encephalitis im Zentralnervensystem an den oben erwähnten zentralen und subcorticalen Hirnstellen einig sind, ist die feine Histopathologie der Krankheit in vielen Richtungen noch nicht völlig geklärt.

Um die Entwicklung der histopathologischen Läsionen der epidemischen Encephalitis sowohl in der akuten als auch in der chronischen Periode mit oder ohne Schübe zu verfolgen, habe ich das Zentralnervensystem von 12 Fällen untersucht, unter welchen 5 akute Fälle mit einer Krankheitsdauer von 12—22 Tagen und 7 chronische Fälle mit oder ohne schubartigen Verlauf und mit einer Dauer von 1—4 Jahren sind. Die akuten Fälle bespreche ich in dieser Arbeit, die chronischen werden in der Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie veröffentlicht.

#### *Die anatomisch-pathologischen Läsionen der akuten epidemischen Encephalitis.*

Die 5 akuten Fälle stammen aus den allgemeinen und partiellen Epidemien der Jahre 1920, 1921, 1922 und 1923. Da bei diesen 5 Fällen die anatomisch-pathologischen Untersuchungen aller Gegenden des Zentralnervensystems in ihren allgemeinen Merkmalen übereinstimmen, habe ich aus äußeren Gründen für die nachfolgende Beschreibung nur 3 Fälle herausgegriffen, welche die charakteristischsten und ausgesprochensten Läsionen zeigen, die das Encephalitisvirus in den Geweben des Zentralnervensystems hervorruft.

Bei den Fällen Nr. 1, 2 und 3 werde ich zusammen mit der Krankengeschichte auch die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der betreffenden Zentralnervensysteme beschreiben, während ich bei den Fällen 4 und 5 in der allgemeinen Diskussion der vorliegenden Arbeit nur kurz die histopathologischen Eigenheiten, die in den betreffenden Nervensystemen festgestellt werden konnten, erwähnen werde.

*Fall 1. Adolph A.*, im Alter von 50 Jahren, Kalkulator aus Berlin-Tegel, von einer robusten Konstitution, seine kollaterale und ascendente Verwandtschaft, weist keine Spur einer toxisch-infektiösen Krankheit oder einer Affektion des Nervensystems auf. Am 26. Febr. 1922 erkrankte er mit allgemeinem Unwohlsein, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Sehstörungen in dem Sinne, daß er alles doppelt sah, Urinbeschwerden, Appetitlosigkeit, belegte Zunge, Ohrensausen, Mü-

digkeit in den Gliedern mit Schwierigkeit in der Bewegung der Gliedmaßen, 8 tägige Schlaflosigkeit bei Tag und bei Nacht, geringe Temperaturschwankungen zwischen 37 und 37,3 in den ersten Tagen.

Am 18. März 1922 klagte er über Rückenschmerzen und Schmerzen in den oberen und unteren Gliedern, dann verfiel er aus der Schlaflosigkeit in eine tiefe Schlafsucht, welche Tag und Nacht andauerte; er erwachte nur unter großer Anstrengung und nur für kurze Zeit, um wieder in tiefen Schlaf zu versinken; Verwirrtheit und deliröse Zustände traten auf. Temperatur 37,5 bis 38. Neben den oben erwähnten Störungen beobachtete man auch Blasenbeschwerden, Urindrang und Urinverhaltung, dann fast vollständigen Schluß der Lider, Hochheben der Lider nur unter großer Anstrengung; Schluckbeschwerden bei der Einnahme fester und flüssiger Nahrungsmittel, Zuckungen in allen Gliedern, Schwierigkeit, das Bett zu verlassen; das Gehen wurde ihm ohne Unterstützung schwer, Gang unsicher, schwankend und umkippend. Am 25. März 1922 die Temperatur über 38,1; Atembeschwerden. Trotzdem weiß der Patient, was um ihn vorgeht und sagt, „daß sein Zustand sich verschlechtert hat“. Am 29. März 1922 wird der Patient in die Nervenklinik der Charité in Berlin aufgenommen.

*Befund bei der Aufnahme:* Am 30. März 1922 Patient von einer im allgemeinen sehr guten Konstitution, besonnen, zeitlich und örtlich gut orientiert, gebildet und intelligent, zeigt eine sichtbare Schwierigkeit, sich zu sammeln und schnell zu antworten. Dabei ist der Gang des Denkens normal. Paresis der Lider, geschlossene Lider, Unbeweglichkeit der Augäpfel und Unbeweglichkeit des Antlitzes, welche das Aussehen des Gesichtes verändert, andauernde und vollständige Schlafsucht, sowohl im Laufe des Tages als auch im Laufe der Nacht, dabei erwacht er leicht aus seinem Halbschlaf und ist dann ruhig und schweigsam. Pupillen übermäßig weit, reagieren auf Licht nicht sehr ausgiebig, auch auf Konvergenz nur sehr wenig.

Langsame, regelmäßige, rhythmische Kontraktionen der unteren Gesichtsmuskeln, der Lippen und der Lidmuskeln, besonders bei Anstrengung, dieselben zu öffnen, dann besonders in den Muskeln der Gliedmaßen und vor allem der Arme und der Bauchmuskeln, Langsamkeit und Beschränkung der Bewegungen des ganzen Körpers, wobei der Eindruck erweckt wird, daß man sich vor einer Wachsfürfigur befindet. Kein Blinzeln mit den Lidern, dieselben langsamen, rhythmischen Kontraktionen können auch im wirklichen Schlaf des Patienten beobachtet werden. Der Patient sieht doppelt. Lippen und Zunge trocken, mit Borken belegt. Er bringt nur mit Schwierigkeit die Zunge aus dem Munde heraus, wobei man auch schwache Kontraktionen feststellen kann.

Die Kraft in den Kaumuskeln vermindert. Die Sprache ist sehr leise, einstöngig, zögernd und ohne Sonorität. Kau- und Schluckstörungen. Patient kann kaum etwas Milch trinken und, was feste Lebensmittel anbetrifft, wie z. B. Brot, macht er kaum einige Kaubewegungen, er schluckt nicht, sondern behält das Essen im Munde. Der Patient hat Fieber, 39—39,2. Er liegt andauernd auf dem Rücken mit gebeugten Knien.

Trotz seiner augenfälligen Lethargie kann man beobachten, daß er weiß, was um ihn herum vorgeht, und wie sein Zustand ist. Aber man bemerkt keine Rührung oder Bewegung seiner Familie gegenüber, da sein Antlitz vollkommen unbeweglich bleibt. Urinverhaltung. — Katheterisieren. Man kann Starre der Gliedmaßenmuskeln feststellen.

Am 2. April 1922 kann der Kranke das Bett nicht mehr verlassen. Temperatur 40,3. Er kann sich nicht mehr umkehren, nicht aufrichten, nicht aufsitzen. Dieser lethargische Zustand schreitet fort. Patient drückt gar keinen Wunsch aus. Dyspnoe, Tachykardie mit gutem Puls. Ausgesprochene Speichelabsonderung. Dieser

fließt aus dem stets halbgeöffneten Munde heraus. Steifheit im ganzen Körper in den oberen und unteren Gliedmaßen. Rhythmische Muskelkontraktionen des Gesichts, des Rumpfs, des Bauches und teilweise der Muskulatur der oberen und unteren Gliedmaßen. Reagiert nur schwer auf äußere Reizmittel. Stiche in Beine und Arme rufen ein Zurückziehen der Gliedmaßen hervor, doch ist diese Abwehrbewegung sehr langsam. Beim Reizen der Fußsohlen kann man den Fächerreflex feststellen. Wenn die Reizung stärker ist, wird auch das Fächerphänomen stärker und andauernder und das Zurückziehen der Gliedmaßen ausgesprochener, dann erfolgt das Zurückkehren in die alte Lage sehr langsam. Störungen im Muskeltonus. Katalepsie der oberen Gliedmaßen, da die Glieder die einmal gegebene Lage behalten. Sehr wenig ausgeprägtes Phänomen bei den unteren Gliedmaßen. Urinstörungen, Urinverhaltung und anale Störungen.

*Am 3. April 1922* hat Patient Temperatur 40. Kongestionierte Gesichtshaut. Lider vollkommen geschlossen, kann dieselben nicht mehr öffnen, erweckt den Eindruck einer Doppelptosis. Die Bewegung der Augen fast nach allen Richtungen beschränkt. Pupillen gleich, mittelweit, reagieren auf Licht weniger als auf Akkommodation. Die Erweiterungsbewegungen der Pupillen sind deutlicher als die Verengerung. Fundus oculi normal. Sehkraft vorhanden, doch sieht Patient doppelt. Zeigt Trismus. Atmung lärmend, schnelle Dyspnoe. Doppelseitige Lungenkongestion. Hautreflexe und Sehnenreflexe sind vorhanden, jedoch schwach, so auch die Bindegautreflexe. Oberflächliche und tiefe Hautempfindlichkeit vorhanden, aber Reaktion auf Reizmittel nur langsam. Keine Druckempfindlichkeit der Nerven. Nur Schmerzen zentralen Charakters. Gefühllosigkeit der Glieder. Urinstörungen, anale Störungen.

*Am 4. April 1922* starke Verschlimmerung des Zustandes des Patienten. Temperatur 39,5. Sehr geräuschvolle Atmung, sehr intensive, doppelseitige Lungenkongestion. Lebhafter Puls — 120. Kraftlos. Der Kranke wird komatos und um 12 Uhr 30 Min. mitternachts tritt der Exitus nach kurzer Agonie ein.

#### *Zusammenfassung des klinischen Befundes.*

Nach der Anamnese scheint es, daß der Patient A. A. im Alter von 50 Jahren *am 15. III. 1923* mit allgemeinen grippösen Erscheinungen langsam erkrankt, mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Schmerzen in der Gliedermuskulatur, Müdigkeit und Fieber. Gleichzeitig mit und nach diesen Initialerscheinungen treten noch herdförmige Hirnerscheinungen auf, von welchen einige, wie Diplopie, plötzlich zusammen mit dem Erscheinen der Krankheit, andere, wie Ptosis, ausgesprochene Paresis der Augenmuskeln, maskenhafter Gesichtsausdruck mit glatter und glänzender Stirnhaut, ausgeprägte Lethargie, Schluck-, Kau- und Sprechstörungen, Pseudokatalepsie, rhythmische Myoklonie, besonders stark ausgeprägt in der Gesichts-, weniger stark bei der Gliedmaßen- und Körpermuskulatur und allgemeine Hypertonie später auftraten, wodurch er ein ganz besonderes und charakteristisches Aussehen erhält. Reflexstörungen und Pyramidenbahnsymptome fehlen. In diesem Krankheitsstadium zeigt Patient außer seiner charakteristischen Schlafsucht eine Bewußtseinsstörung, aus welcher er sich leicht erwecken läßt und ziemlich geordnete Auskunft gibt. Der Rückenmarksliquor zeigt nur schwache Vermehrung der Lymphocyten und des Eiweißgehaltes,

Wassermannsche Reaktion negativ. Im Laufe der Krankheit kommen Störungen der Blasen- und Mastdarmentleerung hinzu. Am 2. IV. 1922 tritt doppelseitige Pneumonie ein, welche den Tod des Patienten am 4. IV. 1922 zur Folge hat. Dauer der Krankheit 22 Tage.

Die *Diagnose* des Falles A. A. begegnet keiner Schwierigkeit, weil sich das klinische Bild fast in Übereinstimmung befindet mit der *Economoschen* klinischen Beschreibung. Nach dem Verlauf unterscheiden wir zuerst ein *Vorstadium*, bestehend aus: Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Schmerzen in den Gliedern; dann plötzlich Auftreten von Hirnerscheinungen, Erscheinungen wie ausgeprägter Schlafsucht, Diplopie, Ptosis, Augenmuskelparese, Sprech-, Kau- und Schluckstörungen, Maskengesicht, andere Bewegungsstörungen, wie Pseudokatalepsie, unwillkürliche Zuckungen der Gesichts- und Gliedermuskeln, welche auf Störungen der Zentren des extra-pyramidalen motorischen Systems deuten.

Wir kommen daher zur *Diagnose einer akuten epidemischen Encephalitis von lethargisch-myoklonischer Form.*

*Sektionsprotokoll des Pathologischen Instituts der Charité.* Autopsie 12 Stunden, post mortem.

*Gehirn:* Gewicht 1320 g. Sehr ausgeprägte Stauungshyperämie der Meningen, die stark verdickt sind, die meningealen Gefäße und Arterien voll Blut. Keine Leptomeningitis. Hyperämie und Ödem der Hirnsubstanz. In den Querschnitten der basalen Ganglien, im Isthmus, im Stammhirn und in der Brücke sieht man kleine hämorrhagische Punkte, die besonders in der grauen Substanz des dritten und vierten Ventrikels und in den basalen Ganglien lokalisiert sind. Die Ventrikel sind schwach erweitert mit viel Flüssigkeit und mit glattem Ependym. Die Plexus chorioidei sind angeschwollen und weisen an einigen Stellen Bläschen auf.

*Lunge:* Sehr ausgeprägte Stauungshyperämie. Ausgesprochene Lungenödeme. Katarhalische Bronchitis. Broncho-pneumonische Herde in beiden unteren Lungenlappen. *Milz:* Sehr ausgesprochene Hyperämie mit geschwollenen lymphatischen Follikeln. *Herz:* Endocarditis der Valvulae. *Nieren und Nebennieren:* Ausgesprochene Hyperämie. *Hypophyse:* Sehr ausgeprägte Stauungshyperämie. *Schilddrüse:* Ebenfalls ausgeprägte Stauungshyperämie. *Leber:* Weder vergrößert noch verkleinert im Volumen. Mit ausgeprägter Hyperämie. Keine Zeichen von Atrophie des Parenchyms.

*Mikroskopische Untersuchung.* Man kann ganz allgemein unterscheiden:

1. Herdförmige, entzündliche Veränderungen.
2. Diffuse, rein degenerative Veränderungen.

Der Sitz des Entzündungsprozesses ist in folgenden Teilen der grauen Substanz des Zentralnervensystems:

Im *Zwischenhirn* in der grauen Substanz um den dritten Ventrikel, im Thalamus, im Hypothalamus (Corpus Luysi) und schwächer im Linsenkern (Putamen und Pallidum), ferner auch in der Substantia innominata.

Im *Mittelhirn* findet man sie in der grauen Substanz um den Aquaeductus Sylvii, in den motorischen Kernen der Nervi oculomotorii und trochlearis, so-

wie in der Hirnschenkelhaube, besonders in der Substantia nigra (Abb. 1) und im roten Kern, schwächer in den Vierhügeln.

Im *Hinterhirn* läßt sich der Gefäßinfiltrationsprozeß in folgenden Teilen feststellen: in der Brückenhaube, besonders in den grauen Kernen unter dem vierten Ventrikel, in der Substantia ferruginea, in der Substantia reticularis grisea und schwächer in den grauen Kernen des Kleinhirns (Dentatus, Globosus und Emboliformis).

In der *Medulla oblongata* zeigt sich der Gefäßinfiltrationsprozeß besonders in der Substantia reticularis grisea und schwächer in den motorischen Kernen der Oblongata.

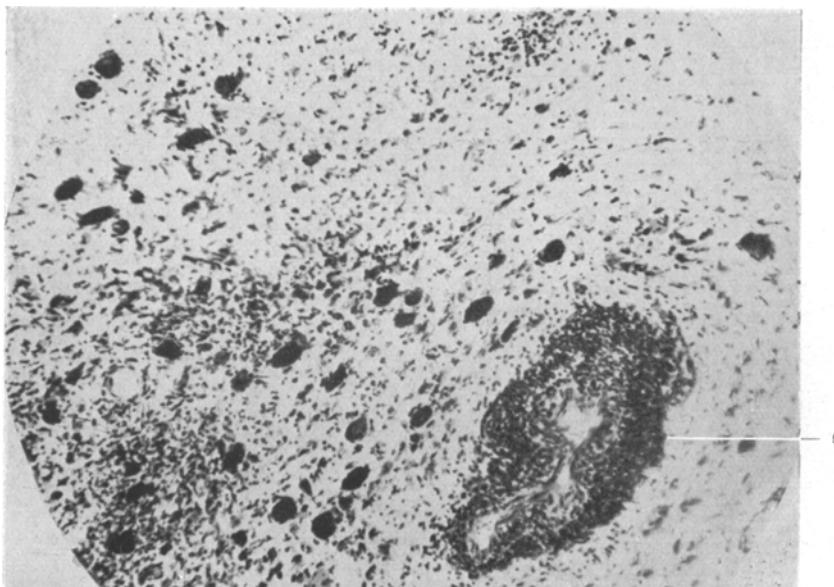


Abb. 1. Typischer Entzündungsherd in der Substantia nigra. Nisslfärbung. Die großen Elemente sind Nervenzellen, die kleinen Gliakerne.  $g =$  infiltriertes Gefäß.

In der Großhirnrinde ist er sehr unbedeutend; nur selten sind kleine Gefäßinfiltrationen anzutreffen, besonders in den Schichten der großen Pyramidenzellen, sowie auch in der weißen Substanz einiger Hirnwundungen. In der *Kleinhirnrinde* ist kein Gefäßentzündungsprozeß festzustellen, sondern nur seltene leichte Gliareaktionen mit Strauchwerkformen.

Im *Rückenmark* sieht man nur geringe Infiltrate. Die Hirn- und Rückenmarkpia wird vom Entzündungsprozeß im allgemeinen verschont, nur hier und da beobachtet man kleine Meningeninfiltrationen. Die Basalhirnhaut ist stärker befallen.

Die weiße Substanz des Zentralnervensystems bleibt im allgemeinen vom Entzündungsprozeß verschont, insbesondere die Pyramidenbahnen vor den Pedunculi sind intakt.

II. Im Zusammenhang mit den Gefäßinfiltrationen findet man eine sehr intensiv ausgeprägte Gliareaktion, welche in Hypertrophie und Hyperplasie der proto-

plasmatischen Neurogliazellen besteht, gewöhnlich in diffuser Form, seltener in Form typischer oder atypischer Gliaherde. Die Gliafasern sind nicht vermehrt. Es gibt hier keine Gitterzellen.

In der Medulla oblongata, in der Brücke, in den Pedunculi, im Thalamus, im Dentatus und im Nucleus lenticularis beobachtet man kleine Blutungen in der Umgebung einiger infiltrierter Gefäße. Regressive Veränderungen der Gefäßwandungen mit Verkalkung (Pseudokalk!) finden wir im Linsenkern.

III. Viel ausgebreiteter sind die diffusen degenerativen Veränderungen, welche durch die diffusen Veränderungen der Ganglienzellen der verschiedenen nervösen entzündeten und nicht entzündeten grauen Gegenden hervortreten.

In der Großhirnrinde sieht man einige sehr kleine Verödungsherde des nervösen Parenchyms besonders in der mittleren und großen Pyramidenzellschicht; fast in allen Gegenden des Gehirns, aber besonders in der Zentralgegend sieht man einfache diffuse Zellveränderungen mit Tigrolyse und seltener schwere Zellveränderungen einiger mittlerer und größerer Pyramidenzellen. In der Trabant- und parenchymatösen Glia sind viel Lipoidpigmente und feine Fetttröpfchen anzutreffen.

Im *Striatum* (Putamen und Caudatum) sieht man außer schmalen Lichtungen aus der Umgebung der veränderten Gefäße diffuse Veränderungen des nervösen Parenchyms in Form von einfachen Veränderungen der kleinen Nervenzellen und akute und schwere Zellerkrankungen der großen Ganglienzellen, die noch seltener sind als im normalen Zustand.

Im *Pallidum* (Globus pallidus) gibt es eine diffuse, selten eine herdförmige Veränderung des nervösen Parenchyms. Die Ganglienzellen zeigen teils Veränderungen im Sinne der *Nisslschen* akuten, teils der schweren Zellerkrankungen, aber auch Pigmentvermehrung und, wenn auch selten, Fettdegeneration. Die Gefäße und Capillaren des Pallidumparenchyms zeigen regressive und seltener progressive Veränderungen mit verschiedenen Ablagerungen von Abbaupigmenten: Kalk, Pseudokalk und anderen Konkrementen, albuminoide Natur. Abbaupigment beobachtet man auch in der Neuroglia des Parenchyms.

Im *Thalamus* bemerkt man nur unbedeutende Zellveränderungen.

Im *Corpus Lysyi* und *Roten Kern* kann man diffuse Alterationen des Parenchyms feststellen, in welchen Lipoidvermehrung vorherrscht. Es sind ferner Nervenzellen mit Pseudoneurophagien vorhanden.

In der *Substantia nigra* (Abb. 1) beobachtet man eine parenchymatöse, insuläre, sehr schwere Veränderung. Die Zellelemente sind in Auflösung begriffen. Die Anschwellungs- und Verflüssigungsprozesse sind bei den meisten Melaninnervenzellen vorherrschend. Neuronophagie ist sehr oft sichtbar. Die Zelldesintegrationsprodukte werden von Körnchenzellen aufgenommen und gefäßwärts abtransportiert.

In der *Substantia innominata* (Nucleus basalis) herrschen die wabigen Zellveränderungen mit viel Lipoidpigment vor.

In den motorischen Kernen der Nervi oculomotorii und trochlearis finden wir akute Zellveränderungen.

In der *Brückenhaube* kommen schwere Zellveränderungen der Substantia ferruginea und in den motorischen Kernen der Brücke (Trigeminus, Abducens und Facialis) diffuse Zellveränderungen mit Chromolyseerscheinungen vor.

In der *Medulla oblongata* bestehen akute und seltener schwere Zellerkrankungen sowohl in den großen Nervenzellen der Substantia reticularis grisea als auch in den motorischen Kernen der Oblongatanerven (Glossopharyngeus, Vagus und Hypoglossus).

Im *Kleinhirn* können wir diffuse, akute Zellerkrankungen im Nucleus dentatus, im Globulus und auch im Emboliformis feststellen. Die Purkinjezellen scheinen intakt zu sein.

In der *Medulla spinalis* finden wir einfache, akute und schwere Zellerkrankungen bei einigen Ganglienzellen der vorderen, seitlichen und sogar hinteren Hörner.

Die Veränderungen der Markfasern im Vergleich mit den schweren herdförmigen Veränderungen der verschiedenen nervösen Gebiete des Nervensystems lassen sich nur in einigen Gebieten der Basalganglien und in der Stammhirnhaut feststellen. So finden wir isolierte veränderte Markfasern im Caudatum, Putamen, Pallidum, in der Ansa lenticularis, im Thalamus und Hypothalamus sowie auch in der Substantia nigra, wo sie sehr leicht festzustellen sind. Auch sind isolierte veränderte Markfasern in der Pedunculi-, Brücken- und Medulla oblongata-Haut zu sehen.

#### *Epikrise.*

In diesem Fall mit den typischen klinischen Erscheinungen der akuten epidemischen Encephalitis (Schlafsucht, Maskengesicht, Armut der aktiven Bewegungen, Unbeweglichkeit der Augäpfel, Ptosis, Katalpsie, Steifigkeit, Myoklonie und pseudobulbäre Erscheinungen) wird anatomisch ein Komplex histopathologischer Erscheinungen festgestellt. Es sind das außer dem oben beschriebenen, ausgedehnten herdförmigen Entzündungsprozeß mit sehr schwerer, parenchymatöser Alteration der Substantia nigra die diffusen intensiven Veränderungen in den striären und subthalamischen Gegenden, sowie diffuse Veränderungen im roten Kern und Dentatum. Außer diesen regionalen Veränderungen konnten auch leichte Veränderungen in der Substantia innominata, in den motorischen Augennervenkernen um den Aquaeductus Sylvii, in den motorischen Hirnnerven der Umgebung des vierten Ventrikels sowie in der Substantia reticularis grisea der Brücke und der Medulla oblongata festgestellt werden. Die diffusen Veränderungen der Großhirnrinde und des Rückenmarks sind unbedeutend.

Die schweren entzündlichen pathologischen Modifikationen des Zentralnervensystems dieses Falles sind also auf streng umschriebene Gebiete des Nervensystems begrenzt. Sie greifen besonders die nervösen Zentren an, welche dem extrapyramidalen motorischen System angehören, und verschonen die Zentren der Pyramidenbahnen.

Vom histologischen Standpunkt aus begegnet die Diagnose oder die ätiologische Auffassung dieses Falles keinen Schwierigkeiten, weil die Lokalisation der herdförmigen entzündlichen Veränderungen in den nervösen Gebieten des Zentralnervensystems sind, welche mit Vorliebe von epidemischer Encephalitis angegriffen sind.

Die klinische Symptomatologie scheint mit den anatomischen Befunden in Einklang zu bringen zu sein. Die Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindelanfälle stehen mit dem leichten Entzündungsprozeß der Hirnhäute des Großhirns und auch mit der Druckerhöhung des Liquors in Beziehung. Die Augenmuskelscheinungen, wie: Diplopie, Ptosis, Unbeweglichkeit der Augäpfel, sind dem Entzündungsprozeß der Augen-

nervenkerngebiete und vielleicht auch den Muskeltonusstörungen zuschreiben. Die allgemeine Müdigkeit, Maskengesicht, Steifigkeit der Glieder und des Körpers, Mangel an Mitbewegungen, Bewegungsarmut, Bewegungsverlangsamung, sind eine Folge des starken Entzündungsprozesses des Corpus striatum und der Substantia nigra, welche wir als Regulationszentrum des Muskeltonus betrachten.

Die Schlafstörungen (Schlafsucht) stehen wohl mit dem starken Entzündungsprozeß des Thalamus und der Pedunculihäube in Beziehung.

*Fall 2. Paul H.*, 57 Jahre, Eisenbahnbeamter aus Berlin, verheiratet. Frau und 2 Kinder sind ganz gesund. Im Jahre 1897 hatte H. eine Stirnhöhleneiterung, 1920 ist ihm eine Eisenstange auf den Kopf gefallen. Sonst niemals ernstlich krank gewesen, keine Infektionskrankheiten, keine luetische Erkrankung, kein Alkohol, kein Nikotin.

Am 25. I. 1923 stellte sich beim Patienten Husten und Schnupfen ein, Temperatur 37,5. Gleichzeitig Kopfschmerzen in der Mitte des Kopfes und am Hinterkopf. Müdigkeit, Gliederschmerzen, Unlust zur Arbeit, Unruhe, nachts Schlaflosigkeit, tagsüber auffallend starke Schlafsucht, einmal Doppelsehen, Appetitlosigkeit. Kein Schwindel, kein Erbrechen. Der Gang wurde unsicher und schwankend. Keine Blasen- und Darmstörungen. Im Verlauf der Krankheit nahmen die Kopfschmerzen und die Schlafsucht immer mehr zu.

Am 9. II. 1923 wurde Patient in die Nervenklinik der Charité zu Berlin eingeliefert.

*Befund am Tage der Aufnahme.* Körperlich: Kräftiger Mann, guter Ernährungszustand, kongestioniertes Aussehen, wenig Mimik.

*Neurologisch:* Kopfbewegungen sind frei, keine Klopftoleranz. Pupillen rund, ziemlich eng, reagieren auf Licht und Konvergenz prompt. Augenbewegungen sind nicht nach allen Seiten frei. Leichte Paresen mit nystagmusartigen Zuckungen. Die Bulbi gelangen ruckweise in die seitlichen Endstellungen. Leichte Ptosis. Die Hirnnerven sind nicht alle frei. Nervus facialis: Bei geöffnetem Munde feine Zuckungen in der Muskulatur. Keine Paresen. N. hypoglossus, N. trigeminus, N. glossopharyngeus o. B. Nur leichte Hörstörungen und nur leichte Kau- und Schluckstörungen, auch leichte Darm- und Blasenstörungen. Obere Extremitäten: Rechter Arm im ganzen dünner als der linke (Geburtsfehler). Versteifung im Ellenbogengelenk im Winkel von 60°. An den oberen Extremitäten herabgesetzter Tonus. Die Motilität ist frei und die Reflexe sind normal auslösbar. Die Sensibilität auf Pinsel und Nadel ist normal. Das Lagegefühl ist normal, keine Schmerzen, keine Ataxie. Bauchdeckenreflexe beiderseitig vorhanden.

*Untere Extremitäten:* Hypotonie, Motilität frei. Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits vorhanden. Babinski, Mendel-Bechterew, Rossolimo und Oppenheim negativ. Sensibilität und Lagegefühl normal. Keine Ataxie. Der Gang ist langsam, unsicher und schwankend. Herzgröße normal, Töne rein, Puls weich, regelmäßig.

*Lungen:* Über beiden Lungen bronchitische Geräusche. Leber und Milz normal. Temperatur 37,5° morgens, 38° abends.

Am 13. II. 1923: Lumbalpunktion, nicht erhöhter Druck. Mittlere Vermehrung von Lymphocyten, Nonne positiv, Wa.R. im Blut und Liquor negativ.

Am 14. II. 1923: Seit gestern delirant. Paresen der Augenbewegungen nach allen Seiten. Steht nachts auf, versucht sein Hemd anzuziehen, uriniert auf den Boden.

Wie geht es Ihnen ?	Antwort: Unnötige Arbeit.
Wie alt sind sie ?	„ 57 Jahre.
Wann sind Sie geboren ?	„ 57 Jahre.
Wo sind Sie geboren ?	„ Aus der Werkstatt.
Welches Datum ?	„ Ich kann nicht sagen.
Welches Jahr ?	„ Ich weiß nicht.

Zeitweise etwas konfus, schläft viel am Tage, Fieber, über beiden Lungen bronchitische Geräusche. Klinische Vorstellung: Encephalitis lethargica, delirantes Bild. Psychische Störungen ähnlich wie Korsakowsches Syndrom. Augenmuskelparesis, Ptosis. Schlafsucht. — Links Babinski ?

Am 15. II. 1923: Schnarchende Atmung, Gesichtscyanose, links Babinski, übriger Befund unverändert.

Am 16. II. 1923 schwer vernehmbar, geht auf Fragen nicht ein, spricht oft zusammenhanglos vor sich hin; schnarchende, beschleunigte Atmung. Puls klein, beschleunigt. Über beiden Lungen bronchopneumonische Herde.

Am 17. II. 1923 nachmittags Exitus letalis nach sehr kurzer Agonie.

#### *Zusammenfassung des klinischen Befundes.*

Der Patient P. H. ist im Alter von 55 Jahren am 23. I. 1923 langsam und mit allgemeinen grippösen Erscheinungen erkrankt: Schwaches Fieber, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gliederschmerzen, dann Diplopie, nachts Schlaflosigkeit, tags Schlafsucht, sowie auch Gehstörungen, welche in unsicherem und schwankendem Gehen bestehen. Nach diesem Initialstadium erscheinen am 9. II. 1923 Zuckungen in der Gesichts- und Zungenmuskulatur und weniger in der Gliedermuskulatur ohne Lageveränderung der Glieder, ohne Mimik, mit allgemeiner Hypotonie und Bewegungsarmut, leichte Ptosis und Paresis der Augenmuskeln mit nystaktischen Zuckungen. Die Sehnen-, Haut- und Schleimhautreflexe sind normal (mit Ausnahme von linksseitigem Babinski). Am 14. II. 1923 beobachtet man Verschlimmerung des Krankheitsbildes, intensive Paresis der Augenmuskeln, Schlafsucht, Unruhe, delirant mit psychischen Korsakowstörungen. Der Liquor zeigt Lymphocytose, Liquor und Blut negative Wa.R. In voller Entwicklungsphase der Krankheit tritt am 15. II. 1923 Bronchopneumonie auf, welche den Tod des Patienten beschleunigt; am 17. II. 1923 tritt der Exitus letalis ohne Agonie ein. Krankheitsdauer 22 Tage.

In der Krankheitsentwicklung dieses Falles beobachten wir neben den klinischen prodromalen Erscheinungen von kurzer Dauer, wie fiebrigen Zustand, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen usw. das Auftreten encephalitischer, herdförmiger Hauptsymptome, wie Paresis der Augenmuskeln, Diplopie, Ptosis, Schlafinversion mit Schlafsucht, dann Muskeltonusstörungen, wie Facies immobilis, besondere und charakteristische Haltung, allgemeine Hypotonie, sowie auch schwache motorische Reizungen, wie Zuckungen in der Gesichts- und weniger in der Gliedermuskulatur, später Auffallserscheinungen der Pyramidenbahnen, welche uns die Diagnose einer epidemischen Encephalitis le-

thargischer Form zu stellen erlauben. Da ferner der Patient auch Korsakowsche psychische Störungen zeigt, können wir sprechen von einer *akuten lethargischen Encephalitis mit Korsakowschen psychischen Störungen.*

#### *Anatomischer Befund.*

Autopsie am 18. II. 1923. Nach dem Protokoll des pathologisch-anatomischen Instituts der Charité:

*Befund der Autopsie:* Gewicht des Hirns: 1300 g. Sehr starke Stauungshyperämie des Gehirns. In der Brücke, den Pedunculi cerebri und der Umgebung des dritten und vierten Ventrikels sehr starke Blutpunkte.

Sehr starke Stauungshyperämie der Lungen, Leber, Nieren, Nebennieren und Milz. Sehr starkes Lungenödem, katarrhalisch eitrige Tracheobronchitis, bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen. Reine claudengroßer Bronchialkrebs im linken Oberlappen um eine nicht ganz haselnußgroße Bronchiektase. Vielfach starke Lipoid- und Hämosiderinablagerung im Alveolarepithelium.

Milz mit sehr starker Stauungshyperämie, Schwellung der Lymphfollikel, geringe fettig-hyaline Sklerose der Milzarterien, ziemlich geringe Reticulumzehämosiderine.

Herz: Braune Pigmentierung. Mäßige Arteriosklerose der Aorta, Mitralis und stärkere Arteriosklerose der peripheren Arterien.

Leber: Sehr starke Stauungshyperämie, ziemlich starke braune Atrophie, ausgesprochene Sternzellenverfettungen, interlobuläre Rundzellansammlung, umgeschriebene kleintropfige Randzellenfettablagerung. Geringe feinkörnige Leber- und Sternzellenhämosiderine.

Nieren: Sehr starke Stauungshyperämie.

Nebennieren: Ungleichmäßige Lipoidablagerung der Rinde.

Hoden: Starke Fettablagerung in den Zwischenzellen und Verbreiterung des Bindegewebes.

#### *Mikroskopischer Befund.*

*Mikroskopisch:* Wir sehen in diesem Fall ebenfalls herdförmige entzündliche und diffuse rein degenerative Veränderungen.

Die ersten bestehen aus: entzündlich-infiltrativen Gefäßveränderungen, proliferativen Gliaveränderungen und alterativen Gefäßveränderungen aus der Zone des entzündlichen Herdes; die zweiten dagegen bestehen aus rein degenerativen Veränderungen der Nervenzellen, welche mit dem Entzündungsprozeß in keinem Zusammenhang stehen, sondern sehr diffus in verschiedenen grauen Teilen des Nervensystems beobachtet werden können.

Der Hauptsitz der entzündlichen Veränderungen ist das sog. zentrale Höhlengrau in der Umgebung des dritten Ventrikels des Aquaeductus Sylvii, des vierten Ventrikels; besonders die folgenden grauen Zentren sind ergreifen, Substantia nigra, Locus coeruleus, Thalamus und Hypothalamus und weniger Striatum, Pallidum und Substantia innominata. Der rote Kern und das Dentatum sind ebenfalls erkrankt. Dazu kommen die motorischen Kerne des Oculomotorius und Trochlearis. Weniger betroffen sind die anderen motorischen und sensiblen Kerne der Hirnnerven. Der vegetative Kern der Medulla oblongata (Vaguskern) ist wieder recht schwer verändert. In der grauen und weißen Substanz der Medulla spinalis beobachtet man entzündliche Gefäßveränderungen. Die Kleinhirnrinde ist verschont. Sehr schwach ist die Affektion der Gehirnrinde. Pyramidenbahnen sind in ihrem Verlauf distal von den Pedunculi cerebri von dem Ent-

zündungsprozeß verschont geblieben. Die Pia mater ist nur an der Basis infiltriert.

In diesem akuten Fall haben die proliferativen Gliaerscheinungen dasselbe Merkmal wie im ersten.

Die nervösen entzündeten Gewebe der Basalganglien (Thalamus, Striatum, Pallidum, Corpus Luysi) weisen keine herdförmigen Veränderungen, sondern nur diffuse alterative Läsionen auf.

In erster Linie beobachtet man entsprechend den schwersten entzündlich infiltrativen Erscheinungen die intensivsten Veränderungen des nervösen Parenchysms in der Substantia nigra. Diese Veränderungen, welche besonders die kompakte Zone befallen, bestehen in insel- oder herdförmiger Erkrankung. Zerstörung und Verschwinden der Melaninalglienzellen, die einem Auflösungsprozeß zum Opfer gefallen sind. Außerdem findet man entsprechend dem Alter des Kranken Lipide in den Nervenzellen der Substantia nigra. Auch die Gliazellen und die Gefäßwandelemente enthalten Melanin und Lipide. Die Stärke der Parenchymveränderungen des Locus coeruleus ähnelt derjenigen der Substantia nigra mit dem Unterschied, daß hier keine Fettdegeneration besteht.

In zweiter Linie beobachten wir diffuse alterative Parenchymveränderungen sowohl im Striatum (Putamen und Caudatum) als auch im Pallidum und in den Zentren des Hypothalamus (besonders Corpus Luysi).

In dritter Linie kommen die diffusen Veränderungen der Nervenzellen im Thalamus, roten Kern und Dentatum.

Mäßig verändert sind die motorischen Kerne des Oculomotorius, Trochlearis, Facialis, Trigeminus und Glossopharyngeus). Der vegetative Kern der Medulla oblongata zeigt ausgesprochene diffuse Zellveränderungen der mittleren und größeren Pyramidenzellen.

In den Ganglienzellen herrschen im allgemeinen tigrolytische Vorgänge vor. Schwellungsvorgänge beobachtet man häufig. Verflüssigungsprozesse mit Zerfall des Zellprotoplasmas sieht man bei den zugrunde gehenden Elementen. Man beobachtet auch viele degenerierte Ganglienzellen mit Vacuolisierungsscheinungen und oftmals mit Fettdegeneration. Neuronophagien sind in den entzündlichen Gegenden des Hirnstammes häufig, namentlich in der Substantia nigra und im Locus coeruleus. Seltener sieht man sie in den Basalganglien. Nur ausnahmsweise sind Neuronophagien bei den Ganglienzellen der Hirn- oder Rückenmarknervenkerne zu bemerken. Körnchenzellen sind nur in den Gegenen mit schwer degeneriertem Parenchym zu beobachten (Substantia nigra, Locus coeruleus).

Alteration und Degeneration der Markscheidenfasern findet man in der Nigaregion und vereinzelt im Thalamus, Hypothalamus, Striatum, Pallidum, besonders in der Lamella medullaris externa und interna und in der Linsenkernschlinge, seltener in der Mittelhirn-, Brücken- und Medulla oblongata-Haube.

Die erkrankten Markfasern zeigen in ihrem Verlauf Aufreibungen, Verdickungen und Verdünnungen der Markscheiden. Auch ihre Achsenzylinder zeigen Veränderungen der Struktur (Aufreibungen, Quellungen, Verdickungen, Auffaserung und sogar Vacuolisierung). Man beobachtet schließlich Zerfall der Markscheiden zu Fettropfen. Körnchenzellen sind im Verlauf dieser degenerierten Nervenfasern noch nicht festzustellen, was vielleicht auf die kurze Dauer des Prozesses zurückzuführen ist.

Die pathologischen Veränderungen des Zentralnervensystems dieses Falles sind nicht auf eine streng umgrenzte Gegend beschränkt, denn man kann sie diffus in den verschiedenen grauen Gegenden des Zentralnervensystems wie in den Basalganglien, in den Pedunculi cerebrales, in den grauen Kleinhirnkernen,

in der Brücke, in der Medulla oblongata, in der Medulla spinalis und sogar in der Hirnrinde feststellen. Aber die Art und Schwere ist doch in den verschiedenen grauen Gegenden des Zentralnervensystems verschieden. Die corticalen und medullären Veränderungen (Pyramidenystem) sind nur leicht, die Brücken- und Oblongataveränderungen sind etwas schwerer, jedoch nicht so schwer wie die der Mittelhirnhaube und der Basalganglien und in den Kleinhirnkernen.

Also sind die subcorticalen Zentren des Hirnstamms besonders im Bereich des Zwischen- und Mittelhirns der Hauptsitz der Encephalitis.

### Zusammenfassung.

In diesem Fall von akuter lethargischer Encephalitis, in welchem die Schlafstörungen (Schlafsucht), leichte Paresis eines Hirnnerven (Oculomotorius), Muskeltonusstörungen (Facies immobilis, Hypertonie und charakteristische Haltung), unwillkürliche motorische Reizerscheinungen (Zuckungen) mit Babinski, Korsakowsche psychische Störungen vorherrschen, stellen wir fest, daß ihnen anatomisch außer den schwachen diffusen Veränderungen der verschiedenen grauen Gegenenden des Zentralnervensystems eine ausgeprägte Veränderung der nervösen Gewebe bestimmter Gegenenden des Zentralnervensystems entsprechen.

Nach dem Hauptsitz der nervösen Veränderungen, welche in unserem Falle in denselben subcorticalen grauen Gegenenden vorhanden sind, die gewöhnlich in konstanter Weise vom Virus der Encephalitis angegriffen werden, sehen wir, daß auch vom histopathologischen Standpunkt bei diesem Falle die Diagnose „epidemische Encephalitis“ gestellt werden kann.

Die klinischen Erscheinungen lassen sich auf die anatomischen Befunde in der Weise beziehen, daß die Korsakowschen psychischen Störungen, die Patient zeigt, im Zusammenhang stehen mit den verschiedenen leichten Veränderungen der Großhirnrinde, die vom Virus oder dem Toxin der Encephalitis hervorgerufen werden. Die Schlafstörungen (insbesondere die Schlafsucht dieses Falles) stehen vielleicht mit dem ausgesprochenen Entzündungsprozeß der grauen Substanz in der Umgebung des dritten Ventrikels und des Aquaeductus sylvii und des Thalamus in Zusammenhang. Die allgemeinen Muskelstörungen (Hypotonie und andere) sind auf die schwere Alteration der Substantia nigra und die anderen diffusen Veränderungen des extrapyramidalen motorischen Hauptsystems oder noch wahrscheinlicher auf die Veränderungen des Kleinhirnkerns (Dentatum) zurückzuführen. Die Zuckungen der Gesichts-, Zungen- und Gliedermuskulatur dürfen vielleicht auf Corpus striatum-Veränderungen zurückgeführt werden. Die Bewegungsarmut des Patienten steht im Zusammenhang mit den Pallidumveränderungen und die Augenmuskelstörungen finden ihre Erklärung durch die Veränderungen in den Oculomotoriuskernen.

*Fall 3.* Fritz Th., 20 Jahre alt, kam am 5. I. 1921 in die Nervenklinik der Charité zu Berlin.

*Vorgeschichte:* Als Patient am 30. XII. 1920 morgens erwachte und merkte, daß er doppelt sähe. Am Tage vorher hatte er sich ganz gut gefühlt, auch in der Nacht gut geschlafen. Er hatte kein Fieber, keinen Husten und keinen Schnupfen, aber heftige Kopfschmerzen, die schon am Tage vorher ganz leicht bestanden hatten. Kein Schwindelgefühl. Am 31. Dezember fühlte er sich den ganzen Tag über müde, schlief aber nicht am Tage, ging abends zeitiger ins Bett. Am 1. I. 1921 suchte er den Arzt auf, welcher ihn an die Augenklinik der Charité verwies. Am 3. I. 1921 begab er sich dorthin und man verschrieb ihm eine Brille. Vom 1.—3. I. 1921 verspürte Patient außer dem Doppelzehen und den Kopfschmerzen keine Beschwerden. Er war tagsüber müde, saß still auf dem Sofa, als ob er im Halbschlaf wäre (Angabe der Schwester).

Am 4. I. 1921 abends trat eine plötzliche Verschlimmerung ein, er bekam plötzlich Fieber 38,3. Dabei war er etwas unruhig, sprach durcheinander, glaubte seine Tante zu sehen, die gar nicht im Zimmer war, glaubte, daß die Tür im nebenan gelegenen Laden geöffnet wurde, und forderte seine Schwester auf, nachzusehen. (Das Geschäft war aber längst geschlossen.) In der nächsten Nacht schlief er ganz ruhig.

Am 5. I. 1921 morgens hatte er 38,8 Temperatur, war ganz apathisch und lag den ganzen Tag über wie im Halbschlaf da. Blase und Mastdarm sind in Ordnung. Er erklärt, daß ihm seit morgens das Sehen schwer fällt, daß er sich allein kaum auf den Füßen halten könne und sich taumelig fühle. Schon am 30. XII. 1920 merkte Patient in der rechten Hand einen „prickelnden Schmerz“, als ob die Hand eingeschlafen wäre. Diese Empfindung besteht bis heute. Seit dem 30. I. 1921 merkt er auch eine leichte Schwäche in der rechten Hand, konnte sich damit nicht die Knöpfe zumachen, während es mit der linken Hand ganz glatt ging.

Den Angehörigen ist aufgefallen, daß er seit dem 4. I. 1921 morgens nur ganz langsam ging, alle Bewegungen seien müde aus, er schwankte auch beim Gehen. Im Jahre 1917 litt Patient an einer doppelseitigen Augenbindehautentzündung, die nach 14 Tagen heilte. Sonst ist er niemals ernstlich krank gewesen, hatte auch keine Geschlechtskrankheiten.

In der Familie sind auch keine Nerven- oder Geisteskrankheiten vorhanden.

*Befund am 6. I. 1921:* Bei der Einlieferung hat Patient 38,3 Temperatur, Puls 100, regelmäßig und voll, Gesicht stark kongestioniert. Sinkt auf seinem Sitz in sich zusammen, läßt den Kopf auf die Schulter hängen, die Augen sind geschlossen. Ist in leicht benommenem Zustand, schwer weckbar und etwas schwer besinnlich, antwortet meist erst auf wiederholtes Fragen, ist aber auf den Gegenstand des Gespräches zu fixieren und macht klare anamnestische Angaben. Sich selbst überlassen, versinkt er sofort in einen schlafähnlichen Zustand. Sitzt in steifer Haltung mit vornüber geneigtem Körper, geht mit kleinen zögernden Schritten, ohne dabei die Hände zu bewegen, bei Wendungen wird der Gang taumelig. Gesichtsausdruck starr, fast ohne Mienenspiel, belebt sich auch beim Sprechen nicht. Sprache klang- und ausdruckslos, langsam.

*Status:* Großer kräftiger Patient in gutem Ernährungszustand. Lungen o. B., Herzgrenzen nicht verbreitert. Herztöne rein. Puls 88 in der Minute, voll und kräftig. Bauchorgane o. B. Urin: Albumin und Zucker negativ.

*Kopf:* Deutliche Nackensteifigkeit; hält die Augen dauernd geschlossen, kommt der Aufforderung, sie zu öffnen, nur unvollkommen nach, Lidspalten r. = 1, Pupillen rund, r. = 1.

Lichtreaktion prompt beiderseits, C.R. zurzeit nicht zu prüfen, da der Patient der Aufforderung nicht nachkommt. Beim Blick geradeaus sind die Augenachsen

parallel gerichtet, über die Beweglichkeit der Bulbi ist wegen der mangelhaften Ansprechbarkeit des Patienten kein Urteil zu gewinnen. Cornealreflexe beiderseits r. l. Facialis in Ruhe und bei Innervation symmetrisch. Zunge wird gerade herausgestreckt, ist belegt, zeigt kein Zittern. Alle Bewegungen erfolgen auffallend steif und langsam. — Rachenreflexe vorhanden. Gaumensegel symmetrisch.

*Arme:* Keine Atrophien. In allen Gelenken reiner, etwas saccardierter Widerstand bei passiven Bewegungen. Keine Motilitätsausfälle. Händedruck beiderseits etwas schwach, rechts mehr als links. Dabei ist auffällig der Mangel an Synchronie. Ausfall der normalen Dorsalflexion in den Handgelenken. Tricepsreflexe beiderseits positiv. Radius- und Periostreflexe nicht sicher auszulösen. Auf Ataxie schwierig zu prüfen wegen der Benommenheit des Patienten. Bei F.N.V. leichter Tremor beiderseits. Rasch aufeinanderfolgende antagonistische Bewegungen der Hand erfolgen langsam, steif und ungeschickt.

*Rumpf:* Bauch- und Rückenmuskeln funktionieren gut. Bauchdecken- und Cremasterreflexe beiderseits positiv.

*Beine:* Keine Atrophien. Ausgesprochene Steifigkeit in allen Muskelgruppen. Keine Paresen. Patellarreflexe beiderseits mittelstark r. und l., Achillessehnenreflex beiderseits muskelstark. Fußsohlenreflexe: links und rechts beiderseits, Dorsalflexion aller Zehen, rechts ausgesprochener als links (rechts Babinsky). Oppenheim-, Mendel- und Rossolimoreflex beiderseits negativ. In Rückenlage. keine Ataxie. Gang wie oben beschrieben. Sensibilität: Wegen Benommenheit des Patienten kein sicheres Urteil zu gewinnen. Jedenfalls erfolgen am ganzen Körper auf Nadelstiche Abwehrreaktionen.

Am 7. I. 1921 liegt Patient dauernd mit geschlossenen Augen, spricht stets Unverständliches vor sich hin, jedoch auf Fragen zu fixieren, ist dann leidlich orientiert. Stat. corp. unverändert.

Am 8. I. 1921 Status wie gestern Abend. Temperatur 40,0.

Am 10. I. 1921 ist Patient unverändert in dem gleichen Zustande, liegt mit geschlossenen Augen da, schwitzt sehr stark, spricht dann und wann vor sich hin. Es hat den Anschein, als ob an der rechten Hand eine Atrophie des Muskels Interos. dors. besteht. Temperatur 39,5.

*Lumbalpunktion:* Entleert 6 ccm reines, wasserklares Liquor unter sehr starkem Druck. Reaktion Nonne-Appelt: Spur Opalescenz. Starke Lymphocytenvermehrung. Wa.R. negativ.

Am 11. I. 1921 Status corp. und Verhalten gänzlich unverändert. Heute nur etwas Nackensteifigkeit und Lasègue beiderseits. Temperatur 40,0. Nachmittags wird Patient zusehends benommener, reagiert nicht mehr wie sonst auf Fragen Puls klein und weich.

Am 12. I. 1921 nachts 1 Uhr Exitus letalis nach kurzer Agonie.

#### *Zusammenfassung des klinischen Befundes.*

Die Krankheit ist bei diesem Patienten Fritz Th., im Alter von 20 Jahren anscheinend schleichend und langsam ohne grippöse Erscheinungen am 30. XII. 1920 aufgetreten, als er über Schmerzen, Müdigkeit und Gefühllosigkeit des rechten Armes klagt. Am zweiten Tag treten klinisch allgemeine und herdförmige Encephalitiserscheinungen auf, wie heftige Kopfschmerzen, Schwindel, große Müdigkeit, Unruhe, Doppelsehen, 4 Tage nach Ausbruch der Krankheit beginnt das Fieber (38,5). Gegen Ende der ersten Krankheitswoche zeigt Patient außerdem folgende klinische Erscheinungen: Fieber 38,5, Puls 100, Kopfschmerzen,

Delirium mit Verwirrtheit, Schlafsucht ohne Lethargie, schwache Doppelptosis mit Unbeweglichkeit der Bulbi, Maskengesicht und langsamer Gang. Mit dem Beginn der zweiten Krankheitswoche verstärken sich plötzlich die Parkinsonschen Erscheinungen: Fieber 39, ausgeprägte Ptosis, Unbeweglichkeit der Bulbi, Anämie, allgemeine Steifigkeit, Bewegungsarmut, Bewegungsverlangsamung, Verlust der Assoziationsbewegungen, ohne Zittern, ohne Zuckungen, ohne Myoklonie, deliriöse Verwirrtheit. Der Gang ist langsam und unsicher. Leichte Sprachstörungen. Die Haut- und Sehnenreflexe sind normal vorhanden. Keine Pyramidenerscheinungen, vermehrte Lymphocyten im Liquor, wo Wassermann negativ ist. In der Mitte der dritten Krankheitswoche tritt Pleuritis mit pneumonischen Lungenherden auf, die seinen Zustand verschlimmert. Gegen Ende der zweiten Woche (12. I. 1921) Exitus letalis ohne Agonie. Krankheitsdauer 13 Tage.

Die *Diagnose* ist auch in diesem Falle nicht schwierig, nur daß man hier die Beobachtung machen kann, daß die Krankheit ohne Initialstadium plötzlich zu herdförmigen encephalitischen Erscheinungen übergeht, Schlafsucht, Diplopie, Ptosis, Parese der Augenmuskulatur sowie auch Muskeltonusstörungen (Maskengesicht usw.), welche uns erlauben, die Diagnose *akute epidemische Encephalitis* zu stellen. Das Auftreten der charakteristischen Parkinsonerscheinungen gleich im Beginn der zweiten Krankheitswoche ist charakteristisch für die myotonische (Parkinson-) Form dieser Krankheit.

*Autopsie* (nach dem Sektionsprotokoll des Pathologischen Instituts der Charité).  
*Befund:* Gewicht des Gehirns 1300 g. Fleckförmige Hyperämie der Hirnhäute und des Gehirns. Fibrinöse Pleuritis. Schleimig-eitrige Tracheitis und Bronchitis. Lungenödem und ausgedehnte Blutungen der Lungen. Hyperämie der anderen Abdominalorgane: Lunge, Milz, Nieren, Nebennieren und Darmschleimhaut.

Die *mikroskopische Untersuchung* konnte nur an einigen kleinen Teilen des Zentralnervensystems, die in Formol und nur teilweise in Alkohol aufbewahrt vorgefunden wurden, ausgeführt werden.

In diesem Fall tritt der akute, entzündlich-infiltrative Gefäßprozeß sehr stark zutage in der Mittelhirnhäube, wo er am deutlichsten die Substantia nigra, die graue Substanz um den Aquaeductus Sylvii, die motorischen Kerne des Oculomotorius und Trochlearis, die Hirnschenkelhäube, weniger den roten Kern angreift. Der Gefäßinfiltrationsprozeß ist im Zwischenhirn, nämlich im unteren Thalamusteil, in der subthalamischen Gegend (Luyskörper) und im inneren Segment des Globus pallidus ausgeprägt. Zerstreut anzutreffen ist er im Striatum (Caudatum + Putamen) und in der Brückenhäube sowie in der Medulla oblongata. Sehr vereinzelt, wenig infiltrierte Gefäße findet man in der Rinde. Weder in der Kleinhirnrinde noch in den grauen Kleinhirnkernen noch im Rückenmark bemerkt man entzündliche Gefäßinfiltrationen.

Im allgemeinen ist die weiße Substanz des Zentralnervensystems von Infiltraten verschont, insbesondere die Pyramidenbahnen. Größere Blutungen lassen

sich nicht feststellen. Man beobachtet jedoch regressive Veränderungen der Gefäßwandungen mit Kalkablagerungen im Linsenkern.

In Verbindung mit den infiltrativen Veränderungen der oben erwähnten Gegend beobachtet man diffuse, proliferative Neurogliaerscheinungen und seltener typische oder atypische Gliaverdichtungen von synplasmatischem Charakter.

In den Entzündungsherden sind die Veränderungen des nervösen Parenchyms von verschiedener Art und Stärke. Die schwersten und charakteristischsten degenerativen Zellveränderungen beobachtet man in der Substantia nigra und im Locus coeruleus, wo die melaninhaltigen Nervenzellen durch den Chromolyseprozeß fleckweise geschädigt oder zerstört sind. Dann folgen die diffusen, alterativen Veränderungen des Pallidums, des Striatums, des Luyskörpers und weniger des roten Kerns. Alterative Veränderungen von geringerer Bedeutung, die im Zusammenhang mit dem Entzündungsprozeß stehen, bemerkt man im unteren und inneren Thalamusteil, in den motorischen Kernen des Oculomotorius, Trochlearis, weniger des Trigeminus, Abducens, Facialis. Die Großhirnrinde, besonders die frontale, zentrale und insuläre, zeigt diffuse, leichte Veränderungen der Nervenzellen, vor allem der dritten und fünften Zellschichten. Überhaupt darf man sagen, daß es mit Ausnahme der großen motorischen Nervenkerne keinen Hirnbezirk gibt, in dem nicht mehr oder weniger schwere Erkrankungen der Nervenzellen festzustellen wären, wenigstens soweit ich untersuchen konnte.

Die veränderten Nervenzellen weisen teils Schwellung, teils Verflüssigung in verschiedener Stärke auf. Neuronophagien findet man sehr häufig, insbesondere in der Substantia nigra und im Locus coeruleus, seltener im Striatum, Pallidum, Luyskörper und Thalamus. An den großen motorischen Elementen der Hirn- und Rückenmarknerven beobachtet man nur selten neuronophagische Bilder.

Die Markscheidenpräparate zeigen in der Großhirnrinde und dem Großhirnmarklager sowie im ganzen Verlauf der extrapyramidalen Bahnen frontal vom Mittelhirn keine Zerstörung der Markfasern. Im Nucleus caudatus und im Linsenkern besteht schwache Entfärbung der Markfasern, sowohl ihrer Körper als auch der Lamella medullaris externa, interna und accessoria, der Linsenkernschlinge und des *Forelschen H.-Bündels*. In diesen Gegenden sieht man einige Markfasern mit pathologischer Struktur. In der subthalamischen Gegend sind die Nervenfasern schwach entfärbt. Die Substantia nigra aber ist faserarm und zeigt viele degenerierte Markfasern. In den anderen Gegenden des Zentralnervensystems konnten keine zerstörten Nervenfasern festgestellt werden.

### Epikrise.

In diesem Falle (Fritz Th.) von akuter, epidemischer Encephalitis, in welchem sich die typischen klinischen Erscheinungen von Parkinsonismus (Steifigkeit, Bewegungsarmut, Bewegungsverlangsamtung) plötzlich und schon im ersten Krankheitsstadium entwickelt haben, beobachten wir entzündliche und nicht entzündliche Veränderungen des Zentralnervensystems, die nicht nur auf eine bestimmte Gegend des Gehirns beschränkt sind, sondern in qualitativen und quantitativen Variationen in bestimmten subcorticalen grauen Zentren in den Hirnschenkeln und in der Brücke und schwächer in den grauen Kernen des Kleinhirns (Nucl. dentatus), in der Medulla oblongata, im Rückenmark und sogar in der Rinde sich ausdrücken. Die schwere und ausgebreitete Parenchymdegeneration der Substantia nigra tritt stärker

zutage als die diffuse Parenchymalteration des Pallidums und Striatums. Zu vernachlässigen sind auch nicht die verstreuten Veränderungen des Luyskörpers, des roten Kerns und des Dentatus. Also der ganze Bereich der Stammganglien ist betroffen. Diese Lokalisation entspricht den klinischen Erscheinungen.

Die ausgeprägten Muskeltonusstörungen und die ausgesprochenen Parkinsonismuserscheinungen scheinen durch die herdförmigen destruktiven Veränderungen der Substantia nigra und die diffusen Veränderungen der anderen wichtigen Zentren des extrapyramidalen Hauptsystems, wie: Pallidum, Putamen und die subthalamische Gegend (Corpus Luysi) verursacht zu sein.

Die Pathogenese dieses Falles begegnet vom histopathologischen Standpunkt keinen Schwierigkeiten, da das Vorhandensein der entzündlich-infiltrativen Gefäßveränderungen und ihre Lokalisierung in den subcorticalen Prädilektionsstellen der Encephalitis uns auch von diesem Standpunkt aus gestattet, die Diagnose von *akuter epidemischer Encephalitis* zu bestätigen.

Vom symptomatologischen Standpunkt aus kann noch gesagt werden, daß die Schlafsucht vielleicht auf die entzündlichen Veränderungen im Thalamus sowie auf den Entzündungsprozeß um den dritten Ventrikel und um den Aquaeductus sylvii bezogen werden darf. Die Augenmuskelparese ist eine Folge der entzündlichen Veränderungen der motorischen Kerne der Augennerven Oculomotorius, Trochlearis und Abducens.

#### *Gesamtergebnis.*

Im folgenden wollen wir die untersuchten 5 akuten Fälle von epidemischer Encephalitis zusammenfassend betrachten. Vom klinischen Standpunkt aus sehen wir, daß es sich um 4 Männer und 1 Frau handelt, deren Alter zwischen 20 und 55 Jahren liegt und die in verschiedenen Epochen der Epidemie erkrankt sind. So erkrankten 2 von ihnen im Laufe der Seuche des Jahres 1920 und von den anderen 3 je einer im Laufe der Seuche der Jahre 1921, 1922 und 1923. Der Verlauf der Krankheit war in allen diesen 5 Fällen akut, mit allgemeinen grippeösen Erscheinungen, mit oder ohne katarrhalische Symptome, mit leichtem Fieber am Anfang, das nach und nach bis auf 40° anstieg. Die Dauer der Krankheit betrug 10—22 Tage. Der Tod erfolgte in allen Fällen nach kurzer Agonie von höchstens einer Stunde Dauer. Der klinische Verlauf war nicht in allen Fällen derselbe. Der Fall 1 zeigte lethargisch-myoklonische Form mit Verwirrtheit und Beschäftigungsdelirium; der Fall 2 lethargisch-myoklonische Form mit psychischen, dem Korsakowschen Syndrom ähnlichen Störungen; der Fall 3 myastatische, akinetisch-apathische Form mit Entwicklung zum Parkinsonismus und der Fall 4 psychisch-excitierende Form; ebenso Fall 5.

In allen Fällen fand man im Liquor eine Vermehrung der Lymphocyten, positiven Nonne-Appelt und negative Wassermannsche Reaktion. Nur in 2 Fällen konnte eine Druckerhöhung festgestellt werden.

#### *Die Untersuchungen der inneren Organe.*

Makroskopisch kann in den inneren Organen nichts Besonderes und Charakteristisches für diese Krankheit festgestellt werden. Außer einer ausgesprochenen Stauungshyperämie der Lungen, der Leber, der Milz, der Nieren, der Nebennieren und der Schilddrüsen (*Balō*) können nur sekundäre Komplikationen (beiderseitige, manchmal grippeähnliche broncho-pneumonische Erscheinungen) festgestellt werden, die ausgedehnt oder als umschriebene Herde lokalisiert sind, besonders in den unteren Lungenlappen. Die Lungen weisen in 3 Fällen sehr ausgesprochenes Ödem auf, und die Pleura zeigt nur in einem Fall Zeichen von fibrinöser Pleuritis. Die Leber ist nie sichtbar hypertrophisch oder atrophisch. In der Milz besteht außer Stauungshyperämie eine Anschwellung der lymphatischen Follikel. Das Herz zeigt einmal (Fall 1) Zeichen von Endocarditis in der Höhe der Herzklappen, der Herzmuskel ist leicht pigmentiert. Die Aorta und peripherischen Arterien weisen einmal bei dem Fall 2 (55 Jahre alt) sichtbare Zeichen von Arteriosklerose auf.

Die mikroskopischen Untersuchungen der verschiedenen Gewebe der inneren Organe in unseren akuten Fällen zeigen nichts dieser Krankheit Eigenes und Spezifisches, sondern nur Bilder wie bei allgemein infektiösen Erkrankungen, wie Grippe usw. Die Befunde von *Balō*, der in den unteren Speicheldrüsen entzündliche Läsionen, analog denen im Hirn, in der Leber Anhäufungen von Lymphocyten, in dem interacnösen Bindegewebe und in den Nebennieren Gefäßinfiltrationen feststellte, kann ich daher nicht bestätigen.

#### *Makroskopische Veränderungen des Zentralnervensystems bei akuter, epidemischer Encephalitis.*

Als *Econo* im Sommer 1917 die klinischen Symptome der lethargischen Encephalitis beschrieben hat, hat er zur gleichen Zeit auch eine ausführliche Beschreibung der anatomisch-pathologischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei dieser neuen infektiösen Krankheit mit nervösem Charakter gegeben. Er hat schon in seiner Arbeit angeführt, daß man keine makroskopischen Schäden und Veränderungen, die für diese Krankheit pathognomonisch sind, feststellen kann.

Aus dem makroskopischen Examen, das ich in allen meinen akuten Fällen von epidemischer Encephalitis über das Zentralnervensystem angestellt habe, geht die relative Negativität der makroskopischen Be-

funde hervor. In meinen akuten Fällen habe ich festgestellt, daß das makroskopische Aussehen des Gehirns und des ganzen Zentralnervensystems fast uncharakteristisch für die Krankheit ist.

Das Gehirn wog zwischen 1200 und 1320 g, war leicht ödematös, besonders in der Gegend der Basalganglien.

Hämorrhagien in den weichen Hirnhäuten und Trübung derselben konnten nicht festgestellt werden, auch sonst keine Leptomeningitis. Die weichen Hirnhäute sind aber etwas verdickt, besonders in der Gegend vom Stirnpol bis zum Scheitellappen. Die Windungen und die Furchen sind vollkommen normal. Auf den Schnittflächen lassen sich nie Zeichen von Atrophie beobachten. Nur in 2 Fällen sah ich Blutpunkte in den Basalganglien, dem Hirnstamm, der Brücke und der Medulla oblongata.

Eine Ausnahme bildet nur Fall 2, bei welchem ich makroskopisch 2 kleine Nekroseherde feststellen konnte, einen im Nucleus dentatus und einen im Putamen. An der Hirnbasis kann man bei Fällen im vorgeschrittenen Alter (Fall 1 und 2) beobachten, daß die Gefäße schwache Arteriosklerose zeigen. In der Mehrzahl der akuten Fälle sieht man keinen Hydrocephalus internus. Die Ependymfläche sämtlicher Ventrikel ist glatt, normal und ohne jegliche Vertiefung. Makroskopisch kann man auch in der weißen und grauen Substanz des Rückenmarkes meiner akuten Fälle keine Veränderung finden, außer einer leichten Hyperämie der weichen Häute, besonders in der Höhe der nervösen Spinalwurzeln. Außerdem besteht weder Vermehrung noch Verminderung der Konsistenz der Rückenmarkgewebe, weder Blutung noch Volumvergrößerung oder Atrophie im Rückenmark.

Diese unbedeutende makroskopische Veränderung des Gehirns und des Zentralnervensystems meiner akuten Fälle von epidemischer Encephalitis stimmen mit den Tatsachen, die von den verschiedenen Forschern beobachtet und beschrieben worden sind, fast ganz überein.

Das makroskopische Aussehen des Gehirns ermöglicht also bei der Mehrzahl der akuten epidemischen Encephalitfälle die Diagnose nicht.

#### *Mikroskopische Veränderungen des Zentralnervensystems bei akuter, epidemischer Encephalitis.*

*Economio* bezeichnete als charakteristisch für die Encephalitis lethargica (epidemica):

1. Kleinzellige Infiltration der adventitiellen Gefäßscheiden, besonders der Venen.
2. Fleckweise kleinzellige Infiltration des Parenchyms der grauen Substanz selbst.
3. Neuronophagie der Ganglienzellen.

Aus den eingehenden Untersuchungen der histopathologischen Veränderungen meiner oben beschriebenen akuten Fälle von epidemischer Encephalitis und aus der Untersuchung der Präparate der anderen 2 akuten nicht näher besprochenen Fälle geht hervor, daß wir es bei der Entstehung der pathologischen Veränderungen im Zentralnervensystem mit einem ziemlich komplexen pathologischen Vorgang zu tun haben.

Aus der experimentellen Untersuchung an Tieren mit dem Virus der epidemischen Encephalitis geht hervor, daß dieses Virus eine neurotrope Wirkung besitzt; beim Menschen dringt es unter bestimmten günstigen Bedingungen aus den Räumen der Nasenrachenöhle mit Hilfe der Blutwege im besonderen der lymphatischen, in das Hirn ein (*Marinescu, Straus, Hirschfeld, Loewe, Levaditis, Mac Intosh usw.*), wobei es einerseits herdförmige entzündliche und diffuse, einfach degenerative Erscheinungen besonders im Hirngrau hervorruft.

Im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis unterscheidet man konstante *pathologische Veränderungen*, welche in allen Fällen der akuten epidemischen Encephalitis beobachtet werden können, und inkonstante, welche nur gelegentlich in einigen akuten Fällen festgestellt werden können und deshalb für diese Krankheit nicht charakteristisch sind.

In meinen akuten Fällen zeigten sich die typischen Befunde als ein ausgeprägter Entzündungsprozeß, welcher in vorherrschender Art und Weise die graue Substanz des Hirnstammes angreift und selten auch andere Teile des Graus des ganzen Zentralnervensystems. Der charakteristische, durch das Virus der epidemischen Encephalitis hervorgerufene Entzündungsprozess hat im allgemeinen die Form umschriebener Herde.

Als Ausdruck der Entzündung bei der epidemischen Encephalitis fassen wir mit *Nissl, Lubarsch, Spielmeyer* die folgenden Vorgänge auf:

1. Parenchymveränderungen (Nervenzellen- und Faserveränderungen).
2. Reaktive, proliferative Gliaveränderungen.
3. Entzündliche, infiltrative Gefäßveränderungen.

In allen meinen Fällen konnte ich sie nachweisen.

Die konstanten, pathologischen Veränderungen, die ich in akutem Stadium der epidemischen Encephalitis beobachtet habe, und welche grundsätzlich mit den Veröffentlichungen verschiedener Forscher (*Creutzfeldt, Klarfeld, Scholz usw.*) übereinstimmen, sind:

1. die entzündlichen herdförmigen Veränderungen.
2. die diffusen rein degenerativen Veränderungen.

Angesichts dieser typischen Befunde, welche von Fall zu Fall mehr oder weniger wechseln, aber immer zu erheben sind, gibt es noch an-

dere inkonstante Veränderungen, welche nicht immer die ersten begleiten und für den Prozeß der epidemischen Encephalitis nicht charakteristisch sind. Dazu gehören die Blutungen, die Gefäßverstopfungen und gewisse Produkte der Desintegration des nervösen Parenchymus (Corpora amyacea, Pseudokalkkonkremente usw.).

#### *Verteilung der Entzündung im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis.*

*Economio* hat zuerst gezeigt, daß der entzündliche Prozeß bei der lethargischen Encephalitis mit Vorliebe die graue Substanz angreift und die weiße Substanz verschont. Auch aus meinen histopathologischen Untersuchungen geht hervor, daß die Entzündung vorwiegend das subcorticale Grau des Zwischen- und Mittelhirns und weniger das Grau des Kleinhirns und des Rückenmarks befällt. Aber die Entzündung ist nicht auf die graue Substanz beschränkt, sondern greift auch die weiße Substanz an.

Als Prädilektionsstellen der Entzündung habe ich in der Regel in meinen Fällen folgende Stellen festgestellt: Die graue Substanz um den dritten Ventrikel, den Aquaeductus Sylvii und den vierten Ventrikel. Es bestehen sehr ausgeprägte Entzündungsprozesse in den Hirnschenkelhauben und in der Brückenhaube und dann im Thalamus und Hypothalamus. Je mehr man sich von der grauen Substanz des Zentralkanals, die zwischen den oben erwähnten grauen Massen liegt, entfernt, sei dies nun oral, caudal oder lateral, um so mehr nimmt der Entzündungsprozeß in unseren Fällen an Intensität ab. So sind im Corpus striatum und in der Substantia innominata entzündliche Veränderungen in den Fällen 1 und 2 zwar sichtbar, aber weniger ausgeprägt als in der Medulla oblongata und in den Kleinhirnkernen.

Im Rückenmarksgrau können wir in Fall 1 und 2 entzündliche Veränderungen öfter als in den anderen feststellen. Aber auch das Rückenmarksweiß ist in Fall 1 und 2 mit erkrankt. Der Prozeß ist in den oberen Segmenten deutlicher als in den unteren Teilen.

Die Kleinhirnrinde ist frei. Die Großhirnrinde bleibt in unseren akuten Fällen vom Entzündungsprozeß verschont und zeigt, wenn sie mitbetroffen ist, nur kleine, zerstreut liegende Gefäßinfiltrate. Ausnahmsweise scheint auch das Windungsmark mit ergriffen zu sein.

Die entzündlichen Veränderungen der weichen Hirnhäute der Pia sind nicht konstant. Ich fand sie in 3 von 5 Fällen. Sie lassen sich über den Windungen in den Furchen feststellen. In unseren Fällen konnte ein Parallelismus zwischen den kleinen entzündlichen Veränderungen der Pia und jener der Hirnrinde nicht immer erst festgestellt werden. Die Meningen scheinen häufiger erkrankt zu sein als die Rinde. Die Pia des Kleinhirns ist nur im Fall 1 entzündet.

In den basalen Hirnhäuten sind die entzündlichen Erscheinungen konstant anzutreffen. Im Falle 1 dehnt sich der Entzündungsprozeß der basalen weichen Hirnhaut auch etwas am Nervus opticus entlang aus. In 3 Fällen (1, 2, 3) konnten leichte entzündliche Veränderungen in den Meningen der Hirnschenkel, der Brücke und der Medulla oblongata festgestellt werden, welche sich auch entlang den Hirnnerven ausdehnen. Ähnlich war es in den zarten Rückenmarkshäuten, besonders in den vorderen und hinteren Furchen (Fall 1 und 2) und an einigen Wurzeln.

Also die Prädilektionsstellen der entzündlichen Veränderungen sind das Höhlengrau des dritten und vierten Ventrikels, die Zentren um den Aquaeductus Sylvii, die Regio subthalamica, der Thalamus, Pedunculi- und Brückenhaube, verlängertes Mark und weniger Corpus striatum, dann kommen Kleinhirnkerne (Dentatum), Rückenmark und zuletzt Großhirnrinde.

#### *Die exsudativ-infiltrativen Gefäßerscheinungen.*

Im Falle 1 und 2 stimmen die exsudativ-infiltrativen Gefäßerscheinungen, was Intensität und Ausdehnung anbetrifft, fast überein. In allen entzündlichen Gegenden des Zentralnervensystems dieser 2 Fälle herrschen Infiltrationen vor.

Die Anzahl, Intensität und Ausdehnung der Gefäßinfiltrationen stimmt mit der Schwere des klinischen Bildes nur im Falle 1 und 2 überein. Im Fall 3 beobachtet man trotz der schweren klinischen Erscheinungen nur wenige starke und wenig ausgeprägte Gefäßinfiltrate.

Mit besonderer Vorliebe werden die Blutgefäße mittleren und kleineren Kalibers, insbesondere die kleinen Venen, die Präcapillaren und Capillaren vom infiltrativ-exsudativen Gefäßprozeß angegriffen. Es konnten aber auch kleine infiltrierte Arterien festgestellt werden. Die infiltrierten Gefäße und Capillaren zeigen Verdickung und Ödem der Wandungen und mit Blut gefüllte Lumina.

Infiltriert sind die adventitiellen Lymphspalten mit Polyblasten und Makrophagen. In der Wand einiger Gefäße der Basalganglien werden auch hier und da polymorphe Kerne gefunden (Abb. 2). Gewöhnlich befinden sich die großen Mononukleären und Makrophagen in der infiltrierten Hirnhaut und sind seltener in den Hirngefäßen der grauen Substanz. In der Mehrzahl der Infiltrationen überwiegen die Lymphocyten. Aber in vielen Capillaren und Präcapillaren der verschiedenen Grisea des Zentralnervensystems herrschen die Plasmazellen vor. Die Intensität der Gefäßinfiltrationszellen schwankt von Fall zu Fall. Im Fall 1 und 2 sind die Gefäßinfiltrationen in mehreren Reihen im vasculären Adventitialraum angeordnet, während sie in den anderen

Fällen zerstreut sind. Als allgemeine Regel gilt, daß die Gefäßinfiltrationen sich auf den intra-adventitiellen *Virchow-Robinschen* Lymphraum begrenzen. In unseren Fällen sind die Blutaustritte der kleinen Gefäße sehr gering.

Außer den Lymphocyten, Plasmazellen, Zwischenstufen derselben und Makrophagen beobachtet man nur in der Substantia nigra und im Locus coeruleus auch andere große mesenchymale Mononukleäre und Körnchen- bzw. Gitterzellen, welche mit verschiedenen Abbauprodukten beladen sind. Ihre Herkunft läßt sich nicht sicher erweisen, besonders

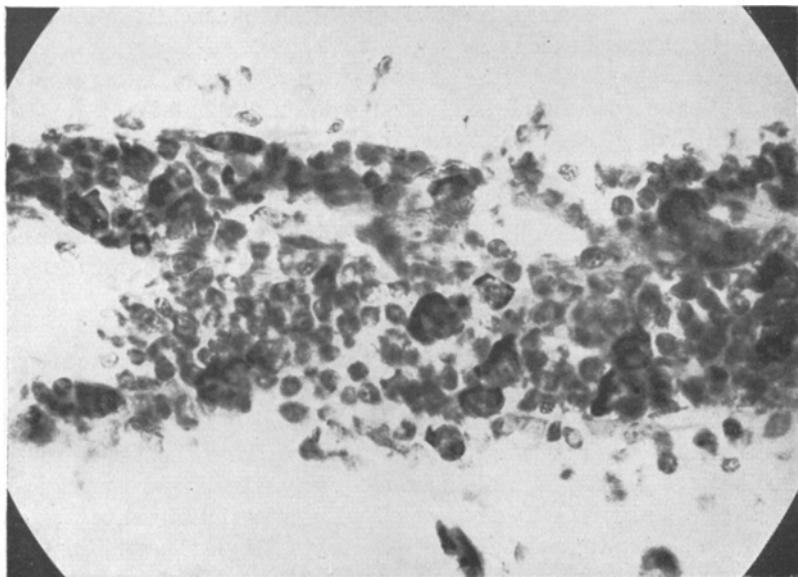


Abb. 2. Infiltrationszellen in der Adventitia eines Brückengefäßes. Die großen Elemente sind Makrophagen. Außerdem sieht man Plasmazellen und Lymphocyten, Nisslfärbung.

dann nicht, wenn in der Umgebung der infiltrierten Gefäße kleine Neukroseherde des nervösen Parenchyms sich befinden.

*Siegmund, Mittasch* usw. verneinen vollkommen das Vorhandensein von Leukocyten in den perivasculären Gefäßinfiltrationen. Aber *Economio, Felix Stern, Trétiakoff, Brömer, Moewes, Sainton* usw. haben gesehen, daß außer den kleinen vasculären und leukocytären Thrombosen auch kurzdauernde leukocytäre Exsudationen in den Gefäßwandungen vorhanden sind. *Tobler und Häuptli* wandten die Oxydasereaktion im Initialzustand erfolgreich an. Sie haben gezeigt, daß in den ersten 5—6 Tagen der Krankheit sich die polynukleären Leukocyten in großer Menge nicht nur in den Gefäßscheiden

finden, sondern auch die Grenzmembranen der Glia marginalis durchdringen und in die nervösen ektodermalen Gewebe eindringen. Kurz nach der Einwanderung der polynukleären Leukocyten aus dem Blut in die vasculären Gefäßlymphscheiden oder in das nervöse ektodermale Gewebe tritt die Degeneration ein, wie man mit Hilfe der Oxydasereaktion durch Granulationen, Entfärbung oder Anschwellung des leukocytären Elementes festgestellt werden kann. 5—6 Tage nach Krankheitsbeginn sind die echten Leukocyten in ihrer Mehrzahl aus den perivasculären Lymphscheiden und aus dem nervösen ektodermalen Gewebe verschwunden und werden durch Lymphocyten, Plasmazellen, deren Zwischenstufen sowie auch durch gewucherte mesenchymale Adventitialzellen ersetzt.

Nach diesem Befund kann man wohl an dem Vorhandensein zahlreicher Leukocyten im Initialstadium der Encephalitis nicht mehr zweifeln. Nach 9 Tagen sind aber die Leukocyten verschwunden und andere Zellelemente (Lymphocyten, Plasmazellen usw. treten an ihre Stelle. Das Verschwinden der Leukocytose in den Gefäßinfiltrationen ist bei der epidemischen Encephalitis ähnlich wie bei der epidemischen Meningitis, nur daß hier die Leukocytose viel später zurücktritt (*Stern*).

Was den Ursprung der Lymphocyten aus den Gefäßinfiltrationen der epidemischen Encephalitis anbetrifft, so nimmt *Groß* an, daß sie aus dem Blute stammen und sich dann auch an Ort und Stelle vermehren können. *Herzog* hingegen leitet sie von den *Marchandschen* Adventitialzellen oder aus den Gefäßwandzellen ab.

*Diekmann* glaubt, daß die Lymphocyten und Plasmazellen der Infiltrationen außer ihrem hämatogenen Ursprung insbesondere aus der Wucherung der Gefäßwandzellen stammen. Er begründet diese Ansicht damit, daß die Lymphocytenauswanderung zurückgeht, während der Entzündungsprozeß seine Wirkung weiter ausübt.

Aus dem Studium der entzündeten Gefäße unserer akuten Fälle, wo man eine beträchtliche Menge lymphocytärer Zellen aller Arten bemerkte, konnte ich nur auf den histiogenen Ursprung schließen.

Auch für die Plasmazellen und Makrophagen trifft das zu.

Wahrscheinlich sind die Plasmazellen in den Gefäßinfiltrationen bei epidemischer Encephalitis Abkommen der Lymphocyten und adventitieller Gefäßwandzellen.

Die Makrophagen sind wohl sicher Histiocyten. In unseren Fällen konnte festgestellt werden, daß sie zwischen den Lymphocyten und Plasmazellen der Gefäßinfiltrationen zerstreut liegen.

Da das eigentliche Virus der *Economoschen* Krankheit nicht bekannt ist, kann die Rolle und Bedeutung der Gefäßinfiltrationen in den entzündeten, nervösen Gegenden bei dieser Krankheit noch nicht

gedeutet werden. Es seien nur die Meinungen einiger Forscher angeführt.

*Spielmeyer* sagt: „Bei den Leukocyten ist das verhältnismäßig viel einfacher zu sagen als bei den Lymphoidzellen. Wir beobachten an den Leukocyten phagocytäre Fähigkeiten gegenüber Bakterien und Zerfallsresten, und es ist erwiesen, daß sie proteolytische Fermente bilden. Was gilt aber für die Lymphocyten und Plasmazellen, was bedeutet das sog. kleinellige Infiltrat? Auch für die Plasmazellen ist wohl gezeigt worden, daß sie phagocytäre Eigenschaften entwickeln können.“ „Aber im allgemeinen ist die phagocytäre Tätigkeit der Plasmazellen gering“ . . . Und welches ist die Rolle der Lymphocyten? — „Es scheint, daß die Lymphoidzellen etwas mit der Unschädlichmachung der Toxine zu tun haben“ (*Schridde*). „Man spricht auch von lipolytischen Eigenschaften der Lymphocyten.“ Andere Forscher sagen, daß die kleinelligen Infiltrate die gleiche funktionelle Bedeutung haben wie die normalen follikulären Anhäufungen lymphocytischen Gewebes im Organismus. Sie beugen der Weiterverbreitung der Infektionserreger vor und halten die entzündungserregenden Schädlichkeiten lokal fest (*Ribbert*).

Bei epidemischer Encephalitis glaube ich nicht, daß die Gefäßinfiltrationen sekundärer Natur sind, denn die nervösen Gewebe sind oft nicht so schwer alteriert (außer in der Substantia nigra), daß die Gefäßveränderungen sekundäre oder reparatorische Veränderungen sein können. Viel wahrscheinlicher ist, daß sie bei epidemischer Encephalitis eine unmittelbare Reaktion auf das Virus darstellen.

#### *Die Veränderungen der zentralen Gefäßwandungen im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis.*

*Felix Stern* sagt in seiner Monographie über die epidemische Encephalitis: „Abgesehen von der starken Wucherung der Gefäßwandzellen sind die Gefäßwandveränderungen veraltet, die degenerativen Erscheinungen an den Endothelien im allgemeinen gering, und wir können auch diese Geringfügigkeit der Gefäßveränderungen als charakteristisch für den ganzen Krankheitsprozeß ansehen.“ —

*Mona* und *Spiegel* beschreiben die regressiven Veränderungen der Gefäßwandungen, in welchen sie Verdickung und hyaline Entartung der Wandungen kleiner und mittlerer Gefäße der verschiedenen grauen Gegenden des Zentralnervensystems festgestellt haben.

*Siegmund, Sigg, Souques, Groß usw.* sprechen von leichten regressiven Veränderungen der Präcapillaren und Capillaren, in deren Umgebung sich Reizneurogliaherde bilden. *Häuptli, Creutzfeldt, Spatz usw.* sehen proliferative Veränderungen der Präcapillaren und Capillaren, wobei gleichzeitig leichte Vermehrung der Capillaren festgestellt werden

konnte. *Spatz, Dürckh, Stern, Assizawa, Rockuro, Weismann usw.* berichten von Kalkeinlagerungen in den Gefäßwandungen.

In der zusammenfassenden Beschreibung jeder meiner vorhergegangenen akuten Fälle habe ich erwähnt, daß Veränderungen der zentralen Gefäßwandungen, besonders in den nervösen, vom Entzündungsprozeß ergriffenen Gegenden vorhanden sind. Diese Veränderungen sind durch kleine, begrenzte regressive oder proliferative Veränderungen der Gefäßwandungen ausgezeichnet. In unseren Fällen überwiegen die Gefäßwandveränderungen nur bei den infiltrierten Gefäßen der Basalganglien und Hirnstammhaube, aber auch an einigen nicht infiltrierten Gefäßen und Capillaren kommen gelegentlich regressive oder proliferative Veränderungen vor, die allerdings nicht die großen und mittleren Arterien, sondern nur die Arteriolen, die Capillaren, die Präcapillaren und die kleinen Venen vom Krankheitsprozeß betreffen.

Proliferative Veränderungen konnten in der Endothelialschicht einiger nicht entzündeter Präcapillaren und Capillaren aus der Basalganglien- und Hirnstammgegend beobachtet werden. Diese kleinen Gefäße zeigen einen Reizzustand der Endothelzellen, wobei der Zelleib und das Plasma angeschwollen sind und ausgeprägt metachromatische Färbung aufweisen. Die Endothelzellen überwiegen in den Gefäßlumina und weisen, wenn auch selten, direkte amitotische und mitotische Teilung auf. So entstehen ab und zu Bilder von Gefäßknospen, auch kann das Lumen der Gefäße durch diese Endothelwucherungen verengt sein. Meist aber fällt die starke Füllung der eher etwas erweiterten Gefäße auf. Sichere Thrombenbildung fand ich indessen nicht. Nur in einigen basalen Gefäßen war vermehrtes Auftreten von sog. (agonal entstandenen) Leukocytenzylin dern zu sehen.

Regressive Veränderungen der Gefäßwandungen sind in der akuten Periode von epidemischer Encephalitis sehr selten. Sie erscheinen sowohl bei jungen Individuen (Fall 3 mit 20 Jahren) als auch bei älteren (Fall 1 und 2 mit 55—50 Jahren), besonders in der Basalganglienengegend. Im vorgerückten Alter beobachtet man regressive Gefäßwandveränderungen auch an den Meningalgefäß en. Sie bestehen aus leichter Atrophie der Endothelialschicht mit kleinen, unregelmäßigen, geschrumpften und tiefblau gefärbten Endothelkernen. Die Endothelzellen enthalten viele Lipoidkörnchen. Die Kittsubstanz der Endothelzellen ist schwach verdickt. Die Intimaschicht ist von einem leichten Entartungsprozeß ergriffen und zeigt stellenweise Fetttröpfchen.

Der Entartungsprozeß läßt sich auch in der Muskelschicht einiger Gefäße feststellen, in welchen man kolloidale und hyaline Umwandlung der Media beobachtet. In anderen Teilen der Media beobachtet man Fettdegeneration der Gefäßmuskelemente. Verkalkungen der

Media kommen oft vor. Doch gleichen alle diese Erscheinungen den einfachen Altersveränderungen.

Arteriosklerotische Erscheinungen der kleinen Arteriolen der Großhirnrinde sind selten festzustellen. Nur im Fall 2 (mit 55 Jahren) sind sie anzutreffen.

*Blutungen* sind, wie gesagt, für die epidemische Encephalitis nicht charakteristisch. Obwohl in unseren akuten Fällen ausgeprägte infiltrative entzündliche Gefäßveränderungen festgestellt wurden, besteht kein sicherer Parallelismus zwischen den Infiltrationen und kleinen Blutaustreten, die hier und da festgestellt werden konnten. In der Gehirnrinde sieht man nur selten kleine Blutaustritte in der Umgebung der kleinen Gefäße und Capillaren. Öfter trifft man sie in der Hirnschenkel- und Ponshaube und periventrikulär in der Medulla oblongata. Große Blutungen fehlen ganz. Nekrotische Veränderungen der Gefäße, Capillar-Präcapillarwandungen konnten weder bei den infiltrierten noch bei den nicht infiltrierten Gefäßen beobachtet werden.

Die Dauer der Agonie scheint für die Stärke der Blutungen von Bedeutung zu sein. Sie unterscheiden sich durch die Veränderlichkeit der Blutkörperchen. Ringblutungen, wie *Herxheimer* in seinen Fällen von epidemischer Encephalitis festgestellt hat, konnten wir nirgends finden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in unseren akuten Fällen selten kleine Blutungen beobachtet werden, die öfters mit den kleinen entzündeten und infiltrierten Gefäßen in Verbindung stehen. Dies ist wohl eine Folge der Einwirkung des Toxins oder des Virus der epidemischen Encephalitis auf die Wandungen der kleinen Blutgefäße besonders in den Prädilektionsstellen der Krankheit. Jedoch ist die Anzahl und Ausdehnung dieser kleinen, seltenen und resorbierbaren Blutaustritte sehr gering und ohne große Bedeutung im Vergleich mit den entzündlichen und nicht entzündlichen ausgedehnten und schweren Veränderungen des Parenchyms.

#### *Die reaktiven, proliferativen Gliaerscheinungen.*

Eine zweite, typische, morphologische Feststellung, die man konstant in den entzündeten Gegenden des Zentralnervensystems in der akuten Periode von epidemischer Encephalitis machen kann, sind die reaktiven Prozesse der *Neuroglia*. Schon *Economou* hat in den ersten Beschreibungen dieser Krankheit gezeigt, daß in den nervösen Gegenenden, in welchen die ausgeprägtesten Gefäßinfiltrationen vorhanden sind, das ektodermale Gewebe dieser Gegenenden von einer großen Menge kleiner Zellen mit runden oder schwanzförmigen Kernen sowohl diffus als auch herdförmig überschwemmt werden. Er hat diese Zellen als polyblastischen oder lymphatischen Ursprungs angesehen. Aber spätere Forscher, wie *Creutzfeldt*, *Groß*, *G. Marinescu*, *F. Stern* usw. haben ge-

zeigt, daß die sog. infiltrierenden Zellen von *Economo* im nervösen, entzündeten Gewebe nicht lymphogenen Ursprungs sind. *Economo* hat sich dieser Ansicht später angeschlossen.

In unseren akuten Fällen von epidemischer Encephalitis beobachtet man, daß die Neuroglia der entzündeten Herde sehr ausgeprägte hyperplastische und hypertrophische Erscheinungen, sowohl diffus, als auch herdförmig aufweisen. Die regressiven Erscheinungen der Glia in diesen entzündeten Geweben treten dagegen zurück.

Im Nisslpräparat erschien mir diese reaktive Gliaproliferation am klarsten. In solchen Präparaten beobachtet man, daß die entzündeten Gegenden der grauen Substanz des Zentralnervensystems eine Vermehrung und einen Reichtum an gliösen Kernen aufweisen (Abb. 1). Die Begrenzung der entzündeten Herde mit den gliösen Wucherungserscheinungen ist an der Peripherie unscharf. Nekrosen der entzündeten Herde scheinen nicht vorzukommen. In der Gliawucherung sind folgende Elemente zu unterscheiden:

1. Sehr zahlreiche Gliazellen mit kleinem, nicht ganz rundem, dunkel und chromatinreichem Kern von der Größe der Lymphocyten mit gefärbtem, feinkörnigem und an der Peripherie sehr unregelmäßig verzweigtem Zellplasma. Stippchenbildung ist häufig.

2. Große, fortsatzreiche Gliazellen mit größerem, rundem, eiförmigem und manchmal verlagertem Kern, der nur wenig Chromatin führt, aber einen nach allen Seiten abgegrenzten Zelleib besitzen, der die Farbe viel oder weniger aufgenommen hat.

Außer diesen beiden wichtigsten Typen von Gliazellen mit fast normalem Aussehen beobachtet man in der diffusen proliferierten Neuroglia auch eine beträchtliche Menge von Gliazellen mit einem reichen Polymorphismus ihrer Kerne (Abb. 3). So beobachtet man Gliazellen mit kleinem, länglichem, vielfach stäbchenförmigen oder geschwänzten, oft gebogenen Kernen. Ihr an den Kernpolen dichteres Plasma ist deutlich metachromatisch gefärbt.

Die Verzweigungen einer Zelle sieht man mit den benachbarten Zellen oft in Verbindung treten, so daß man auf einen syncytialen Zusammenhang schließen kann. Auch echte Symplasmabildungen spielen eine große Rolle. Vor allem in den sog. *Neuronophagien* (Abb. 4). Man sieht hier zahlreiche Kerne in einer gemeinsamen plasmatischen Grundsubstanz liegen, welche sich farberisch verhält wie sonst die Plasmaleiber der einzelnen Gliaelemente. Auch die im Gewebe mehr oder weniger weit von den Gefäßen entfernt liegenden plasmazellähnlichen Elemente scheinen uns gliöser Herkunft zu sein. Denn sie zeigen zunächst in ihrer Lage und Anordnung im ektodermalen Gewebe, insbesondere durch ihre nahe Beziehung zu Nerven- und Gliazellen, und in der Kernstruktur Besonderheiten, die sie von den Plasmazellen

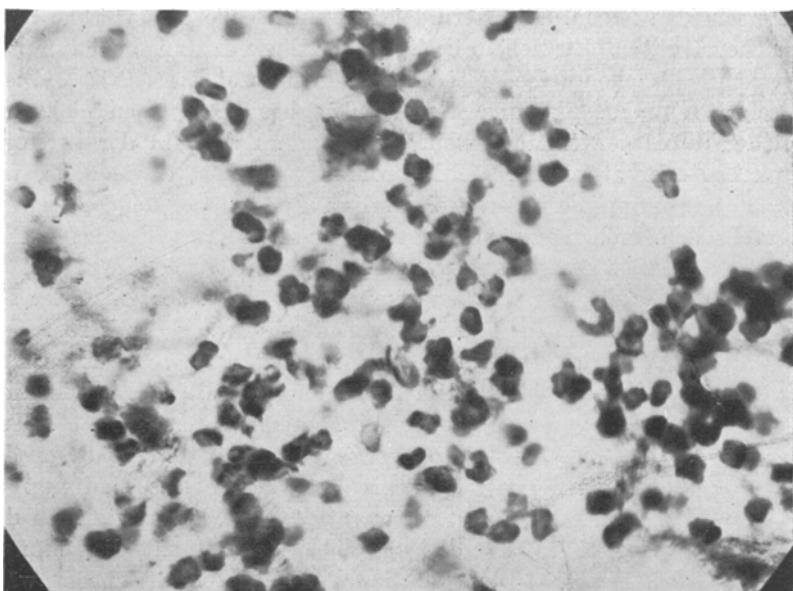


Abb. 3. Gliawucherung, Polymorphie der Kerne. Nisslfärbung.

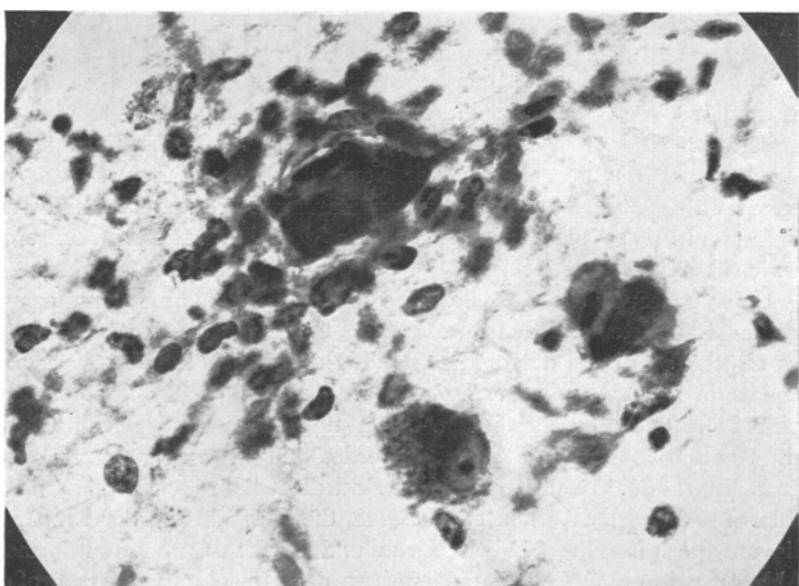


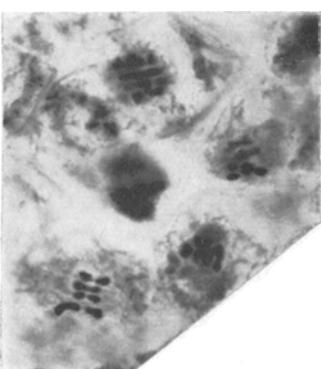
Abb. 4. Pseudoneuronophagie, Gliaumklammerung einer schwer erkrankten Nervenzelle.  
(Symplasmbildung). Nisslfärbung.

unterscheiden lassen. Ihr Kern zeigt eigentlich nie die typische Radspeichenstruktur. Ihr Zelleib besitzt ähnlich wie derjenige der lymphozytoiden Gliazellen feine, meist kurze Fortsätze (*Creutzfeldt*). Diese falschen Lymphocyt und Plasmazellen beobachtet man nicht nur bei der diffus gewucherten Neuroglia, sondern auch in der in Form typischer oder atypischer Herde proliferierten Glia, sowie auch, wie erwähnt, in der profilierten Trabantglia aus der Umgebung der kranken Nervenzellen. In den entzündlichen Herden mit Gliawucherung konnten Leukocyten nicht festgestellt werden. Es handelt sich also um einen schweren Reizzustand der Glia, der abhängt von der Wirkung des Virus. Am stärksten kommt das zum Ausdruck in dem Auftreten von mitotischen oder amitotischen Teilungsfiguren (Abb. 5). Teilungsvorgänge im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis sind fast in allen unseren Fällen beobachtet. In der diffus proliferierten Glia sind die Teilungserscheinungen sehr selten sichtbar, während sie in der herdförmigen häufiger sind. Auch beobachtet man sie öfter in der proliferierten Neuroglia aus der Umgebung der Nervenzellen, die vom Schwellungs- oder Verflüssigungsprozeß angegriffen sind. In Abb. 5 aus einem gliarosettenförmigen Herd des Pallidums des Falles 1 kann man verschiedene Phasen von Karyokinese feststellen.

Abb. 5. Mitosen von Gliazellen aus Abb. 3.

aus Abb. 3. Am stärksten kommt das zum Ausdruck in dem Auftreten von mitotischen oder amitotischen Teilungsfiguren (Abb. 5). Teilungsvorgänge im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis sind fast in allen unseren Fällen beobachtet. In der diffus proliferierten Glia sind die Teilungserscheinungen sehr selten sichtbar, während sie in der herdförmigen häufiger sind. Auch beobachtet man sie öfter in der proliferierten Neuroglia aus der Umgebung der Nervenzellen, die vom Schwellungs- oder Verflüssigungsprozeß angegriffen sind. In Abb. 5 aus einem gliarosettenförmigen Herd des Pallidums des Falles 1 kann man verschiedene Phasen von Karyokinese feststellen. Die Ansicht *Getzovas* und anderer Forscher, daß die Vermehrung der Neuroglia der entzündeten Gegenenden durch die indirekten Teilungserscheinungen erklärt werden kann, stimmt mit den verschiedenen Formen der Gliakerne von unseren Fällen überein.

Die Wucherung der Gliazellen in Form von Herden mit symplasmatischem Charakter aus den entzündeten Gegenenden des Nervensystems des akuten Stadiums der epidemischen Encephalitis hat die Aufmerksamkeit aller Forscher auf sich gezogen. Sie ähnelt den von *Spielmeyer* beim Fleckfieber beschriebenen. Man unterscheidet typische Herde mit Gliaknötchen und atypische Herde, wie Sterne, Rosetten und Strauchwerkglia. In unseren Fällen sind die Gliaknötchen gewöhnlich klein. Zu diesen Knötchen gehört auch die Vermehrung der Trabantglia um die erkrankten Zellen herum und die Umklammerungsformen (Abb. 4), sowie auch Neuronophagie. In der Umgebung einiger großer Ganglionzellen der Basalganglien sowie auch in verschiedenen grauen Gegenenden des Hirnstammes beobachtet man große pericelluläre Knöt-



che. Die Wucherung der Gliazellen in Form von Herden mit symplasmatischem Charakter aus den entzündeten Gegenenden des Nervensystems des akuten Stadiums der epidemischen Encephalitis hat die Aufmerksamkeit aller Forscher auf sich gezogen. Sie ähnelt den von *Spielmeyer* beim Fleckfieber beschriebenen. Man unterscheidet typische Herde mit Gliaknötchen und atypische Herde, wie Sterne, Rosetten und Strauchwerkglia. In unseren Fällen sind die Gliaknötchen gewöhnlich klein. Zu diesen Knötchen gehört auch die Vermehrung der Trabantglia um die erkrankten Zellen herum und die Umklammerungsformen (Abb. 4), sowie auch Neuronophagie. In der Umgebung einiger großer Ganglionzellen der Basalganglien sowie auch in verschiedenen grauen Gegenenden des Hirnstammes beobachtet man große pericelluläre Knöt-

chenherde. In der Zusammensetzung der Knötchen sieht man fast dieselben Formen von Gliazellen wie auch sonst. In der Zusammensetzung der Gliaherde, wie Sterne, Rosetten und Strauchwerk unterscheidet man Gliazellen, welche durch Kleinheit, Vielgestaltigkeit und Chromatinreichtum, starke Färbbarkeit des reichlichen Protoplasmas mit basischen Anilinfarben ausgezeichnet sind, sowie auch durch ihre Neigung, symplasmatische Verbindungen mit anderen gleichgearteten Zellen einzugehen. Bei den Gliaknötchen bemerkt man auch andere Elemente. Bindegewebsteile sind in den Gliaherden nie anzutreffen.

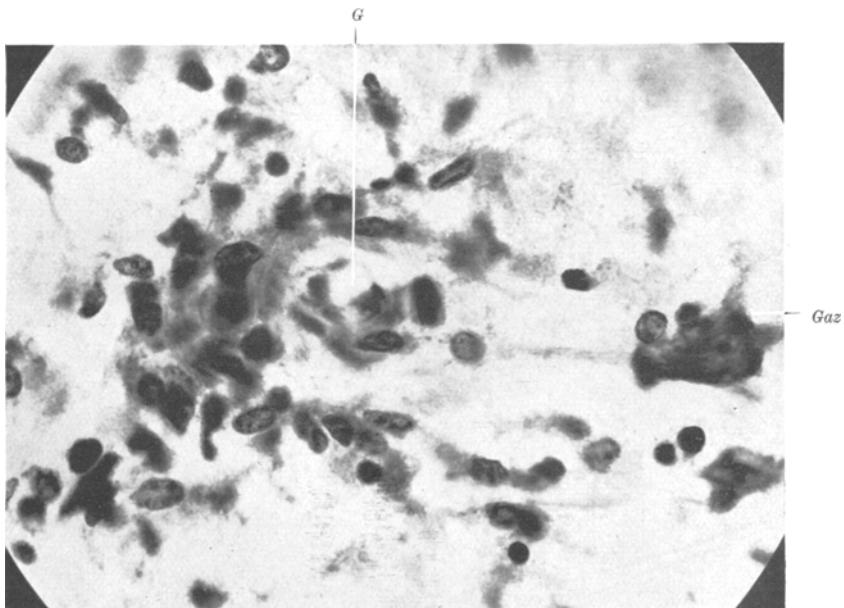


Abb. 6. Pericapilläre Gliawucherung. Nisslfärbung.  
G Gefäß, Gaz Ganglionzellen mit Auflösung und Verklumpung der Nisslsubstanz, Färbung der ungefärbten Bahnen.

Der *symplasmatische Charakter* dieser Gliaherde lässt sich sehr gut im Nissl- oder Alzheimer-Mann-Präparat feststellen. Die Zellen mit solchen Gliaknötchen weisen meist schwerere Zellerkrankung auf. Meist beobachtet man Anschwellung der Ganglionzellen mit Chromatolyse und mit Homogenisierung des Zellplasmas. Einige weisen regressive Veränderungen des exzentrisch gelagerten Kernes auf. Nicht selten beobachtet man Gliaherde, die in Verbindung mit schwer erkrankten Nervenzellen stehen. Die Gliawucherung in den Entzündungsherden geht parallel mit der Stärke und Ausdehnung der Gefäßinfiltrationen. Das lehrten besonders Fall 1 und 2, in denen diese äußerst ausgeprägt sind und entsprechend sehr zahlreiche Gliaproliferation zu sehen ist.

Die *atypischen Gliasherde* (*Spielmeyer*) sind gewöhnlich nur mit den Gefäßen in Verbindung (Abb. 6). Man beobachtet sie auch an nicht infiltrierten Gefäßen. Das syncytiale Glianetz dieser Herde ist dicht und gut sichtbar. Nur im Falle 3 beobachtet man in ihnen auch regressive Erscheinungen. Gewöhnlich findet man die Pyknose, seltener andere Phasen der Karyorhexis.

In der Substantia nigra, dem Locus coeruleus und der Hirnstammhaube konnten Gliaelemente mit amöboidem Charakter festgestellt werden, aber keine Gitterzellen.

Die Beziehungen der Rosetten und Sternbildung zu den Markscheiden ihrer Umgebung sind nicht ganz eindeutig. Aber im Allgemeinen darf man sagen, daß fast immer gequollene und schollig veränderte Markscheiden unmittelbar bei ihnen gefunden werden. Auch das Vorkommen von Fetttröpfchen im Gliaplasma spricht wohl für Abbau- bzw. Abräumungstätigkeit dieser Symplasmen. Viel reichlicher sind Abbaustoffe in den gliosen Elementen des Graus vorhanden. Hier findet man Pigment oder basisch-metachromatisch gefärbte Körnchen, ähnlich denjenigen im Plasma der Nervenzellen. Bei Anwendung der Nissl-Toluidin- und Hämatoxylin-van Gieson- oder Hämatoxylin-Scharlachmethode sieht man, daß die Körnchen aus der Trabant-, Umlammerungs- und Neuronophagiegia der erkrankten und degenerierten Zellen dieselben tinktoriellen und morphologischen Charaktere wie diejenigen des Körpers der degenerierten Zellen haben.

In der Substantia nigra und im Locus coeruleus kann man am besten sehen, was mit dem Pigment der degenerierten Ganglienzellen geschieht. Das Melanin- und Ferrugineapigment der Nervenzellen wird gewöhnlich von der Trabantgliazelle absorbiert und von hier an andere Gliaelemente oder unmittelbar gefäßwärts weitergeführt. In den Gefäßscheiden schwankt die Menge des Pigments. Es kann hier frei in den perivasculären Lymphräumen abgelagert werden oder in den fixen Adventitialzellen oder in den großen Mononukleären, die aus den Gefäßwandungen in die Lymphräume ausgewandert sind. In der Substantia nigra kann man mit Abbaupigment beladene Gefäße beobachten, welche bis in die Meningen reichen.

In das Gebiet der Abbau- und Abräumungstätigkeit gehört das Phänomen der *Neuronophagie* und anderer periganglionärer Gliasherde.

Der Begriff der *Neuronophagie* wurde von *G. Marinescu* in die Wissenschaft eingeführt und bedeutet eine biologische Erscheinung, auf Grund deren die Nervenzellen durch Phagocytose zerstört werden. In der Auffassung von *G. Marinescu* ist die Neuronophagie nur eine Abart der Phagocytose und besteht aus der Zerstörung und Verdauung der degenerierten Nervenzellen durch die Trabantgliazellen, welche phagocytäre Eigenschaften angenommen haben. Wenn die Nervenzellen degeneriert sind, dann ist das Gleichgewicht, das zwischen den gesunden Zellen und den Trabantgliazellen herrscht, zugunsten der Trabantglia verschoben, welche

wuchert und sich vermehrt in der Umgebung der toten Nervenzellen, die sie manchmal ganz verdeckt. Die alterierten oder degenerierten Nervenzellen haben ihre Widerstandskraft gegenüber der Trabantglia verloren und die Kontaktpunkte zwischen diesen und dem Zellkörper weisen dann Modifikationen auf, wie z. B. die Einbuchtungen in der Peripherie der Nervenzellen. Eine der Vorbedingungen für die Entstehung der Neuronophagie ist die, daß die Nervenzellen ohne Leben sein müssen. In diesem Falle ist jene nur eine Nekrophagie. Die leblosen Zellen weisen in diesem Falle Koagulation ihres Protoplasmas und des Kerns auf und werden auf diese Weise Fremdkörper in den nervösen Geweben. Dann hat die Phagocytose nach der Ansicht *G. Marinescu* den Zweck, den toten Zelleib aus den nervösen Geweben zu entfernen. Die biologische Erscheinung der Auflösung des Cytoplasmas der leblosen Zellen wird durch den Prozeß der Cytolyse ausgeführt. Dieser bezweckt die Rarefizierung des Neurocytoplasmas.

*G. Marinescu* meint, daß die Auflösung des Protoplasmas der toten Zellen durch ein Lösungsferment des umgebenden Mediums hervorgerufen wird. Es fragt sich, von wo dieses Ferment kommt. Einige Forscher sagen, dieses Lösungsferment kommt aus den hämatogenen Makrophagen, andere aus den Trabantgliazellen.

*G. Marinescu* behauptet, daß das oft beschriebene Eindringen der Trabantzellen in die Nervenzellen nicht als „wahre“ Neuronophagie bezeichnet werden darf, sondern nur als „falsche“ Neuronophagie. Nach ihm darf der Name „wahre“ Neuronophagie nur denjenigen Zellen gegeben werden, bei welchen die Erscheinung der Phagocytose der Trabantglia sicher ist, d. h. die Umschließung der Zerfallsprodukte oder Teile der degenerierten oder toten Zellen durch das Plasma der gewucherten Trabantgliazellen.

*Spielmeyer* gibt den Namen *Pseudoneuronophagie* den Erscheinungen der gewucherten und vermehrten Gliazellen aus der Umgebung der erkrankten oder degenerierten Zellen, welche diese Zellen von allen Seiten umgeben, ohne sie zu zerstören. Diese Wucherungen der Trabantglia rechtfertigen ihren Namen als *Umklammerungsglia*. Sie zeigen keine Phagocytoseerscheinungen. Aber man beobachtet doch im Fettpräparat in der Umklammerungsglia aus der umklammerten Zelle absorbiertes Lipoidpigment.

In unseren akuten Fällen von epidemischer Encephalitis beobachtet man Vermehrung der Trabantglia in folgenden beiden Formen: Umklammerungsglia und Neuronophagie in diffuser Form in verschiedenen grauen entzündeten Gegenden des Zentralnervensystems (Abb. 4, 7). Die charakteristischen und ausgeprägtesten Erscheinungen von Umklammerungs- und Neuronophagiegla kommt in der Substantia nigra und im Locus coeruleus vor. In diesen zwei Gegenden beobachtet man alle Phasen der Neuronophagie. In den Basalganglien wie Thalamus, Striatum, Pallidum, Substantia innominata, Luyskörper, Roter Kern, Dentatum sowie auch in verschiedenen grauen Formationen des Hirnstamms tritt die Neuronophagie gegenüber der Pseudoneuronophagie zurück.

In den Zellen der Umklammerungsglia bemerkt man oft Zerfallsprodukte der kranken oder toten Nervenzellen, ohne daß jene phagocytiäre Wirkung auf den Körper dieser ausüben.

Man kann noch nicht mit Genauigkeit wissen, welches die Faktoren sind, die zur Folge haben, daß die Neuroglia hierbei manchmal unter

Umklammerung, manchmal wieder in Form von Neuronophagie auftritt. Es wird angenommen, daß die Zerfallsprodukte der degenerierten Nervenzellen die Rolle einer positiven Chemotaxis auf die Gliazellen ausüben und sie in den oben beschriebenen Formen auftreten lassen. Diese Wirkung der Zerfallsprodukte kann jedoch nicht die Erscheinung der Umklammerungsglia um die degenerierten Nervenzellen erklären. Es müssen andere Faktoren mitwirken, insbesondere der Chemismus der erkrankten oder toten degenerierten Nervenzellen, welche die phago-

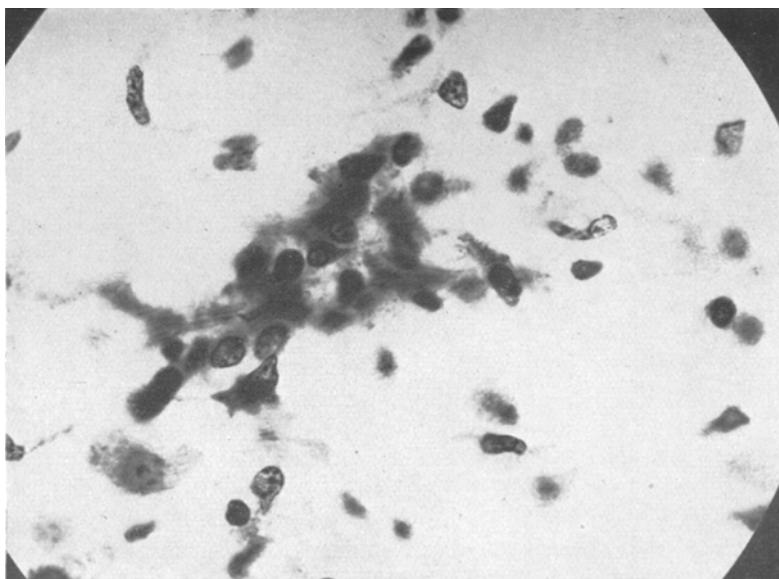


Abb. 7. Neuronophagie, richtiger Abräumung der Reste einer untergehenden Ganglienzelle durch das sie umschließende Gliasymplasma. Nisslfärbung.

cytäre oder nicht phagocytäre Wirkung der Trabantgliazellen beeinflussen müssen.

Im ganzen erhalten wir folgendes Bild von den Glieveränderungen: Es besteht eine diffuse oder herdförmige Wucherung der protoplasmatischen Neuroglia von syncytialem Charakter. Im nervösen Parenchym der entzündeten Herde besteht eine beträchtliche Vermehrung der kleinen oder polymorphen Gliakerne, bei welchen mitotische oder amitotische Teilungserscheinungen regelmäßig angetroffen werden können. Keine vermehrte Faserbildung. Die Neigung zur Symplasmenbildung ist sehr deutlich.

Nur in der Substantia nigra und im Locus coeruleus älterer Kranker konnten Fettkörnchenzellen beobachtet werden. Die Tatsache, daß

Gitterzellen und Fettkörnchenzellen sonst fehlen, wird durch die kurze Krankheitsdauer und durch das Fehlen der ausgedehnten Entartung der nervösen Gewebe in den entzündeten grauen Gegenden des Nervensystems im akuten Stadium der Krankheit erklärt. Die Zerstörung nervösen Gewebes in den nicht entzündeten Gegenden beobachtet man nur diffus.

Die typischen Herde wie Knötchen und die atypischen Herde wie Rosetten, Sterne und Strauchwerk konnten in allen unseren akuten Fällen festgestellt werden; sie stehen in Verbindung mit den Gefäßen. Sie finden sich besonders in den Prädilektionsstellen des Entzündungsprozesses.

In den syncytialen Gliasherden sieht man keine Leukocyten.

Sie haben an sich keinen großen diagnostischen Wert für die epidemische Encephalitis, weil sie auch bei anderen infektiösen oder toxischen Krankheiten angetroffen werden können, aber sind in Verbindung mit den Gefäßerscheinungen und mit den degenerativen Veränderungen des nervösen Gewebes recht bezeichnend.

Sie können entweder durch Wucherung und Vermehrung der Trabantglia aus der Umgebung der erkrankten Nervenzellen entstehen, oder aus den Zellen aus der Umgebung der Gefäße. Die Gliazellen von der Peripherie der Herde wachsen und weisen progressive Erscheinungen auf. Im Innern hier und da regressive Erscheinungen.

Die Gegenwart dieser syncytialen Gliaherde im nervösen Gewebe ist bedingt durch eine primäre Alteration der Gewebe. Dieser Zusammenhang ist am deutlichsten bei Ganglienzellen mit Umklammerungsglia und Neuronophagiegla zu beobachten. Schwerer erklärlisch ist der Ursprung der Gliaherde in der Umgebung der nicht veränderten Gefäße.

Die Rolle der perivasculären Gliaherde konnte nicht präzisiert werden, sondern man vermutet, daß sie nur in Verbindung mit der Transformation und Stauung sowie der Fortschaffung der fremden Stoffe und der giftigen Stoffwechselprodukte stehen, welche aus dem Blut- oder Lymphkreislauf durch die Gefäßwandungen in das nervöse Gewebe einzudringen versuchen. Auch ist das Auftreten und die Rolle dersympathischen Gliaherde in der weißen Substanz des Nervensystems nicht leicht zu erklären. Wahrscheinlich sind sie vielfach durch laterale Veränderungen an Nervenfasern und Markscheiden bedingt.

Die sympathischen Gliaherde sind kurzlebig.

#### *Die alternativen Veränderungen der Nervenzellen in den entzündeten Gegenden des Nervensystems.*

Die Zerstörung des Gewebes in den entzündeten Gegenden des Nervensystems beschränkt sich meistens auf die Ganglienzellen. Ihre Ausdehnung, Intensität und Art schwankt sowohl von Fall zu Fall,

als auch je nach der Gegend und steht im Zusammenhang mit der Schwere der Infektion, Krankheitsdauer und dem Alter des Patienten. So sind sie in Fall 1 und 2 (50- und 55jährige Patienten mit einer Krankheitsdauer über 20 Tage) ausgedehnter, intensiver und schwerer als in den Fällen 3, 4 und 5 (Patienten unter 25 Jahren mit einer Krankheitsdauer unter 17 Tagen).

Wir haben in unseren akuten Fällen festgestellt: Zuerst verschiedene Intensitätsgrade von Chromolyse-Erscheinungen, welche diffus nicht nur in den entzündeten Gegenden, sondern auch in nicht entzündeten festgestellt werden konnten. Im Nisslbild besteht diese chromatolytische Ganglienveränderung aus Auflösung der chromatischen Substanz entweder in der Zellperipherie oder in der Umgebung des Kerns, welcher fast in allen Zellen mit solchen chromatolytischen Erscheinungen normales Aussehen hat (Abb. 4, 6, 7). Manchmal ist der Kern dieser Zellen leicht geschwollen und peripher gelagert. Das Verschwinden der Nisslkörperchen ist vollständig oder unvollständig. Einige Nervenzellen zeigen in ihrem Zelleib sehr viel basisch gefärbten Staub, welcher dem Zellprotoplasma einen blaßblauen Farbton geben. Andere solche Nervenzellen zeigen außer den selten unscharf und inselweise verschwindenden und stellenweise verklumpten Nisslschollen auch die ungefärbten Bahnen überfärbt oder verwaschen. Die Ganglienzellen mit chromatolytischen Erscheinungen haben, obwohl vom Entzündungsprozeß verschont, ihre Dicke und Form nicht verändert. Die Fibrillen, Fortsätze und Achsenzylinder dieser chromatolytischen Ganglienzellen zeigen keine pathologischen Veränderungen. Nur im Scharlachpräparat sieht man besonders bei alten Fällen viel Lipoidpigment nicht nur im Körper des Zellprotoplasmas, sondern auch in dem Plasma der Trabantglia, welche manchmal vermehrt in der Umgebung solcher Ganglienzellen zu beobachten ist.

In den Prädilektionsstellen der Krankheit beobachtet man selten und zerstreut „akute Zellerkrankungen“ (Schwellungsprozeß), bei welchen der Zelleib der Ganglienzellen nicht zerstört ist, sowie auch häufige „schwere Zellerkrankungen“ (Verflüssigungsprozesse) verschiedenen Grades, bei welchen der Zelleib mehr oder weniger zerstört ist (Abb. 6. u. 7).

Die „akute“ Zellerkrankung *Nissls* wird relativ selten in den Entzündungsherden angetroffen.

In den verschiedenen entzündeten grauen Gegenden des Zentralnervensystems findet man auch diffuse „schwer“ erkrankte Zellen (Verflüssigungsprozeß), welche nicht mehr restitutionsfähig sind. Bei Fällen 1 und 2 sind die degenerierten Ganglienzellen mit Verflüssigungsprozeß ausgeprägter, sowohl quantitativ als auch qualitativ, als bei den Fällen 3—5. Indessen schwankt ihre Ausdehnung von Fall zu

Fall. Aber immer fand ich sie in den Basalganglien. Besonders in der Substantia nigra und dem Locus coeruleus sind die Nervenzellen am meisten von „schweren“ Zellerkrankungen betroffen. Fast ebenso im roten Kern, Dentatum und den Kernen im Verlaufe der Brücke.

Im Fall 1 und 2 kann man in verschiedenen Gegenden des Nervensystems einige Zellen feststellen, welche im Nisslbild blaßblau gefärbten, fragmentierten, vacuolisierten Zelleib mit Zerfallsprodukt und teilweise zerfetzte und verflüssigte Peripherie zeigen bei wohlerhaltenen Kernen. Andere Elemente zeigen geschwollene Körper und Fortsätze, die schlecht gefärbt sind und in welchen keine Nisslschollen vorhanden sind. Der Kern ist mehr oder weniger regressiv alteriert. Einige Ganglienzellen sind geschwollen mit peripher gelagertem Kern und mit sehr dünner Kernmembran, bei anderen Nervenzellen ist die Kernmembran verschwunden, so daß der Kern aufgelöst wird und nur der Nucleolus zurückbleibt. Viele Ganglienzellen haben atrophische, geschrumpfte, dunkle, homogene, verschieden geformte Kerne, die intensiv gefärbt sind; ebenso ihre Membran. Das Zellplasma ist geschwollen und zeigt wabige oder vakuolierte Struktur mit Auflösung der Chromatinsubstanz (Abb. 8). Bei einigen Nervenzellen ist das Zellplasma in der Umgebung des Kerns, bei anderen an der Peripherie aufgelöst.

Im Protoplasma der schwer erkrankten Zellen sieht man verschiedene Zerfallsprodukte gewöhnlich in Form runder Körnchen. Ihr Auftreten in Form von Ringelchen im Protoplasma der schwer erkrankten Zellen ist seltener. Sehr viele derartig erkrankte Zellen sind an den Zellrändern eingebuchtet, oft liegen Gliakerne in diesen Buchten (Abb. 7 und 8).

Die Endzustände dieser Zellveränderung sieht man als die sog. „Zellschatten“ im Ammonshorn, in den Basalganglien, in den Kleinhirnkernen, in der Substantia reticularis grisea, der Brücke und Medulla oblongata. An Stelle der Zelle sieht man einen blaublaß gefärbten Fleck, in welchem selten Zerfallsprodukte beobachtet werden können, sowie Reste des Kernchromatins, sowie einen geschrumpften Nucleolus. Die sie umgebenden Trabantgliazellen sind öfters vermehrt.

In unseren akuten Fällen sah ich keine „schwer“ erkrankten Nervenzellen mit peripherer „Imprägnation“ des Zelleibes oder der Fortsätze und sog. Nissl-Inkrustationen der Golginetze. Sehr oft konnten jedoch

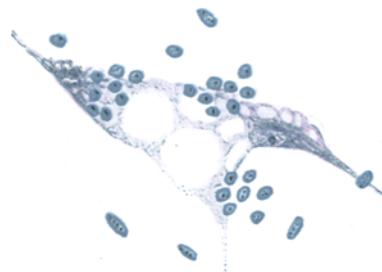


Abb. 8. Vakuolisierte Zelle aus dem Pallidum mit starker Vermehrung ihrer Trabantzellen. Nisslfärbung.

in verschiedenen entzündeten grauen Gegenden schwer erkrankte Ganglienzellen mit Bildung tiefer Einbuchtungen ihres geschwollenen Protoplasma und Eindringen der Gliakerne in diese Buchten festgestellt werden. So entstehen die sog. Neuronophagiebilder (Abb. 4, 7, 8). Schwere Zellerkrankungen mit wabigen Bildungen des protoplasmatischen Zelleibes und mit kleinen, geschrumpften Kernen konnten massenhaft im Nucleus basalis beobachtet werden.

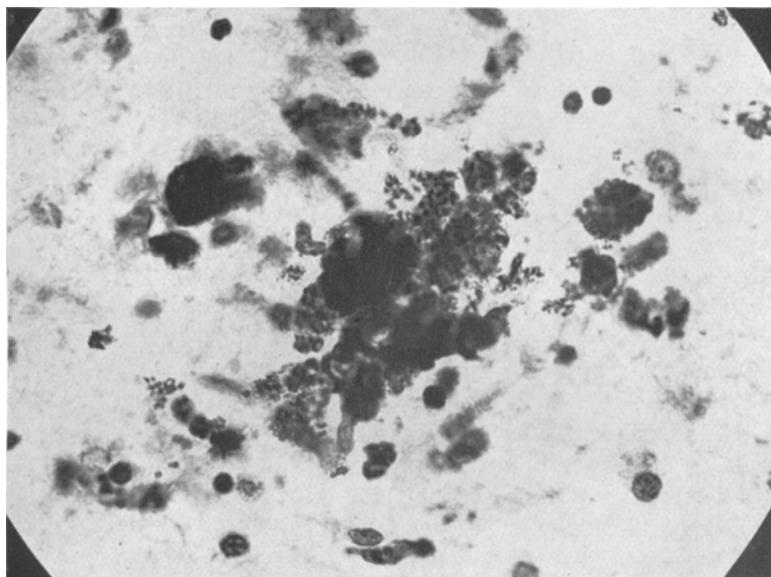


Abb. 9. Substantia nigra. Untergehende Nervenzelle, deren Melanin von den neuronophagen Gliazellen gespeichert und weiterhin ins Gewebe ausgestreut oder von dort liegenden Gliazellen aufgenommen ist. In der Nervenzelle zwei Sprünge. Nisslfärbung.

Die *Nisslsche „schwere“ Zellerkrankung* mit amöboider Umwandlung der Trabantglia ist ein sehr häufiger Befund. Diese Gliazellen enthalten in ihrem Plasma metachromatische Körnchen und viele Fettgranula.

Im Bielschowskypräparat zeigen diese „schwer“ erkrankten Zellen eine teilweise Auflösung der Fibrillen ihres Zelleibes. An den Fortsätzen konnten keine pathologischen Veränderungen beobachtet werden, während beim Achsenzyylinder häufig eine schlechte Imprägnation mit Lücken und teilweise Resorption der Fibrillen sichtbar war.

Trotzdem ist die Anzahl der Achsenzylinder mit schweren pathologischen Veränderungen sehr klein im Vergleich zu der bedeutenden Anzahl der „schwer“ erkrankten Nervenzellen. Nur in der Substantia nigra beobachtet man viele erkrankte Achsenzylinder. Die *Alzheimer-*schen Fibrillenveränderungen konnten in unseren Fällen bei den dege-

nerierten Nervenzellen nie beobachtet werden. Nur einige schwer erkrankte Ganglienzellen mit einem der primären Reizung ähnlichen Aussehen aus der Substantia reticularis grisea der Brücke und des verlängerten Markes zeigen im Bielschowskypräparat mäßige Verdickung und Verklumpung und im Zellzentrum Schwund der Fibrillen. Die Bilder ähneln den von Achucarro u. a. bei der Lyssa beschriebenen. Auch Klarfeld sah sie bei der epidemischen Encephalitis.

Die interessantesten Typen schwerer Zellschädigung findet man in der Substantia nigra und im Locus coeruleus. Wenn man den Mechanismus der Nervenzellzerstörung in diesen Gegenden verfolgt, so sieht man, daß die Nervenzellen zuerst mehr oder weniger anschwellen und zwar sowohl ihr Kern als auch die Fortsätze, während die Nisslkörperchen durch den Chromolyseprozeß aufgelöst werden und verschwinden. Je mehr die Schwellung der Melaninzellen und je mehr die Chromolyse ausgeprägt ist, um so mehr verschwinden die Melaninkörnchen und um so durchsichtiger ist der Zelleib. Gleichzeitig verfallen die Dendriten der Auflösung. Der stark geblähte Kern rückt an die Zellperipherie oder an die Basis eines Fortsatzes. Die Trabantglia dieser erkrankten Nervenzellen zeigt schon früh lebhafte Wucherung, wobei sie die Nervenzellen teilweise oder vollständig umschließen. Ab und zu sind an ihr gar keine Reaktionen festzustellen und die erkrankte Nervenzelle geht isoliert und spurlos zugrunde. Auch Umklammerungsglia (*Spielmeyer*) kommt bei diesen erkrankten Ganglienzellen vor. Aber die meisten zeigen echte Neuronophagie. Diese biologischen gliösen Erscheinungen unterscheiden sich nach der Ansicht der meisten Forscher untereinander. Meiner Meinung nach sind diese beiden biologischen gliösen Prozesse verwandt, weil man in unseren akuten Fällen die Übergänge von einem zum anderen sehen kann. Die Schwere und Geschwindigkeit der Nervenzellerkrankung dürfte eine wichtige Rolle bei der verschiedenen starken Reaktion der Glia spielen. In Abb. 9 sieht man, wie im Innern der erkrankten Melaninalglienzelle sich unregelmäßige Sprünge gebildet haben.

In den Entzündungsherden der Substantia nigra älterer Individuen (Fall 1 und 2, über 50 Jahre) kann mit Hilfe der Fettmethode festgestellt werden, daß die degenerierten Melaninalglienzellen eine schwankende Fettmenge enthalten, je nach dem Veränderungsgrad der Zelle. In Abb. 10 sieht man kleine oder große Fetttröpfchen sowohl im Innern als auch am Rande der Melaninalglienzelle. Die gewucherte Trabantglia dieser Zellen und der parenchymatösen Neuroglia sowie auch die Gefäße der Substantia nigra enthalten viel Fett.

*In der Substantia nigra und Locus coeruleus jüngerer Individuen (Fall 3—5, unter 25 Jahren) konnte keine Fettentartung der Ganglienzellen beobachtet werden.*

In anderen entzündeten Gegenden des Zentralnervensystems findet man bei älteren wie auch bei jüngeren Individuen in unseren Fällen weder pathologisches Fett noch Pigmentierung.

Der Behauptung *Economos*, daß die „neuronophagischen“ Erscheinungen charakteristisch für die Encephalitis epidemica sind, haben

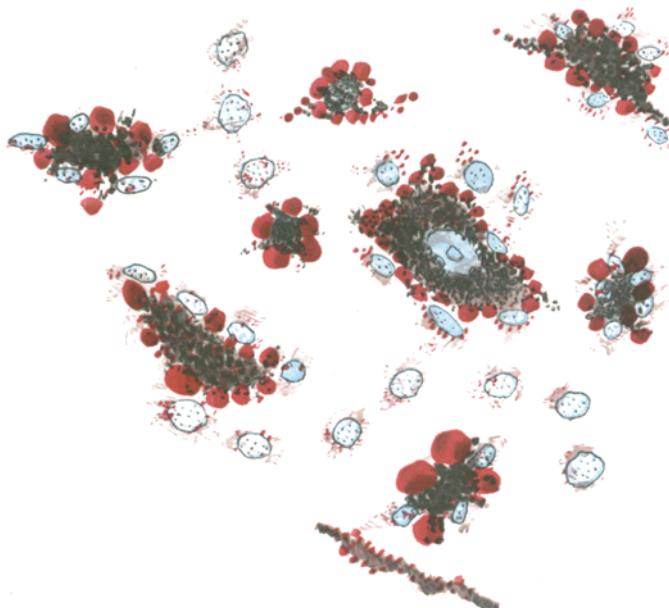


Abb. 10. Substantia nigra. Fettklumpen am Rande der Nervenzellen und in den Gliazellen, unten auch um einen Achsenzyylinder. Herxheimer Scharlachrotfärbung.

*G. Marinescu*, Groß usw. widersprochen, und auch ich vermag ihr nicht zuzustimmen, weil auch bei anderen Prozessen Neuronophagie beobachtet werden kann, wie Syphilis, Poliomyelitis, in *Creutzfeldts* und *Jacobs* Fällen usw.

Vermehrung der Corpora amylacea wurde in unseren akuten Fällen nicht gefunden.

#### *Die rein degenerativen Nervenzellveränderungen außerhalb des Entzündungsprozesses.*

*Creutzfeldt* war der erste Forscher, welcher im Jahre 1920 festgestellt hat, daß das histopathologische Bild der akuten epidemischen Encephalitis nicht mit den Entzündungsherden erschöpft ist, sondern auch diffus rein degenerative Veränderungen im ganzen Gehirn aufweist. *Klarfeld* veröffentlichte im Jahre 1922 einen akuten Fall, bei dem neben ganz unbedeutenden Gefäßinfiltrationen schwere diffuse, rein degenerative Veränderungen in der Frontalrinde, dem Ammonshorn, dem Schwanz- und Linsenkern bestanden. *Stern* und *Wohlwill* beobachteten das gleiche. Der Begriff „rein degenerativer Prozeß“, der zuerst von *Nissl* bei der

Beschreibung der Paralyse verwandt wurde, bezeichnet damit degenerative Veränderung der Nervenzellen und reaktive Erscheinungen an der Neuroglia, welche in keiner Beziehung zum Entzündungsprozeß stehen.

In unseren akuten Fällen von epidemischer Encephalitis konnten diffus zerstreute, rein degenerative Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenen Teilen der grauen Substanz des Nervensystems festgestellt werden. Ihre Ausdehnung jedoch schwankt von Fall zu Fall und steht nicht im Zusammenhang mit der Stärke und Ausdehnung der lokalisierten Entzündungsprozesse. So findet man in Fall 1 und 2, welche beide die schwersten herdförmigen Entzündungserscheinungen zeigen, daß die rein degenerativen Veränderungen der Nervenzellen in der Großhirnrinde und im übrigen Grau des Nervensystems nicht sehr ausgeprägt sind. Das Ammonshorn dagegen zeigt Verflüssigung und Verfettung der Ganglienzellen und lebhafte Trabantgliavermehrung. Im Fall 3 (Entwicklung von ausgeprägtem Parkinson-Syndrom im ersten Stadium der Krankheit), der nur geringe Entzündungsprozesse in den Prädilektionsstellen der Krankheit zeigt, beobachtet man diffuse rein degenerative Veränderungen der großen somatochromen Ganglienzellen aus verschiedenen Gegenden der Großhirnrinde und insbesondere im Ammonshorn. Die Zellerkrankungen sind ähnlich denjenigen von Fall 1 und 2. Im Striatum und Pallidum bemerkt man häufiger rein degenerative Veränderungen der Ganglienzellen, ebenso in den Kleinhirnkernen. Im Falle 4 und 5, welche im klinischen Verlauf psychische Störungen mit psycho-motorischen Erregungen, Delirium und Verwirrtheit gezeigt haben, findet man ausgebreitete rein degenerative Veränderungen der mittelgroßen Pyramidenzellen der Großhirnrinde. Hier überwiegen die Zellschwellungserscheinungen ohne Gliawucherung. Seltener sind sie in den Basalganglien und in den verschiedenen grauen Formationen der Hirnstammhaube.

In Fällen mit mäßiger Entzündung scheinen sie viel häufiger zu sein. Die rein degenerative Veränderung der Nervenzellen wird sowohl durch das Toxin des Encephalitisvirus hervorgerufen.

#### *Die Veränderungen der Nervenfasern.*

Das Virus der epidemischen Encephalitis scheint eine sehr geringe schädliche Wirkung auf die Nervenfasern zu haben, denn alle Forscher haben die geringen Markfaserveränderungen nicht nur in den entzündeten grauen Gegenden, sondern auch in der ganzen weißen Substanz des Nervensystems festgestellt. *Fr. Wohlwill* drückt sich darüber folgendermaßen aus: „Gewiß findet man in den frischen Stadien der Krankheit leichte Schwellung von Markscheiden um die Achsenzylinder auch in der weißen Substanz, aber wie auch schon die Spärlichkeit von Abbauzellen zeigt, findet ein ausgedehnter Faserzerfall nicht statt . . .“

Nach unseren histopathologischen Befunden sind wir mit der Unbedeutendheit oder Abwesenheit der Nervenfaserveränderungen nicht einverstanden, denn in fast allen unseren akuten Fällen konnte in den entzündeten Prädilektionsstellen der Krankheit die Anwesenheit von Veränderungen der Nervenfasern nachgewiesen werden (Abb. 11, 12). Es muß hier jedoch bemerkt werden, daß nicht alle Markfasern in den Prädilektionsstellen sichtbar erkrankt sind, wie auch nicht alle Nervenzellen dieser entzündeten Gegenden denselben Grad von Veränderungen aufweisen.

Bei der Beschreibung der Veränderungen der Nervenzellen aus den Entzündungsherden der Krankheit haben wir gesehen, daß die „schwer“ erkrankten Ganglienzellen dieser Gegenden im Bielschowskypräparat pathologische Veränderungen ihrer Achsenzyylinder zeigen (Abb. 11). Diese pathologischen Veränderungen bestehen vor allem aus schlechter Imprägnierbarkeit der Neurofibrillen. Außerdem sieht man im Verlauf der Achsenzyylinder Schwellungen, Verdickungen und Verdünnungen. An Stelle der Verdickungen sieht man oft Lücken mit Unfärbbarkeit der Neurofibrillen. In anderen Teilen der erkrankten Achsenzyylinder sieht man Schwellung des Achsoplasmas mit unveränderten Neurofibrillen. In unseren akuten Fällen konnten korbtartige Auftreibungen (effilochements) der Achsenzyylinder nicht festgestellt werden, aber man kann immer Zerfall der Achsenzyylinder mit Anschwellung, Fragmentierung und Auflösung derselben beobachten und zwar nicht nur in den entzündeten Teilen der Substantia nigra, sondern auch in den Basalganglien (Thalamus, Linsenkern, Substantia innominata, Luyskörper, wie auch in der Pedunculi-Brücken- und Medulla-oblongata-Haube.

Hauptsächlich in den entzündeten Teilen der Substantia nigra sind die Markfasern wirklich zerstört, während man in den anderen entzündeten Stellen des Nervensystems, wie Thalamus, Hypothalamus, Linsenkern sowie auch in der Hirnstammhaube Veränderungen der Markfasern nur vereinzelt (Abb. 12) finden kann. Nirgends konnten herdförmige Markfaser-Erkrankungen festgestellt werden (wie fleckiger Markausfall der Markfasern ähnlich demjenigen der multiplen Sklerose und Paralyse). Die lokalen histochemischen Veränderungen der Markscheide und der nervösen Gewebe in Form von Degeneration „a grappes“ (von *Buscaino* beschrieben) konnten in keiner nervösen Gegend der corticalen oder extracorticalen Bahnen festgestellt werden.

Nur in 2 Fällen beobachtete ich Tangentialmarkfasern der Gehirnrinde mit pathologischer Struktur. Die Pyramidenbahnen sind in ihrem ganzen Verlauf gesund, soweit nicht hier und da in ihrem Verlauf durch entzündete Bezirke lokale Schädigung einiger Markscheiden und Axone erkennbar ist. Die Hirn- und Rückenmarknerven weisen keine alternativen Veränderungen der Markfasern ihrer Wurzeln auf. In der

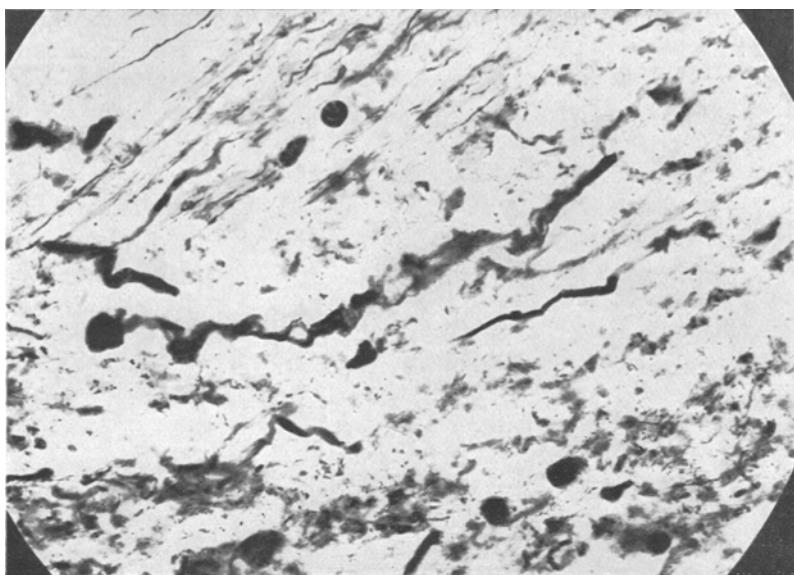


Abb. 11. Linsenkernschlinge. Erkrankte Nervenfasern. Bielschowsky-Präparat.



Abb. 12. Pallidum. Zerfall der Markscheiden. Spielmeyer-Färbung.

Basalgangliengegend sind einzelne Markfasern im Forelschen Bündel, in den Lamellen des Pallidums (Abb. 12) und in der Linsenkernschlinge verändert, im cerebellären System (Kleinhirnrinde, Dentatum, Roter Kern und Bindegewebe) dagegen nicht. Eine Ausnahme bildet nur der Fall 1, wo man selten veränderte Markfasern in der Roten Kern- und Bindegewebe bemerken konnte.

Die von mir geschilderten Strukturumwandlungen der Markscheiden und des Achsenzyinders der veränderten Markfasern sind weder künstlich noch kadaverös, denn man findet in demselben Präparat außer den veränderten Markfasern auch viele normal aussehende. In den Verdickungen, Aufreibungen oder Anschwellungen beobachtet man nach der *Spielmeyer*-Methode, daß die Markscheide geschwollen ist, wobei sie erweiterte gliöse Maschen mit vakuolärem Aussehen bildet (Abb. 12). Im Fettpräparat sieht man große Lipoidkörnchen und feine Fetttröpfchen (Abb. 10). Der Achsenzyylinder weist meistenteils Anschwellung mit vacuolärem Charakter seines Achsoplasmas auf. In diesen Anschwellungen des Achsenzyinders konnten im Fettpräparat keine fuchsinophile Granula festgestellt werden. In den Bielschowsky-präparaten beobachtet man oftmals Beibehaltung der Neurofibrillen im Achsenzyylinder und nur selten ihr Verschwinden (Abb. 11). Einige veränderte Markfasern zeigen Aufreibungen, kugelige Gestalt, sehr charakteristisch ausgeprägt, andere zeigen Ballenbildungen in ihren Markscheiden. Solche veränderten Markfasern konnten in der Hirnstammhaube, in der medio-ventralen Thalamusgegend, im Hypothalamus festgestellt werden. In der Linsenkernschlinge findet man veränderte Markfasern, wie auch mannigfaltige Veränderungen der Markscheiden (Abb. 12).

Aus dem bisher Beschriebenen geht hervor, daß man im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis in den Prädilektionsstellen veränderte Markfasern im Schwellungsstadium (Anschwellung der Markscheide und des Achsenzyinders ohne Vacuole) antrifft, welche mit der Regression des Entzündungsprozesses ihre Funktion wieder erhalten können. Die veränderten Markfasern der Substantia nigra, welche vom Verflüssigungsprozeß (Vacuolen, in denen Anschwellungen der Markscheide und des Achsenzyinders mit Auflösung der Fibrillen) angegriffen sind, können meiner Meinung nach ihre Funktion nicht wieder erhalten, auch wenn der Entzündungsprozeß vorbei ist.

Es ist sehr schwierig anzugeben, wie die akute Schwellung und die Quellungsvorgänge der angegriffenen Markfasern in den Prädilektionsstellen der Krankheit zu bewerten sind, ob als primäre Schädigung oder als sekundäre Entartungserscheinungen. Wahrscheinlich muß man mit beiden Möglichkeiten rechnen.

*Histopathologische Zusammenfassung.*

Aus den histopathologischen Befunden, die bei unseren akuten Fällen von epidemischer Encephalitis erhoben wurden, geht folgendes hervor:

1. Histopathologisch ist die epidemische Encephalitis eine entzündliche, nicht eitrige, nicht hämorrhagische Krankheit des Zentralnervensystems.
2. Sie besteht in ihrem akuten Stadium aus einem ausgedehnten, aber herdförmigen Entzündungsprozeß, welcher die graue Substanz bevorzugt und im allgemeinen die weiße Substanz verschont. Dieser ist vorzugsweise lokalisiert in dem Höhlengrau des dritten Ventrikels, des Aquaeductus Sylvii und des vierten Ventrikels, in der Pedunculi- und Ponshaube, dem Hypothalamus und dem medioventralen Thalamus, im verlängerten Mark, in den subependymalen Teilen des Corpus striatum, in den Kleinhirnkernen, im Rückenmark und nur selten in der Großhirnrinde.
3. Diese Entzündung äußert sich in infiltrativen Erscheinungen am Gefäß- und Bindegewebsapparat, Proliferation der Neuroglia und in alterativen Veränderungen der Ganglienzellen und seltener in alternativen Veränderungen der Markfasern.
4. Die Infiltrationen werden gebildet aus ein- oder mehrreihigen, oft manschettenartig gehäuften Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen. Nur in den ersten Tagen der Krankheit findet man selbst bei den akutesten Fällen spärliche Leukocyten. Es besteht keine Nekrose der Gefäße, Capillar- oder Präcapillarwandungen. Blutungen sind infolgedessen selten und eng begrenzt, wohl fast immer agonal. Echte Thrombosen scheinen ebenfalls nicht von wesentlicher Bedeutung zu sein.
5. Die proliferativen Veränderungen der Neuroglia an den Entzündungsherden bestehen aus Wucherung und Vermehrung der zellulären Neuroglia, ohne Faserbildung, wenigstens in den frischen Fällen, und sind entweder diffus oder von syncytialem Charakter, so daß Knötchen, Sterne, Rosetten und Strauchwerk entstehen. Die Wucherung der Neuroglia entspricht örtlich und in der Stärke der Ausbildung den Gefäßinfiltrationen. In den frischen Stadien der Entzündungsherde überwiegen die kleinen, ovoiden, sog. freien Kerne. Um die Gefäße und Ventrikel aber sind gerade die großen, plasmareichen Elemente, die Astrocyten, vermehrt. Körnchenzellen sind nur in der Substantia nigra anzutreffen. Totenladenbildung um abgestorbene Ganglienzellen und die verschiedenen Umklammerungsbilder (Neuronophagie und Pseudoneuronophagie gehören zum Bilde der epidemischen Encephalitis, ohne durchaus charakteristisch für sie zu sein. Diese symplasmatischen Gliawucherungen sind nur kurzlebig. Mit ihrem Untergange setzt eine

Vermehrung der großen plasmareichen Elemente in der Form der Ersatzwucherung ein.

6. In den Entzündungsherden findet man Nervenzellveränderungen mit einfachen chromatolytischen Erscheinungen, sowie auch verschiedene Zellerkrankungen, welche besonders in Form von Verflüssigung, Homogenesierung, Vakuolisierung und endlich Inkrustation mit Entartung der intracellulären Fibrillen manifestiert sind. Schwel lung und Schrumpfung werden selten angetroffen. Ganglienzellen mit Pseudoneuronophagie und echter Neuronophagie überwiegen in der Substantia nigra. Die Zellen der Hirn- und Rückenmarksnervenkerne zeigen oft nur diffuse Zellerkrankungen ohne Neuronophagie. Fettentartung tritt anscheinend nur in der Substantia nigra alter Fälle auf.

7. Die Veränderungen der Nervenfasern sind im Vergleich zu denjenigen der Ganglienzellen gering. Im allgemeinen findet man Schwel lung, Vakuolisierung, kaum je Verfettung der Markscheiden, und am Achsenzylinder Verdickungen, Verdünnungen und Auflösung der Neurofibrillen.

8. Außer den Entzündungsherden findet man im ganzen Zentralnervensystem diffuse Veränderungen, welche durch rein degenerative Veränderungen der Ganglienzellen ohne Verfettung charakterisiert sind.

9. Die herdförmigen entzündlichen Veränderungen der Prädilektionsstellen der Krankheit werden vom Virus der epidemischen Encephalitis hervorgerufen, die diffusen, rein degenerativen Veränderungen sind höchstwahrscheinlich dem Toxin zuzuschreiben.

10. In keinem unserer akuten Fälle konnten im Corpus striatum, Status desintegrationis (*Cécile* und *Oscar Vogt*) ausgedehnte Entartungen der Ganglienzellen und der Markfasern oder Lücken, die durch nekrobiotische Erweichungen oder Hämorrhagien hervorgerufen werden, noch Rarefizierung des Parenchyms oder Resorption des Gewebes um die Blutgefäße, oder Status dysmyelinisatus (Verarmung der striären Markfaserung besonders im Gebiet des Pallidums) festgestellt werden.

11. Die Pyramidenbahnen aufwärts des Zwischenhirns sind vom Entzündungsprozeß verschont geblieben, zeigen aber abwärts der Peden culi cerebri — besonders die Pyramidenkreuzung — einige infiltrierte Gefäße ohne Zerstörung der Markfasern.

12. Im Wurzelverlauf der Nervi Oculomotori, Abducentes, Faciales, Hypoglossi, Glossopharyngei und Vagi sieht man kleine entzündliche Herde, die nur aus Wucherung und Vermehrung der Neuroglia bestehen. Hier bemerkte man auch leichte Veränderungen der Markfasern.

#### *Klinische Zusammenfassung.*

Die klinischen Symptome in unseren Fällen waren folgende: Die Krankheit begann mit Initialerscheinungen, die öfters den prodromalen

Erscheinungen der Grippe ähnlich waren. In dieser Periode (Vorstadium) bestanden Kopfschmerzen, Ohrensausen, Mattigkeit, Zerschlagenheitsgefühl, nervöse Reizbarkeit mit Schlaflosigkeit, Schwindel, Übelkeit und geringes Fieber. Nur in 2 Fällen konnten katarhalische Erscheinungen, wie Husten usw. festgestellt werden. Im Falle 1 und 2 traten zusammen mit den initialen Allgemein-Erscheinungen auch leichte eigentliche encephalitische Symptome auf: Schlafstörungen, Sehstörungen (Doppelsehen), heftige Schmerzen in den Gliedern, besonders in den Armen und in der Bauchgegend und sogar hyperkinetische Symptome.

Bei unseren Patienten war der Übergang zwischen dem initialen Stadium und dem akuten Stadium der Krankheit, in welchen man das Auftreten der klinischen encephalitischen herdförmigen Erscheinungen beobachtet, sehr kurz.

Im akuten Stadium der Krankheit beobachtet man bei allen unseren akuten Fällen folgende wichtigen klinischen Punkte, welche die klinische Eigenheit der Krankheit bilden:

*Schlafstörungen*, welche bei unseren Patienten als echte Schlafsucht (Lethargie) auftreten, und welche sich von der Schläfrigkeit und Benommenheit anderer toxischer oder infektiöser Krankheiten unterscheiden.

*Motorische Störungen, verursacht durch die Parese oder Lähmung der Hirnnerven.* Diese sind durch die entzündlichen Veränderungen der Hirnstammkerne verursacht. Die häufigsten dieser Veränderungen sind Augenmuskelparese oder -lähmungen. Von den häufigsten Augenerscheinungen bei unseren Fällen ist das Doppelsehen, Ptosis, Parese der äußeren Augenmuskeln, besonders der vom Oculomotorius und Abducens versorgten, dann Nystagmus bei Seitwärtsbewegungen sowie auch Akkomodations- und Pupillenstörungen anzuführen. Als motorische Störungen der anderen Hirnnerven beobachtet man Parese des Facialis und Trigeminus und sehr geringe des Hypoglossus und Glossopharyngeus.

*Motorische Störungen, hervorgerufen durch die Veränderungen des extrapyramidalen Systems.* Diese, welche durch Erkrankungsherde außerhalb der motorischen Hauptbahnen zustande kommen, sind die charakteristischsten und wichtigsten Erscheinungen der Krankheit. Man kann in unseren Fällen hypotonische, hyperkinetische und parkinsonartige Erscheinungen unterscheiden. Im allgemeinen hat in allen unseren Fällen die Veränderung des Muskeltonus vorgeherrscht. Nur im Fall 3 bemerkte man im akuten Stadium eine ausgeprägt muskuläre Hypertonie. Im Fall 1 sieht man eine hypertonische Muskelstörung mit pseudo-kataleptischen Erscheinungen der Glieder. Beim Fall 1 und 2 haben nur die Hyperkinesien in Form von Spasmen der Bauch-

wände, von Myoklonie oder myoklonische Zuckungen der verschiedenen Muskeln aus verschiedenen Körpergegenden vorgeherrscht. Nur im Fall 4 und 5 konnten choreiforme Bewegungen festgestellt werden. Ausgesprochne parkinsonartige Erscheinungen waren nur bei Fall 3 vorhanden und bestanden in Hebung des Muskeltonus, Widerstand bei den passiven Bewegungen der Glieder, Bewegungsarmut (Hypokinesie), schwachem Tremor in den Gliedern und Verlust der Mitbewegungen.

Eine Eigentümlichkeit unserer Fälle ist *das Fehlen der Symptome, die bei anderen Hirnkrankheiten häufig sind*. Keiner der Fälle hat epileptische Krampfanfälle oder Anfälle von Jacksonschem Typus gezeigt. Spastische Störungen fehlen. Spasmen waren nicht vorhanden. Nur im Fall 1 und 2 leichter Babinski während zweier Tage.

Ataxie, Asynergie, Adiachokinese konnten bei keinem unserer Fälle festgestellt werden. Nur im Fall 1 und 2 mit Lethargie und Hypotonie wurden leichte cerebellare Symptome beobachtet.

Eigentliche myelitische Erscheinungen waren nicht vorhanden, auch keine Sensibilitätsstörungen entsprechend den peripherischen Gebieten der Nerven.

Eine andere charakteristische Tatsache ist *die relative Häufigkeit der zentralen Schmerzen und der vegetativen Störungen*, insbesondere des Speichelflusses und der Salbenhaut. Die zentralen Schmerzen sind in den oberen Teilen des Rumpfes, in den Armen, in der Bauchgegend und selten in den Beinen lokalisiert. Trophische Störungen konnten in unseren Fällen nicht festgestellt werden.

*Die psychischen Störungen.* Unsere akuten Fälle mit oder ohne Lethargie haben leichtere und schwankende psychische Störungen gezeigt. Im allgemeinen herrschen ruhige Delirien und schwache Halluzinationen vor mitunter vom Charakter des Beschäftigungsdeliriums. Delirien heftigen Charakters waren nicht vorhanden. Einer der Patienten hatte einen psychischen hypomanischen Zustand gezeigt, mit Beschäftigungstrang, leichter Ideenflucht, Euphorie, Sorglosigkeit, und ein anderer Fall eine depressive Verstimmung mit Abnahme der Initiative. Fall 2 hat psychische Störungen ähnlich dem amnestischen oder Korsakowschen Symptomenkomplex gezeigt, welche insbesondere aus leichten Störungen der Aufmerksamkeit bei erhaltenem Gedächtnis für früher Erlebtes und ebenfalls leichte Störungen der zeitlichen und räumlichen Orientierung und geringe Neigung zur Konfabulation gezeigt.

Im Liquor unserer Fälle konnte nichts Spezifisches für die epidemische Encephalitis nachgewiesen werden. Man beobachtet nur eine Vermehrung des Eiweißgehalts und Vermehrung der Lymphocyten. Die Wassermannsche Reaktion war negativ.

Wir wollen nunmehr die oben beschriebenen klinischen Symptome mit den festgestellten histopathologischen Veränderungen des Nervensystems zusammen betrachten.

#### *Die Erklärung der Schlafstörungen.*

Der Schlaf ist eine erholende, gänzliche oder teilweise Unterbrechung (Aufhörung) der Beziehungsfunktionen. Er ist also zunächst durch eine Aufhebung der äußeren Eindrücke, ferner durch eine Unterbrechung der geistigen Tätigkeit und gleichzeitig durch eine Unterbrechung resp. Aufhebung der willkürlichen motorischen Hirnreaktionen charakterisiert.

Die Ursache des normalen Schlafes und der Periodizität dieses Zustandes ist bis heute noch nicht festgestellt.

Die Annahme von *G. Marinescu*, der durch Ermüdung die Schlafstörungen erklären will, lässt sich nur sehr bedingt auf die epidemische Encephalitis anwenden, weil bei den meisten Fällen wahre Schlafzustände vorhanden sind, mit Bewußtseinsstörungen, wie aus unseren Fällen hervorgeht. Von unseren Fällen scheint nur Fall I Schlafstörungen im Sinne von *G. Marinescu* zu haben.

Wir betrachten die Tonusstörungen, besonders die Hypotonie als eine begünstigende Ursache für die Genese der Schlafstörungen, die Hypotonie, welche eine Haltung ähnlich derjenigen des normalen Schlafes zur Folge hat.

Wie *Mauthner, Trömner, Economo* halten wir auch den *lethargischen Schlaf für ein lokales Herdsymptom*, das auf die Gegend des Thalamus und der Mittelhirnhäube hinweist. Trotzdem kann nicht angegeben werden, welche dieser Gegenden die größte Rolle in der Genese der echten Schlafsucht spielen, da bei unseren Fällen nicht nur ein begrenzter Herd festgestellt wurde, sondern im Gegenteil mehrere Entzündungsherde und sogar reine Degenerationen, sowohl in den Präädilektionsstellen der Krankheit, als auch in anderen Gegenden des Zentralnervensystems. Auf Grund der histopathologischen Befunde in unseren Fällen mit Herden im Thalamus, im Grau und dem dritten und vierten Ventrikel, um den Aquaeductus Sylvii, also in Gegenden, die zu den Schleifenbahnen in engster Beziehung stehen, scheinen die herdförmigen entzündlichen Veränderungen hier für das Auftreten der Schlafstörungen größtenteils verantwortlich zu sein.

#### *Motorische Störungen an den Hirnnerven.*

Die Augensymptome sind durch ihre Häufigkeit und diagnostische Wichtigkeit unter den Hauptsymptomen der Encephalitis epidemica zu betrachten. So sind in unseren akuten Fällen durch Bewegungsstörungen der Augen, die in mannigfaltiger Form vorkommen, durch

Paresen und Lähmungen sowohl der äußeren wie auch der inneren Augenmuskeln manifestiert. *Economio* hat als erster hervorgehoben, daß die Oculomotoriuslähmung eines der häufigsten Augensymptome dieser Krankheit ist. Dieses Faktum ist von allen Forschern bestätigt. Was die Läsion des N. oculomotorius bei unseren Fällen anbetrifft, so beobachten wir klinisch 2 Formen. Zunächst, eine seltene Form, die in völliger Lähmung aller seiner Äste besteht, wie im Fall 1, wo wir eine völlige Unbeweglichkeit der Augäpfel nach allen Richtungen beobachten. Die Augenlider hängen herab (Ptosis). Die Pupillen sind erweitert und reagieren nicht oder kaum auf Licht und Akkommodation. Bei der zweiten häufigeren Form haben wir eine unvollkommene Lähmung oder Parese nur einiger Muskeln, vor allem des M. levator palpebrae und des M. rectus internus. Auch in unseren anderen Fällen haben wir unvollkommene Oculomotoriuslähmungen beobachtet.

Diese Augenmuskelstörungen sind im Fall 1 und 2 durch starke herdförmige Entzündungen der Oculomotoriuskerne bedingt. In an deren Fällen, besonders im Fall 3, wo die Kernerkrankung nicht so schwer ist, sind die Augenbewegungsstörungen den Muskeltonussstörungen zuzuschreiben. In diesen Fällen beobachten wir Verlangsamung und Schwäche in allen Augenmuskeln (III., IV. und VI. Hirnnerven), sowie auch eine leichte Pupillenstarre als eine Folge der Hypertonie. Nur im Fall 1 scheint eine absolute Pupillenstarre zu bestehen, welche eine Folge der durch die Kernläsionen bedingten Ophthalmoplegia interna ist. Sie muß als ein echtes Lähmungssymptom betrachtet werden. Diese reflektorische Starre ist nach den Beschreibungen *Nonnes*, *Economos*, *Siemerlings*, *Cords*, *Sterns*, *A. Meyers* usw. oft in akuten und chronischen Fällen zu beobachten. Mit dieser echten reflektorischen Pupillenstarre hat das *A. Westphalsche* Pupillensymptom nichts zu tun, weil es sich hier um wechselvolle Spannungszustände in der Irismuskulatur handelt, die zu vorübergehender Aufhebung der Lichtreaktion und Formveränderungen der Pupille führen, wobei psychische Einflüsse wahrscheinlich auf dem Wege des sympathischen Systems eine wesentliche Rolle spielen. Außer den Lähmungen und Paresen des Oculomotorius dessen Kern vom Krankheitsprozeß am häufigsten befallen ist, finden wir in unseren Fällen auch andere Augenmuskelnerven, wie Abducens und selten den Trochlearis leicht angegriffen. Unsere anatomischen Befunde zeigen in den Kernen der letzteren Augenmuskelnerven entzündliche Herde bei Fall 1, 4 und 5.

Außer den oben beschriebenen Augenbewegungsstörungen haben wir auch supranucleäre Blicklähmungen, wie im Fall 3, beobachtet. *Monakow*, *Lewandowsky* betrachten die seitlichen Blicklähmungen als ein Herdsymptom, das im oberen Brückenteil und zwar in der Substantia reticularis oder im Abducenskern und sogar in der Vierhügel-

gegend liegt. Die Läsion der hinteren Längsbündel bringt nach *Monakow*, *Lewandowsky* und *Margulis* diese Störungen hervor. In unseren Fällen findet man die Substantia reticularis der Brücke und des Hirnstammes stark entzündet. Es ist möglich, daß diese Entzündung bei unseren Patienten die Koordinationsstörungen der Augen hervorgerufen hat. Die Ansichten über die Lokalisation des Koordinationszentrums der Augenbewegungen sind geteilt. *Ganser* meint, daß eine Veränderung der Abducenskerne genügt, um die Koordinationsstörungen der Augen in Form von seitlichen Blicklähmungen hervorzurufen. *Van Gehuchten* glaubt nicht an die *Gansersche Theorie*. *Wernicke* nimmt das Augenassoziationszentrum im oberen Brückenteil an. *Monakow* behauptet, daß das Augenassoziationszentrum aus einer Kette multipolarer Zellen besteht, welche zwischen den Oculomotorius- und Abducenskernen und der Retikularformation der Brücken- und Hirnstammhaube steht.

Wir fanden entzündliche Veränderungen im *Monakowschen* Augenassoziationszentrum. Die Verbindung zwischen diesem und den Augennervenkernen wird durch den Tractus pontis ascendens gebildet, welcher aus dem retikulären Haubenkern austritt (*Lewandowsky*).

Andere Forscher wie *Raymont* und *Guillain* lokalisieren das Augenassoziationszentrum in die Vierhügelgegend, welche in unseren Fällen 1 und 2 stark infiltriert ist. Bei diesen Fällen bestand auch intra vitam eine nucleäre Ophthalmoplegie (Diplopie, Ptosis, Augenmuskellähmungen).

Die entzündlichen Veränderungen der Abducenskerne und der medialen Teile der Retikularformation der Brücke rufen die Lähmungen der Seitwärtsbewegungen der Augen hervor.

Veränderungen findet man nur in den Assoziationszentren der Augen in der Höhe der Augennervenkerne, welche willkürliche, automatische und reflektorische Augenbewegungsstörungen hervorrufen. Trotzdem beobachtet man in Fall 2 eine Dissoziation zwischen den willkürlichen Augenbewegungen und den automatischen und reflektorischen Augenbewegungen. Während die willkürlichen Bewegungen der Augen schwach sind, sind die automatischen ganz verschwunden. Man muß wohl dafür die Veränderungen der Basalganglien, insbesondere des Corpus striatum (*C.* und *O. Vogt*) verantwortlich machen.

In keinem unserer Fälle bestand Déviation conjugée, auch Nystagmus in Augenruhe konnte nicht nachgewiesen werden. Nur schwache nystaktische Bewegungen sind im Fall 2 und 3 festgestellt worden. In diesen Fällen glauben wir, daß die leichten entzündlichen Veränderungen der absteigenden Bahnen der Brückenhaube für das Entstehen der nystaktischen Bewegungen verantwortlich gemacht werden müssen. Die Untersuchungen des Augenhintergrundes ergaben in unseren Fällen

unbedeutende Veränderungen. Nur im Fall 3 ist die Papille der Augen etwas verwaschen.

Auch auf dem Gebiete der anderen Hirnnerven bestehen Lähmungen. In fast allen unseren Fällen bestanden Störungen des Facialis, Trigeminus, Glossopharyngeus, Hypoglossus und sogar Vagus. Wir müssen hier ebenfalls nucleäre und supranucleäre Störungen unterscheiden.

Im Fall 1 ist die aktive Innervation des Facialis und Trigeminus sehr stark vermindert, weniger seitens der anderen Hirnnerven. Die Kraft ist in den Gesichtsmuskeln, dem Masseter, der Zunge, des Gaumensegels stark herabgesetzt, letzterer ist im Fall 3 gelähmt.

Bei allen unseren Kranken beobachtet man Kau-, Schluck- und Sprachstörungen, die schwersten im Fall 1. Die Zunge kann kaum bis zur Zahnreihe vorbewegt werden, ist nicht atrophisch, zeigt aber fibrilläre Zuckungen. In Fall 1 und 3 ist das Schlucken erheblich behindert, ohne daß es zum Verschlucken kommt. Unsere Kranken kauen sehr langsam. Man gewinnt den Eindruck, daß das Kauen eine kurze Zeitlang unterbrochen ist, dann fängt der Kranke wieder an zu kauen oder behält, wie Fall 1 zeigt, die Speise im Munde. Auf Befragen antworten die Kranken, daß ihnen das Kauen und Schlucken sehr schwer falle. Sie bemerken dabei selbst die Schwere der Zunge, der Lippen und der Wangen.

Bei der Abhängigkeit des Kauens, Schluckens und Sprechens von den V., VII., IX., X. und XII. Hirnnerven war zunächst festzustellen, ob diese Kerne von dem Krankheitsprozeß mitbetroffen waren. Wie aus unseren Protokollen hervorgeht, sind nun die genannten Kerngebiete mehr oder weniger stark entzündlich verändert. Die Pyramidenfasern zu diesen Kernen scheinen nicht wesentlich geschädigt zu sein. Dagegen beobachten wir im Fall 3 und weniger im Fall 4 und 5 ausgesprochene Störungen der Koordination der Muskeln für den Schluck- und Kauakt, so daß pseudobulbare Bilder entstanden. Sie dürfen wohl zu den Veränderungen im Bereich des Hypothalamus und der Mittelhirnhäube in Beziehung gesetzt werden.

Die Lokalisation der automatischen Kau- und Schluckstörungen konnte nicht präzisiert werden. Einige lokalisieren sie in das obere Halsmark, da bei den decerebrierten Säugetieren der automatische Akt der Nahrungsaufnahme erhalten geblieben ist, andere wie *Oppenheim, Lippmann, Jacob* usw. halten ein Rindenzentrum für möglich, da Rindenveränderungen Kau- und Schluckstörungen hervorrufen. *Jurmann, Bechterew* erblicken in der Substantia nigra ein Zentrum für rhythmische Kau- und Schluckbewegungen, welches dem corticalen Koordinationszentrum des Kauens und Schluckens untergeordnet ist. Dieselbe Meinung hat auch *Economio*. Er stützt sich auf experimentelle Ergebnisse, nach welchen er zu der Überzeugung gekommen ist, daß

die vom Kauzentrum in der Hirnrinde ausgehenden Bahnen im Medialesteile der vorderen Hälfte der Substantia nigra endigen, wo er das Kauzentrum lokalisiert. Die Rolle dieses Zentrums besteht nach *Economodarin*, alle Impulse zu konzentrieren, die vom Kauzentrum der Rinde ausgehen, und deren Bestimmung es ist, den Kauakt zu realisieren. Anders ausgedrückt ist es das Koordinationszentrum des Kauens, welches die Arbeit der V., VII., IX. und XII. Hirnnerven, die am Kauakt beteiligt sind, koordiniert. Das Kauzentrum in der Substantia nigra funktioniert aber auch selbstständig, da das Tier ja nach Entfernung beider corticalen Kauzentren sich nach einiger Zeit erholt und wieder anfängt, richtig zu kauen und zu schlucken. Derselben Ansicht über die Substantia nigra ist auch *Danilewski*.

*Vogt* nimmt ein subcorticale Koordinationszentrum des Kauens und Schluckens an, welches er im Striatum lokalisiert. Nach ihm ist diesem Zentrum die Rolle zugeteilt, die sukzessiven Bewegungen des Kauens und Schluckens zu regulieren. Die anatomischen Befunde unserer Fälle zeigen starke entzündliche Veränderungen der Substantia nigra, weniger des Striatums.

#### *Die extrapyramidalen Bewegungsstörungen.*

Eine andere Gruppe klinischer Erscheinungen, welche man bei unseren Kranken sieht, sind die extrapyramidalen Bewegungsstörungen, die bei keinem unserer Fälle fehlen und den Kranken ein ganz charakteristisches Aussehen geben. Unter den durch Veränderungen des extrapyramidalen Systems hervorgerufenen Störungen unterscheidet man in unseren Fällen: 1. *hypokinetische Erscheinungen*, in welchen die Tonusstörungen (Erhöhung und Herabsetzung), Asthenie, Adynamie, pseudokataleptische Zustände, allgemeine Unbeweglichkeit, Bewegungsarmut, Bewegungsverlangsamung usw. vorherrschen; 2. *hyperkinetische Erscheinungen*, in welchen neben Tonusherabsetzung die unwillkürlichen Bewegungen (rhythmische, myoklonische Zuckungen, athetotische und choreatische Bewegungen) vorherrschen.

Unser erster Fall ist hypokinetisch. Wir finden hier Tonusstörungen mit Steifigkeit der gesamten Körpermuskulatur, rhythmische fibrilläre Kontraktionen der verschiedenen Muskelgebiete des Körpers, pseudokataleptische Zustände, besonders der oberen Glieder, allgemeine Unbeweglichkeit des Körpers und der Glieder, sowie auch Kau-, Schluck- und Sprachstörungen usw.

Die histopathologischen Befunde dieses Falles lassen die klinischen Erscheinungen nicht so leicht erklären, weil die Veränderungen nicht nur die Prädispositionssstelle der Krankheit betreffen, sondern auch verschiedene andere nervöse Zentren ergreifen. Wir glauben, daß die klinischen extrapyramidalen Erscheinungen dieses Falles zu den schweren

Veränderungen der Pedunculihäube (bes. Substantia nigra), der Basalganglien (bes. Corpus striatum, Hypothalamus) und vielleicht auch zu den Läsionen des Kleinhirnsystems (bes. Dentatum und Roten Kern) in Beziehung stehen. Die entzündlichen Veränderungen der Substantia nigra und des Corpus striatum (bes. Pallidum) lassen die Muskelsteifigkeit (Rigor) dieses Falles erklären. *Economio* behauptet, daß der Rigor im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis durch pathologische Veränderungen des Linsenkernes und N. caudatus hervorgerufen werden kann. Die pseudokataleptischen Zustände dieses Falles stehen mit den Tonusstörungen in Beziehung und müssen als Teilerscheinungen des Pallidumsyndroms betrachtet werden.

In unserem zweiten Fall mit lethargischen Zuständen finden wir Vermehrung des Tonus in allen Muskelgebieten des Körpers. Die histologischen Befunde dieses Falles zeigen dieselben Veränderungen des Nervensystems wie Fall 1, aber die Erkrankung der Substantia nigra, des Corpus striatum, Hypothalamus, Roten Kerns und der Kleinhirnkerne ist viel ausgeprägter wie im Fall 1. Welchem der obengenannten Zentren ist die Verminderung des Muskeltonus zuzuschreiben? *Vogt*, *Wilson*, *Economio*, *Foerster* usw. betrachten das Corpus striatum, bes. Pallidum als Zentrum, welches die Tonusmuskeln reguliert. Während *Tretiakoff*, *Goldstein*, *Spatz*, *Creutzfeldt* usw. vermuten, daß die Substantia nigra ein sehr bedeutendes Zentrum zur Regulierung des Muskeltonus ist. *G. Marinescu* behauptet, daß die Erkrankungen des Corpus Luysi, Substantia nigra und Locus coeruleus im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis als Ursache der Tonusstörungen betrachtet werden müssen. Auf Grund unserer anatomischen Befunde bei Fall 2 glauben wir, daß die Verminderung des Muskeltonus mit der Erkrankung der Kleinhirnkerne, der Substantia nigra und des Corpus striatum in Beziehung steht.

Hyperkinetische Erscheinungen, wie myoklonische Zuckungen, finden wir in Fall 1 und 2. Chorea-atische und athetotische Bewegungen sind in Fall 4 und 5 zu sehen. Die myoklonischen Zuckungen sind in verschiedenen Muskelgebieten des Körpers zu sehen, aber besonders ausgeprägt in den Gesichts-, Schulter-, Arm- und Bauchmuskeln (besonders in Fall 1). Die myoklonischen Zuckungen traten in symmetrischen Muskeln auf, waren synchron und sistierten weder bei Tage noch bei Nacht. In Fall 4 und 5 traten sie in verschiedenen Muskeln der oberen und unteren Extremitäten sowie auch in der Bauchgegend auf und schienen nicht synchron. Die myoklonischen Zuckungen im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis sind fast von allen Forschern beschrieben. Aber ihre Lokalisation ist noch nicht endgültig erklärt. Die Mehrzahl der Autoren hat sich in dem Sinne ausgedrückt, daß die rhythmischen, klonischen Zuckungen durch Läsion des Groß-

hirns, und zwar der Rinde der motorischen Zone bedingt ist. So hat *Murri* die Ansicht ausgesprochen, daß Myoklonie keine selbständige Krankheit, sondern nur ein Symptom ist, das auf anatomische und funktionelle Veränderungen in der Hirnrinde der motorischen Zone hinweist. Er stützt sich auf die Veränderungen der Hirnhäute (Leptomeningitis) und die Degeneration der Hirnrinde an der Rolandoschen Furche, welche er in seinen Fällen beobachtet hat. Derselben Meinung sind *Paviot* und *Novie*, *Valobra*, *Mannini*, *Lundborg* und *Dana*. *Min-gazzini* denkt, daß die Myoklonien, besonders der Bauchmuskeln, durch eine Entzündung der zugehörigen Wurzeln verursacht werden. *Economo* meint, daß die Genese der diffusen Myoklonien der verschiedenen Muskelgebiete des Körpers cerebral ist (Rindenprozeß), während die Genese der lokalisierten klonischen Zuckungen sowie auch der neuralgischen Symptome spinal ist, weil er in letzteren lymphocytäre und hämorrhagische Herde in der Nähe der Rückenmarkshörner gefunden hat. *Sicard* vermutet, daß die Veränderungen des Mittelhirns diese myoklonischen Zuckungen hervorrufen könnten. *Riley*, *Stern* u. a. betrachten die myoklonischen Zuckungen als sehr wahrscheinlich spinaler Genese.

In unseren Fällen mit lokalisierten und diffusen myoklonischen Zuckungen haben wir keinen Rindenprozeß oder entzündliche Herde der Rückenmarkshörner, noch eine bedeutende Gefäßinfiltration der hinteren Wurzeln gefunden. Wir betrachten die rhythmischen myoklonischen Zuckungen als extrapyramideale Motorerscheinungen, deren Sitz im Corpus striatum ist. Im Fall 1 mit starken myoklonischen Zuckungen war neben den Veränderungen des Corpus striatum auch die *Kleistsche cerebello-rubro-thalamo-striäre Bahn* entzündlich angegriffen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß nach den *Bonhoefferschen* und *Kleistschen* Theorien die entzündlichen Veränderungen der afferenten Bahn des extrapyramidalen Systems beim Auftreten der diffusen myoklonischen Zuckungen eine Rolle spielen.

In unseren Fällen 4 und 5 mit unregelmäßigen athetotischen und choreatischen Bewegungsstörungen haben wir nicht die anatomische Grundlage dieser Bewegungsstörungen gefunden, weil neben den leichten diffusen Veränderungen verschiedener Teile des Graus des Zentralnervensystems noch in verschiedenen Zentren des Zwischen-, Mittel- und Hinterhirns starke entzündliche Veränderungen zu beobachten waren. Besonders in den Basalganglien, in der Substantia nigra und in den Zentren des Cerebellarsystems haben wir ausgedehnte Veränderungen beobachtet. Im Gegensatz zu den Fällen ohne unwillkürliche Bewegungen haben wir gefunden, daß in den Fällen mit unwillkürlichen Bewegungen die Veränderungen der Kleinhirnkerne (bes. Dentatum) und des Roten Kerns viel ausgeprägter waren, obwohl die Verände-

rungen des Corpus striatum gegenüber den Zentren des Cerebellar-systems viel schwerer waren.

Wir besitzen mehrere sehr beachtenswerte Erklärungsversuche der Pathophysiologie der extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Das Wesentliche der *Antonschen* Theorie ist: 1. die Lokalisation der unwillkürlichen Bewegungen außerhalb der Pyramidenbahnen, 2. die Annahme der Enthemmung des Corpus striatum (bes. Putamen) vom Thalamus. Sein Gedankengang wurde in verschiedener Weise wieder aufgenommen, bes. von *Kleist* und *C. und O. Vogt*. Dieses Enthemmungsprinzip der *Antonschen* Theorie scheint in unseren Fällen mit unwillkürlichen Bewegungen annehmbar zu sein. Man könnte hier an Hyperkinesen durch „Enthemmung“ im Sinne von *C. und O. Vogt* denken, welche die Hyperkinesien als ein Symptom des Striatum-Syndroms betrachten. Nach ihnen übt das Striatum im normalen Zustand eine Hemmung auf das Pallidum aus. Die Enthemmung des Striatums ruft eine Störung in der Pallidumfunktion hervor, welche durch Hyperkinesien (Chorea und Athetose) charakterisiert werden kann. Es erscheint uns aber fraglich, ob in unseren Fällen diese *Vogtsche* Vorstellung richtig ist, da wir nach unseren anatomischen Befunden dieselben pathologischen Veränderungen nicht nur im Striatum, sondern auch im Pallidum wahrgenommen haben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß entsprechend der *Bonhoefferschen* Bindearmtheorie oder nach der *Kleistschen* cerebello-rubro-thalamo-striären Bahnhypothese die entzündlichen Veränderungen in der Gegend der Bindearmkreuzung oder der afferenten Bahn (cerebello-rubro-thalamo-striären) des extrapyramidalen Systems, welche wir in unseren untersuchten Fällen mit unwillkürlichen Bewegungen gefunden haben, die Hyperkinesien (Chorea und Athetose) im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis hervorufen könnten. Trotzdem sind diese Beobachtungen kein sicherer Anhaltspunkt für das Auftreten der unwillkürlichen Bewegungen, da wir in unseren Fällen (Fall 2) dieselben Veränderungen ohne unwillkürliche Bewegungen gefunden haben. Stets haben wir die schwersten pathologischen Veränderungen in der Gegend der Basalganglien (bes. Corpus striatum und Hypothalamus) gesehen. Das berechtigt uns zu der Annahme, daß sie für das Auftreten der unwillkürlichen Bewegungen verantwortlich gemacht werden müssen. Auch *Bostroem* hat bei seinen Encephalitikern mit Bewegungsstörungen eine bestimmte Lokalisation nicht durchgeführt, weil in einigen seiner Fälle Veränderungen in der Gegend der Bindearme und ihrer Kreuzung, und in anderen in der Gegend des Linsenkerns waren. Er geht aber noch weiter und glaubt, daß möglicherweise „bestimmte Bewegungsstörungen nicht immer die gleichen anatomischen Grundlagen zu haben brauchen“. Auch *Klarfeld* konnte in seinen Fällen mit Bewegungsstörungen (choreatische)

den Sitz der Läsionen, durch welche die unwillkürlichen Bewegungen hervorgerufen werden, nicht präzisieren. *Econo* sieht die unwillkürlichen Bewegungen (bes. choreatische) als ein allgemein-toxisches Symptom an. Er sagt: „Die schwere choreatische Unruhe einzelner Fälle dürfte wohl als Symptom einer allgemeinen, ausgebreiteten Hirnschädigung wahrscheinlicher toxischer Art aufzufassen sein, ähnlich wie die Chorea im Verlauf anderer schwerer Infektionskrankheiten.“ *Fuchs*, *Gerstmann* u. a. sprechen im gleichen Sinne.

Charakteristische Parkinson-Erscheinungen im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis sind besonders in unserem Fall 3 ausgeprägt. Wir fanden hier: allgemeine Starre und Unbeweglichkeit. Der Rumpf des Patienten ist leicht gebeugt, sein Blick ist starr nach unten gerichtet das Gesicht ist maskenhaft, die Sprache ist langsam und leise, alle Bewegungen werden langsam ausgeführt, zwischen dem Auftrag zu einer bestimmten Handlung und dem Beginn ihrer Ausführung vergeht meist eine geraume Zeit; die Durchführung selbst geschieht nicht in normaler Weise, sondern in Absätzen. Beim Gehen macht der Patient kurze Schritte, ähnlich dem Gang von Greisen. In allen Muskelgebieten des Körpers, besonders der Arme, zuweilen auch der Beine, findet man ausgesprochene Rigidität. Zusammengefaßt ergibt sich gleichsam das Bild von *Paralysis agitans sine agitatione*.

Die anatomischen Befunde dieses Falles haben neben den anderen diffusen Veränderungen des Graues herdförmige entzündliche Veränderungen im Zwischenhirn und grobe herdförmige entzündliche Veränderungen im Mittelhirn gezeigt.

*Econo* behauptet, daß in seinen encephalitischen Fällen die Parkinsonerscheinungen (Rigor) durch entzündliche Veränderungen des Linsenkerns und N. caudatus hervorgerufen werden. *Wilson* betrachtet in seinen Fällen mit progressiven Linskerndegenerationen den Rigor als eine Folge der pathologischen Veränderungen des Linsenkerns und N. caudatus. Er glaubt, daß durch den Ausfall der hemmenden Bahnen des Linsenkerns die Starre hervorgerufen wird. *C.* und *O. Vogt* betrachten die Genese der Rigidität, Akinese und Tremor in Fällen mit *Paralysis agitans* als Ausfallserscheinungen. Nach ihrer Meinung entsteht der Tremor infolge leichter Erkrankung des Striatums, während die Rigidität durch starke Degeneration des Pallidum, beiderseitig, hervorgerufen wird. *Strümpell* erklärt die Erstarrung der Kranken, die Rigidität ihrer Muskeln und die Bewegungsarmut bei epidemischer Encephalitis durch Läsion des Linsenkerns oder überhaupt des Corpus striatum. *Levy* behauptet in einem Fall mit *Paralysis agitans* (Tremor und schweren Kontrakturen), daß die Verletzung des Putamens die Muskelstarre und die Verletzung des Pallidums den Tremor verursachte.

*Jelgersma* hat bei Paralysis agitans Atrophie der Lenticularisstrahlungen und Schwund des Corpus Luysi festgestellt, deren Veränderungen er den Rigor zuschreibt. *Mingazzini* behauptet, daß das Parkinsonsyndrom in akuten Fällen von Encephalitis epidemica den Läsionen der Gegend des Striatums zugeschrieben werden muß.

Andere Autoren wie *Bechterew*, *Nothnagel* usw. erklären die Rigidität und die Starre der Kranken mit Paralysis agitans durch Schädigung des Thalamus opticus, wofür wohl u. a. die Unbeweglichkeit der Mimik sprechen könnte.

Von Funktionsstörungen der Substantia nigra ist bisher sehr wenig die Rede gewesen. *Sherrington* hat in seinen Tierexperimenten festgestellt, daß durch einen Schnitt, der in der Vierhügelgegend Zwischen- und Endhirn vom Mittelhirn abtrennt, das Bild der allgemeinen Starre erzeugt werden kann. *Probst*, *Carplus* und *Economio* haben in ihren Experimenten in derselben Gegend neben hypertonuschen auch hyperkinetische Erscheinungen beobachtet. Allerdings muß hier bemerkt werden, daß in diesem Gebiet die Substantia nigra, die ganze Haube und der Nucleus ruber verletzt war. *Brissaud* hat 1895 bei einem Fall von einseitigem Parkinsonsyndrom einen Tuberkel in der Substantia nigra der kontralateralen Seiten gefunden und betrachtet die Substantia nigra als Zentrum des Muskeltonus, deren Ausfall zur Steifheit der Muskulatur und Unbeweglichkeit der Mimik führt. Die Substantia nigra ist auch bei den meisten Fällen des *Benediktschen Syndroms* mitvergriffen. *Trétiakoff* und *Goldstein* waren die ersten Forscher, welche unabhängig von einander auf das Auftreten schwerer Veränderungen in der Substantia nigra bei der Encephalitis epidemica aufmerksam gemacht haben. *Trétiakoff* sieht einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Substantia nigra und den charakteristischen Erscheinungen des Parkinsonsyndroms in der Paralysis agitans, und hält die Substantia nigra für ein Regulationszentrum des Muskeltonus. Seine Ansicht steht im Gegensatz zur Ansicht *Hunts*, welcher der von *C.* und *O. Vogt* näher steht, daß der Hauptsitz der Veränderungen der Paralysis agitans der Globus pallidus ist (das Pallidärsystem nach *Hunt*). *Foix*, *Lhermitte* und *Cornil* bestätigen die Angabe *Tretiakoffs* über die Konstanz schwerer Veränderungen der Substantia nigra bei der Parkinsonschen Krankheit. *Foix* behauptet, daß die Veränderungen der Substantia nigra konstanter sind als diejenigen, welche im Globus pallidus vorkommen. *K. Goldstein*, *Spatz*, *Creutzfeldt*, *Jacob*, sowie auch die französischen Autoren *Tretiakoff*, *Lhermitte*, *Cornil*, *Foix* u. a. haben darauf hingewiesen, daß bei Encephalitis-epidemica-Endstadien, bei welchen klinisch der Parkinsonismus bestand, eine Atrophie der Substantia nigra ganz besonders hervortritt, während im Globus pallidus und in anderen Gebieten des Nervensystems unbedeutende Ver-

änderungen sind. Alle diese Forscher halten die Substantia nigra für ein Regulationszentrum des Tonus.

Was mich anbetrifft, so kann ich dem beistimmen, daß die Veränderungen der Substantia nigra und des Corpus striatum (bes. Pallidum) die Hypertonie des Parkinsonismus hervorrufen, weil die Läsionen in unserem akuten Fall 3 mit ausgeprägten Parkinsonerscheinungen stärker in der Substantia nigra und mäßiger im Globus pallidus hervortreten. Ich betrachte demnach diese beiden Zentren, bes. die Substantia nigra, als Regulationszentren des Tonus.

### Literaturverzeichnis.

- Achard*: L'Encephalite léthargique. Paris: Bailliére et fils 1921; Bull. de l'acad. de méd. 1920; Paris méd. 1920. — *Ed. Adler*: Zur Encephalitis epidemicā. Med. Klinik 1921, Nr. 1—3. — *Adolf, Mona und E. Spiegel*: Zur Pathologie der epidemischen Encephalitis. — *Alexander, A. und Allen*: Über Encephalitis epidemicā usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 51. — *Alzheimer, A.*: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihren Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Histol. u. histopathol. Arb. 3. 1910. — *Alzheimer, A.*: Über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bulbären Symptomen und schmerzhaften spastischen Krampfzuständen der Extremitäten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Orig. 33. 1916. — *Anton*: Über die Beteiligung der großen basalen Ganglien bei Bewegungsstörungen und insbesondere bei Chorea. Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. 14. 1895. — *Assizawa*: Über Encephalitis epidemicā. 1921. — *Barré, J. A. et Reys*: L'encéphalitis épidémica à Strasbourg. Bull. méd. 1921, Nr. 18. — *Bonhoeffer*: Ein Beitrag zur Lokalisation der chronischen Bewegungen. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 1897 und 1901. — *Bonhoeffer*: Die Encephalitis epidemicā. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9. — *Bonhoeffer*: Kindliche Encephalitis und Psyche. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 29. — *Borst, M.*: Über Entzündung und Reizung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 63, H. 3. 1916. — *Bostroem, A.*: Über amyostatischen Symptomenkomplex, klinischer Teil. Ref. erstattet auf der 11. Jahresversammlung der Ges. dtsch. Nervenärzte, Braunschweig 1921. — *Bostroem, A.*: Über eigenartige Hyperkinesien in der Form rhythmischer komplexer Bewegungen. Ebenda 1922. — *Bostroem, A.*: Ungewöhnliche Formen der epidemischen Encephalitis unter bes. Berücksichtigung hyperkinetischer Erscheinungen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 68/69, 64. — *Bremer*: Formes mentales de l'encéphal. épидém. Encéphale 15. 1920. — *Bremer*: Contribution à l'étude de la psychiologie du cervelet. La fonction inhibitrice du palaeo-cerebellum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 86, Nr. 16. 1922. — *Brissaud, E.*: Leçons sur les maladies nerveuses. Paris 1895. — *Bychowski, Z.*: Über den Verlauf und die Prognose der Encephalitis lethargica. Neurol. Zentralbl. 40. 1921. — *Bechterew*: Über die Physiologie und Pathophysiologie des Nervensystems. — *Benjamin*: Über den pathologischen Schlaf. — *Cajal*: Histologie du système nerveux. Paris 1911. — *Charcot*: Leçons sur les maladies du syst. nerv. Paris 1875. — *Claude*: L'encéphalite léthargique. Presse med. 1918. — *Cords*: Die Augensymptome bei der Encephalitis epidemicā. Zentralbl. f. d. ges. Ophthalmol. 5, H. 5. — *Creutzfeldt*: Encephalitis lethargica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Ref. 21. 1920. — *Creutzfeldt*: Chronische epidemische Encephalitica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Ref. 1922. — *Creutzfeldt*: Eigenartige herdförmige Erkrankungen des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. d. ges.

Neurol. u. Psychiatrie **57**. 1920. — *Cruchet* u.. a: L'Encéphalomyelite épidémique à Bordeaux. Journ. de méd. de Bordeaux Jg. 9. 1921. — *Dejerine*: Anatomie des centres nerveux. Paris 1901. — *Dimitz, L.*: Encephalitis choreiformes epidemica. Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 8 und 11. — *Dörr, R.* und *Schnabel*: Das Virus des Herpes febrilis und seine Beziehungen zum Virus der Encephalitis epidemica. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 20. — *Dürck*: Über die Verkalkung von Hirngefäßen bei der akuten Encephalitis lethargica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **72**. 1921. — *Econo, C.*: Die Encephalitis lethargica. Jahrb. d. Psychiatrie u. Neurol. **38**, H. 1. 1917. — *Econo, C.*: Ein Fall von chronischer, schubweise verlaufender Encephalitis lethargica. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 46. — *Econo, C.*: Wilsons Krankheit und das Syndrom du corps strié. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1918. — *Econo und Carplus*: Zur Psychologie und Anatomie des Mittelhirns. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **46**. 1909. — *Dickmann*: Über Encephalitis epidemica. 1920. — *Edinger*: Über das Kleinhirn und Status tonus. Hamburg 1912. — *Fischer, O.*: Ein neuer zentraler Symptomenkomplex. Med. Klinik 1921, Nr. 1, S. 10—13. — *Foerster, O.*: Zur Analyse und Pathophysiologie der striären Bewegungsstörungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **73**. 1921. — *Forster, E.*: Demonstrationen von Fällen von Encephalitis epidemica. Sitzungsber. d. Berlin. Ges. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. v. 8. März 1820. — *Foix*: Les lésions anatomiques de la maladie de Parkinson. Soc. de neurol. de Paris. Rev. neurol. **27**. 1921. — *Getzowa, S.*: Über das Rückenmark beim menschlichen Tetanus mit und ohne Magnesiumsulfatbehandlung und über Amitosen im Zentralnervensystem. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **21**. 1918. — *Groß*: Über Encephalitis epidemica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **63**. 1921. — *Grütter*: Über Encephalitis epidemica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **72**. 1922. — *Goldstein, K.*: Über anatomische Veränderungen (Atrophie der Subst. nigra bei postencephalitischem Parkinsonismus. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **76**, H. 5. 1922. — *Globus und Strauss*: A contribution to the pathology of subacute epidemic encephalitis. Proc. of the New York pathol. soc. **21**, Nr. 6—8. 1921. — *Grünewald*: Über Encephalitis epidemica. Sammelref. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **25**. — *Herxheimer*: Über die Anatomie der Encephalitis epidemica. Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 49. — *Harvier* und *Levaditi*: Virulence des centres nerveux dans l'encephalitis epdi. Progr. méd. 1921, Nr. 1. — *Herzog*: Zur kathologischen Anatomie der sog. Encephalitis epidemica. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **70**, H. 4—6. — *Hunt*: The efferent pallidal systems of the Corpus striatum. Journ. of nerv. a. ment. dis. **46**, Nr. 3. 1917. — The syndrom of the globus pallidus. Journ. of nerv. a. ment. dis. **44**. 1916. — *Jacob*: Die Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol u. Psychiatrie 1922. — *Jelgersma*: Neue anatomische Befunde bei Paralysis agitans und bei chronischer Chorea. Ref. Neurol. Zentralbl., 1908. — *Kappers*: Die vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen, Bd. 1 und 2. Haarlem 1921. — *Klarfeld*: Zur Histopathologie der Encephalitis epidemica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **23**, **77**. 1922. — *Kleist*: Zur Auffassung der subcorticalen Bewegungsstörungen. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **59**. 1919. — *Lafora und Glück*: Beitrag zur Histologie der myoklonischen Epilepsie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **6**. 1911. — *Lotmar*: Beiträge zur Histologie der akuten Myelitis und Encephalitis, sowie verwandter Prozesse auf Grund von Versuchen mit Dysenterietoxin. Histol. u. histopathol. Arb. **6**. 1918. — *Levaditi, Harvier et Nicolau*: Etude expérimentale de l'encéphalique dite léthargique. Ann. de l'inst. Pasteur **36**. 1922. — *Lewandowsky*: Die zentralen Bewegungsstörungen. Handb. d. Neurol., Allg. Teil, Bd. 2. Berlin. — *Levy, P.*: Sur la contagion de l'encéphalitis léthargique. Soc. méd. des hopitaux, Sitzungsber. Presse méd. 1920, Nr. 48. — *Loewe, Leo und Strauss*: The diagnosis of epidemic encephalitis

Journ. of the Americ. med. assoc. **74**. 1890. — *Maier, H. W.*: Über Encephalitis lethargica und ihr Auftreten in Zürich. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 12. — *Lewy, P. H.*: Pathologische Anatomie der Paralysis agitans. Lewandowskys Handb. d. Neurol. Bd. 2. 1912. — *Lhermitte et Cornil*: Sur un cas clinique de syndrome pyramidostrie, Rev. neurol. **28**. 1921. — *Lhermitte et Cornil*: Recherches anatomic sur la maladie de Parkinson. Rev. neurol. **37**. 1921. — *Marie, Pierre et Tretiakoff*: Examen histologique des centres nerveux dans deux cas de l'encéphalite leth. Presse méd. 1918, S. 285. — *Marie, Pierre et G. Levy*: Le syndrome exitomoteur de l'encéphal. épид. Rev. neurol. 1920, Nr. 6. — *Marinescu, G.*: Contribution a l'étude des formes cliniques de l'encéphal. épid. Rev. neurol. 1921, Nr. 1. — *Marinescu, G.*: La Cellule Nerveuse. Paris 1896. — *Meggendorfer*: Fall von chronischer Encephalitis letharg. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Ref. **21**, H. 2 u. 3. — *Meyer, E.*: Beitr. z. Encephalit. epidem. Neurol. Zentralbl., Erg.-Bd. **40**. 1921. — *Mingazzini*: Klin. und pathol. Beitr. z. Studium der Encephal. epidem. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **63**. 1920. — *Mirto*: Contributo alla fina anatomia della substantia nigra. Riv. sperim. di freniatri e med. legale **22**. 1896. — *Monakow*: Hirnpathologie. 1905. — *Nissl*: Zur Histopathologie der paralytischen Hirnrindenerkrankung. Histol. u. histopathol. Arb. I. 1904. — *Nonne*: Encephalitis lethargica. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1919. — *Oberndorfer*: Über die Encephal. lethargica. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 36. — *Oppenheim*: Zur Pseudosklerose. Neurol. Zentralbl. **33**. 1914. — *Pollak*: Amyostatischer Symptomenkomplex. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1922. — *Sano, T.*: Beitr. z. vergleichenden Anatomie der Subst. nigra, des Corp. Luysi und der Zona incerta. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **27/28**. 1910. — *Sarbo*: Ein Fall von diagnostizierter und durch die Sektion bestätigter Encephalitis der Linsenkerne. Neurol. Zentralbl. **40**. 1920. — *Sabatini*: Sull'encefaliti epidemica II. Policlinico sez. prat. 1920, Nr. 4. — *Sainton, P.*: L'encéphalite léthargique. Presse méd. 1918, Nr. 53. — *Schröder*: Encephalitis und Myelitis zur Histologie der kleinzelligen Infiltration im Nervensystem. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **43**. 146. — *Schröder*: Über Encephalitis lethargica. Greifsw. med. Verein, 21. V. 1920, Ref. Med. Klinik 1920, Nr. 34. — *Sicard*: L'encéphalite myoklonik. Presse méd. 1920, Nr. 22. — *Siegmund*: Zur pathologischen Anatomie der herrschenden Encephalitis epidemica. Berlin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 22. — *Souques*: Des syndromes parkinsoniens consécutifs à l'encéphalite dite léthargique. Rev. neurol. 1921, S. 178. — *Spatz*: Über nervöse Zentren mit eisenhaltigem Pigment. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Ref. **25**. — *Spatz*: Über den Eisennachweis im Gehirn, bes. in Zentren des extrapyramidalen motorischen Systems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. **77**, H. 3/4. 1922. — *Spatz*: Encephalitis epidemica chronica. 1922. — *Spielmeyer*: Die allgemeine Histopathologie des Nervensystems Berlin 1922. — *Stern*: Encephalitis epidemica. Monographie. 1922. — *Stertz*: Der extrapyramidale Symptomenkomplex. Abhandl. a. d. Neurol. H. 11. S. Kariger 1921. — *Strümpell*: Über Encephalitis epidemica. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 26. — *Strümpell*: Zur Kenntnis der sog. Pseudosklerose, der Wilsonschen Krankheit und verwandter Krankheitszustände (der amyostatische Symptomenkomplex). Dtsch. Zeitschr. f. Nervenkrankh. **54**. 1915. — *Tretiakoff*: Contrib. à l'étude de l'anatomie-pathol. du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson. Thèse de Paris 1919. — *Urechia*: Dix cas d'encéphalite épидem. Arch. internat. de neurol. **2**. 1921. — *Vogt, C. und O.*: Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **25**, H. 3. — *Wilson*: Progressive lenticular dégénération. Brain **34**. 1912. — *Zingerle*: Über Paralysis agitans. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **14**. 1919.