

Aus dem Hirnpathologischen Laboratorium (Leiter: Oberarzt Prof. Dr. H. JACOB),
der Psychiatrischen und Nervenkl. der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. BÜRGER-PRINZ).

Über atypische Encephalitisfälle mit Gliaknötchenbildung (sowie deren Beziehungen zur Grippe-Encephalitis und Pseudosklerose)*.

Von

GERHARD BONHOFF.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1948.)

Seit dem Abklingen der schweren Encephalitisepidemien, der Grippe-Encephalitis und der ECONOMOSchen Krankheit, ist die Diskussion über die möglichen Formen primärer Encephalitis (wenn von der spinalen Kinderlähmung abgesehen wird) vornehmlich an Hand sporadischer Fälle in Gang gehalten. Durch den Verlust eines wesentlichen Kennzeichens, des epidemischen Auftretens ist die Diagnosestellung der Encephalitis epidemica lethargica zumindest sehr erschwert und durch diesen Erscheinungswechsel des Krankheitsbildes die Zugehörigkeit etwaiger „sporadischer Nachzügler“ problematisch geworden. Andererseits legte auf pathologisch-anatomischem Gebiet die sich mehrende Reihe zum Teil vom regulären Bild gänzlich abweichender histologischer Befunde nahe, unverbindlicher von atypischer Encephalitis zu sprechen, wo es sich um Fälle primärer, d. h. pathogenetisch nicht weiter rückführbarer Encephalitis handelte.

I.

Innerhalb der atypischen (primären) Encephalitisfälle gliederte sich wesentlich nach morphologischen Kennzeichen eine Gruppe heraus die sich durch das ubiquitäre Nebeneinander von Gliaknötchen und perivaskulären Infiltrationen auszeichnet (Knötchenencephalitis); doch wurden daneben weiterhin auch andere atypische Fälle beschrieben, bei denen eine generalisierte Aussaat von Gliaknötchen nicht angetroffen wurde.

Die bislang in Europa (Deutschland, Ungarn, Schweiz) beschriebenen Fälle dieser Knötchenencephalitisgruppe würden für sich genommen wohl kaum zu der Aufstellung einer besonderen Krankheitsform geführt haben. Aber da sich in dem morphologischen Befund

* ERNST KRETSCHMER zur Vollendung seines 60. Lebensjahres gewidmet.

Übereinstimmungen finden mit Befunden bei gewissen Encephaliditen, die wegen ihres epidemischen Auftretens mit größerem Recht für echte einheitliche Krankheiten gehalten werden — Encephalitis epidemica japonica und epidemische Encephalitis St. Louis, auch zusammen als epidemische Encephalitis B bezeichnet — so liegt, seit man diese Übereinstimmung entdeckt hat (BANNWARTH, STRÄUSSLER), nahe, die Frage zu stellen, ob sich nicht auch die bei uns sporadisch vorkommenden Fälle von Knötchenencephalitis als eine besondere „Krankheitsform“ auffassen lassen (PETTE).

Die Frage der morphologischen Übereinstimmung unserer Fälle mit den Befunden bei jenen Epidemien kann jedoch nicht mit Sicherheit, sondern nur vermutend von uns beantwortet werden; unsere Kenntnis des morphologischen Substrates bei diesen Epidemien stützt sich auf nur wenige Unterlagen.

Für die *japanische epidemische Encephalitis* sind das Übersichtsreferat von KANEKO und AOKI und Mitteilungen von HAYASHI allgemein zugänglich.

Die in diesen Arbeiten geschilderten Befunde sind mannigfaltig, so daß ein einheitlicher morphologischer Prozeß nur in vereinfachender Schematisierung daraus abstrahiert werden kann. Für den besonderen Zweck dieser Untersuchung heben wir hervor, daß die Mehrzahl der in der Arbeit von KANEKO und AOKI referierten japanischen Autoren das Vorkommen von Gliaknötchen nicht erwähnt; UCHIYAMA hält gerade das Fehlen von „Anhäufungen von Gliakernen“ für ein Unterscheidungsmerkmal gegenüber der ECONOMOSchen Encephalitis.

Bei weitem den breitesten Raum nehmen in den Beschreibungen neben den starken Infiltrationen vor allem die hämorrhagischen und weißen, zum Teil cystischen Erweichungen ein.

KANEKO selber berichtet über 8 Fälle, in denen er, neben unregelmäßigen, meist kleinen bräunlichen, zum Teil kavernösen Erweichungsherden, Blutextravasaten und Infiltrationen auch Gliaknötchen („wie frische Miliartuberkulose“) und diffuse Gliawucherungen gefunden hat. In der Zusammenfassung stellt er dann die knotigen Gliawucherungen und regressiven Parenchymveränderungen als charakteristisch heraus. HAYASHI bestätigte diesen Befund; er hebt als unterscheidend gegenüber der ECONOMOSchen Krankheit die starke Beteiligung des ganzen Gehirns, insbesondere der Hirnrinde, und die auffällige Verschonung des Höhlengraus und der Augenmuskelkerne hervor. „Blutungen, gefäßabhängige circumscripte blande Nekrosherde, namentlich diejenigen, die von einer Masse der gliösen Fettkörnchenzellen umgeben sind“ will HAYASHI „als sinnverwirrende Momente einfach aus dem Gesichtskreis weisen“, ihr Auftreten sei eng mit einem spezifischen Zustand des erkrankten Organismus bzw. dem Charakter der Epidemie verbunden oder es handle sich um eine exquisit chronische, gewissermaßen in Heilung begriffene Erscheinung. Einer seiner eigenen Fälle (Tôno) ist insofern interessant, als hier Infiltrate fast vollständig vermißt wurden, die Ganglienzellen der Rinde sich nur schattenhaft anfärbten und von den diffus verteilten, leidlich vermehrten Hortegazellen einige schon Körnchenzellform annahmen (Tod am 6. Krankheitstag; Vorkommen von Gliaknötchen wird in diesem Fall nicht erwähnt). Klinisch handelt es sich bei diesen Fällen, die als zum „schweren (letalen) Typ“ zugehörig bezeichnet werden, um Erkrankungen, die mit ansteigendem Fieber rasch zu einer deliranten Verwirrtheit führen, in der mit kritischem Fieberabfall ein Übergang zum Koma erfolgt, in welchem nach kurzer Zeit entweder der Tod oder mit plötzlichem Erwachen Heilung eintritt oder schließlich ein längeres Siechtum unter neuen Fieber-

attacken sich anschließt. Auch HAYASHI betont die Schwierigkeit der klinischen Unterscheidung dieser Encephalitis z. B. von eitrigen oder tuberkulösen Meningitiden usw.

Wird so einerseits als einheitliches Charakteristikum die Duplizität des morphologischen Substrates (Gliaknötchen und Infiltrationen) betont, so tritt doch auf der anderen Seite eine Mannigfaltigkeit teils zusätzlicher, teils aber auch allein vorkommender besonderer Befunde in Erscheinung, über deren Zusammenhang mit besonderen Verlaufsformen nicht mehr als vermutende Äußerungen gewagt werden.

Für die *amerikanische epidemische Encephalitis* sind wir auf die Arbeiten von LOEWENBERG-ZBINDEN (2 Fälle), WEIL (Referat über 8 Fälle) und McCORDOCK-COLLIER-GRAY (Referat über 36 Fälle) angewiesen.

McCORDOCK-COLLIER-GRAY erwähnen (nach dem Referat von HALLERVORDEN) lediglich das Vorkommen von Neuronophagien neben Ganglienzelldegenerationen und perivaskulären und freien Infiltratbildungen. Dagegen beschreiben LOEWENBERG-ZBINDEN (Toledo) und WEIL (St. Louis) eindeutig die Gliaknötchen. Erweichungsherde werden bei dieser Encephalitisform nirgends beschrieben. HAYASHI glaubt (nach Kenntnis von Originalpräparaten) als unterscheidend hervorzuheben zu können, daß bei der amerikanischen Encephalitis nur eine schwache Neigung zur Gliaknötchenbildung vorhanden sei.

Aber nicht allein zu diesen epidemischen primären Encephalitiden werden vom Morphologischen her Entsprechungen gefunden; schon in der ersten Beschreibung einer „primären Knötchenencephalitis“ wird darauf hingewiesen, daß bei der Fleckfieberencephalitis sich ein völlig kongruenter Befund bietet (PETER).

Darüber hinaus ergab aber das Studium der Gliaknötchen (SCHOLZ, DÜRCCK u. a.), daß es sich hierbei um eine gänzlich unspezifische Reaktionsform der Hirnsubstanz auf eine Reihe nach unseren bisherigen Anschauungen gänzlich uneinheitlicher Schädigungen handelt. Sie finden sich bei bacillären Infektionskrankheiten (Typhus abdominalis, Tuberkulose, Sepsis usw.) wie bei Virusinfektionen (epidemische Encephalitis Economo, Poliomyelitis ant. usw.), bei Kreislaufstörungen, nach langer Agone usw.

In einer Reihe dieser möglichen Entstehungsbedingungen von Gliaknötchen liegt es nahe, sie für symptomatisch oder nicht für den wesentlichen Ausdruck des Krankheitsprozesses am Gehirn zu halten; doch wäre etwa beim Typhus abdominalis schon zu fragen, ob die dort erhobenen Befunde nicht einen nur noch quantitativ und intensitätsmäßig differierenden Übergang zur Fleckfieberencephalitis darstellen. Zweifellos sind jedoch bei ihr die Erscheinungen am ausgeprägtesten; und so wird sie auch von PETTE nicht in die parainfektiose Gruppe einbezogen, sondern bei den primären Encephalitiden mit Gliaknötchenbildung abgehandelt. Biologisch gesehen nimmt sie offenbar zwischen diesen beiden Formen eine Mittelstellung ein.

Von den deutschen Autoren ist PETTE am nachdrücklichsten dafür eingetreten, daß es sich bei diesen Encephalitistypen (japanische und amerikanische epidemische Encephalitis, Fleckfieberencephalitis und einheimische sporadische Knötchenencephalitisfälle) um einen „besonderen Formenkreis im encephalitischen Geschehen“ handelt. PETTE

grenzt diesen Formenkreis lediglich gegen die progressive Paralyse und gegen die v. ECONOMOSCHE Encephalitis ab. So bleibt unberücksichtigt, was wir schon anfangs andeuteten, daß die in diesen „Formenkreis“ zusammengefaßten Erkrankungen nur einen Teil, und wie es scheint, nicht einmal die Mehrzahl der atypischen (nichtepidemischen) primären Encephalitisfälle darstellen. So weit wir sehen, umfaßt das Schrifttum der letzten 20 Jahre 16 zum Teil aber sehr fragliche Fälle, von denen 3 schon deshalb ausgeschieden werden müßten, weil sie eine Gliaknötchenbildung vermissen lassen; diese Zahl stellt gegenüber der Menge der vorkommenden primären Encephalitisfälle wohl nur einen Bruchteil dar, wobei noch bedacht werden muß, wie selten heute eine Zugehörigkeit zur ECONOMO-Gruppe klinisch oder histologisch erkannt werden kann.

Diese Reihe der bekanntgewordenen Einzelbefunde stellt ein nach mehreren Richtungen „ausgelesenes“ Material dar; ihr gegenüber fehlt eine von der klinischen Diagnose „primäre Encephalitis“ ausgehende zusammenfassende Darstellung aller zugehörigen morphologischen Prozeßsubstrate; erst eine solche, die nichts ausläßt, was vorkommt, könnte Grundlage unserer Kenntnis des encephalitischen Geschehens überhaupt sein.

Wir betonen diese noch immer bestehende Ungeklärtheit der Situation auch deshalb, weil es in steigendem Maße zum klinischen Gebrauch wird, zur Diagnosenstellung die in (verführerischer) Analogie etwa zur „Encephalitis epidemica Economo“ angebotenen Bezeichnungen „Panencephalitis subacuta“ oder „Panencephalitis nodosa“ oder gar „Encephalitis japonica“ zu verwenden.

PETTE selbst spricht von „einheimischer Panencephalitis“ und betont dabei ausdrücklich, daß es ihm fernläge, etwa auf eine Krankheitseinheit zu schließen; er versuchte aber neben den morphologischen Entsprechungen Anhaltspunkte für die Aufstellung des „Formenkreises“ auch aus gewissen klinischen Übereinstimmungen zu gewinnen. Gerade im Klinischen begegnet jedoch, wie wir noch ausführlicher zeigen werden, sowohl bei den epidemischen Formen als auch in gesteigertem Maße bei unseren sporadischen Einzelfällen eine große Mannigfaltigkeit; deshalb stellt PETTE auch die morphologische Charakteristik voran.

Grundsätzlich muß aber ein Versuch der Gruppierung nach morphologischen Kennzeichen — die ja schließlich auch nichts anderes darstellen als Prozeßsymptome — als wenig aussichtsreich beurteilt werden angesichts der in immer weiterem Rahmen notwendig werdenden Anschauung von der Unspezifität der Einzelercheinungen; auch deren Summe wird nicht unmittelbar das Wesen des Prozesses bezeichnen können. In diesem Sinne mußte auch PETTE unbestimmt lassen, was biologisch gesehen das Wesen des von ihm in Erwägung gezogenen „Formenkreises“ ausmacht. Die primären Encephalitiden haben, besonders in ihrer akuten und rasch tödlich verlaufenden Form ihre Stellung in einem Übergangsgebiet, wo sich Psychiatrie und Innere Medizin aufs engste berühren, wo aber auch innerhalb der Psychiatrie

Organisches vom Endogenen oft nicht mehr sicher getrennt werden kann. Gerade in einem solchen Übergangsgebiet legt die Einführung eines solchen Begriffs wie des „Formenkreises“, der schon einen spezifischen Sinn wenigstens in der Psychiatrie (z. B. Formenkreis der manisch-depressive Erkrankungen) hat, das Mißverständnis nahe, als handele es sich um eine wohlumschriebene Krankheitseinheit, die nur bald diese, bald jene Erscheinungsweise haben könne. Hingegen, meinen wir, handelt es sich bei der Knötchenencephalitis allenfalls um eine mehr oder weniger rein in Erscheinung tretende, lediglich morphologisch charakteristische, im übrigen aber unspezifische entzündliche Reaktionsform des Gehirns.

II.

Zur Fundierung der im Voraufgehenden vertretenen Anschauung erscheint eine Übersicht über die Befunde der bisher veröffentlichten und in die Knötchenencephalitisgruppe einbezogenen Fälle unerlässlich.

PETTE faßte außer 4 eigenen, histologisch untersuchten Fällen (gemeinsam mit DÖRING) 6 Fälle aus der Literatur zusammen, von denen er 3, also fast ein Drittel, als „nicht unerheblich abweichend“ oder „eine Sonderstellung einnehmend“ ausgliedert (WERNER, HOERA, PETER). Von den restlichen 3 Fällen haben zwei als zweifellos zugehörig bezeichnete jedoch auch keineswegs unwesentliche Besonderheiten: 1. ausgesprochen, schon makroskopisch erkennbare herdförmige Fettkörnchenzellansammlungen, entsprechende Entmarkungsherde und massive protoplasmatische Gliawucherungen (BANNWARTH, der diesen Fall übrigens gerade nach Diskussion der japanischen Befunde trotzdem als Encephalomyelitis diss. ansprach); 2. gleichfalls ausgesprochen herdförmige Anhäufung vorwiegend lymphocytärer Infiltrationen mit massiver Mikrogliawucherung, die nur an Einzelstellen Knötchencharakter annimmt (OSSENKOPP); 3. nur cursorisch mitgeteilt: neben lymphocytären Infiltraten wird eine „Gliazellwucherung“ in der ersten Rindenschicht (die in allen übrigen Fällen frei befunden wurde) erwähnt (HOESCH-SCHLEUSSING). Demgegenüber weisen weniger in lokalisatorischer Hinsicht als vielmehr hinsichtlich der Art des morphologischen Substrates PETTES 4 eigene Fälle eine bessere Übereinstimmung auf (wenn auch in dem Fall HR nur „spärlich“ Gliaknötchen gefunden wurden).

Die von PETTE erst in zweiter Linie angeführten Fälle zeichneten sich aus: 1. durch ubiquitäre, von der Lokalisation des entzündlichen Prozesses unabhängige Ganglienzellveränderungen und vollständiges Fehlen von Gliaknötchen (WERNER); 2. durch ausgedehnte, fast ausschließlich im Mark lokalisierte, perivenöse Infiltratbildungen mit entsprechenden Marklichtungsherden (so daß Beziehungen zur perivenösen Encephalitis erwogen wurden), dabei Gliasternen und höchstens sehr kleine Knötchenbildungen (HOERA); 3. durch Ganglienzellveränderungen, diffuse Makroglia proliferation und Kombination mit einer Entwicklungsanomalie (Megalencephalie mit relativer Balkenschmalheit sowie Ganglienzellheterotopien) (PETER).

Eine Sonderstellung nimmt auch der (von PETTE nicht erwähnte) Fall von ZANDER ein, bei dem sich in einem Temporallappen eine große ältere, zum Teil organisierte weiße Erweichung fand; der Hirnbefund ist im übrigen cursorisch und läßt nur die Vermutung zu, daß er hierher gerechnet werden kann (ubiquitär lymphocytäre Infiltrate und „kleine Gliaherde“ in der Hirnrinde).

In letzter Zeit sind noch einige weitere Befunde veröffentlicht worden mit ausdrücklichem Bezug auf die von PETTE aufgestellte „einheimische Panencephalitis“:

1941 ein Fall von HASENJAEGGER-LENZ, bei dem ein entzündlicher Prozeß in Form von schwachen lymphocytären Gefäßinfiltrationen in den Meningen und im Großhirn unter Bevorzugung des Marks gefunden wurde, während Gliaknötchen nicht angetroffen wurden.

Der Fall von MÜLLER (1942) wies über den typischen Befund hinaus massive, die Rindenstruktur völlig verwischende Stäbchenzellwucherungen auf.

KOERNYEEY veröffentlichte 1943 einen Fall mit knötchenförmigen und diffusen Mikrogliawucherungen, außerdem diffusen Ganglienzellverfettungen sowie perivascularären Fettansammlungen im Marklager (ohne greifbare Markscheidenveränderungen).

Im gleichen Jahr beschrieb BALTHASAR einen Fall, bei dem die Gliaknötchen abnorm klein waren, in den Stammganglien sich auch Diapedesisblutungen fanden und außerdem eine Stäbchenzellwucherung und Makroglia proliferation auffiel, während die Infiltratbildungen äußerst spärlich waren.

Jüngst wurde bei einem eminent chronisch verlaufenen Fall von LÜERS die Zugehörigkeit zur japanischen epidemischen Encephalitis erwogen; als Besonderheit fand sich hier ein fleckiger, unscharf begrenzter Entmarkungsherd um die lateralen Winkel der Seitenhörner, der auf den vorderen Schenkel der inneren Kapsel und die diesem benachbarten Kerngebiete (Put., Pall., Caud.) übergriff; diesem Herd entsprach eine Gliafasernarbe. Darüberhinaus fand sich ein „subakuter“ entzündlicher Prozeß mit vorwiegend lymphocytären Gefäßinfiltrationen und knötchenförmiger Glia wucherung, der die Hirnrinde verschonte.

Ta-

Name	Alter in Jahren	Frontal	Parietal zentral	Insel	Temporal	Occipital	Ammons- horn	Caudatum	Putamen	Pallidum
PETER. . . .	6	++	+	+	++R	+	+		+	
HOERA. . . .	6	(+)	++M	(+)	(+)	++M	+		+	
KOERNYEEY. .	8	+	++							
HASENJAEGGER	8				Mark stärker als Rinde				und Stamm-	
Hol.	8		(+)	(+)					+	+
ZANDER. . . .	9				Rinde stärker als Mark				und Stamm-	
Krö.	12	+	—	—		—	—			
Eis.	16	+	++	++R	+	+	++	+	(+)	(+)
PETTE-D. HR	17		Cortex aber auch Mark						(+)	
BALTHASAR. .	17	+	++	+	++	—	++	+	+	—
BANNWARTH. .	18	++R	(+)	(+)	(+)	(+)	—	—	—	—
WERNER. . . .	20	+	+	+	+	+	+	—	—	++
HOESCH. . . .	32	+						+	+	+
Gliazellwucherung in der I. Schicht, diffus verteilte										
LÜERS.	40	+M	+M	+M	+M	+M	++	++	++	++
MÜLLER. . . .	45	(+)	+	+	++	++				
OSSENKOPF. .	48	+	+		++	(+)	(+)	—	—	(+)
PETTE-D. DH	56	+	++		++	(+)	+	(+)	(+)	(+)
PETTE-D. KP	59		++							
PETTE-D. CB	61	++	—	—	+	—		—	—	

Eine solche Vergegenwärtigung der bisher erhobenen Befunde legt, wie uns scheint, den Gedanken nahe, daß Heterogenes unter Abstrahierung von für den Einzelfall wesentlichen und charakteristischen Befunden zusammengefaßt wird in eine Gruppe, deren Grenzen völlig unbestimmt bleiben. Dabei berücksichtigt diese Übersicht lediglich einige Hauptkennzeichen des histologischen Prozesses; in der folgenden Tabelle 1 haben wir die jeweilige Lokalisation des entzündlichen Prozesses (ohne Rücksicht auf die Art des morphologischen Substrates — Gliaknötchen, Infiltrationen) schematisch gekennzeichnet durch Vereinfachung auf 4 Intensitätsgrade (nicht absoluter, sondern individuell-relativer Art):

— bedeutet die Erwähnung des Fehlens entzündlicher Veränderungen, (+) spärliches und + mittleres Vorkommen, während ++ den Schwerpunkt angibt; bei den Hirnmantelgegenden bezeichnet ein beigefügtes M das hauptsächlich Vorkommen im Mark, R das in der Rinde; die Subst. nigra ist in den Mittelhirnfuß eingerechnet.

Die Zusammenstellung zeigt, daß ein einheitlicher Verteilungstyp nicht existiert, daß der Schwerpunkt in allen Gegenden des Zentralnervensystems, außer im Rückenmark, liegen kann, daß lediglich eine gewisse Häufung der Schwerpunktslage ganz allgemein in den basalen Teilen (Temporalhirn und Nucl. amygdalae, basale Teile des Hirnstamms bis zur Med. oblongata) bemerkenswert erscheint. Weder

Tabelle 1.

Thalamus	Hypothalamus	Corp. genic. lat.	Mittelhirnhaube	Mittelhirnfuß	Brückenhaube	Brückenfuß	Medul. obl. dors.	Medul. obl. ventr.	Rückenmark	Kleinhirnm. und Dentatum	Kleinhirnrinde	Meningen
++	+		+	—	+	+	+lat.	+	+	+	(+)	+
++		++	(+)	(+)	(+)	++	+lat.	++		+	(+)	+bas.
ganglien			+	+	+	++	+	++	—	(+)	—	+
ganglien				(+)		++		++		—	—	—
++			+lat.	+	+lat.	++	(+)+lat.	(+)		+	—	+
—				—	+	+	+	(+)	+	—	—	+
+	—	+		+	+	++	+	++		—	—	+
+				+	+	+	—	—	—	—	—	—
—	+	+	+	++	+	++	++	++	—	—	—	(+)
—			—	+	++	(+)	++	(+)		+	(+)	+
Gefäßinfiltrationen				—	(+)	(+)	+	+	—	+		(+)
++	++		+	—	++	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+
+	+	—	+	—	+	—	+	(+)	+	+	—	+
(+)	+		(+)	(+)	(+)	(+)	+	++	+	+	(+)	+
+	+	++	+	—	—	++	+	++	+	++	+	++

Ta-

Name	Alter in Jahren	Dauer	Tem- pera- tur	Liquor				Leuko- cyten	Menin- gismus	Hirn- nerven- be- teiligung	Vegetative Symptome
				Zellen	Eiweiß	Zucker mg-%	Kurven				
PETER	6	(2 J.) 3 M.	fin.	16/3	(+)		li. Z.		fin.		
HOERA	6	1. M.	subf.		+	+	li. Z.		++		Hyper- hidrosis
KOERNYEY	8	5 M.	++								
HASEN- JAEGER	8	6 M.	normal		normal						
Hol.	8	5 M.	subf. ++	1/3	+		Par.- K.		(+)		—
ZANDER	9	2 M.	subf.	25/3	--	+		9800	prodr. u. fin.		
Krö.	12	1 J.	subf.	34/3 1/3	++ 1,1	86	li. Z.		(+)		—
Eis.	16	5 T.	+++	112/3 0/3	2,5 2,1		li. Z.	10000	--		—
PETTE, HR	17	3 M.	+++	26/3 12/3	(-) —	82	li. Z.				Puls- schwankung, Hyper- hidrosis
BALTHASAR	17	10 M.	normal subf.	25/3	(+)		Par.- K.	—			Puls- schwankung, Anhidrosis
BANNWARTH	18	(3 M.) 6 W.	subf.	15/3	(+)		i. Z.				
WERNER	20	4 T.	+++	30/3	(+)			++	prodr.		
HOESCH	32	3 W.	++	176/3	++			++	+		Hyper- hidrosis (Colitis membran.)
LÜERS	40	10 J.	normal							Doppel- sehen, VII, XII	Hyper- hidrosis, Fettsucht

belle 2.

Pyramidal	Extrapyramidal	Anfälle	Koordination	Psychisch
	Rigor	prodr. generalis. Epilepsie	Fallneigung	Erethie, verwirrt, aggressiv
PSR ++ Babinski bds. +	Rigor, Wackel- tremor, vertrackte Stellungen, Masken- gesicht	Myoklonien	Einknicken	verwirrt, somnolent
Hemiparese li. Babinski + inkonstante Pv.-Symptome, Spasmen	Maskengesicht, Tremor choreatische Unruhe, Tremor	generalis. Epilepsie Myoklonien	Gang- unsicherheit	dement, aspon- tan, mutistisch
Später Babinski +	Intentions-, Wackel- tremor, Rigor, Athe- tose, Hemiball., Tris- mus, vertrackte Stel- lungen, Retropulsion	generalis. Epilepsie, Myoklonien	Einknicken	antriebsarm, dement
Fußklonus nicht sicher	Rigor, Trismus, Ri- sus, Hemiballismus —	Myoklonien —	Unsicherheit	Exogene Psychose: verwirrt, unruhig, aggressiv, negativi- stisch antriebsarm, aspon- tan, somnolent rasch Koma
Fußklonus re., Oppenheim li.	Athetose re., Trismus, Risus	anfangs Absenzen		delirante Unruhe
	Trismus, Risus, Hemiballismus	Myoklonien	„motorisch : ungeschickt“	somnolent, später antriebsarm, apa- thisch
LANDRY-Paralyse			Gang- unsicherheit, geringe Ataxie	zunehmend somnolent
Babinski bds. +, Spasmen		tonische Krämpfe		rasch Koma
	Tremor, Rigor, choreatische Be- wegungen	Myoklonien		rasch delirant-un- ruhig, verwirrt (wie Ty. abd.)
Reflex- steigerung li.	Hypokinese, Maskengesicht, Speichelfluß	Myoklonien		Antriebsschwäche

Tabelle 2.

Name	Alter in Jahren	Dauer	Tem- pera- tur	Liquor				Leukocyten	Menin- gismus	Hirn- nerven- be- teiligung	Vegetative Symptome
				Zellen	Eiweiß	Zucker mg-%	Kurven				
MÜLLER	45	6 W.	normal	1080/3 840/3	5,5 3,2		li. Z.	10600 20000			
OSSENKOPP	48	8 M.	(+)	216/3 248/3	2,8 4,0	200	Par.- K.				
PETTE, DH	56	10 W.	normal	27/3	(+)		li. Z.			Pupillen- differenz	
PETTE, KP	59	5 W.	++ subf.								
PETTE, CB	61	2 W.	normal	20/3	+		normal	16700		Blick- lähmung, Pupillen- differenzen VII, XII.	

die meningeale Beteiligung noch das Vorkommen von Gliaknötchen ist obligatorisch, wenn alle hierhergezählten Fälle einbezogen werden.

Die Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungsweise haben wir in der Tabelle 2 zusammenzustellen versucht, wobei wir allerdings noch weitgehender schematisieren mußten als bei der Aufstellung der morphologischen Hirnbefunde. (Die Fälle sind wie in der Tabelle 1 nach dem Lebensalter geordnet.)

Eine gewisse Einheitlichkeit weist der *Liquorbefund* auf, der allerdings in 3 Fällen fehlt, in mehreren unvollständig ist. Die Zellzahl liegt allgemein niedrig oder ist normal, wenn auch Erhöhungen über 100, in einem Fall bis über 1000 vorkommen. Auch die Eiweißwerte sind im allgemeinen niedrig; dagegen ist eine tiefe Linkszacke in der Normomastixreaktion mit gelegentlicher Verbreiterung bis zur „Paralysekurve“ auffällig. Wurde der Liquor mehrfach entnommen, so sanken im Verlauf Zellzahl und Eiweißwerte im allgemeinen von den Anfangswerten ab, während die Mastixkurven fast unverändert blieben.

Im übrigen aber ist die Symptomatik außerordentlich bunt und mannigfaltig; schon die beiden sozusagen klassischen Fälle von OSSENKOPP und BANNWARTH liegen symptomatologisch diametral auseinander: der eine verlief wie eine progressive Paralyse dement-euphorischer Form, der andere als LANDRY-Paralyse. Mehrere Fälle zeigen keine neurologischen Herdsymptome. Meningitische Zeichen können fehlen oder im Vordergrund stehen. Die ganze Spielbreite organoneurologischer

(Fortsetzung.)

Pyramidal	Extrapyramidal	Anfälle	Koordination	Psychisch
Hemiparese li., Hemianopsie, Py-Zeichen re.	bizarre Haltungen	Absenzen Jackson		delirant-unruhig, sommolent
Babinski bds. +	Rigor	Schwindel- anfälle		dement-euphor., passager delir.-ver- wirrt (wie progressive Paralyse)
Gordon, Oppenheim, Babinski- stellung	Rigor, Tremor	Myoklonien	Fallneigung nach vorn	delir.-verwirrt, Korsakow, somno- lent
Hemiparese li., Babinski +, Fußklonus	Trismus			sommolent, apathisch
				euphorisch, amnestisch

Symptomatik zentraler Genese (einschließlich von Hirnnervensymptomen aller Art) wird durchlaufen, während eine Reihe von exogenen Reaktionstypen und Allgemeinsyndrome hirnorganischer Prägung den psychischen Befund ausmachen (wobei die im Kindesalter vorkommenden psychischen Veränderungen am schwersten rubrizierbar sind).

Abgesehen von einer nach der Darstellung der eigenen Fälle noch zu besprechenden Besonderheit konnten wir uns bei der Zusammenstellung und Vergleichung der Erscheinungsbilder und Verläufe nicht überzeugen, daß das Material einen deutlichen Hinweis darauf bietet, daß es sich um ein irgendwie einheitliches Krankheitsgeschehen handelt (abgesehen davon, daß überhaupt eine Encephalitis vorliegt).

Vom Kindesalter bis zum Senium sind alle Altersstufen vertreten; die Krankheitsdauer schwankt zwischen foudroyantem und eminent chronischem Verlauf; der Beginn ist oft so schleichend, daß es schwer wird, die Dauer abzugrenzen, kann aber akut und mit den Erscheinungen einer akuten Infektionskrankheit einsetzen. Auch das Temperaturverhalten zeigt keine Spezifität: die beiden fulminant verlaufenen Fälle zeigten entsprechend der Zunahme der Erscheinungen raschen Anstieg zu hyperpyretischen Werten; aber schon der gleichfalls rasch tödlich verlaufene Fall CB von PETTE zeigte ein normales Temperaturverhalten; bei den mehr chronisch verlaufenen Fällen kommen über längere Zeit subfebrile Temperaturen, zum Teil intermittierende oder finale Anstiege vor. Vegetative Störungen werden nur in einem kleinen Teil der Fälle verzeichnet: Hyperhidrosis, Anhidrosis, auffallende Pulsschwankungen unabhängig vom Temperaturverlauf

in dem ganz chronischen Verlauf des Falles von LÜERS Fettsucht. Nur selten wird eine stärkere Leukocytose vermerkt, die nur in einem Fall mit einer Linksverschiebung verbunden war.

So läßt sich weder symptomatologisch noch biologisch und in Hinsicht auf die Allgemeinreaktion des Organismus ein durchgängiges Charakteristikum finden.

Diese Mannigfaltigkeit der Erscheinungsweise kommt auch in dem Sammelreferat von KANEKO und AOKI zum Ausdruck; und eben diese Unspezifität auch bei der St. Louis-Encephalitis nimmt WEIL zum Anlaß nach einem morphologischen Spezifikum zu forschen, da er außer dem epidemiologischen Zusammenhang klinisch keinen sicheren Hinweis für die Diagnose findet.

Das gleiche vielfältige Bild entwickelt auch PETTE in seiner zusammenfassenden Darstellung des klinischen Verlaufs; er weist aber daraufhin, daß einige für die epidemische Encephalitis Economo charakteristische Kennzeichen wie Schlafstörungen, Augenmuskellähmungen und Ausgang in ein parkinsonistisches Zustandsbild bei der einheimischen Panencephalitis vermißt würden. Nun betonte v. Economo selbst schon die „ans Unwahrscheinliche grenzende Systemlosigkeit der Symptomenkombinationen“ bei der epidemischen Encephalitis, und angesichts dieser Tatsache muß doch wohl zugegeben werden, daß die Abgrenzung einer Encephalitisform von der ECONOMOSCHEN Krankheit lediglich nach den negativen Kriterien des Fehlens gewisser charakteristischer Kennzeichen nur wenig Sicherheit dafür bietet, daß mit dieser neuen Abgrenzung ein auch nur in irgendeiner Hinsicht einheitliches Krankheitsgeschehen umschrieben wird. Ganz abgesehen davon, daß das Fehlen von Augenmuskelstörungen bei der „einheimischen Panencephalitis“ auch nicht ausnahmslos ist; PETTE selbst erwähnt in seinem Fall CB das Auftreten einer Blicklähmung; auch in dem Fall von LÜERS tritt passager Doppelsehen auf; Pupillendifferenzen werden mehrfach beobachtet. Die Frage des parkinsonistischen Folgezustandes ist irrelevant; dessen Fehlen beweist nichts gegen die Diagnose einer epidemischen Encephalitis Economo, noch viel weniger ist sein Fehlen geeignet eine Sondergruppe aus den atypischen Encephalitiden auszugliedern. Schließlich muß im Auge behalten werden, daß angesichts des Wandels einzelner Infektionskrankheiten die Konstanz des Erscheinungsbildes der epidemischen Encephalitis ein Postulat darstellt, das nicht ohne weiteres als erfüllt angesehen werden kann, insbesondere nachdem die Krankheit ein biologisch gesehen außerordentlich wichtiges Kennzeichen, das epidemische Auftreten, verloren hat.

III.

In diese Übersicht über die Spielbreite der Morphologie und Symptomatologie der Fälle mit primärer Knötchenencephalitis haben wir drei von uns in letzter Zeit untersuchte Fälle, die wir im folgenden ausführlich beschreiben wollen, schon hineingearbeitet. Wir hatten außerdem Gelegenheit das Gesamtmaterial der Fälle von PETER, OSSENKOPP und BANNWARTH in der Sammlung unseres Laboratoriums durchzusehen. Endlich konnten wir auch die schon von BANNWARTH zum Vergleich herangezogenen Präparate der japanischen epidemischen Encephalitis durchmustern, die HAYASHI unserer Sammlung überlassen hat.

Da bislang in der deutschen Literatur nur einige wenige Abbildungen echter japanischer epidemischer Encephalitis existieren, besprechen wir den Befund der Präparate HAYASHIS an Hand einiger Photogramme.

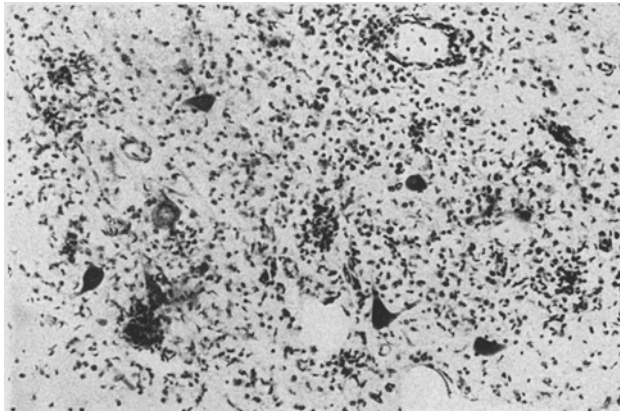


Abb. 1. Japanische epidemische Encephalitis spinales Vorderhorn.

Nach diesen Präparaten präsentiert sich der *morphologische Prozeß der japanischen epidemischen Encephalitis* anscheinend als ein Prototyp einer „Knötchenencephalitis“ mit einer stellenweise massiven Mikroglia proliferation unter Bildung zahlreicher Gliaknötchen, mit einer

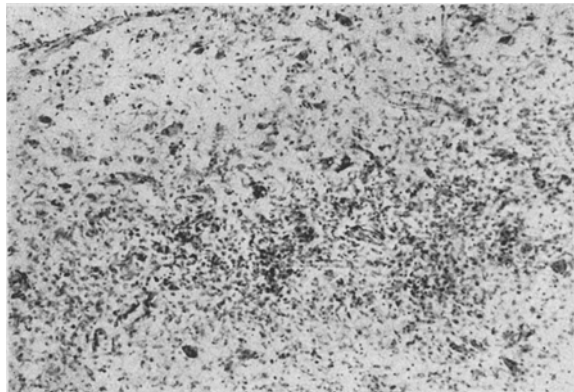


Abb. 2. Japanische epidemische Encephalitis Subst. nigra.

vorwiegend lymphocytären, gelegentlich aber auch vorwiegend plasmocytären, in der Hirnsubstanz überall streng perivascularären Infiltration und mit einer starken pialen Beteiligung in Form einer massiven, perivascularär-akzentuierten lymphocytären Infiltrierung. Dabei finden sich die perivascularären Infiltrationen vorwiegend in der Marksubstanz, die lockeren und knötchenförmigen Mikroglia proliferationen vor allem

in der grauen Substanz, in der Hirnrinde in den tiefen Schichten und im subcorticalen Marklager; die Molekularschicht der Großhirnrinde ist völlig frei, während die des Kleinhirns besonders stark mitbetroffen ist.

Soweit die Präparate noch verwertbar sind, besprechen wir ihren Befund im folgenden genauer; von der Art des Prozesses im Vorderhorn des Rückenmarks und der *Subst. nigra* vermitteln die Abb. 1 und 2 eine Anschauung.

Die Kleinhirnschnitte zeigen eine piale Lymphocyteninfiltration mit massiven perivaskulären Zellansammlungen, in denen sich auch Plasmazellen eingestreut finden; an vielen Stellen greift der infiltrative Prozeß entlang der



Abb. 3. Japanische epidemische Encephalitis Kleinhirnrinde.

einstrahlenden Gefäße auf Molekular- und Körnerschicht über. In der Molekularschicht der Rinde etabliert sich ein ausgesprochen

proliferativer Mikroglia-prozeß, der zu dichten und ausgedehnten Strauchwerkbildungen geführt hat, in deren Bereich massive knötchenförmige Verdichtungen (aber auch freiliegend) vorkommen; nur vereinzelt finden sich isolierte glöse Substitutionen von Purkinje-Zellneuronen, wie sie SPIELMEYER beschrieben hat. An vielen Stellen hat es den Anschein, als begönne der Prozeß in der Purkinje-Zellschicht, in der sich übrigens auch zahlreiche Umklammerungen und Neuronophagien finden; jedenfalls sitzen die Strauchwerkbildungen mit massiver, breiter Basis dieser Schicht auf und verlieren sich nach außen; innerhalb sind die Purkinje-Zellen restlos untergegangen (Abb. 3).

Diese Mikroglia-wucherungen zeigen keinen Zusammenhang mit den aus der Pia übergreifenden infiltrativen Veränderungen (Abb. 3). Im Kleinhirnmark überwiegen perivaskuläre, oft vorwiegend plasmocytäre Infiltrationen bei weitem; daneben und unabhängig davon finden sich einzelne, seltene und mehr lockere Mikroglia-wucherungen. Dagegen finden sich im Dentatumband starke Knötchenbildungen und zahlreiche Neuronophagien, daneben auch lockere Gliawucherungen, während die Infiltrationen etwas zurücktreten.

Das Ependym des IV. Ventrikels ist zart.

Die Stammganglien zeigen dagegen einen rein perivaskulär-infiltrativen Prozeß, bei dem Gliawucherungen, insbesondere Gliaknötchen vollkommen fehlen; die Gefäße sind stark gefüllt und zeigen Leuko- und Lymphostasen, um sie herum liegt oft eine breite aufgelockerte und zellarme Zone; in ihrer Wand findet sich nur stellenweise eine geringe hyaline Quellung. Dieser Prozeß ist im Caudatum und Thalamus besonders ausgeprägt; Putamen, Pallidum und innere Kapsel sind weniger betroffen; das Claustrum ist frei. In der Inselrinde finden sich nur ganz leichte lymphocytäre Infiltrationen der von der Pia einstrahlenden Gefäße; die Pia selbst zeigt entsprechend geringe Infiltrationsvorgänge. Ependym und Plexus frei.

Die Pia der *Hirnrinde* zeigt eine massive perivaskuläre und diffuse Infiltration mit Lymphocyten, vereinzelt Plasmazellen und Leukocyten; die Gefäßwände sind gequollen, stellenweise findet sich eine ausgesprochene Intimaschwellung. Die Molekularschicht der Hirnrinde ist frei; nur selten finden sich kleine Gliaknötchen an der Grenze zur 2. Schicht. Die übrigen Schichten sind ubiquitär von Gliaknötchen durchsetzt, sie häufen sich nach den unteren Schichten und sind besonders ausgeprägt am Übergang zum subcorticalen Mark, das selber ebenfalls stark befallen ist. Nach dem tieferen Mark nimmt die Massierung von Gliaknötchen deutlich ab; hier finden sich vor allem kleinere Formen und Sternchen, daneben aber auch herdförmig lockere Gliawucherungen; im tieferen Mark wieder häufiger schmale perivaskuläre Lymphocyteninfiltrationen; im adventitiellen Raum grünliches Pigment, teils frei und grobschollig, teils feinstäubig und zellgebunden (Abb. 4).

Zeigen diese Präparate auch — entsprechend HAYASHIS Mitteilung — nichts von den sonst bei der japanischen epidemischen Encephalitis erwähnten Erweichungen, so geben sie doch Anlaß darauf hinzuweisen, daß auch ein rein perivaskulär-infiltrativer Prozeß ohne begleitende Mikroglia proliferationen das morphologische Substrat dieser Encephalitisform darstellen kann. Es muß dahingestellt bleiben, inwieweit diese Präparate zur Demonstrierung eines „idealen“ Prozesses zusammengestellt sind.

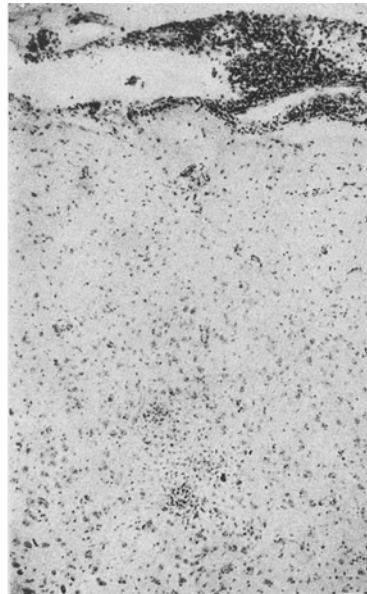


Abb. 4. Japanische epidemische Encephalitis; Großhirnrinde.

Die drei im folgenden beschriebenen Fälle wurden in Hamburg beobachtet und von uns histologisch untersucht. Der erste Fall wurde 1944 in unserer Klinik beobachtet, die beiden anderen betreffen kindliche Patienten, die 1946 und 1947 im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg, Hamburg, zur Beobachtung kamen; die Überlassung der Krankengeschichten zur Verwendung in unserer Arbeit verdanken wir dem bereitwilligen Entgegenkommen von Herrn Oberarzt Dr. LUNGWITZ.

Fall 1. Otto Eis., ein 16jähriger Jugendlicher, eingewiesen wegen eines akuten fieberhaften Infektes mit Verwirrheitszustand.

Bei der Aufnahme deutlich bewußtseins-eingeengt, faßt Fragen nur unvollkommen auf, spricht mit unmotiviert verschieden starkem Tonfall, bald laut, bald sehr leise; sieht sich ratlos um, erfaßt anscheinend die Situation nicht, meint im Arbeitsdienst zu sein, befindet sich in leichtem Unruhezustand, möchte irgend etwas tun; im Bett ungeordnete motorische Unruhe mit Wälzen und

Nesteln. Kopf frei beweglich, keine Nackensteifigkeit, kein Klopfschmerz. Augenbewegungen frei. Pupillen reagieren sehr träge auf Licht, jedoch seitengleich. Soweit prüfbar Hirnnerven frei, keine Paresen, keine spastischen Zeichen, keine pathologischen Reflexe; ASR und PSR jedoch in dem gespannt-abwehrenden Unruhezustand nicht sicher auslösbar; BHR schwach, aber seitengleich auslösbar. Temperatur 39,4°, Puls 120; RR 140/50; Rest-N, 71,1 mg-%; Urin chemisch und mikroskopisch frei; Blutbild: 10 000 Leuko, keine Linksverschiebung, sonst o. B.; BSG 12/34 mm; spez. Reaktionen in Blutserum und Liquor negativ; Liquor: klar, 112/3 Zellen; Gesamteiweiß 2,5 (Glob. 0,4; Alb. 2,1) nach KAFKA, EQ 0,19; Zucker 95 mg-%; leichte Linkszacke in der Normomastixreaktion (1,1,4,1,0, ..). Im weiteren Verlauf rasch soporöser Zustand unter weiter ansteigender Temperatur und sehr frequentem Puls; bei der Liquorkontrolle am 3. Tag keine Zellen mehr, im übrigen fast unveränderter Befund. Unter weiterem Temperaturanstieg auf über 41° tritt ein tief komatöses Stadium auf mit starken Schweißausbrüchen, in dem am 5. Tag der Exitus eintritt.

Sektionsprotokoll. Blutreiche Milz; mäßige Erweiterung der rechten Herzkammer; blutreiche, feste, etwas geblähte Lungen mit Hypostasen und kleinen Atelektasen dorsal; anämische Flecken der Leber; Hyperämie und Ödem des Gehirns, Hyperämie der weichen Häute. Die Sinus der harten Hirnhaut sind frei.

Hirnbefund. Frontalschnitte: Hämorrhagische Nekrose in der Basis der rechten Hemisphäre mit Schwerpunkt im Temporallappen und Ausbreitung durch Teile der Versorgungsgebiete aller drei großen Hirnarterien (Basis des Frontal- und Occipitallappens, Ammonshorn, Stammganglien unter Verschonung der oralen Teile des Striatum); in den Randgebieten Beschränkung auf die Rinde.

Histologisch. Massive Hyperämie, stellenweise ausgedehnte Diapedesisblutungen, keine typischen Ringblutungen. Gefäßwände zum Teil geschwollen oder hyalin verdickt, an den größeren Gefäßen intramurale Hämatome. Auf Nißl-Bildern in den stärkst betroffenen Gebieten völliger Untergang von Rinde und angrenzendem Mark mit vor allem perivascular, aber auch frei im Gewebe liegenden, massenhaften Fettkörnchenzellen; die Gefäße durchweg mit Leuko- und Lymphocyten sowie Makrophagen adventitiell stark infiltriert; Rindenstruktur und Markgrenze in diesen Gebieten völlig untergegangen, stellenweise auch die Infiltratbildungen nicht mehr abzugrenzen, statt dessen völlige Durchsetzung mit Makrophagen, Fettkörnchenzellen, ausgetretenen Erythrocyten, Leuko- und Lymphocyten, sowie proliferierten Gliazellen. In den Randzonen neben ischämischen mannigfache andere Ganglienzellveränderungen. Im Zentrum der Nekrose fehlende Markscheidenfärbung, Marklager des Temporallappens blaß tingiert, in den Übergangsgebieten stark gequollene Fasern und in den Körnchenzellen blaß angefärbte Abbauprodukte. Auch in den Fettpräparaten massenhafte, perivascular oder frei liegende Fettkörnchenzellen. Pia über den Gebieten der hämorrhagischen Nekrose stark infiltriert, zum Teil die Infiltration ohne erkennbare Grenze auf die Hirnsubstanz übergreifend; stellenweise ausgedehnte Subarachnoidalblutungen; Piagefäße im gleichen Sinne verändert wie in der Hirnsubstanz.

Neben diesen auf die Basis der einen Hemisphäre beschränkten massiven Erscheinungen finden sich als Ausdruck eines universellen entzündlichen Prozesses der grauen und weißen Substanz sehr zahlreiche Mikroglia proliferationen in Knötchenform, die stellenweise sehr groß und kompakt werden oder zu konfluieren scheinen, ohne dabei aber die ihnen eigentümliche, angedeutet radiäre Struktur zu verlieren; außerdem schmale perivascular Lymphocyteninfiltrate (Abb. 5). Gliaknötchenbildungen im Halsmark (das Rückenmark konnte nicht mituntersucht werden) vor allem beiderseits in der Subst. reticularis, im Hypoglossuskern, SCHWALBE- und DETTERSSchen Kern und in den Pyramidensträngen:

Olivenzellband vollkommen frei; in der Brückengegend Knötchenbildungen gleichmäßig in Haube- und Fußregion mit Zentrum um den Aquädukt. Im Kleinhirn bis auf die leichte Piafiltration keine größeren Veränderungen, Plexus und Ependym sind frei. Thalamus links ohne Veränderungen; in Pallidum, Caps. int. und ext. gelegentlich kleine Gliaknötchen; im Putamen stärkere Gefäßfüllung und massivere Infiltratbildungen, die in ihrer Zusammensetzung (mit Makrophagen) Ähnlichkeit mit den Infiltrationen in den hämorrhagisch-erweichten Bezirken der anderen Seite gewinnen. Im Caudatumkopf zahlreiche, massive Knötchenbildungen vor allem lateral-subependymär, in der Gegend der Ventrikelumschlagstelle und im benachbarten Balken. Von der Großhirnrinde Temporal-

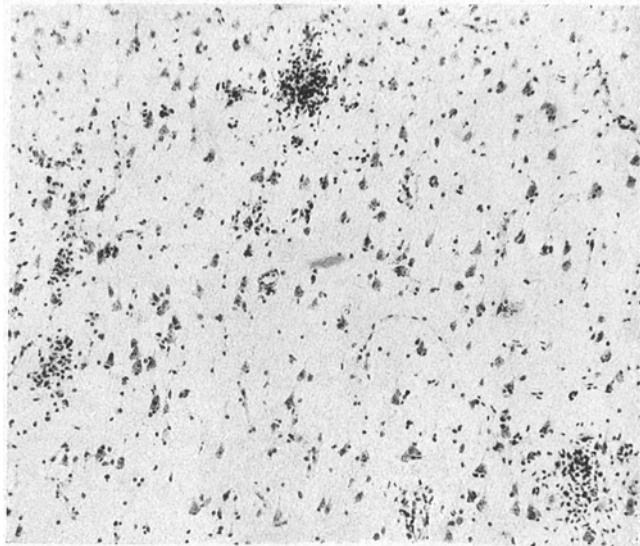


Abb. 5. Fall Eis. Temporalrinde.

gegend am stärksten, weiterhin Inselrinde mit Caps. extrema und Claustrum befallen, weniger die frontalen, occipitalen Bezirke und das Ammonshorn. Gliaknötchen in allen Rindenschichten, einschließlich der Molekularschicht; subcortical leichte lymphocytäre Infiltratbildungen. Überall starke Gefäßstauung, im tieferen Mark frontal hyaline Gefäßwandveränderung besonders deutlich.

Fall 2. Hartwig Hol. 8 Jahre. Vorgeschichte bis auf Kopfprellung 1944 mit kurzer Bewußtlosigkeit und ohne weitere Folgeerscheinungen ohne Belang.

19. 8. 46 Aufnahme Kreiskrankenhaus Pinneberg: Spielt seit 3 Wochen nicht mehr, wiederholt Ohnmachtsanfälle, kann nicht mehr allein sitzen; subfebrile Temperaturen, stark beschleunigter Puls; leichte Diarrhöen; BSG 7/15 mm; Leukocyten 10300 bei normaler Differenzierung; im Stuhl Wurmeier; Schmerzen im Schulter- und Hüftgürtel, fällt nach kurzem Aufsitzen immer wieder um; Entlassung gegen Revers nach 1 Woche; Diagnose: wahrscheinlich Spätrachitis, spezifische Lungenerkrankung nicht ausgeschlossen.

30. 9. 46 Aufnahme Allg. Krankenhaus St. Georg, Hamburg: Vor 2 Wochen epileptischer Krampfanfall; wechselnde Temperatur, Schwindel- und Ohnmachtsanfälle, Zuckungen, auffallende psychische Hemmung.

Körperlich wie 5jähriger; Kopf eher mikrocephal. Hirnnerven einschließlich Augen o. B., keine Sprachstörung. Feinschlägiger Tremor beider Arme

beim Greifen zunehmend. Sehr gehäufte Anfälle: Einknicken nach rechts, Beugung der Arme und Beine mit nachfolgender Streckung der Beine; Rumpfbeugung zeitweise so stark, daß eine Aufrichtung resultiert; blitzartige Zuckung von 1 Sek. Dauer ohne Bewußtseinsveränderung dabei, im Liegen und Sitzen viel häufiger als im Stehen, eventuell bei Beanspruchung zunehmend. Rigor der Nackenmuskulatur. Arme ständig leicht gebeugt, Zahnradphänomen. Sehnenreflexe lebhaft, seitengleich, keine spastischen Zeichen, keine Paresen. Bauchdecken gespannt, BDR nicht sicher auslösbar. Tonus der Beine sehr unterschiedlich, Streckspasmus, Hypotonus. Stehen breitbeinig möglich, Einknicken und Fallneigung nach hinten. Gang: einige Schritte ohne Unterstützung, keine sichere Rumpfataxie, beim Führen an der Hand gelegentliches Überkreuzen der Beine; deutliche Retropulsion. Psychisch: deutliche Bewußtseinsveränderung bei euphorischer Stimmungslage und hyperprosektischem Verhalten. Temperatur, Puls, Blutbild, Urin o. B. In der Folgezeit zunächst Besserung des psychischen Bildes, doch auffallende Sprachverarmung, Sprache selbst stockend, skandierend. Augenkontrolle: anscheinend gestaute Papillen, fragliche Erblindung links. Anfälle unvermindert häufig, aber im Umfang erweitert, Salaam-Anfälle. Encephalogramm o. B. Liquor: stark erhöhter Eiweißgehalt, Paralysekurve, sonst o. B. Ab 13. 10. 46 subfebrile Temperatur, vorübergehend mehrfach Erbrechen. Ab 26. 10. 46 insgesamt 4 Röntgenbestrahlungen der Stammhirngegend; währenddessen Zunahme des Tremors: feinschlägiger Ruhe-Wackeltremor; neu Greiftendenz beiderseits und Schnappreflex; Stimmung weiter euphorisch, lacht unvermittelt, stark hyperprosektisch-ablenkbar. *Anfang November*: Vertrackte Dauerhaltung, unvermindert häufige Anfälle daher nur noch bestehend aus Kopfwendung nach rechts, Mundöffnung, Anheben des rechten Armes im Schultergelenk; Palmomentarreflex beiderseits positiv, Babinski rechts? Psychisch stark zurückgehend, keine Spontansprache, nur noch Ein-Wort-Antworten. *Mitte November*: Dauerrigor rechts, Rigor mob. links, Babinski rechts positiv, dann beiderseits positiv; Temperaturanstieg auf über 39°, Puls 130. Beginnende Versteifung des rechten Armes. Schmerzäußerung bei passiven Streckversuchen. Unabhängig von den weiterbestehenden Schnappbewegungen des Mundes hemiballistische Wälzbewegungen nach rechts. Psychisch kein Kontakt mehr, kein Rapport, muß gefüttert werden, behält Bissen lang im Mund; zunehmende Obstipation. *Ende November*: Temperatur wieder normal, schläft meist in vertrackter Haltung, nicht mehr ansprechbar, jedoch Schreckreaktion, wenn man in sein Gesichtsfeld kommt; beim Aufdecken sofort linkes Bein angezogen und krampfhaft fixiert; alle 2—3 Min. abruptes Mundaufreißen mit Innervation beider Arme und Beine, oft ohne Bewegungseffekt. Kein Hemiballismus mehr, Schnappreflex nicht mehr auslösbar. Zunehmende Hirndruckpapille. Einnässen; Defäkation nur noch nach maximalen Einläufen. *Anfang Dezember*: Wieder subfebrile Temperatur, Einläufe ohne Erfolg, sonst kein abdomineller Befund. Reflexe unverändert; Spontanbabinski beide seits. Die rhythmischen Zuckungen lassen an Häufigkeit und Intensität nach. Deutliches Zähneknirschen. Im Schlaf keine Anfälle, jedoch fortbestehender Babinski und Rigor. Bald somnolenter Zustand mit sich steigernder motorischen Unruhe. Statt der schnappenden Mundbewegungen jetzt Streckbewegungen im linken Arm wie bei einer Athetose (maximale Pronation bei eingeschlagenen Fingern); Tonus: rechts Rigor mit Versteifung in vertrackter Stellung, links unsichere Verhältnisse, gelegentlich Rigor mob. Reflexstatus unverändert. Rasche Verschlechterung: keine Nahrungsaufnahme, häufig spontanes Erbrechen, Puls steil ansteigend auf 150, Temperatur bis 38°; rasch fortschreitende Bronchopneumonie. 12. 12. 46 Exitus let.

Sektionsbefund (Dr. PIEROW) 14. 12. 46: Sehr starke Schwellung und hochgradige Hyperämie des Gehirns und der weichen Häute. Keine Veränderung am Lendenmark.

Ascaridiasis. Sehr zahlreiche abscedierende Bronchopneumonien, vereinzelt kleine subpleurale Abscesse, interstitielles Emphysem; Tracheobronchitis. Starke Dilatation des rechten Herzventrikels; schlaffe anämische Milz. Geringe trübe Schwellung und akute Stauung der Leber mit großen anämischen Flecken. Steife, hyperämische Nieren, mäßig lipoidreiche Nebennieren. Starke Dilatation der Harnblase. Hyperämie der Dickdarmschleimhaut. Sehr starke allgemeine Abmagerung.

Histologischer Befund. Komplexer entzündlicher Prozeß mit Bildung mäßiger adventitieller Infiltrationen lymphocytären, plasmocellulär-untermischten Charakters und verschiedenartiger Gliaproliferationen: diffuse Mikrogliauwucherung mit

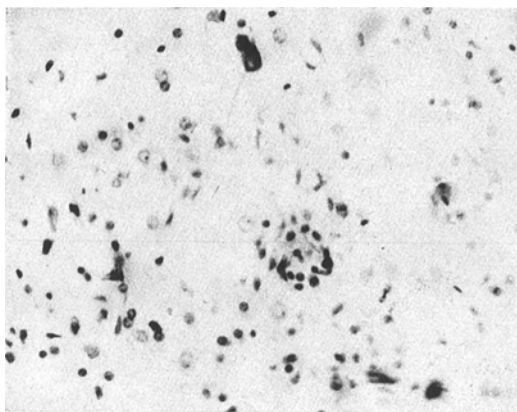


Abb. 6. Fall Hol. N. ruber, Neuronophagie und Makroglia proliferation.

Stäbchenzellbildung, Gliaknötchenbildung, Neurophagien und auf die graue Substanz beschränkte Makroglia proliferation mit Bildung von Zellen des Alzheimer-II-Typs.

Die einzelnen Komponenten des entzündlichen Prozesses weisen verschiedene Lokalisation auf: *Infiltrationen* im allgemeinen selten in der Hirnrinde (gehäuft in Zentralregion, Insel und Claustrum), in Subst. nigra und nur noch ganz selten in Thalamus und Med. obl.; in der Hirnrinde vor allem in den tieferen Schichten und im subcorticalen Mark. *Stäbchenzellen*: diffus proliferiert in Hirnrinde, Kerngebieten des Hirnstamms und Mittelhirns, besonders akzentuiert im Corp. genic. med. *Glia knötchen und Neuronophagien*: vor allem in Mittelhirn, Brückengegend und Med. obl.; besonders zahlreich in Olivenband (jedoch ohne erkennbaren Zellschwund) und Nucl. ruber (Abb. 6); ausgeprägt auch im Hypoglossus- und v. MONAKOWSchen Kern; kleinere Knötchen in der Subst. reticularis. Mit den Gliaknötchen in diesen Gebieten Neuronophagien vergesellschaftet, die zum Teil nur noch Zellschatten im Innern zeigen oder als Umklammerungen primär gereizter Zellen imponieren (Abb. 7). Diese Veränderungen seltener im Thalamus, Putamen, Pallidum und Hirnrinde, wo im wesentlichen nur noch Neuronophagien und Gliosen um primär-gereizt erscheinende Zellen vorkommen.

Ubiquitär in der grauen Substanz findet sich eine *Makroglia*proliferation, wobei diese Zellen besonders in den unteren Schichten der Großhirnrinde zahlenmäßig stark vermehrt sind; die Makrogliakerne sind durchweg vergrößert, rund, oval oder bohnenförmig, häufig ganz ausgesprochen gebläht mit der Vergrößerung parallel gehendem Chromatinschwund, bei guter Erhaltenheit des Kernkörperchens und der Kernmembran; diese Kerne zumeist einzeln, jedoch auch in Gruppenbildungen zu 4—8, ja 12 Kernen (Abb. 8). Im Nißbild zumeist keine

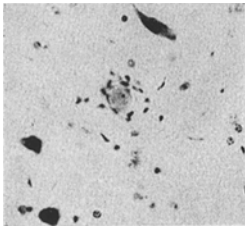


Abb. 7. Fall Hol. M. obl.,
Gliosen um primär
gereizte Zellen.

Protoplasmadarstellung dieser Zellen oder nur als blasser Hof und bei Gruppenbildungen ohne erkennbare Grenzen der Einzelemente. In Cajalpräparaten wölbt sich der vergrößerte Kern als exzentrisch gelegene blasige Aufhellung aus dem Zelleib vor (Abb. 9); bei Einzelexemplaren nimmt der Kern den ganzen Zelleib ein, so daß nur ein ringförmiges Gebilde imprägniert ist, von dem die Fortsätze ausgehen. Diese Kernveränderung streng auf die graue Substanz beschränkt; auch im subcorticalen Mark proliferierte Astrocyten, die jedoch die Kernblähung in keinem

einigen Fall erkennen lassen. Bei BIELSCHOWSKI-Imprägnation die geblähten Kerne gleichfalls dargestellt, doch ohne Andeutung des Zelleibes oder der Fortsätze; die gutdargestellten Achsencylinder weichen den großen Kernen in einem gewissen Abstand bogenförmig aus. Diese Zellen sind am zahlreichsten

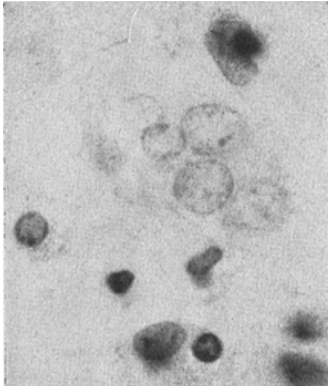


Abb. 8. Fall Hol. Zentralregion,
Gruppe von ALZHEIMER-II-Zellen.

in den Gebieten der Hirnrinde, die auch die stärksten entzündlichen Veränderungen aufweisen, in den unteren Schichten die Ganglienzellen an Zahl oft weit übertreffend; sie fehlen in der Molekularschicht. Überall, auch in den Kerngebieten des Mittelhirns die elektrische Beschränkung auf das Grau deutlich; abgesehen davon aber die ausgebreitetste Erscheinung des pathologischen Prozesses.

Eine besondere Besprechung erfordert der Befund der *Subst. nigra*: Ganglienzellen fast sämtlich völlig pigmentlos, dabei nur an wenigen Zellen Schwund der Niß-Stippchen, Kernblähung mit Chromatinschwund und bröckeliger Zerfall des Zellplasmas, kein Zellschwund. Nur vereinzelte adventitielle Infiltrationen; keine deutliche Gliaproliferation außer dem auch hier reichlichen Vorkommen von geblähten Makroglia-kernen (Abb. 10).

Kein sicherer Pigmentabbau, lediglich in den latero-caudalen Teilen an einzelnen Ganglienzellen eine äußerst feinkörnige Pigmentation erkennbar, hier die Mikroglia etwas dichter, die adventitiellen Infiltrationen zahlreicher, jedoch keine Pigmentspeicherung im Adventitialraum. In HOLZER-Präparaten deutlich pathologische, wenn auch nicht ausgesprochen dichte fasrige Gliose des gesamten Nigra-Gebietes wie auch periaquäduktial und lamellenförmig an der Basis der caudalen Vierhügel; perivasculär akzentuiert. An verschiedenen Rindenmarksausschnitten keine Fasergliose nachweisbar.

Pia und *Ependym* überall zart.

Fall 3. Gustav Krö. 12 Jahre. Fam. o.B.; unauffällige Entwicklung bis zum 12. Jahr. Seit etwa 1 Jahr auffallende Verschlechterung der Schulleistungen;

seit $\frac{1}{2}$ Jahr Unsicherheit beim Gehen — ein während dieser Zeit konsultierter Nervenarzt konnte keinen pathologischen Befund erheben. Vor 2 Monaten mit dem Kopf gegen einen Schleifstein geprellt, keine Bewußtlosigkeit, Blutungen aus Mund und Nase; ambulant behandelt. Seit 1 Woche rasche Verschlechterung, häufiges Umfallen, gelegentlich mit Einnässen.

26. 7. 47 Aufnahme Allg. Krankenhaus St. Georg-Hamburg: Mäßiger Ernährungs- und Kräftezustand. Kein interner Befund. Rechte Pupille weiter als links, angedeutete Facialisparese rechts, geringe Nackensteifigkeit, Rigor links, Sehnenreflexe links lebhafter als rechts, Fußklonus links, keine pathologischen Reflexe. BHR in allen Segmenten gut auslösbar. Sprache weinerlich langsam; psychisch ansprechbar, orientiert, aber verlangsamt.

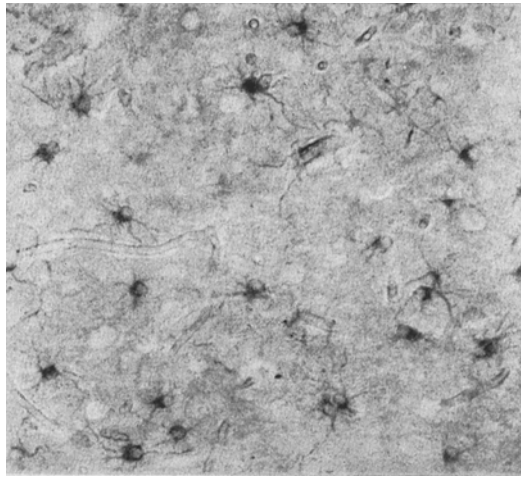


Abb. 9. Fall Hol. Frontalrinde, CAJAL-Präparat.

Im Liqu. 34/3 Zellen, Nonne-Pandy stark positiv; spez. Reaktionen wie auch im Blutserum negativ. Hals-Nasen-Ohren- und Augen-Spezialuntersuchungen o. B. Pupillendifferenz und Fußklonus am 2. Tag nicht mehr vorhanden. Spontanlage: Kopf nach links gedreht, Augen halbgeschlossen, Mund leicht geöffnet. Alle 10—20 Sek. Zuckungen in den Lippen; alle 2—3 Min. Zuckungen im linken Arm mit gleichzeitiger Extension der rechten Großzehe. Daneben gelegentlich allgemeine Körperunruhe: versucht sich aufzurichten, dabei völlig unkoordinierte Bewegungen vor allem im linken Arm. Beim Ansprechen Kopfwendung und monotone Antworten; manchmal Schmerzausdrucksbewegungen, Schreien beim Anfassen des Kopfes, aber dann doch die Angabe: keine Schmerzen. Täglich mehrfaches Erbrechen und Einkoten.

Anfang August zeitweise motorische Unruhe mit Aufrichten, Auf- und Niederschlagen der Arme, gleichzeitiger Streckung der Zehen rechts und Fächerphänomen links. Liquorkontrolle: 1/3 Zellen, Gesamteiweiß 1,1 (Glob. 0,6; Alb. 0,5); breite Linksacke; Zucker 0,086 % (im Blut 0,132 %). Mitte August somnolenter Zustand; erheblicher Spasmus der Extremitäten, beim Anfassen und Anheben der Beine grob unkoordinierte Abwehrbewegungen. Temperatur um 37°, Puls 100—120; vorübergehende Steigerung auf 38,5°; BSG 18 mm. Ende August Zunahme der Unruhe, weiterhin langsame Verschlechterung des Gesamtzustandes. Mund bei geschlossenen Zähnen fast im Sinne eines Risus geöffnet; krampf-

hafte Dauerstreckung der oberen Extremitäten mit Beugezuckungen von Sekundendauer, dabei die unteren Extremitäten synchron links gestreckt, rechts gebeugt angehoben, Rumpf gestreckt; zeitweilig nehmen diese Zuckungen fast hemiballistischen Charakter an mit einer Wälzbewegung von rechts nach links. Stimmungslage anscheinend euphorisch, gelegentlich noch einsilbige Antworten (ja, gut ...). Temperaturanstieg auf über 39° , Puls bei 130. Über der Lunge Giemen und Brummen. Steile Temperaturstürze ($37-40,6^{\circ}$), mehrfach Erbrechen; finale Temperatursteigerung auf $41,2^{\circ}$, Puls 160. 29. 8. 47 Exitus let.

Sektionsbefund (Dr. BORGMANN). Ziemlich steifes, stark geschwollenes Gehirn, geringer Hydrocephalus int., keine Veränderungen an den Hirnhäuten.

Akute Blähung und Ödem der Lungen; Hyperämie der Schilddrüse; starke Dilatation beider Herzventrikel; ziemlich hyperämische und zähe Milz; starke

Schwellung und geringe Anämie der Leber und Nieren; lipoidreiche Nebennieren; sehr starke Dilatation der Harnblase; Leistenhoden beiderseits; saure Erweichung der Magenschleimhaut. Geringe Druckatrophie des Schädeldachs. Graue Degeneration im unteren Lendenmark.

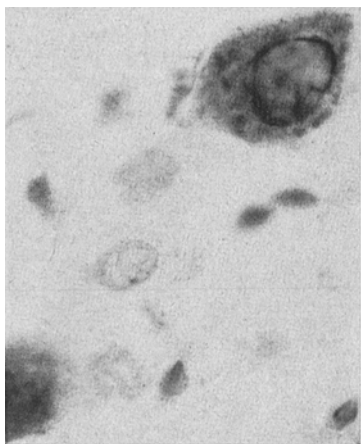


Abb. 10. Fall Hol.
S. nigra, pigmentlose Ganglienzelle
und geblähte Gliakerne.

Histologischer Befund: Entzündlicher Prozeß mit stellenweise gehäuftem, massiven, meist aber nur vereinzelt, schmalen, streng adventitiellen Infiltraten vorwiegend aus Lymphocyten, untermischt mit Plasmazellen und ganz vereinzelt Leukocyten; in den Infiltraten auch stark geschwollene Intimazellen. Neben diesen Infiltrationen im Vordergrund die Proliferation der Mikroglia in Form von Gliaknötchen, -sternen und Neuronophagien; nur stellenweise herdförmige Mikroglia-proliferation von lockerem Aufbau. Gelegentlich leichte hyaline Wandschwellung der kleinen Arterien; häufig stark erwei-

terte, blutgefüllte Gefäße, keine Blutaustritte. Keine Veränderungen der Makroglia, Ganglienzellen (bis auf die neuronophagischen Vorgänge ohne deutlichen Zellschwund) und der Markscheiden; keine Faserглиose¹.

Die gliöse Komponente des Prozesses isoliert und nur wenig ausgesprochen in der Hirnrinde und Med. obl.; die infiltrative Komponente ganz überragend und massiv ausgeprägt im occipitalen Marklager rings um das Hinterhorn, hier

¹ *Nachtrag bei der Korrektur*. Nach Durchsicht der uns freundlicherweise von L. v. BOGAERT übersandten Präparate zweier Fälle von Leuco-Encéphalite sclérosante subaigue haben wir auf diese Anregung hin vom Fall Krö. nochmals HOLZER-Präparate und zwar aus der Gegend des Occipitallappens, wo die entzündlichen Erscheinungen im Marklager besonders ausgeprägt waren, angefertigt und an diesen Stellen diskrete, aber doch deutliche Gliafaser vermehrungen von bandartiger Ausbreitung im Gebiet der U-Fasern gefunden; dieser Befund — bei fehlenden Markscheidenausfällen im gleichen Gebiet — rückt den Fall Krö. näher an die Fälle BOGAERTS heran bzw. läßt die BOGAERTSchen Fälle unseren Gliaknötchen-Encephalitisfällen verwandter erscheinen, als wir zunächst annehmen zu können glaubten; hierin bestärkt auch die qualitativ vollständige Übereinstimmung in Nißl-Präparaten.

auch über den VIRCHOW-ROBINSchen Raum hinausgreifend und verbunden mit einer leichten diffusen Mikroglia proliferation, dabei eigentümlicherweise streng auf die Marksubstanz beschränkt und im subcorticalen Marklager haltmachend. Im übrigen beide Komponenten eng gekoppelt; Schwerpunkt im Thalamus mit stärksten Veränderungen im Nucl. lat. und Pulvinar; von hier aus nach lateral auf den retrolenticulären Teil der inneren Kapsel, Claustrum und Inselrinde übergreifend, die an diesen Stellen zahlreiche Gliaknötchen in allen Schichten aufweist; und weiter caudalwärts herabsteigend durch die lateralen Haubenanteile des Mittelhirns (einschließlich Corp. genic. med.) und Subst. nigra, deren Ganglienzellpigment außerordentlich feinkörnig bis staubförmig erscheint (Abb.11);

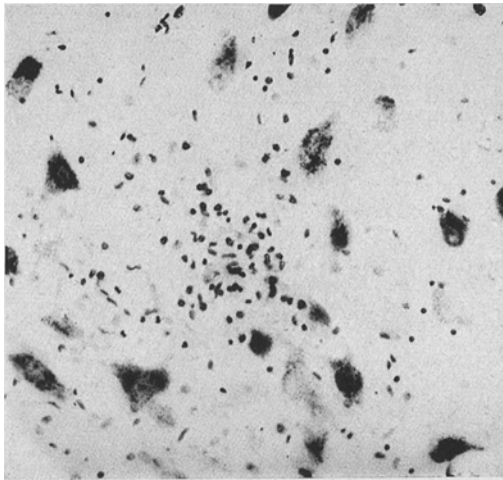


Abb. 11. Fall Krö. Subst. nigra, Gliaknötchen und feinkörnige Pigmentierung der Ganglienzellen.

kein Pigmentabbau, lediglich gliasterchenartige Gebilde mit Pigmentresten im Innern (Neuronophagien), keine Pigmentbeladung der Gliazellen oder Abtransport zu den Gefäßen. Ruber und periaquäduktielles Grau frei. Dieser im ganzen kontinuierliche kombinierte Prozeß findet seinen Abschluß in der Brücke, vor allem Fußgebiet, Markbündel und Kerngebiete gleichmäßig befallend, und laterale Haubenanteile betreffend, von wo aus er durch die Corp. restiformia sich bis in das Kleinhirnmark rings um den Nucl. dentatus verfolgen läßt. In der Med. obl. nur noch ganz vereinzelte Gliaknötchen in den lateralen Teilen des Rautengrubenbodens, in den Lateralkernen, dors. Nebennoliven und Pyramidensträngen.

Pia und Ependym (abgesehen von einer isolierten Granulation in Brückenhöhe) frei.

IV.

Auf eine detaillierte *Besprechung der klinischen Verläufe* der Fälle Hol. und Krö. verzichten wir im Hinblick auf eine von LUNGWITZ geplante besondere Bearbeitung.

Für den ersten Fall Eis. weisen wir auf den foudroyanten Verlauf hin, bei dem über eine rasch zunehmende Bewußtseinseingung

und kurze delirante Unruhe ein soporöses Komastadium erreicht wird, in dem der Exitus erfolgt. Einen ähnlich fulminanten Verlauf bot der Fall WERNER, den man gerade wegen seiner Kürze zu den Knötchenencephalitiden (ohne Knötchen) rechnen zu können glaubte in der Annahme, sie hätten sich „noch nicht“ entwickelt; der Fall EIS zeigt, in wie kurzer Zeit eine massive Aussaat von Gliaknötchen in der Hirnrinde aufschießen kann¹.

Die beiden kindlichen Fälle HOL. und KRÖ. nahmen einen langhingeziogen progredienten Verlauf von $\frac{1}{2}$ —1 Jahr Dauer (das Prodromalstadium eingerechnet); sie boten ein Bild ausgesprochen extrapyramidaler Bewegungsanomalien choreatisch-athetoider und hemiballistischer Art. Diese beiden Fälle erinnern in Symptomatik und Verlauf an die Fälle von HASENJAEGER-LENZ (Alter 8 Jahre, Dauer 6 Monate), PETTE-DÖRING Fall HR (17 Jahre, 3 Monate) und BALTHASAR (17 Jahre, 10 Monate); vielleicht kann auch noch der Fall von HOERA (6 Jahre, 1 Monat) als ähnlich bezeichnet werden².

Im höheren Alter dagegen treten choreatisch-athetoiden und hemiballistischen Züge in der extrapyramidalen Symptomatik zurück zugunsten mehr parkinsonistischer Erscheinungen (Maskengesicht, Rigor, Tremor, Speichelfluß, fehlende Mitbewegungen).

Die hier auffallende Häufung extrapyramidal-hyperkinetischer Bilder im Kindes- und Jugendalter findet sich aber nicht durchgängig bei den Knötchenencephalitisfällen. Der Fall ZANDER (mit allerdings fraglichem Hirnbefund) bot überhaupt keine extrapyramidale Symptomatik; die Fälle von PETER und KOERNYKY zeigten nur Rigor, bzw. Hypomimie und Tremor. — Auch sind die hier zusammengestellten Fälle mit extrapyramidal-hyperkinetischen Erscheinungen im Hirnbefund nicht einheitlich; unsere klinisch einander doch recht ähnlichen Fälle HOL. und KRÖ. differierten histologisch erheblich; im Fall von HASENJAEGER-LENZ wurden Gliaknötchen überhaupt vermißt; vielleicht kommt in dieser Häufung auch nur eine ganz allgemeine Beziehung zwischen Lebensalter und dem Charakter extrapyramidaler Bewegungsanomalien zum Ausdruck.

¹ Auch beim Fleckfieber ist das Auftreten von Gliaknötchen bereits am 3.—4. Tag beobachtet (HALLERVORDEN; BIELING-HEINLEIN).

² Hinzuweisen wäre hier auch auf die 3 kindlichen Fälle primärer Encephalitis mit überraschend ähnlicher Symptomatik VAN BOGAERTS, bei denen jedoch die Gliaknötchenencephalitis mit zum Teil massiver fasriger Gliose besonders des subcorticalen Marklagers kombiniert ist und die VAN BOGAERT, den BODECHTEL-GUTTMANNschen Fall Apf. hinzunehmend, als Sonderform unter dem Titel *Leuco-Encéphalite sclérosante subaigue* von der entzündlichen diffusen Sklerose des Hemisphärenmarks, wenn auch unter Erwähnung der Verwandtschaft mit der Fleckfieberencephalitis, abhebt.

So wie die klinische Symptomatologie der 3 Fälle Eis., Hol. und Krö. die eingangs ausführlicher dargestellte Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungsbilder der Knötchenencephalitisfälle illustriert, ist auch der *histologische Befund* dieser 3 Fälle nicht angetan, die gleichfalls eingangs schon geschilderte Kompliziertheit des morphologisch faßbaren Geschehens zu vereinfachen.

Allein der 3. Fall (Krö.) weist einen unkomplizierten Befund auf, bei dem jedoch der histologische Prozeß topographisch eine gewisse Systematik erkennen läßt. Er bevorzugt im verlängerten Mark und Mittelhirn die ventralen und dorsolateralen Teile, erstreckt sich von hier lateral durch die Corpora restiformia bis in die medialen Teile des Kleinhirnmarks um den Zahnkern und findet kranialwärts seinen Schwerpunkt in den laterocaudalen Teilen des Thalamus, wo von er auf innere Kapsel, Claustrum und Teile der Inselrinde übergreift. Im Ganzen handelt es sich um einen kontinuierlich ausgebreiteten, räumlich überall zusammenhängenden Entzündungsprozeß, wenn auch darüberhinaus in der Frontalrinde geringe und im occipitalen Marklager massive Veränderungen vorkommen. Es scheint uns sehr fragwürdig zu werden, ob es sinnvoll ist, hierbei noch von einer panencephalen Ausbreitung zu sprechen; eine meningeale Beteiligung war nicht vorhanden.

Die beiden anderen Fälle Hol. und Eis. zeigen *Komplikationen*, auf die wir noch näher eingehen müssen.

Auch der *Fall Hol.* läßt eine ausgesprochen panencephale Ausbreitung vermissen; der Schwerpunkt der im engeren Sinne entzündlichen Erscheinungen liegt in den basalen Teilen des Hirnstammes; die infiltrative Komponente ist nur wenig ausgesprochen; eine meningeale Beteiligung wird vermißt. Soweit wir sehen eigenartig ist der Befund der *Subst. nigra*; gegen die zu erwägende Deutung einer Entwicklungsstörung im Sinne einer fehlenden bzw. unvollständigen Pigmentierung der Nigrazellen scheint uns die Beteiligung am entzündlichen Prozeß und die eingetretene fasrige Gliose zu sprechen; andererseits handelt es sich aber auch nicht um einen entzündlichen Depigmentationsprozeß wie bei der Encephalitis epidemica Economo; hierzu fehlen Zelluntergang und eindeutige Depigmentierungsvorgänge. Der Befund spricht unseres Erachtens für die Möglichkeit eines einfachen *blassen Pigmentschwundes* ohne Zelluntergang, wobei die leichten entzündlichen Erscheinungen und eine leichte fasrige Gliose die pathologische Genese sicherzustellen scheinen. Außerdem fand sich eine *diffuse Stäbchenzellvermehrung* in der Hirnrinde und einzelnen Kerngebieten des Hirnstammes.

Besondere Beachtung aber verdient bei diesem Fall eine ausgesprochene *Makrogliawucherung* mit starker Kernvergrößerung unter

gleichzeitigem Chromatinschwund, wobei die Kerne „nackt“ erscheinen oder der Zelleib nur blaß tingiert und unscharf begrenzt ist. Wir halten diese Zellen für identisch mit den sog. ALZHEIMER-II-Zellen.

Diese von ALZHEIMER neben anderen pathologischen Gliazellformen bei der Pseudosklerose WESTPHAL-STRÜMPPELL beschriebene und später als II. Typ bezeichnete Zellform ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen.

Bald wurden solche „nackten, großen, blassen Kerne“ auch außerhalb der Pseudosklerose bei chronischen Leberschädigungen gefunden und hier ein ursächlicher Zusammenhang vermutet. Schon früh wurde darauf hingewiesen, daß sie sich „symptomatisch“ im Umkreis der herdförmigen Veränderungen bei tubulärer Sklerose, bei Glioblastomen usw. finden.

Mit der Zeit mehrten sich auch die Befunde, die von einem generalisierten Vorkommen dieser Zellformen bei den verschiedensten Erkrankungen sprachen. Ihr Vorkommen wurde, wenn auch nicht ganz eindeutig in allen Fällen, beim Tetanus (GETZOWA), bei der juvenilen Paralyse (TEBELIS), bei der multiplen Sklerose (URECHIA und ELEKES) beschrieben. Bei der Keuchhusteneklampsie fanden HUSLER und SPATZ ganz ähnliche Zellen. Auch in der Tierpathologie werden sie bei der BORNASCHEN Pferdekrankheit und beim Leberkoller der Pferde (DOEBBERSTEIN) sowie bei der Hoggolera (SEIFRIED) nachgewiesen.

Auch außerhalb im weiten Sinn entzündlicher Erkrankungen beschrieben JELLINEK und POLLAK ähnliche Zellen bei einem Fall, der 12 Stunden nach einer Starkstromverletzung (unter Mitbeteiligung der Leber) ad exitum gekommen war.

Aus der Gruppe primärer atypischer Encephalitiden sind die Fälle von ZUCKER (chronische atypische Encephalitis mit starker Rindenbeteiligung; erheblich vergrößerte, chromatinarme Makrogliakerne vor allem in der Subst. nigra, aber auch im Pallidum, Hypothalamus und den dorsalen Partien der Med. obl.) und WESTPHAL-SIOLI (bei ganz chronischem Verlauf histologisch eine Mittelstellung einnehmend zwischen der Encephalitis epid. Economo und der Pseudosklerose) erwähnenswert.

Im engeren Bereich der Knötchenencephalitiden erscheint uns beachtenswert, daß LOEWENBERG-ZBINDEN bei ihren Fällen aus der Epidemie in Toledo (St. Louis type) ähnliche Zellen gefunden haben. Auch BALTHASAR hat auf die starke progressive Veränderung der Makroglia mit Chromatinschwund in seinem Fall hingewiesen. Nach Durchsicht der Präparate des Falles Beh. von PETER können wir hinzufügen, daß auch hier die Makroglia diffus gewuchert ist unter Kernvergrößerung und Chromatinschwund, wenn auch nicht in dem Maße wie in dem Fall Hol. Exzessive Vergrößerung und Formenmannigfaltigkeit der Makrogliakerne finden sich auch in dem Fall Ahl. von BANNWARTH; jedoch kommen sie hier nur in den entzündlichen Entmarkungsherden vor; der Protoplasma-leib ist bei diesen Zellen regelmäßig gut dargestellt und ebenfalls stark vergrößert.

Zur Frage des Zusammenhangs dieser Gliaveränderung mit einer Leberschädigung begnügen wir uns mit dem Hinweis, daß in unserem Fall Hol. die Leber lediglich eine trübe Schwellung, anämische Fleckung und akute Stauung aufwies; im Fall Beh. (PETER) zeigte die Leber einen normalen Befund.

Schon von ALZHEIMER wurde darauf hingewiesen, daß diese Pseudosklerosezellen keine Gliafaserproduktion erkennen lassen. Dies bestätigt sich in unseren HOLZER-Präparaten der Rinde. KONOWALOW

hat unlängst auf eine morphologische Besonderheit dieser ALZHEIMER-II-Zellen im CAJAL-Präparat hingewiesen; wir können in unseren Präparaten seinen Befund bestätigen. Es handelt sich um eine blasenförmige, meist exzentrisch gelegene aus dem Zelleib seitlich sich vorstülpende Aufhellung des im übrigen gut imprägnierten Astrocytenleibes, die nach der Größe zu urteilen durchaus den großen blassen Kernen im Nißlbild entsprechen könnte. Auch wir können zunächst nur wahrscheinlich machen, daß es sich hier um identische Gebilde handelt, wobei wir als Stütze anführen können, daß die im subcorticalen Marklager dargestellten Astrocyten diese Veränderung vermissen lassen, wo ja auch im Nißlbild vergrößerte Kerne nicht gefunden wurden. Gegen die Annahme der Identität scheint zu sprechen, daß wir im CAJAL-Bild keine der im Nißlbild so deutlichen, wenn auch nicht häufigen Gruppenbildungen dieser Elemente gefunden haben; doch kann dies auch rein zufällig bedingt sein, da einer großen Serie von Nißlbildern eine Reihe nur an kleinen Stückchen gelungener CAJAL-Imprägnation gegenübersteht.

Diese morphologische Besonderheit der Makrogliazelleiber im CAJAL-Bild ist so ins Auge fallend, daß sie die Erkennung eher ermöglicht, als das Nißlbild, in dem die Zellen wegen ihrer Blässe leicht übersehen werden können; doch scheint uns noch nicht genügend gesichert, ob auch bei eindeutigen Pseudosklerosefällen die Makroglia diese Veränderung erkennen läßt.

Unser Fall Hol. liefert mit dem ausgedehnten und zahlreichen Vorkommen von ALZHEIMER-II-Zellen bei einer atypischen Encephalitis eine weitere Stütze für die Richtigkeit der Anschauung, daß es sich auch bei diesen Zellen um einen unspezifischen Reaktionstyp der Neuroglia handelt.

Gewiß läßt sich eine stufenlose Übergangsreihe aufstellen von normalen über in üblicher Weise proliferativ veränderten bis zu diesen großen, blassen Makroglia-kernen, doch glauben wir, daß für sie als eine doch nur exzeptionell vorkommende Differenzierung der Makroglia eine besondere Ursachenkonstellation angenommen werden muß; wir können zur Aufklärung dieses Problems nur die Hinweise beitragen, daß mit ihrer Bildung auch eine Knötchenencephalitis gekoppelt sein kann und daß eine elektive Bindung an die graue Substanz möglich ist.

Ergeben sich durch diesen Fall hinsichtlich der Gliareaktionen Beziehungen einer atypischen Encephalitis zur Pseudosklerose, so gibt unser erster Fall Eis. Gelegenheit auf ein Krankheitsbild hinzuweisen, das in der Geschichte der Neuropathologie zweimal eine große Rolle gespielt hat, gegenwärtig aber fast völlig aus dem Blickfeld geschwunden ist. Wir meinen die STRÜMPELL-LEICHTENSTERNsche

Grippeencephalitis, die bei den Grippeepidemien 1889/90 und 1918/19 beobachtet wurde.

Schon in den ersten Tagen der Entdeckung ergab sich eine Kontroverse zwischen LEICHTENSTERN, der den Zusammenhang zwischen der von ihm beobachteten hämorrhagischen Encephalitis und der Influenza betonte, und STRÜMPPELL, der gleiche Befunde am Gehirn als *primäre* hämorrhagische Entzündung, also unabhängig von der Grippe auftretend deutete. Als in der Folgezeit der epidemiologische Zusammenhang nicht mehr in jedem Fall deutlich war, wurde der Streit insofern beigelegt, als man mehr oder weniger stillschweigend beides gleichsetzte und annahm, daß eine Influenza auch ohne Erscheinungen von seiten des Respirationstrakts usw. direkt in Form einer Encephalitis auftreten könne (NAUWERK, PFUHL).

Bei den Befunden der hämorrhagischen Encephalitis handelte es sich um unseres Erachtens zwei wesensmäßig verschiedene Erscheinungen hämorrhagischer Art, nämlich erstens um das, was man später als Hirnpurpura (M. B. SCHMIDT) bezeichnete, wobei schon damals die eigenartige, streng symmetrische Lokalisation im Hemisphärenmark, Zwischen- und Mittelhirn auffiel, wie wir sie heute wohl vornehmlich bei Intoxikationen mit Salvarsan, CO usw. zu Gesicht bekommen — und zweitens um solitäre oder unregelmäßig verstreute multiple hämorrhagische Erweichungsherde von zum Teil großer Ausdehnung.

Bei der Epidemie am Ende des ersten Weltkrieges wird im allgemeinen betont, daß nur ganz selten Hirnpurpuraerscheinungen und auch nur in den Anfangsstadien beobachtet wurden (OBERNDOERFER, DIETRICH, LOEHLEIN, HERZOG, MARCHAND u. a.) dagegen hat SCHMORL sie wieder öfter beobachtet. Einen zusammenfassenden Überblick über die Verhältnisse in Schweden gab MARCUS 1918; in der Folgezeit verschwinden Mitteilungen über die Grippeencephalitis. In den Handbüchern wird sie daher als nicht mehr vorkommend nur kurz abgehandelt, in der Monographie von PETTE nicht mehr erwähnt.

Es liegt dies offensichtlich an dem Zweifel, ob es sich hierbei eigentlich um eine entzündliche Erscheinung handelt. Ausführliche histologische Befunde liegen aus den alten Epidemien kaum vor. Andererseits kennt man hämorrhagische Erscheinungen, insbesondere die Blutungsherde mit glüsem Ringwall als sicherlich zirkulatorisch bedingte Reaktionen. SPATZ spricht sich im Handbuchbeitrag dahingehend aus, daß die hämorrhagischen Erscheinungen höchstens als eine Komplikation des entzündlichen Prozesses aufzufassen seien. Der Streit um die entzündliche oder nichtentzündliche Natur dieser Erscheinungen ist bis heute nicht zum Abschluß gekommen. Jüngst hat JACOB sich dafür ausgesprochen, daß neben dem Ödem und den Gliaknötchen auch die Purpuraherde als echte entzündliche Reaktionen (hämorrhagisch-exsudative Manifestierungen einer serösen Entzündung) unter Umständen einmal angesprochen werden können.

Unser Fall Eis. ließe sich im Sinne dieser letzteren Anschauung so deuten, daß die hämorrhagische Infarzierung ausgedehnter Teile einer Hemisphäre nicht als zirkulatorisch bedingtes, akzidentelles Beiwerk abzutun, sondern als unmittelbar zugehörig zum entzündlichen Prozeß selbst anzusehen sei, zumal der Beginn dieser Infarzierung auch an anderer Stelle des Gehirns in Erscheinung tritt. Dabei blieben gewiß die Einzelheiten (Stauung, Diapedesisblutungen,

Nekrose, Infiltration und Abbau mit Fettkörnchenzellen) als Folgeerscheinungen einer zirkulatorischen Dysfunktion unangetastet, würde aber der Entzündungsbegriff eine wesentliche Erweiterung erfahren, indem auch der komplette Kollaps weiter Bezirke des Gefäßsystems als eine mögliche entzündliche Reaktionsform aufgefaßt würde.

Im Umkreis der Knötchenencephalitiden verdienen in diesem Zusammenhang vor allem die Befunde bei der japanischen epidemischen Encephalitis Beachtung. Wie wir anfangs referierten spielen solitäre oder multiple, weiße oder hämorrhagische Erweichungen in den Befunden dieser Encephalitisepidemien eine große Rolle, wenn sie auch in den deutschen Veröffentlichungen zu diesem Thema mehr oder weniger vernachlässigt wurden¹.

Bei den einheimischen atypischen Encephalitisfällen mit Gliaknötchenbildung wurden bislang Erweichungsherde nicht gefunden, außer vielleicht in dem Fall von ZANDER (mächtiger Erweichungs-herd mit Markscheidenuntergang, Fettkörnchenzellansammlungen, Vascularisierungsvorgängen, Gliafaservermehrung und starken lymphocytären Gefäßinfiltrationen in der Umgebung; der übrige Befund läßt, wie gesagt, nur die Vermutung zu, daß es sich um eine generalisierte Knötchenencephalitis gehandelt hat)².

So weit wir sehen ist dieser Fall Eis. bislang der einzige, bei dem sich nebeneinander das Bild einer ausgedehnten Knötchenencephalitis und einer ausgedehnten hämorrhagischen Erweichung findet. Wir meinen, daß dieser Befund einen weiteren Beitrag darstellt zur Diskussion der entzündlichen Genese von Erweichungsherden im Rahmen einer Encephalitis.

V.

Überblicken wir noch einmal das gesamte, hier besprochene Material der in den von PETTE aufgestellten „Formenkreis der einheimischen Panencephalitis“ einbezogenen Fälle, so wird eine beziehungsreiche Mannigfaltigkeit deutlich, die außer der Sporadität und einem im allgemeinen Sinn encephalitischen Hirnbefund eine einheitliche Komponente vermissen läßt.

Die überwiegende Mehrzahl der Fälle genügt der von PETTE aufgestellten morphologischen Charakteristik nicht.

Die meningale Beteiligung fehlt in den Fällen von BALTHASAR, Hol. und Krö.

¹ Über die bei VAN BOGAERT erwähnte akute hämorrhagische Leuco-Encephalitis (HURST) konnten wir bislang nichts Näheres in Erfahrung bringen.

² In den an sich andersartigen, doch gleichfalls mit Erweichungsherden einhergehenden atypischen Encephalitisfällen von SCHOLZ und WEIMANN fanden sich Gliasternchen, -rosetten und stellenweise Neuronophagien bzw. Umklammerungen, jedoch keine Gliaknötchen.

Gliaknötchenbildungen fehlen in den Fällen von WERNER, HASENJAEGER-LENZ und soweit wir das beurteilen können im Fall von HOESCH; fraglich ist ihr Vorkommen im Fall von ZANDER. Nur spärlich sind sie im Fall HR von PETTE-DÖRING; abnorm klein in den Fällen von HOERA und BALTHASAR.

Die *Bevorzugung der grauen Substanz* lassen ganz vermissen die Fälle von HOERA und HASENJAEGER; in der Mehrzahl der Fälle wird ein Mitbetroffensein des Marklagers, in einigen ein gleichmäßiges Befallensein von Mark und Rinde gefunden. In fast allen Fällen, in denen sich Herde in Hirnstamm und verlängertem Mark finden, wird für diese Gebiete eine Wahrung der Schranke zwischen Grau und Weiß nicht beschrieben.

Unter einer „*panencephalen Ausbreitung*“ kann mehreres verstanden werden; zunächst der Umstand, daß sich in *allen* Gegenden des Zentralnervensystems Krankheitsherde, wenn auch nur fleckförmig lokalisierter Art, finden. Oder aber mit panencephaler Ausbreitung ist eine *diffuse*, räumlich kontinuierliche Ausbreitung des entzündlichen Prozesses über das ganze Zentralnervensystem gemeint. Schließlich kann auch darunter verstanden werden — und dies dürfte die verbreitetste Auffassung sein —, daß besondere, differentialdiagnostisch verwertbare Prädispositionsorte nicht vorhanden sind, sondern der Prozeß *beliebige* Gegenden gleichzeitig befallen kann. Unsere tabellarische Übersicht über die jeweilige Prozeßlokalisation lehrt, daß dieser 3. Auffassung die meisten Fälle genügen; immerhin neigen jedoch nach der Seite der Beschränkung auf umschriebene Einzelherde recht weit die Fälle von BANNWARTH, OSSENKOPP und der Fall Hol. (hinsichtlich der Lokalisation der infiltrativen Vorgänge in der Hirnrinde), während der Fall Krö. die Möglichkeit der 2. Auffassung wenn auch in räumlicher Beschränkung illustriert. Das Rückenmark ist in 8 Fällen untersucht, es war dreimal verschont.

Die von PETTE betonte Schranke gegenüber den Befunden bei der epidemischen Encephalitis Economica durchbricht in gewissem Sinne unser Fall Hol. durch seinen allerdings ganz eigenartigen Befund der Subst. nigra.

Über die Abweichungen von der Regel hinaus weisen eine Reihe von Fällen *Komplikationen* besonderer Art auf.

In den Fällen von BANNWARTH und LÜERS handelt es sich schon eigentlich nicht mehr um Komplikationen; hier wird die Diagnose überhaupt unmöglich, bzw. abhängig von der Einstellung des Untersuchers, in dessen Belieben gestellt bleibt, was er betonen und für wesentlich halten will: die Encephalomyelitis-herde (BANNWARTH) bzw. den unscharf begrenzten sklerotischen Entmarkungs-herd (LÜERS) oder die die Herdbildung begleitende mehr oder weniger universelle Knötchenencephalitis.

Mit weißen bzw. hämorrhagischen Erweichungsherden gehen einher der Fall von ZANDER und unser Fall Eis.

Diffuse mit dem Entzündungsvorgang topographisch nicht unmittelbar gekoppelte Ganglienzellveränderungen weisen die Fälle WERNER und KOERNYEV auf.

Erhebliche diffuse Mikrogliaproliferationen bzw. Stäbchenzellvermehrung zum Teil vornehmlich der Hirnrinde zeigen die Fälle von MÜLLER, KOERNYEV, BALTHASAR und unser Fall Hol.; eine ausgedehnte Makrogliaproliferation, zum Teil mit Bildung von Kernen des ALZHEIMER-II-Typus finden sich in den Fällen von BALTHASAR, PETER und unserem Fall Hol. Mit Entwicklungsanomalien ist der Fall von PETER kombiniert.

So scheint es, als sei die von PETTE charakterisierte Panencephalitisform histopathologisch ein „idealer“ Reaktionstyp, der in reiner

Form nur sehr selten verwirklicht wird, um den sich in kleinerer und größerer Entfernung eine Reihe von Befunden gruppieren läßt, die nicht alle Charakteristika erfüllen oder durch andere pathologische Prozesse kompliziert sind (wobei hier deren mögliche Zugehörigkeit zum entzündlichen Prozeß überhaupt außer Betracht bleibt).

Vom histopathologischen Standpunkt erscheint es allenfalls möglich, eine besondere Gruppe entzündlicher Reaktionsformen des Gehirns nach dem Merkmal des Vorkommens von Gliaknötchen herauszuheben; diese stellen eine zwar unspezifische, aber doch distinkte und vor allem nicht universell bei entzündlichen Erkrankungen vorkommende Reaktionsform dar.

Das Herausstellen einer solchen Gruppe eröffnet möglicherweise einen Weg für die Klärung der Pathogenese dieser besonderen Reaktionsform, eben weil das Charakteristikum der Gliaknötchenbildung nur eine Auswahl von Gehirnentzündungen auszeichnet. (Vorderhand erscheinen die entzündlichen Erkrankungen, bei denen eine Bildung von Gliaknötchen statthat, pathogenetisch noch ganz uneinheitlich.)

Nosologisch hat eine solche wesentlich im Symptomatologischen bleibende Gruppierung bislang nur einen hypothetischen Wert insofern sie der Bestätigung durch die Erfahrung bedarf, die in unserem Fall, wie wir meinen, nicht vorliegt. Es zeigt sich bislang, daß, je mehr Komponenten zur Charakterisierung einer Gruppe herangezogen werden, desto kleiner die damit erfaßte Zahl der Fälle wird — oder aber die Unterscheidung wird schwimmend und unsicher oder durch vorgefaßte Meinungen so beeinflußt, daß aus anderen Gesichtspunkten wesentlich erscheinende Komponenten des histopathologischen Prozesses zugunsten der übereinstimmenden vernachlässigt werden.

Für den Kliniker erscheint uns die Aufstellung einer solchen Gruppe irrelevant, solange nicht entweder die Erfahrung ihr tatsächliches Gegebensein bestätigt oder ein spezifischer Hinweis gefunden wird, der die Diagnosestellung erlaubt; beides ist bis jetzt nicht der Fall. Strenggenommen ist bei all diesen seltenen Einzelfällen weder die Infektiosität noch gar eine Virus-Ätiologie sichergestellt.

Gerade die von Fall zu Fall sich erweiternde Mannigfaltigkeit der morphologischen Befunde und der klinischen Symptomatik macht uns mißtrauisch gegenüber Einteilungsversuchen, die vom Symptomatologischen ausgehen; sie haben nur vorläufigen, heuristischen Wert.

Wir müssen daher dafür eintreten, zu der weniger präjudizierenden Bezeichnung „atypische Encephalitis“ zurückzukehren oder aber mit dem Namen „Panencephalitis“ einen ganz unverbindlichen Sinn zu verbinden; diese Bezeichnung meint dann nicht eine besondere

Krankheitsform, sondern bisher nicht weiter rubrizierbare primäre Encephalitiden von großer symptomatologischer und morphologischer Mannigfaltigkeit. Die Abgrenzung einer besonderen Gruppe (Knötchen-encephalitisfälle) ist nur vom histologischen Standpunkt möglich: sie umfaßt gleichfalls heterogenes und komplexes Material.

Literatur.

- ALZHEIMER-v. HÖSSLIN: Z. Neur. 8, 183. — BANNWARTH: Arch. Psychiatr. (D) 117, 667. — BIELING-HEINLEIN: Fiat-Rev. 65. — BODECHTEL-GUTTMANN: Z. Neur. 140, 517. — BOGAERT, v.: J. Neur. (Am.) 8, 101. — DIETRICH: Münch. med. Wschr. 1918, 928. — DOBERSTEIN: Z. Inf.krkh. Haustiere 33, 290. — DÜRCK: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 29, 43. — GETZOWA: Frankf. Z. Path. 21, 366. — HALLERVORDEN: Dtsch. Mil.-Arzt 8, 26. — HASENJÄGER-LENZ: Arch. Psychiatr. (D) 113, 405. — HAYASHI: Allg. Z. Psychiatr. 95, 55. — Fol. Psych. Jap. 1, 419. — HERZOG-MARCHAND: Münch. med. Wschr. 1919, 117. — HÖRA: Beitr. path. Anat. 103, 280. — HOESCH: Zbl. inn. Med. 61, 161. — HURST: Med. J. Austral 28, 1. — HUSLER-SPATZ: Z. Kinderhk. 38, 428. — JACOB: Allg. Z. Psychiatr. 121, 83. — Nervenarzt 19 (1932). — JELLINEK-POLLAK: Virchows Arch. 293, 165. — KAMIMURA: Fol. Psych. jap. 1, 468. — KANEKO-AOKI: Erg. inn. Med. 34, 342. — KÖRNYEY: Erg. Path. 36, 96. — LEICHTENSTERN: Dtsch. med. Wschr. 1890, 510; 1892, 39. — Nothnagels Arch. 4, 1, 118. — LÖHLEIN: Münch. med. Wschr. 1919, 142. — LÖWENBERG-ZBINDEN: Arch. Neur. (Am.) 36, 1155. — LÜERS: Nervenarzt 18, 87. — MARCUS: Z. Neur. 54, 166. — McCORDOCK-COLLIER-GRAY: J. amer. med. Assoc. 103, 822. Ref. Zbl. Neur. 74, 646. — MÜLLER: Z. Neur. 174, 564. — NAUWERCK: Dtsch. med. Wschr. 1895, 393. — OBERNDORFER: Münch. med. Wschr. 1918, 811. — OSSENKOPF: Z. Neur. 128, 380. — PETER: Z. Neur. 113, 286. — PETTE: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Leipzig 1942. — PETTE-DÖRING: Dtsch. Z. Nervenhk. 149, 7. — SCHMIDT: Beitr. path. Anat. Suppl. 7, 419. — SCHOLZ: Z. Neur. 86, 533. — SEIFRIED: Erg. Path. 24, 554. — STRAUSSLER: Wien. med. Wschr. 1931, 1003. — STRÜMPPELL: Dtsch. Arch. klin. Med. 47, 53. — TEBELIS: Z. Neur. 166, 178. — URECHIA-ELEKES: Ann. Méd. 33, 61. — WEIL: Arch. Neur. (Am.) 31, 1137. — WEIMANN: Z. Neur. 99, 185. — WERNER: Dtsch. Z. Nervenhk. 149, 66. — WEST-PHAL-SIOLI: Arch. Psychiatr. (D) 66, 747. — ZANDER: Z. Kinderpsychiatr. 7, 1. — ZUCKER: Z. Neur. 113, 313.

Dr. GERHARD BONHOFF, (24a) Hamburg 20, Martinistr. 52.