

Aus der oberbayerischen Heil- und Pflegeanstalt Haar b. München.

Encephalitis epidemica und Synäresislehre.
Grundsätzliches zur Anatomie und Pathogenese
des postencephalitischen Parkinsonismus*.

Von

ANTON V. BRAUNMÜHL.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. April 1948.)

Sehr viele Naturprozesse gehen nur dann vor sich, wenn sie durch einen Anstoß eingeleitet werden und dieser Vorgang ist es, welchen die neue Wissenschaft die „Auslösung“ nennt.

JULIUS ROBERT MAYER (1814—1878.)

Einleitung.

Die Encephalitis epidemica gehört neben der progressiven Paralyse wohl zu den am eingehendsten studierten zentralen Erkrankungen. Ein fast unübersehbares Schrifttum aus allen Ländern befaßt sich mit der Ätiologie, der Pathogenese und vielen anderen einschlägigen Einzelfragen dieser fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstamms (SPATZ), an die sich merkwürdigerweise nach mehr oder weniger langer Zeit eine *Nachkrankheit*, der sog. *postencephalitische Parkinsonismus* anschließt oder jedenfalls anschließen kann. Unser Wissen genügt bei der Fülle von Einzelfragen noch lange nicht, um das in Rede stehende Leiden völlig zu erfassen. Ja, es hat den *Anschein*, ich sage ausdrücklich, es hat den Anschein, als ob wir gerade in grundsätzlichen Fragen nicht weitergekommen sind. Diesen Eindruck gewinnt man jedenfalls beim Studium dieser oder jener neueren Arbeit über die Encephalitis epidemica und den postencephalitischen Parkinsonismus. So stellt man sich nach Sachlage bei der ECONOMOSchen Erkrankung immer wieder, oder richtiger gesagt, immer noch die Frage, worauf nun dieses Leiden „hinausgehe“, eine Frage, die sich LISSAUER seinerzeit wortwörtlich für die nach ihm genannte atypische Form der progressiven Paralyse gestellt hat. Die elementare Frage, worauf das Leiden „hinausgehe“, hat nämlich für die klinische Lehre und die anatomische Krankheitsforschung außerordentliche Bedeutung, genügen doch die bisher geläufigen anatomischen Befunde ganz und gar nicht, um die klinischen Erscheinungen des postencephalitischen Parkinsonismus restlos zu klären. Diese Auffassung hat F. STERN¹

* Herrn Prof. Dr. B. ROMEIS zum 60. Geburtstag am 3. April 1948 überreicht.

¹ STERN, F.: Die epidemische Encephalitis. Berlin: Springer 1928.

stets vertreten, und zwar auch dann, als man schwere Nigraveränderungen beim Parkinsonismus nach epidemischer Encephalitis als so konstanten und eindrucksvollen Befund aufzeigte. F. STERN hat schließlich auch darauf aufmerksam gemacht, daß alle theoretischen Überlegungen über die Wirkung von Stoffwechselgiften, wie man sie für die Deutung des postencephalitischen Parkinsonismus einführen zu dürfen glaubte, völlig in der Luft schweben, „weil wir ihnen keine materiellen Grundlagen geben können“.

Im Entwurf einer Synäresislehre, unserer neuen Betrachtungsweise zentraler Erkrankungen im Lichte physikalisch-chemischer Gedankengänge, haben wir die chronische Encephalitis nur gestreift. Doch darf auch hier auf die ersten grundsätzlichen Feststellungen von damals, die den Kern des Problems trafen, verwiesen werden. Haben wir doch auf Grund rein theoretischer Überlegungen über synäretische Mechanismen und ihre primären bzw. sekundären Auswirkungen am Gewebe vorausgesagt, daß man bei der chronischen Encephalitis Bilder aus Synäresis finden könne. Die Voraussage hat sich bestätigt. Just zu der Zeit, als im Jahre 1932¹ meine erste Arbeit über die Synäresislehre gedruckt wurde, hat ISTVAN FENYÉS² ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen im Hirnstamm einer 28jährigen Postencephalitikerin aufgezeigt und darüber berichtet, ohne sich freilich einen Vers über diese so seltsamen Befunde machen zu können. Begreiflich auch, wenn man sich vor Augen führt, daß diese rein degenerative Zellveränderung, als welche die ALZHEIMERSche Ganglienzellerkrankung seit den Zeiten des Meisters nun einmal gilt, auf einmal bei einer so exquisit chronischen Entzündung, und noch dazu in solchem Ausmaß, gefunden wird. Um so beweisender sind freilich diese Befunde für die Synäresislehre als solche, ohne die uns die formale Genese der besonderen Gewebsbilder beim postencephalitischen Parkinsonismus verschlossen blieben. Man halte sich im einzelnen nur vor Augen, wie sich die Dinge entwickelten. Auf Grund theoretischer Deduktionen einer physikalischen Chemie postulieren wir beim postencephalitischen Parkinsonismus einen ganz bestimmten anatomischen Befund; die Praxis gab dem Postulat recht. Man kann das eigentlich nur mit Deduktionen aus der Astronomie vergleichen, wo aus bestimmten theoretisch-mathematischen Überlegungen gewisse Konstellationen abgeleitet werden, die sich dann dem suchenden Forscher kundtun. Ich führe diesen Vergleich an, weil nichts eindeutiger für eine physikalisch-chemische Betrachtungsweise zentraler Erkrankungen spricht, als diese schöne Synthese von Theorie und Praxis. Bedauerlich nur, daß die heute *gesicherten* und so fruchtbaren Forschungsergebnisse bei

¹ BRAUNMÜHL, A. v.: Z. Neur. 142 (1932).

² FENYÉS: Arch. Psychiatr. (D.) 96 (1932).

einschlägigen klinischen und anatomischen Arbeiten, in Sonderheit bei der epidemischen Encephalitis, bislang so wenig Berücksichtigung fanden. Möge nun diese Arbeit dazu beitragen, das neue Wissensgut mit jener Eindringlichkeit zu vermitteln, die der Wichtigkeit des Gegenstandes entspricht.

Den neuen Problem- und Fragestellungen werden wir freilich nur näher kommen, wenn wir die theoretischen Voraussetzungen, also die physikalisch-chemische Betrachtungsweise zentraler Prozesse, in ihrem ganzen Entwurf vor Augen haben. Ich darf hier eine Übersicht über das Lehrgebäude der Synäresislehre, wie sie sich heute abzeichnet, geben.

Die Prinzipien der Synäresislehre.

Eine physikalisch-chemische Pathologie, um deren Anwendung am Zentralnervensystem wir uns bemühen, ist unsere Methode der Wahl. Kein Organ ist ja für eine physikalisch-chemisch orientierte Arbeitsmethode und Forschungsrichtung geeigneter als das Gehirn, das in seiner ganzen Beschaffenheit — im lebenden Organismus wie auch noch im toten Körper — auf den allgemein möglichen Zustand der Materie, den *kolloidalen*, mit Notwendigkeit hinweist. Mit solcher Erkenntnis wird uns die Aufgabe gestellt, vom Standpunkt der Kolloidchemie das Zentralorgan überhaupt zu analysieren und physikalisch-chemische Prinzipien auf ganz spezielle Gewebsveränderungen anzuwenden. Wir werden dieser Aufgabe um so eher gerecht, je konsequenter wir gerade als Morphologen das fixierte Gehirn, seinen präparierten Gewebsschnitt mit Zellen und Fasern und allen anderen morphologischen Strukturen fürs erste aus unserem Denken ausschalten und zweitens, je strenger wir uns daran halten, *Grundmechanismen* herauszuarbeiten, uns also bei solcher kolloidchemischer Gewebsbetrachtung voraussetzungslos an *fundamentale, allen Kolloiden gemeinsame Reaktionen und Abläufe* halten. Zur Einführung der Gedankengänge mögen einige grundsätzliche kolloidchemische Tatsachen vorausgeschickt werden.

Es ist bekannt, daß Kolloide im Gegensatz zu den in ihren physikalischen Eigenschaften stabilen Krystalloiden mit der Zeit Veränderungen erfahren, die man von jeher als „Altern“ bezeichnet hat. Diese Alterserscheinungen in Solen (mit solchen hat man es gewöhnlich zu tun) charakterisieren Variationen des kolloidalen Zustandes im Sinne einer Änderung des Dispersitätsgrades — der dispersen Phase — bzw. ihres Hydratationsgrades. In ursprünglich stark disperser Lösung lagern sich die Teilchen zusammen (Dispersitätsverringerung) und vereinigen sich unter Wasserabgabe (Dehydratisierung) zu größeren Komplexen. So gehen metastabile Systeme in weniger disperse und stabilere über. In dem Maße, als solche Zustandsveränderungen ablaufen, ändern sich andere (sekundäre) Eigenschaften des kolloidalen Systems, z. B. das Adsorptionsvermögen oder die Fähigkeit, andere kolloidale Stoffe in Lösung zu halten. Einige Beispiele mögen das Gesagte demonstrieren. Frisch zubereitete Kieselsäure dialysiert, verliert diese Fähigkeit aber nach einigen Tagen. Frisch gefälltes Eisenoxydhydrogel löst

sich leichter in verdünnter Salzsäure als gealtertes; frisch gefälltes Mangandioxyd katalysiert weit stärker als gealtertes. *Die wesentlichen Veränderungen, die solch alternde Systeme erleiden, sind einerseits eine Dispersitätsverringerung des ganzen Systems, andererseits eine Aufteilung des Dispersionsmittel in zwei disperse Anteile von verschiedenem Kolloidgehalt.* Das letztgenannte, für biologische Vorgänge äußerst wichtige Phänomen, war bereits GRAHAM unter der Bezeichnung „Synäresis“ bekannt. Man kann diesen Vorgang beim Gelatinieren gut verfolgen, wo unter gewissen Kautelen (Vermeidung der Verdunstung) eine Trennung in zwei zusammenhängende Schichten auftritt; eine konzentriertere Kolloidphase mit relativ wenig Wasser und eine verdünnte wäßrige Phase mit wenig Kolloid. Solche „tropfige Entmischungen“ bei Gelatinierungsvorgängen sind durch direkte mikroskopische Untersuchung von Kolloidlösungen nachzuweisen. Ein synäretisches System, wie wir es soeben kennengelernt haben, kann durch Quellung zur Gallerte werden. *Quellung ist Umkehr der Synäresis.* Wir schreiben die Vorgänge so: Synäresis \Rightarrow Quellung. Wie viele Kolloidreaktionen sind die Abläufe der Synäresis reversibel, allerdings nur soweit und solange, als „Hysteresis“ ausbleibt. *Unter Hysteresis versteht man partielle Irreversibilität von Zustandsänderungen.* Anders ausgedrückt besagt das, daß der alte Zustand des kolloidalen Systems nicht wieder völlig erreicht wird (Nachwirkung). Hysteresis ist die Ursache entropischer Erscheinungen in kolloidalen Systemen.

Nun entziehen sich synäretische Mechanismen leider direktem morphologischem Nachweis. Und doch liefert die morphologische Betrachtung und morphogenetische Ausdeutung *bestimmter* Gewebsbilder untrügliche Beweise für den Ablauf dieser physikalischen Vorgänge. So haben wir etwa am Beispiel der klaren Strukturformen der senilen Plaques mit ihrem Kern, Hof und Kranz deren formale Genese abgeleitet und sie als *Resultante von Fällungsabläufen* erkannt. Das *Prinzip der Quellung* wurde an den so merkwürdigen Fibrillenveränderungen herausgearbeitet und, wie ich meine, überzeugend dargetan. *Was bedeutet nun dieser Nachweis von Fällungs- und Quellungsmechanismen für eine Gesamtschau des Gehirns; inwieweit lassen uns diese physikalischen Vorgänge in das Wesen der Gewebsvorgänge tiefer eindringen?*

Fürs erste meinen wir, daß die Deutung des Plaquesbildes aus Fällungsabläufen weit über das rein Morphologische hinaus Bedeutung gewinnt. Fällungsmechanismen deuten nämlich darauf hin, daß sich im kolloidalen System des Gehirns Änderungen des Dispersitätsgrades abspielen. Dabei dürfte die Überlegung nicht abwegig sein, daß mit einem Grobdisperswerden, einer Kondensation des Systems, Änderungen in der Oberflächenspannung der Flüssigkeitshüllen eintreten, die zu einer Gleichgewichtsstörung im kolloidalen System führen, eine Gleichgewichtsstörung, die auch veränderte Löslichkeitsbedingungen für andere kolloidale Stoffe, zu denen auch Stoffwechselschlacken gehören, mit sich bringt. Die drusigen Gebilde erscheinen als Resultante von klar durchschaubaren Fällungsabläufen, als Indikatoren primärer Kondensationsvorgänge. Mit der Deutung der ALZHEIMERschen Fibrillenveränderungen als Quellungsphänomene aber lernen wir wiederum für das Hirngeschehen. Kommt es nämlich zu Quellungserscheinungen an Gewebsstrukturen, so müssen außer gewissen (heute nicht definierbaren) Beziehungen von Stoff- und Quellungsmittel *primär* Vorgänge abgelaufen sein, welche Quellungen überhaupt ermöglichen. Da nach dem, was wir über die Kolloidchemie der Quellung gehört haben, ein quellendes System im wesentlichen ein emulsoides *System mit Synäresis* darstellt, erkennen wir eben in jener Synäresis den primären Vorgang. In der Synäresis der Gewebskolloide, die durch Dehydratation das zur Quellung notwendige freie Wasser liefert, sehen wir ein ausschlaggebendes physikalisch-chemisches Geschehen am Gehirn, insbesondere am alternden Gehirn.

Eine Rückschau über das bisher Gesagte zeigt eindringlich, wie solche physikalisch-chemische Betrachtungsweise spezielle Gewebsveränderungen des Gehirns zu neuer Deutung und Wertung altbekannter Gewebsveränderungen führt. Bevor wir auf mehr allgemeine Fragen zu sprechen kommen, möchte ich die Leitidee unserer bisherigen Fragestellung nochmals aufzeigen. *Anhand wohl charakterisierter Gewebsveränderungen Schlüsse auf physikalisch-chemische Abläufe der zentralnervösen Substanz zu ziehen.* Am Beispiel seniler Hirnveränderungen kamen wir so zum Schluß, daß hier dem Gehirn aus primären Abläufen der Synäresis sekundäre Phänomene aus Fällung und Quellung eigen sind.

Daß man sich auch heute noch so ausführlich mit den senilen Plaques auseinandersetzt und sie in ihrer Bedeutung sicher überschätzt, hat einen äußeren Grund. Die Plaques gehören nämlich zu jenen Gewebsveränderungen, von denen SPIELMEYER einmal sagt, daß sie besonders aufdringlich erscheinen und unsere Aufmerksamkeit unwiderstehlich anziehen. Ähnlich liegen die Dinge auch bei der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderung, die uns in der Folge besonders interessieren. Ja, es hat den Anschein, als ob wir hier noch weniger als bei den senilen Plaques die *konstellativen Momente* aufzeigen können, die eine Aufnahme an sich vorhandenen Wassers, also die Quellung der mizellaren Strukturen bedingen. Sicher aber ist für die Fibrillenveränderungen ebenso wie für die senilen Plaques dieses: Die genannten Gewebsphänomene sind als Erscheinungen aus Fällung und Quellung *sekundär* und deswegen *nicht prozeßdefinierend*. Tatsächlich ist es so, daß wir sie in diesem oder jenem Fall vermissen, was ja bei einem prozeßdefinierenden Phänomen nicht der Fall sein dürfte. Finden wir aber diese fakultativen Gewebsbilder, so sind sie wieder kein absoluter Maßstab für die Intensität der übergeordneten und prozeßcharakterisierenden synäretischen Abläufe. Aus all diesen Gründen sind Plaques und Fibrillenveränderungen für eine *klinische Systematisierung* zentraler Prozesse ungeeignet. Das Beginnen, etwa an Hand der senilen Plaques klinisch-anatomische Abgrenzungen vorzunehmen, ist von vornherein zum Scheitern verdammt, wie ja auch diesbezüglich alte und jüngste Versuche gescheitert sind. Warum das so sein muß, kann nur eine kolloidchemische Betrachtungsweise mit der von ihr durchgeführten Scheidung von primären und sekundären Abläufen im Gewebsgeschehen lehren.

Ging unsere Betrachtung bislang im wesentlichen um jene sekundären Gewebsbilder aus Synäresis, so bleibt als letztes ein ausdrücklicher Hinweis auf den primären synäretischen Mechanismus selbst: *Synäresis in ihrer primären Auswirkung am Gewebe*. Wenn wir nämlich mit morphologischen Methoden ein normal alterndes Gehirn studieren, analysieren wir am Gewebsschnitt ein synäretisches Prinzip in seiner Auswirkung am Parenchym. Wir können also, wenn ich so sagen darf, Gleichungen aufstellen. *Synäretisches Syndrom der physikalischen Chemie = atrophisierender Prozeß der Histopathologie*; im einzelnen: *Zusammenlagerung der Teilchen, Kondensation = Atrophie s. str., blander Substanzschwund*. Im Sinne dieser Betrachtungsweise darf das physiologische Altern als Prototyp jener physikalisch-chemischen Gewebsabläufe gelten, die kolloidchemisch so definiert werden mögen: Alterserscheinungen sind Vorgänge in der lebenden Substanz, bei denen infolge der häufigen Wiederholung alle Grundabläufe samt und sonders zunehmend *irreversibel* werden, samt und sonders zunehmend mehr *Hysterese* zeigen.

Eine syndromatische Gewebsbetrachtung nach physikalisch definierten Abläufen von Synärese und Hysterese spannt Physiologisches und Pathologisches, also etwa senile Involution und senile Entartung in gemeinsamen Rahmen. Dies mit Notwendigkeit, und zwar deshalb, weil nach unserer These hier wie dort synäretische Mechanismen das *biologische Grundgeschehen* ausmachen. Daß aber von der blanden Atrophie der senilen Involution bis zur schwersten Entartung im Sinne der Altersdemenz irgendwelche, wenn auch anatomisch nicht definierbare Unterschiede bestehen, ist nicht von der Hand zu weisen. Füglich wird man auch nicht bezweifeln, daß solche Differenzen nicht allein in der Intensität jener als sekundär-involutiv anerkannten Phänomene — also in der Art und Menge plaquesfähiger Stoffe oder der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen — liegen, sondern, daß diese Differenzen schon im Primär-Involutiven, in der Konstitution des Gehirns, verankert sind. Nun sind schon im Physiologischen „Synärese“ und „Synärese“ nicht ein und dasselbe, wie das in vivo so eindeutig an der „Langlebigkeit“ oder „Kurzlebigkeit“ vor Augen geführt wird. Noch viel mehr gilt das für synaeretische Abläufe, die sich aus Reizen herleiten. Trotz prinzipieller Gleichheit der Gewebsmechanismen als solcher haben wir immer Abläufe von sehr verschiedener „Tönung“ vor uns.

Das synaeretische Moment oder Syndrom, wie es letzten Endes durch die ontogenetische und phylogenetische Bahn festgelegt ist, findet sich im Parenchym verankert; es ist *Parenchymsyndrom*. Als solches studieren wir es z. B. bei den reinen Parenchymschäden etwa der senilen Involution am eindeutigsten. Doch können aus endogenen, und wie wir sehen werden, exogenen Momenten im kolloidalen System „Gehirn“ selbst verankerten Faktoren an mehr oder weniger umschriebenen Stellen synäretische Mechanismen früh und besonders intensiv einsetzen und ablaufen, insbesondere dann, wenn ein Vorgang im Sinne einer „Auslösung“ (J. R. MAYER) statt hat. Und da schließlich der Protoplasmasynaerese immer ein *entropisches Moment* innewohnt, kann in örtlich umschriebenen Bezirken „Altern“, ja „Tod“ herrschen, wo synäretische Vorgänge irreversibel geworden bzw. zum Stillstand gekommen sind.

Der postencephalitische Parkinsonismus im Lichte der Zellulärpathologie.

In die Lehre von der Encephalitis epidemica und damit auch in die Auffassung des postencephalitischen Parkinsonismus gehen zwei gegensätzliche Auffassungen ein. Die Dinge sind zu bekannt, als daß ich sie hier in allen Einzelheiten darstellen müßte. So wird in der Folge nur Grundsätzliches, und zwar immer im Hinblick auf die besondere Problemstellung besprochen. — Der selbständige fortschreitende Parenchymprozeß, den man für die 2. Phase der Encephalitis epidemica, näherhin für den postencephalitischen Parkinsonismus anführt, wird von einigen Forschern als kontinuierliche Fortsetzung des Zelluntergangs aus dem akuten Stadium her aufgefaßt. Nach dieser Anschauung gehe beim postencephalitischen Parkinsonismus der lokale Entzündungs-

prozeß in abgeschwächter Intensität weiter. SPATZ¹ vertritt jedenfalls in seinem Handbuchbeitrag diese Auffassung in aller Schärfe und sein Schüler KLAUE² berichtet noch 1940 nicht anders. Soviel ich sehe, belegt SPATZ seine Anschauung vorab mit Gewebsbildern aus der Substantia nigra. Von einem selbständigen Parenchymprozeß bei der epidemischen Encephalitis will SPATZ jedenfalls nichts wissen. — Anders JAKOB³, WILKENS⁴ und nicht zuletzt SCHOLZ⁵. Die genannten Forscher sprachen und sprechen mehr oder weniger deutlich von einem fortschreitenden Parenchymprozeß, dem sie Selbständigkeit zuschreiben und für die Pathogenese der postencephalitischen Störungen jedenfalls Bedeutung zumessen. Die Deutung der Zusammenhänge freilich, letzten Endes die *pathogenetische Erfassung des Gewebsgeschehens* beim postencephalitischen Parkinsonismus, kurz ausgedrückt der Schlüssel zum Schloß war nicht zur Hand. Begreiflich, daß man deswegen auf toxische Noxen zurückgriff, sei es nun, daß diese im Gehirn selbst oder außerhalb des Gehirns entstehen bzw. wirksam werden sollten. Analogien in Richtung WILSON-Pseudosklerose wurden beigebracht. F. STERN hat zu diesen nicht gerade überzeugenden Theorien Bündiges gesagt. — Bei systematischem Studium der so zahlreich vorliegenden klinischen und anatomischen Arbeiten über den postencephalitischen Parkinsonismus findet man nun da und dort Bausteine, die sich unserer hier vorzutragenden Lehre einfügen, ja sie in grundsätzlichen Punkten belegen. So sagt z. B. SPIELMEYER⁶ in seinem Encephalitisreferat, das sich vornehmlich auf die bestbekannte chronische Encephalitis, die progressive Paralyse nämlich, stützt, unter Hinweis auf unsere hier interessierende Erkrankung, „daß es wohl Prozesse gibt, die im Zentralnervensystem lediglich das Bild der Entzündung aufweisen, daß aber auch zweitens sog. Encephalitiden vorkommen, für die das nicht gilt, sondern bei denen darüber hinaus noch andere Züge das Gesamtbild bestimmen“. Unter Hinweis auf KLARFELDS⁷ relativ frisches Beobachtungsgut an Encephalitisfällen wird ausdrücklich jener Fälle Erwähnung getan, bei denen der *nichtentzündliche Charakter* im Gesamtbild der Veränderungen der epidemischen Encephalitis durchaus überwiegt. „Es ist“, so schreibt SPIELMEYER weiter, „auch nach meinem Dafürhalten richtig, wenn KLARFELD das gleiche für die Lyssa betont. Es scheint, daß hier ebensowenig wie bei der sog. epidemischen Encephalitis das Gesamtbild in der „Hirnentzündung“ aufgeht. Die so charakteristische Gänglienzellerkrankung mit der Verdickung der Fibrillen findet sich bei der

¹ SPATZ: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. XI. Berlin: Springer 1930.

² KLAUE: Arch. Psychiatr. (D.) 111 (1940). — ³ JAKOB: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin: Springer 1923. — ⁴ WILKENS: Z. Neur. 99 (1925). —

⁵ SCHOLZ: Z. Neur. 86 (1924). — ⁶ SPIELMEYER: Virchows Arch. 242 (1924). —

⁷ KLARFELD: Z. Neur. 77 (1935).

Lyssa auch an Stellen, wo von vasculären Erscheinungen weit und breit nichts vorliegt. Es läßt sich also meines Erachtens die Gesamtheit der Veränderungen in der Entzündung allein nicht unterbringen.“ Und SCHOLZ, dessen Studie nicht zuletzt einen erschöpfenden Überblick über alle bei der Encephalitis epidemica möglichen Gewebsbilder bringt sagt ausdrücklich: „Mit dem Rückgang der entzündlichen Erscheinungen setzen nun rein degenerative Vorgänge das Werk fort, indem sie einmal die entzündlichen Vorgänge an Ort und Stelle überdauern, dann aber auch in Gebieten zu finden sind, in denen sicherlich niemals infiltrativ-exsudative Erscheinungen vorhanden waren. Sie stellen mit größter Wahrscheinlichkeit die Ursachen der langsamen und gleichmäßigen Progredienz der Krankheit dar, bilden also den Hauptfaktor in der zweiten Krankheitsphase“. Und KLARFELD hat seinerseits keinen Zweifel gelassen für die chronische Form der epidemischen Encephalitis „eine fortschreitende, von Gefäßveränderungen unabhängige Parenchymdegeneration als besonders wichtig und charakteristisch anzusehen“, meint aber für ihre Deutung eine *toxische Noxe* einführen zu müssen, „denn es würde allen Erfahrungen in der Ausbreitung entzündlicher Prozesse im Nervensystem widersprechen, wollte man die einmalige Schädigung des Nervensystems durch einen entzündlichen Vorgang für einen jahrelang fortschreitenden Parenchymzerfall verantwortlich machen“. WILKENS (aus der JAKOBschen Schule) hinwieder meint, es könne in der Eigenart, in einer speziellen Reaktionsweise der Substantia nigra begründet sein, daß hier fortschreitende Degenerationen auftreten, „wenn sie einmal den Anlaß dazu erhalten haben“. Um diesen Anschauungen zum Abschluß nochmal die völlig anders geartete gegenüberzustellen: „Dieser Zelluntergang“, sagt SPATZ, „ist eine kontinuierliche Fortsetzung des Zellunterganges im akuten Stadium . . . die diffuse toxische Schädigung läßt nach, von den lokalen Veränderungen ist vieles rückgängig, nur auf der anderen Seite geht der lokale Entzündungsprozeß, wenn auch in abgeschwächter Intensität, langsam weiter“.

Verständlich, daß eine so grundsätzlich verschiedene Wertung und Deutung der *Gewebsbefunde* ihrerseits auch in einer ganz verschiedenen Wertung und Deutung der *klinischen Bilder* der postencephalitischen Erkrankung ihren Ausdruck finden muß. In Sonderheit stehen und fallen gewisse lokalisatorische Grundprinzipien bei der „*Metencephalitis*“ hier, beim postencephalitischen Status dort, mit der Auffassung vom Vorliegen oder Fehlen eines selbständigen, fortschreitenden Parenchymprozesses. Jede neue Lehre über den postencephalitischen Parkinsonismus aber hat *eine* Probe aufs Exempel zu bestehen. Die Lehre muß Auskunft über die Genese des „*Intervalls*“ geben, dieser seltsamen Erscheinung bei der chronischen Encephalitis epidemica, die sie mit

der paralytischen chronischen Encephalitis in etwa teilt. Wie sehr nun bei der Encephalitis epidemica und der ihr eigenen Nachkrankheit klinische, anatomische, pathophysiologische und nicht zuletzt lokalisatorische Grundfragen ineinander greifen, mag man aus dem Encephalitisbeitrag von SPATZ im Handbuch der Geisteskrankheiten entnehmen. Aus diesem Ineinander ergeben sich letzten Endes die großen Schwierigkeiten für die Klärung der Frage, worum es bei der in Rede stehenden Erkrankung gehe. Alles vorwegnehmend, beantworten wir diese Frage dahin, daß bei der chronischen Encephalitis epidemica, soweit sie „Encephalitis“ ist, die mehr oder weniger ausgesprochenen entzündlichen Erscheinungen das klinische und gleicherweise das anatomische Bild nicht befriedigend erklären. Und weiter, daß die chronische Encephalitis epidemica, soweit sie „chronisch“ ist, ganz und gar nicht im Entzündungsvorgang aufgeht und noch weniger durch ihn definiert wird, vielmehr ein Parenchymprozeß pathogenetische Bedeutung gewinnt, der fortschreitend und selbständig genannt werden darf. Dieser Parenchymprozeß kann bis ins letzte biologisch definiert werden. Damit können aber auch die einzelnen Gewebsveränderungen ihrerseits pathogenetische Deutung finden. Das klarzulegen ist letztes Ziel dieser Arbeit.

Es geht nach dem eben Gesagten also um *Grundsätzliches*, um nicht mehr und nicht weniger als um die Klärung des „Metencephalitis-Problems“, das ja weit mehr ist als etwa eine Diskussion um die klinisch-anatomische Bedeutung der Substantia nigra. Im übrigen kann man sich gerade bei der Wertung der Nigrabefunde beim postencephalitischen Parkinsonismus nicht des Eindrucks erwehren, daß bei einer Zusammenschau vom anatomischen Befund und klinischem Verlauf nicht immer stichhaltige Parallelen gezogen werden. Die gewiß massive Nigraschädigung wird zweifelsohne für das klinische Bild des postencephalitischen Parkinsonismus überschätzt. Es geht da in etwa wie bei den senilen Plaques oder, um bei der Entzündung zu bleiben, wie mit den Infiltraten. Sie sehen, um mit SPIELMEYER zu reden, „weit schlimmer aus“, als sie für den Grundprozeß selbst letzten Endes sind. Dort wo nämlich die Nigraveränderungen *wenig* ausgeprägt sind, im klinischen Bild aber die Rigor-komponente *besonders markant* hervortritt, liest man so wenig, wie sich nun solche eindeutigen klinischen Befunde in die Lehre von der Bedeutung der Substantia nigra für das beobachtete schwere Parkinsonsyndrom eingliedern. Mit ein Grund für diese Lücken liegt nach meinen Erfahrungen darin, daß der untersuchende Histopathologe meist den klinischen Fall selbst nicht persönlich kennt und solcherweise von den so eindrucksvollen Divergenzen zwischen anatomischem Befund und klinischem Verlauf nicht in dem Maß angesprochen wird wie ein Untersucher, der seine Fälle klinisch und anatomisch selbst

studiert. Weiter täuschen gerade beim postencephalitischen Parkinsonismus gewisse Hilfsvorstellungen, wie sie zur Deutung des klinischen Bildes eingeführt werden, zu leicht. Was etwa über die „Funktionsumstellung“ im Spätstadium vorgetragen wird, ist nicht zu beweisen und fußt auf gewiß interessanten vergleichenden Betrachtungen. Diese aber lassen sich schon deshalb nicht halten, weil sie sich nämlich mit

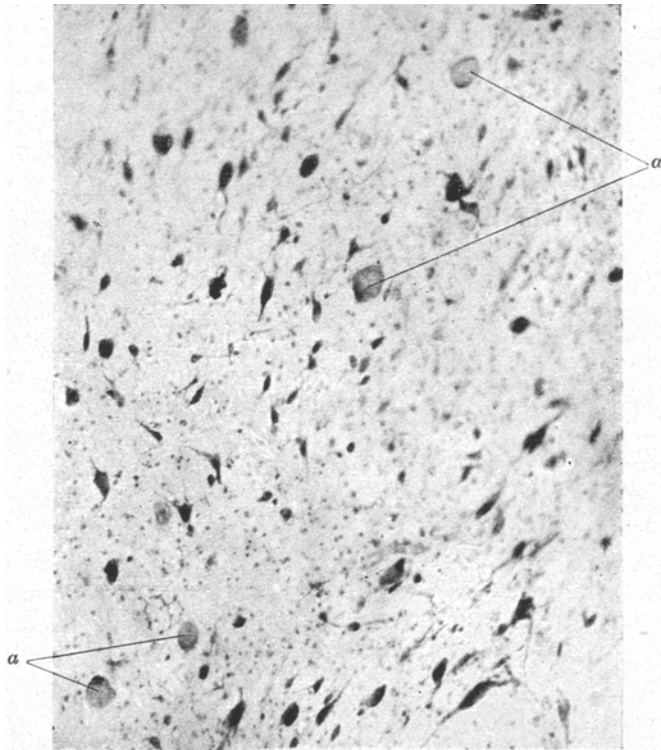


Abb. 1. Beobachtung A. Postencephalitischer Parkinsonismus. Geblähte Nervenzellen aus dem Trochleariskern (a). Nisslbild.

den nun mehr gegebenen eindeutigen anatomischen Erfahrungen beim postencephalitischen Parkinsonismus nicht decken. Was schließlich über das Virus, über die Viruspersistenz, das Wiederaufflackern des encephalitischen Prozesses gesagt wird, so entbehrt das bei allem heuristischen Interesse der gesicherten Grundlage. Man tut also gut, immer wieder ganz voraussetzungslos an die Gewebsbilder bei der Encephalitis epidemica und ihrer Nachkrankheit heranzugehen.

Bevor wir unsere wichtigsten histopathologischen Befunde beim postencephalitischen Parkinsonismus in gedrängter Kürze zusammenfassend wiedergeben, sei die Problemstellung im Lichte der Synäresis vorausgeschickt.

*Die Problemstellung beim postencephalitischen Parkinsonismus
im Lichte der Synäresislehre.*

Die Problemstellung erwächst aus den „Prinzipien“¹, die wir nun weiterführen. — Das synäretische Syndrom ist nach früher Gesagtem seinem Wesen nach Parenchymsyndrom. Im physiologischen Ablauf der Lebenskurve der kolloidalen Materie Gehirn wird es durch die gegebene Anlage und die jedem kolloidalen System eigene Hysterese

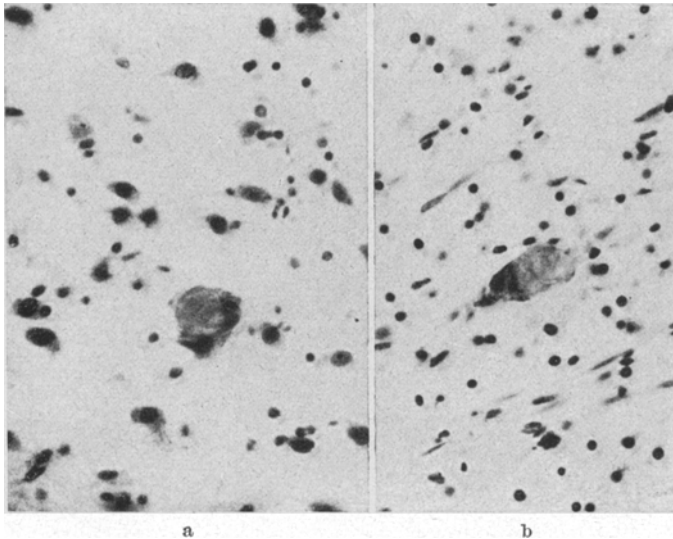


Abb. 2 a u. b. Beobachtung F. Postencephalitischer Parkinsonismus. Bei a mächtig geblähte große Nervenzelle aus dem Putamen, bei b geblähte Ganglienzelle aus dem Pallidum. Nisslbild. (Im Silberbild argentophile Kugeln in sämtlichen so veränderten Nervenzellen.)

definiert. Davon ist auszugehen, um die für die Betrachtung der Encephalitis epidemica gültige Kardinalfrage zu verstehen, die so lautet: Wie verhält sich das durch Synärese (und Hysterese) definierte kolloidale System „Gehirn“ im Laufe der Entzündung, und zwar im speziellen der entzündlichen Krankheit Encephalitis epidemica? Näherhin: Wie wird ein im kontinuierlichen Ablauf begriffenes synäretisches System durch einen diskontinuierlichen Vorgang, eine Phase, überhaupt beeinflusst und bestimmt? *Wie spricht die Synärese als Parenchymsyndrom auf den entzündlichen Reiz an, und zwar wie, wodurch und wie lange?* Es gilt also, die Synärese in ihrer Antwort auf Reize zu studieren, hier auf einen entzündlichen Reiz, von dem man weiß, daß er vornehmlich oder jedenfalls zuerst am Gefäßbindegewebsapparat eingreift, freilich mit einer alternativen Komponente auch auf das Parenchym zielt.

¹ Siehe S. 545.

Aus solcher Problemstellung ergeben sich nun zwei grundsätzliche Möglichkeiten. Die Synärese bzw. das synäretische Parenchym-syndrom wird durch eine entzündliche Reaktion oder Phase nicht beeinflußt; oder aber, die Synärese wird insofern gestört, als jene diskontinuierliche Phase, die wir einmal „Reiz“ — „Entzündung“ nennen, in den kontinuierlichen synäretischen Ablauf elementar eingreift. Der Ablauf kann *qualitativ* und *quantitativ* geändert werden;

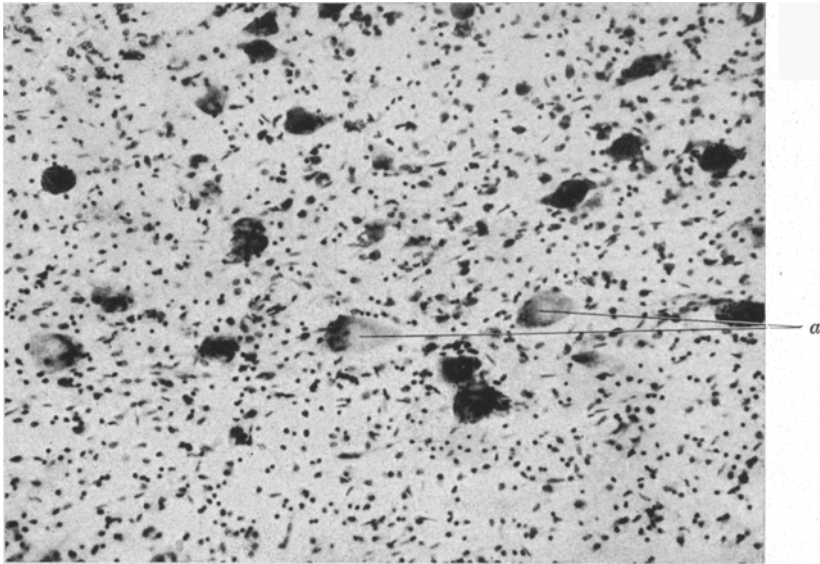


Abb. 3. Beobachtung H. Postencephalitischer Parkinsonismus. Nucleus paraventricularis: Nisslbild. Hochgradig geblähte, stellenweise fast homogen erscheinende Ganglienzellen. Bei *a* bereits im Nisslbild kenntliche Einlagerung in den Nervenzellen. Starke Gliaproliferation, insbesondere Hirtzeglialia.

Intensität und *Tempo* der Synärese erleiden so einen Wechsel. Ja, diese Abwandlung kann theoretisch so weit gehen, daß maximale Hysteresis den synäretischen Mechanismus sehr schnell und sehr intensiv ablaufen läßt. Auf das Gewebe übersetzt hieße das im extremen Fall: es herrscht an einer Stelle Stillstand, Tod; d. h. in bezug auf das Gewebe finden wir einen Schaden, eine Narbe.

Nun haben wir im Gang der Synäresislehre immer und immer wieder darauf hingewiesen, daß alle theoretisch gewonnenen physikalisch-chemischen Deduktionen durch die Gewebsbilder selbst belegt werden müssen, soll unsere Betrachtungsweise zentraler Vorgänge wirklich neue und brauchbare Wege haben. Schicken wir darum voraus, daß diese theoretischen Deduktionen morphologisch belegt werden können, und zwar dank der besonderen Feinstruktur des

Zentralnervensystems, an welchem Organ allein der Wurf der Synäresislehre gelingen konnte.

Nach bewährtem Muster gehen wir nun bei der Encephalitis epidemica bzw. dem postencephalitischen Parkinsonismus auf die Suche nach jenen sekundären Phänomenen aus Synäresis, nach Bildern aus Fällung und Quellung, die nach der Synäresislehre bei diesem Leiden zu irgendeiner Zeit und an irgendeiner Stelle auftreten. Freilich bedarf dieser Satz sogleich der Richtigstellung. Aus den „Prinzipien“ haben wir ja gelernt, daß *sekundäre Phänomene aus Synäresis, wie schon der Name sagt, sekundär, zweitrangig sind, nicht auftreten müssen, sondern auftreten können*. Es handelt sich ja immer um *fakultative* Erscheinungen aus Synäresis, fakultative Bilder, die dort, wo sie gefunden werden, von unschätzbarem Wert sind. Dort aber, wo man die Bilder vermißt, läßt sich nichts über und gegen primäre, nämlich primär-synäretische Abläufe aussagen, aus denen sie sich ableiten. Beim Studium des Gewebsprozesses des postencephalitischen Parkinsonismus unter physikalisch-chemischen Gesichtspunkten müssen wir also grundsätzlich auf primäre und sekundäre Bilder und Abläufe aus Synäresis achten. Um aber für die Wertung aller Gewebsbilder klar zu sehen, definieren wir nochmal wie folgt: Primär synäretisches Syndrom der physikalischen Chemie = atrophisierender Prozeß der Histopathologie. Im einzelnen: Zusammenlagerung der Teilchen, Kondensation = atrophisierender Prozeß, Substanzschwund, Atrophie s. str. Sekundär synäretisches Syndrom = Phänomene aus Fällung und Quellung als Resultanten von Dehydratation und ihrer Umkehr.

Nun hat die Synäresislehre am Beispiel der chronischen Encephalitis epidemica ihre Vorgeschichte. In unserer länger zurückliegenden Studie über eine kolloidchemische Betrachtungsweise seniler Gehirnveränderungen haben wir die Vermutung ausgesprochen, daß der synäretische Mechanismus keineswegs an Alters- und Alterserscheinungen gebunden zu sein braucht, sondern auch durch eine andersartige Erkrankung, etwa durch die encephalitische, frühzeitig und intensiv ausgelöst werden könne. Es wäre, wie wir damals (1932) schrieben so, „daß nach einem ursprünglichen entzündlichen Syndrom später ein „atrophisierender“ Prozeß nach einem hysteretischen (synäretischen) Prozeß abläuft. Man spricht heute davon, daß eine selbständige Parenchymdegeneration das Bild beherrscht, ohne über den Vorgang als solchen etwa aussagen zu können!“

Als dies 1932 in Druck gegeben wurde, hat FENYÉS zu gleicher Zeit die sekundären Phänomene aus Synäresis bei einer 28jährigen Postencephalitikerin beschrieben, jene ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen, die nur von einer kolloidchemischen Betrachtungsweise her — sei es nun als Gewebsbilder, wie auch im Ensemble eines Prozesses —

geklärt werden können. Nun habe ich eingangs erwähnt, wie schwer die Deutung dieser Gewebefunde FENYÉS fiel. Die Synäresislehre lag noch nicht vor. FENYÉS wußte deshalb nichts von primär und sekundär synäretischen Mechanismen und schließlich war ihm unsere Voraussage, daß bei chronischer Encephalitis eben Phänomene aus Synäresis bzw. Hysteresis Bilder aus Fällung und Quellung vorkommen können, noch nicht bekannt.

Nicht richtig ist es, wenn man sagt, FENYÉS sei der enge Zusammenhang von ALZHEIMERSCHEN Zellveränderungen mit der Topographie der frischen Stadien epidemischer Encephalitis entgangen. FENYÉS hat nämlich auf Grund seines ersten Falles weitere Gehirne von Lethargica-Fällen, und zwar „*entsprechende Regionen*“ systematisch nach der BIELSCHOWSKY-Methode untersucht. Wenn der Autor bei solch weiteren Untersuchungen auch nicht erfolgreich war, so hat er doch an Hand seiner Ausgangsbeobachtung folgendes ganz klar gesagt: „Das Grundleiden der Patientin war eine epidemische Encephalitis, und es ergibt sich nun zwanglos der Gedanke, daß wir hierbei auch einen gewissen Zusammenhang mit den ALZHEIMERSCHEN Fibrillenveränderungen vermuten dürfen“. Und bei allem Zweifel schreibt der Autor weiter: „Es war immerhin auffallend, daß die Lokalisation ausschließlich den Hirnstamm betrifft“ — und weiter: „Da nun die Veränderungen der Encephalitis epidemica, wie erwähnt, sich im wesentlichen in den geschilderten Gegenden des Hirnstammes zu lokalisieren pflegen, so kann man sich zunächst des Eindrucks erwehren, daß der Boden für die Entstehung dieser Fibrillenveränderung doch durch eine Auswirkung der Encephalitisnoxe geschaffen werden könne...“

Bald nach dem Erscheinen der Arbeit von FENYÉS und dem Entwurf unserer Synäresislehre hat dann HALLERVORDEN im Jahre 1933¹ eine vorläufige Mitteilung zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus gegeben. In 11 Fällen (bei 2 Kindern von 11 Jahren) und 8 Erwachsenen im Alter bis zu 50 Jahren fand HALLERVORDEN im Hirnstamm entsprechend den Ausweitungsgebieten des akuten Stadiums der Encephalitis epidemica ALZHEIMERSCHE Fibrillenveränderungen in verschiedenem Ausmaß. Jenseits des 50. Lebensjahres waren — damals bisher in 3 Fällen — nebst der ALZHEIMERSCHEN Fibrillenveränderung argentophile Kugeln nach Art der Einschlüsse bei der PICKSchen Krankheit vorwiegend in Zellen der Substantia nigra aufzuzeigen. Später hat dann HALLERVORDEN² seine Befunde an einem weit größeren Untersuchungsgut erfolgreich weiterverfolgt.

Für die Deutung der Bilder bezieht sich HALLERVORDEN ganz auf unsere Synäresislehre, deren theoretische Grundlagen der genannte Forscher durch die so eindeutigen Gewebefunde voll und ganz bestätigt findet. Wir selbst haben dann in einer ausführlichen Studie über Synäresis und Entzündung am Beispiel der atypischen Paralyse im Sinne LISSAUERS³ ganz klar zeigen können, daß auch bei dieser besonderen Form einer chronischen (paralytischen) Encephalitis primär und sekundär synäretische Mechanismen eine Rolle spielen und vor allem aus dem Gewebefund heraus bewiesen werden können. So gelang es schließlich, den *synäretischen Mechanismus als cerebrale*

¹ HALLERVORDEN: Klin. Wschr. 1933 I. — ² HALLERVORDEN: Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte 1934, 88. — ³ LISSAUER: Z. Neur. 148 (1933).

Reaktionsform, als biologisches Grundgeschehen bei zentralen Prozessen herauszuarbeiten.

Zusammenfassung der wichtigsten Gewebbefunde.

Wir greifen die Leitidee für die Gewebsanalyse wieder auf. Es gilt demnach, nach sekundär-synäretischen Phänomenen zu suchen, also Bilder aus Fällung und Quellung bei Postencephalitikern aufzuzeigen, um solcherweise primär synäretische Abläufe zu beweisen.

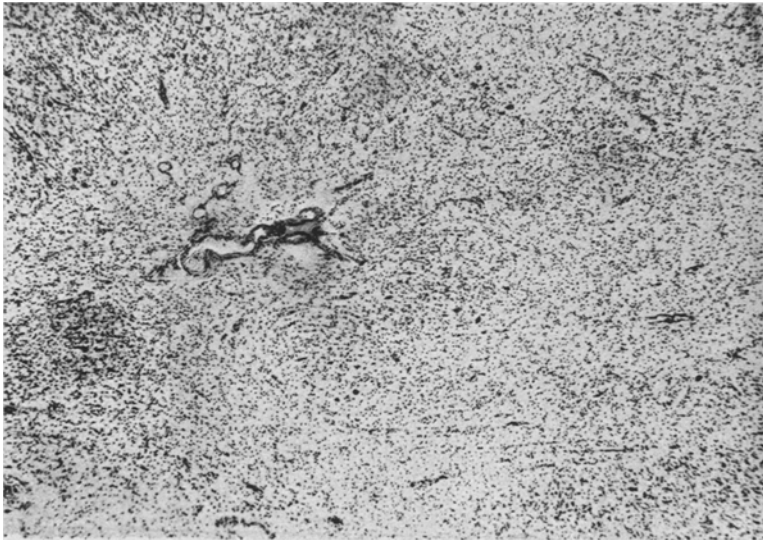


Abb. 4. Beobachtung D. Postencephalitischer Parkinsonismus. Nisslbild. Schwere Ganglienzellausfälle im ganzen Kernband des Nucleus dentatus. In fleckförmiger Anordnung teils geblähte, teils zerfallende (ursprünglich geblähte) Ganglienzellen. Im Silberbild wohl ausgebildete argentophile Kugeln in den noch erhaltenen Ganglienzellen des Zahnkerns (vgl. Abb. 5a und b).

An Hand eines großen Krankengutes von 70 Fällen chronischer Encephalitis epidemica haben wir die Gewebsbilder unter diesen allgemeinen und speziellen Gesichtspunkten studiert¹. Das Studienmaterial bezieht sich, wie ausdrücklich hervorgehoben sei, jedenfalls klinisch nur auf sog. typische Fälle. Sie liegen zwischen 17 und 68 Jahren. Die Erkrankungsdauer schwankt von 2—30 Jahren, von der akuten Erkrankung ab gerechnet. 20 Fälle konnten systematisch untersucht werden. Bei den übrigen Fällen mußte ich mich auf das vorhandene, freilich sehr reichliche Material an fertigen Präparaten beziehen, wobei nach Möglichkeit Silberfärbungen nachgeholt wurden. Besondere Bedeutung kommt 12 Fällen zu, die ich selbst seit meiner

¹ Herrn Prof. Dr. STERTZ und besonders Herrn Prof. Dr. SCHOLZ habe ich für die Überlassung von Studienmaterial zu danken.

Praktikantenzeit durch Jahre hindurch beobachten und schließlich anatomisch untersuchen konnte. Von Vorteil mag es bei der zeitraubenden Arbeit gewesen sein, daß ich mich zum ersten Mal eingehend mit der Histopathologie der epidemischen Encephalitis und dem postencephalitischen Parkinsonismus befassen konnte.

Was bei der Durcharbeit des Beobachtungsgutes gefunden wurde, fasse ich kurz zusammen:

a) In einem Viertel aller Fälle von postencephalitischem Parkinsonismus wird schon bei der Sektion des Gehirns eine Verkleinerung

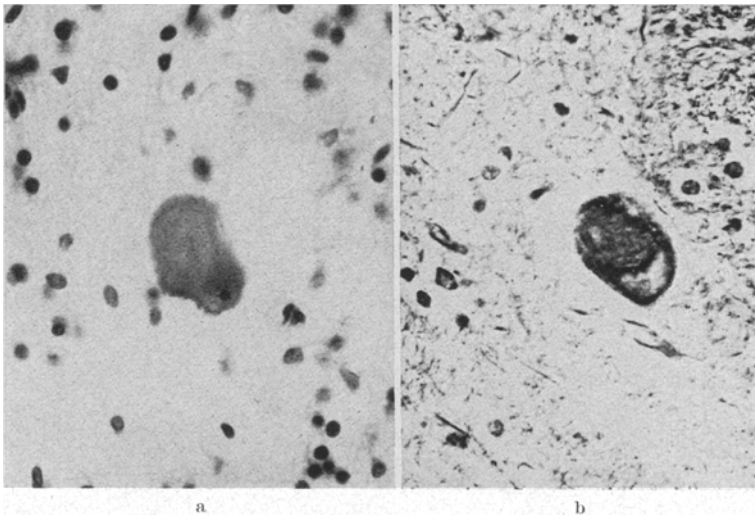


Abb. 5a u. b. Beobachtung D. Postencephalitischer Parkinsonismus. a Stark geblähte Nervenzelle aus dem Zahnkern im Nisslbild, wo man deutlich die rundlich geformte Einlagerung, die den Kern verdrängt, erkennt. b Im Silberbild einer solchen Nervenzelle des Zahnkerns sehr schöne argentophile Kugel. Am Zellrand der helle Kern. Eigene Silbermethode.

des gesamten Hirnstamms, eine leichte Verschmälerung der Windungen im Stirnhirnbereich und eine deutliche Verkleinerung des gesamten Kleinhirns als makroskopischer Gehirnbefund ausdrücklich erwähnt. Bei eben diesen Fällen wird auch die Erweiterung der Seitenventrikel verzeichnet. Bei 4 Fällen heißt es ausdrücklich, die Schrumpfung von Nigra und Pallidum sei „enorm“. (Dabei wollen wir hier sogleich festlegen, daß die Bedingungen, die schließlich zur Gewebsschrumpfung, also zur Atrophie führen, auch hier nicht bekannt sind. Gleiches gilt ja auch bei den eigentlichen atrophisierenden Prozessen wie bei der senilen Demenz oder bei der ALZHEIMERSchen Krankheit, bei denen im *einen* Fall die Atrophie sehr ausgeprägt ist, im *anderen* recht wenig zur Geltung kommt — und dies bei augenscheinlich gleich gelagertem histologischem Bild, jedenfalls bei gleichschweren Ausfällen.)

b) *Histologisch* finden sich:

1. Im Bereich jener Bezirke des Hirnstamms, die erfahrungsgemäß von der akuten Entzündung in erster Linie betroffen sind, ein mehr oder weniger intensiv ablaufender degenerativer sc. „atrophisierender“ Prozeß, der augenscheinlich in jedem Stadium stationär werden bzw. wieder in Gang kommen kann.

2. Frische oder ältere entzündliche Veränderungen fehlen bei mehr als $\frac{2}{3}$ der von mir untersuchten Fälle von postencephalitischem Parkinsonismus völlig. Wo noch infiltrative Erscheinungen vorhanden sind, sind sie sehr spärlich und erklären jedenfalls die ausgeprägten degenerativen Zeichen am Parenchym nicht.

3. Der degenerative Prozeß ist charakterisiert durch den schleichenden Untergang von Nervenzellen, die entweder der einfachen Schrumpfung oder aber der fettigen Entartung verfallen oder aber besondere degenerative Bilder aufweisen. Der atrophisierende Prozeß wird im ganzen durch fixen Gewebsabbau gekennzeichnet.

4. Dort, wo entzündliche Veränderungen nicht mehr aufgezeigt werden können, unterscheidet sich der Parenchymuntergang, soweit er nach Ausweis des Gewebsbildes sehr schleichend abläuft, in nichts vom senilen Hirnprozeß, diesem atrophisierenden Prozeß s. str. Nimmt der atrophisierende Prozeß jedoch besondere Intensität an, was beim Fehlen aller akut-entzündlichen Erscheinungen der Fall sein kann, so sieht man etwa in der Substantia nigra, im Pallidum, im Striatum Gewebsbilder, wie man sie bei der ALZHEIMERSchen oder PICKSchen Krankheit findet, d. h. Untergang funktionstragender Parenchyms unter gleichzeitiger massiver zelliger und fasriger Gliawucherungen beherrschen das Bild.

5. Die schwarze Zone der Substantia nigra ist so gut wie immer am ausgesprochensten in den atrophisierenden Prozeß einbezogen. Der Prozeß überschreitet freilich in recht verschiedener Intensität die bekannten Zentren erster Ordnung und bezieht den gesamten Hirnstamm mit ein, sich an die bekannten örtlichen Verschiedenheiten haltend (s. später).

6. Die Hirnrinde kann vom atrophisierenden Prozeß befallen sein. Doch bereitet gerade die Wertung der Gewebsbilder dort besondere Schwierigkeiten, wo entzündliche Veränderungen oder Reste davon ganz fehlen, dennoch ausgeprägte Pigmentatrophie und fixer Lipoidabbau in progressiv veränderten Gliazellen aufzuzeigen ist. Ich halte dafür, daß auch dort ein schleichender atrophisierender Prozeß ablaufen kann (s. Ammonshornveränderungen unten).

7. Der atrophisierende Prozeß wird dadurch besonders gekennzeichnet und vor allem besonders markiert, daß in weiten Gebieten Ganglienzellen im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenerkrankung

verändert sind, oder aber, daß typische argentophile Kugeln in (im Nisslbild gebläht erscheinenden) Nervenzellen liegen. Dort, wo entzündliche Veränderungen nach den Erfahrungen über die Ausbreitung der akuten Krankheitsstadien am ausgeprägtesten sind oder waren, findet man diese Art der Ganglienzellerkrankung am regelmäßigsten.

Darüber hinaus findet man die ALZHEIMERSche Fibrillenveränderung in all den Gebieten, die erfahrungsgemäß von dem akut-entzündlichen Prozeß überhaupt einbezogen werden können, und zwar auch

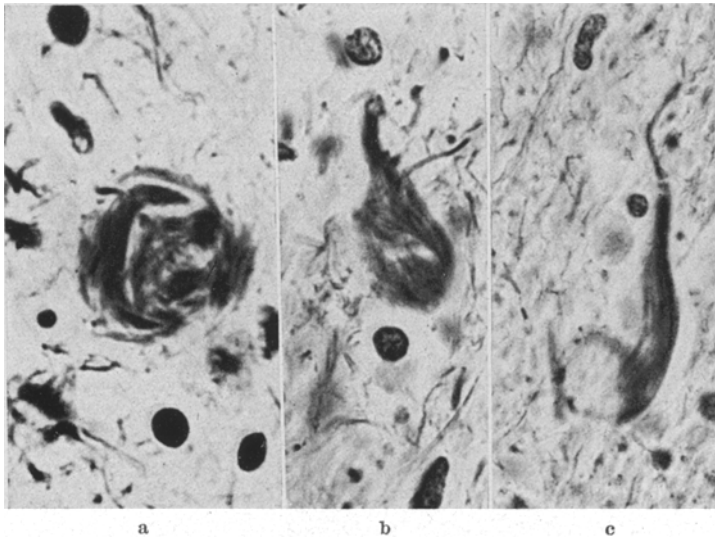


Abb. 6a—c. ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen bei jugendlichen Parkinsonisten. (Eigene Silbermethode.) a Ganglienzelle aus dem dorsalen Vagus Kern, b aus der Substantia nigra, c aus dem Globus pallidus.

dann, wenn in unseren Präparaten nicht oder nicht mehr die geringsten Zeichen einer Entzündung nachzuweisen sind. Als Prädilektionsgebiete für die ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen beim postencephalitischen Parkinsonismus nenne ich nach dem Grade der Häufigkeit: Substantia nigra, Locus coeruleus, Brückenhaube, Vierhügelgebiet, Hypothalamus, Kerne am 3. Ventrikel, Corpus Luys, Nucleus ruber, Pallidum, Striatum, Nucleus dentatus, Ammonshorn, Inselrinde, übrige Hirnrinde.

8. Besonders interessant sind jene gewiß seltenen Fälle von post-encephalitischem Parkinsonismus, bei denen im Bereich des lockeren Ammonshornbandes, im Praesubiculum, und in der Gegend der sog. „Glomeruli“ (vielleicht von Anbeginn) ein rein degenerativer Prozeß zur Ausbildung kommt. Nun wissen wir, daß diese Hirngebiete bei den bekannten „atrophisierenden“ Prozessen, also denen der senilen

Involution oder der ALZHEIMERSchen Krankheit besonders häufig, besonders früh und besonders intensiv betroffen werden, ja, daß sich eben dort die Besonderheiten des atrophischen Prozesses, wie ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und argentophile Kugeln am ausgeprägtesten und frühesten finden.

9. Es bedarf *mühevollster* Untersuchungen, um wirklich sagen zu können, man habe am Gehirn eines in Rede stehenden Falles von postencephalitischem Parkinsonismus keine Nervenzellen mit ALZHEIMERScher Fibrillenveränderung gefunden. Man muß deshalb nach Fibrillenveränderungen allerorts suchen und immer wieder suchen und sich dabei Methoden bedienen, die einen möglichst hellen Untergrund gewährleisten. Meine Silbermethode für senile Plaques hat sich dabei sehr gut bewährt¹.

Nach jüngsten Erfahrungen möchte ich sagen: Ich wage heute nicht mehr, einen Fall von postencephalitischem Parkinsonismus als „fibrillennegativ“ zu bezeichnen, bei dem nicht die ganze Substantia nigra gleichwie die Brückenhaube in Stufenserien untersucht wurde. (So kenne ich einen klinisch völlig gesicherten Fall von postencephalitischem Parkinsonismus, bei dem in vielen Silberpräparaten aus der Substantia nigra *eine einzige* ALZHEIMERSche Fibrillenveränderung in einer gut erhaltenen Substantia nigra gefunden wurde. Es handelte sich dabei bemerkenswerter Weise klinisch um einen Krankheitsfall mit sehr ausgeprägten Rigorerscheinungen.) Nach dem Gesagten ist es also richtiger, sich nicht auf Prozentzahlen festzulegen.

10. In 8 von 20 genau untersuchten Fällen fanden sich in der Substantia nigra, in der Brückenhaube sowie in der Inselrinde und im Ammonshorn argentophile Kugeln. Es handelt sich dabei um Kranke über 50 Jahre; doch sah ich auch bei einem Patienten mit 40 Jahren argentophile Kugeln. Bei einem einzigen Fall (20jähriger!) des Gesamtmaterials zeigten sich in einigen geschädigten Nigrazelten (neben argentophilen Kugeln) merkwürdige Einlagerungen, die Biskuitform aufwiesen und sich mit Silber nur schwach imprägnierten. Ich sah ähnliche Bilder, allerdings sehr selten, in Monstregliazellen aus ganz schwer atrophischen Rindengebieten bei PICKScher Krankheit und halte dafür; daß es sich bei diesen Bildern um unregelmäßig zusammengesintertes fibrilläres Material handelt. Dies um so mehr, als bei ein- und demselben Fall daneben argentophile Kugeln gefunden wurden.

11. In der Hirnrinde fand ich bei keinem meiner Fälle ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen, jedoch bei 2 Fällen argentophile Kugeln. Diese

¹ Bei jahrealtem Formolmaterial gelingt es nach HALLERVORDEN, Flecke und Unregelmäßigkeiten durch kurzes Baden der Schnitte in 70% Alkohol mit nachfolgendem Abspülen der Schnitte in Wasser vor Beginn des Verfahrens zu vermeiden.

Zahlen beweisen nicht viel, da das alte Untersuchungsmaterial keine günstigen Bedingungen für Silberfärbungen bietet. Deswegen verweise ich auf Befunde von HALLERVORDEN, der in einem seiner Fälle auch ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen in der Rinde bei chronischer Encephalitis epidemica aufzeigen konnte. Solche Befunde wird man künftig — namentlich bei atypischen Fällen — häufiger erheben können. Im Hinblick auf das vorhin Gesagte gewinnen die fibrillenpositiven und noch mehr die argentophilen kugelpositiven „Rindenfälle“

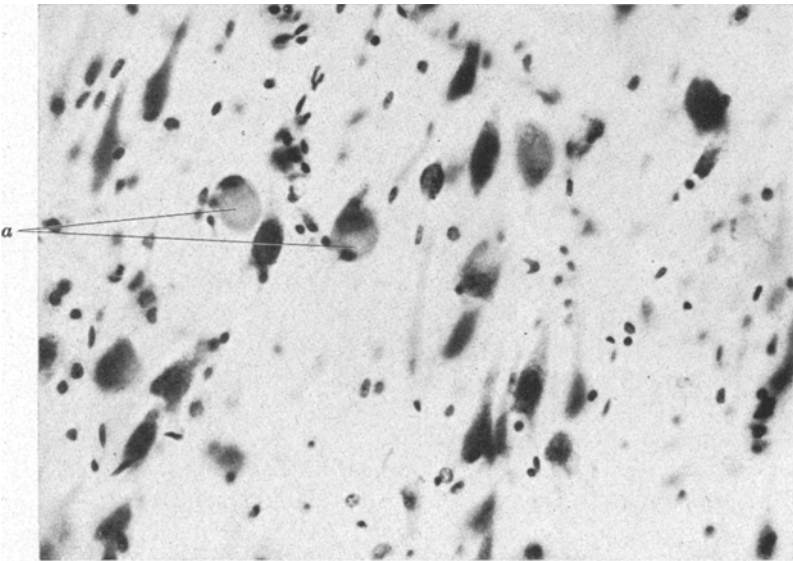


Abb. 7. Beobachtung D. Postencephalitischer Parkinsonismus. Geblähte Nervenzellen aus dem lockeren Ammonshornband. *a* Wucherung der Hirtz-Glia. Nisslbild. (Vgl. auch Abb. 8.)

ganz besondere Bedeutung. Beziehungen zwischen der Schwere der klinischen Bilder und der Zahl der im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen abgewandelten Zellen ließen sich übrigens nicht aufzeigen. Warum das nicht sein *muß*, deuten die „Prinzipien“.

12. Nach meinem Krankengut sind Intensität der früheren entzündlichen Reaktion und Lebensalter für das Auftreten der argentophilen Kugeln bedeutungsvoll. Je stärker die entzündliche Reaktion war und je älter der Patient ist, um so mehr Aussicht besteht augenscheinlich, daß statt der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderung argentophile Kugeln auftreten. Die Befunde decken sich also im wesentlichen mit den Erfahrungen von HALLERVORDEN. Ausnahmen bestätigen die Regel. Auch junge Postencephalitiker können argentophile Kugeln zeigen. Angemerkt sei, daß bei besonderer Intensivierung des

degenerativen Prozesses jene Quellungsvorgänge so intensiv werden können, daß (neben völliger Umlagerung der micellar-fibrillären Teilchen im Sinne der argentophilen Kugeln) eine allmähliche Verwandlung in flüssige Tröpfchen statthat. („Solvatisierung“ im Sinne der Kolloidchemie.) Die davon betroffenen Ganglienzellen scheinen dann zu zerfließen (vgl. Abb. 3).

13. Außer den ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen bzw. den argentophilen Kugeln fand ich unter dem Gesamtmaterial bei zwei klinisch typischen Fällen eigenartige Gewebsablagerungen frei im Mark der Medulla oblongata. Die Substanzen gleichen in Bau und färberischem Verhalten Corpora amylacea. Da und dort umgibt aber eine mehr

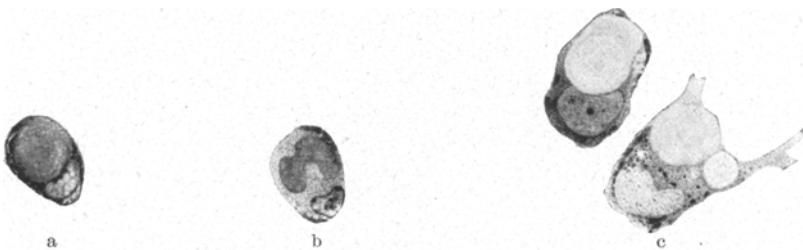


Abb. 8a—c. Ganglienzellveränderungen beim postencephalitischen Parkinsonismus. Bei a Ganglienzelle aus der schwarzen Zone der Substantia nigra mit großer argentophiler Kugel. Bei b zusammengesinterte fibrilläre Strukturen in Biskuitform neben dem Kern gelagert. In der Randzone des Plasmas schwarzes Pigment. Bei c mehr weniger geschichtete Einlagerungen in Ganglienzellen der Substantia nigra, die sich nicht mit Silber imprägnieren. (Photographie nach einer Zeichnung von Fräulein E. Schmidt.)

oder weniger breiter Strahlenkranz den Kernanteil. Spezialfärbungen wurden nicht angewandt. Bei Silberfärbung imprägnieren sich diese Gebilde meist nur schwach; doch sind ein argentophiler Kern und Andeutung von konzentrischer Schichtung um diesen Kern manchmal deutlich. Alle Bilder deuten darauf hin, daß es sich um Ablagerungen bzw. Fällungen von Eiweißsubstanzen handelt. Bei einem Fall, der ganz besonderes Interesse verdient, war im Silberbild dieser frei im Gewebe liegenden Substanz ein ungewöhnlich großer und deutlicher Strahlenkranz festzustellen (Abb. 10). Es handelt sich dabei um einige wenige, in der Substantia nigra liegende Gebilde mit „Kern“ und „Kranz“, bei denen man an jene seltenen „Kernplaques“ erinnert wird, wie man sie bei drusiger Entartung der Hirnrinde zu sehen bekommt. Allerdings weiß man, daß auch ursprünglich in Ganglienzellen liegende argentophile Gebilde an Umfang zunehmen und frei ins Gewebe zu liegen kommen können¹. Ich möchte das hier für das wahrscheinlichere halten.

¹ SPIELMEYER: Histopathologie, S. 51 und 95.

14. Der Vollständigkeit halber bemerken wir, daß die eben als frei im Gewebe liegend beschriebenen (amyloidähnlichen) Substanzen in Ganglienzellen selbst liegen können. Die erkrankten Nervenzellen der Substantia nigra erscheinen dann im Nisslbild grob vacuolisiert. Das färberische Verhalten dieser „Zelleinschlüsse“, die später in allen Einzelheiten analysiert werden sollen, wechselt¹.

Die Deutung der Gewebefunde im Lichte der Synäresislehre.

Über diesen soeben aufgezeigten sekundär synaeretischen Phänomenen, also vor allem den Fibrillenveränderungen kommen wir zum primär synäretischen Vorgang selbst, zu den beim postencephalitischen Parkinsonismus vieldiskutierten fortschreitenden, selbständigen Parenchymprozeß. Verkleinerung, Schrumpfung, Ausfall der funktions-tragenden Zellen, eben Substanzschwund, Atrophie sind seine Kennzeichen. Nach zwei Richtungen muß diese Aussage ergänzt werden, und zwar zuerst an Hand der *Ausbreitung* dieses selbständigen Parenchymprozesses. Kein Zweifel, daß der primär synäretische Parenchymprozeß in erster Linie im Bereich der Prädilaktionsgebiete des akut-entzündlichen Stadiums abläuft. Manches spricht dafür, daß die Stärke des entzündlichen Reizes von wesentlicher Bedeutung für den „Anstoß“ wird, auf den das Gewebe antwortet. Darüber hinaus lehrt jedoch eine vergleichende Betrachtung zahlreicher akuter und chronischer Fälle von postencephalitischem Parkinsonismus, daß die entzündliche Reaktion — und sei sie noch so geringfügig und augenscheinlich noch so vorübergehender Natur — wo immer sie bei der akuten epidemischen Encephalitis auftritt, einen fortschreitenden Parenchymprozeß auslösen kann. Nun ist und bleibt die schwere Schädigung der schwarzen Zone der Substantia nigra beim postencephalitischen Parkinsonismus gewiß eindrucksvoll. Aber weit wichtiger als diese so augenfälligen Befunde sind jene *diskreten* (sekundären) Bilder aus Synäresis. Überall dort nämlich, wo wir weitab von der nun so ausgiebig beforschten Substantia nigra auch nur *eine einzige* ALZHEIMERsche Fibrillenveränderung finden, sagt sie außerordentlich viel aus. Sie ist ein unverdächtiger Zeuge primär synäretischer Abläufe im Bereich jenes Gehirnabschnittes, wo wir sie eben finden, so etwa im Pallidum, im Nucleus substantiae innominatae, im Caudatum, im zentralen Höhlengrau, ja in der Rinde. Nach früher Gesagtem wissen wir, was sich beim Vorliegen dieser sekundär synaeretischen Zeichen an Ort und Stelle abgespielt haben muß und wohl noch abspielt: *Dehydratation*, die Quellungswasser freimacht, also *primär Synäresis*.

¹ Siehe insbesondere OSTERTAG: Zur Histopathologie der Myoklonusepilepsie. Eine weitere Studie über die intragangliocellulären, corpusculären Einlagerungen (mit vollständiger Schrifttumsangabe). Arch. Psychiatr. (D.) 73 (1925). Weiter: LUCKSCH: Beitr. path. Anat. 71 (1929).

Wie uns erratische Blöcke Ort und Ausbreitung früherer Gletschermassen künden, so sind im Sinne dieses Vergleiches die ALZHEIMERschen Fibrillenveränderungen beim postencephalitischen Parkinsonismus wichtige Gewebsmarken für die *Topik primär synäretischer Abläufe*, die ja zweifelsohne den endlichen Schaden bestimmen. Um Synäresis aus Entzündung aber geht es letzten Endes und dieser biologische Mechanismus gewinnt weit über die Frage der Encephalitis epidemica grundsätzliche Bedeutung für die Lehre von der Entzündung

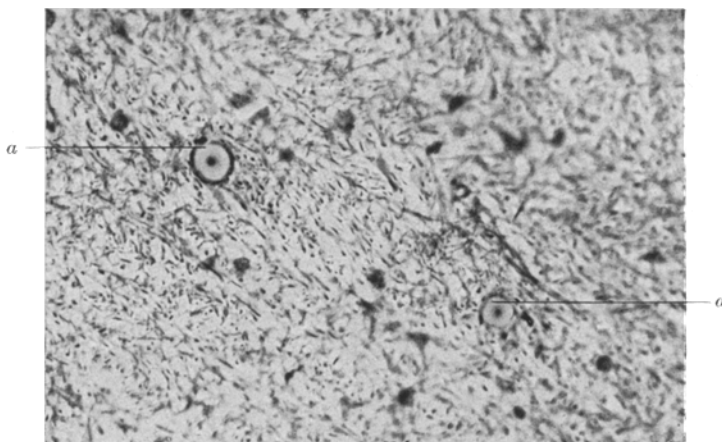


Abb. 9. Beobachtung K. Postencephalitischer Parkinsonismus. Markgebiet aus der Medulla oblongata in Höhe der unteren Olive. Ablagerungen nach Art der Corpora amylacea bei einem 22jährigen Postencephalitiker. *a* Man beachte den im Silberbild sehr klaren kleinen argentophilen Kern und eine breite, mehrfach leicht geschichtete Randzone. (Gegen das umgebende Gewebe tritt eine argentophilere Dichtungszone hervor.) Die Gebilde erscheinen im Nisslbild homogen und tiefblau.

überhaupt. Für den Spezialfall des postencephalitischen Parkinsonismus aber gilt ganz ähnliches wie für die chronische Paralyse im Sinne LISSAUERS: Die selbständigen degenerativen Veränderungen bei der LISSAUERSchen Paralyse hier, beim postencephalitischen Parkinsonismus dort, können letzten Endes aus synäretischen Mechanismen abgeleitet werden. Im Sinne unserer physikalisch-chemischen Betrachtungsweise kann nämlich Synäresis als Parenchymsyndrom das *Wesen der Parenchymschädigung* bei entzündlichen Krankheiten ausmachen. Die Veränderungen am Gefäßbindegewebsapparat, die uns die entzündliche Krankheit erst kennzeichnen helfen, treten vielfach für die Wertung des Gesamtprozesses, vor allem für die Deutung des Schadens ganz zurück. Daß diese Veränderungen am Gefäßbindegewebsapparat — sehr zum Nachteil jener degenerativen Schäden — bislang so im Vordergrund standen, hat zwei Hauptgründe: Erstens gelang es gerade bei der epidemischen Encephalitis und ihrer Nachkrankheit nicht, über das *Wesen* und den *Mechanismus* des primären Parenchym-

unterganges etwas auszusagen. Man ging über die doch so fundamentalen Parenchymvorgänge nur allzu schnell hinweg. Und zweitens war und ist es mit den *Gefäßinfiltraten* ganz ähnlich wie etwa mit den senilen Plaques. Im Ensemble der Veränderungen hat man sie für die Bedeutung des klinisch-anatomischen Bildes weit überschätzt. Je mehr wir nämlich in unserer anatomischen Arbeit über rein diagnostische Fragen hinauswachsen, um so deutlicher zeigt sich der relative Wert der entzündlich-infiltrativen Komponente für das pathologische Gesamtgeschehen. „Wo die infiltrativen Erscheinungen sehr aus-

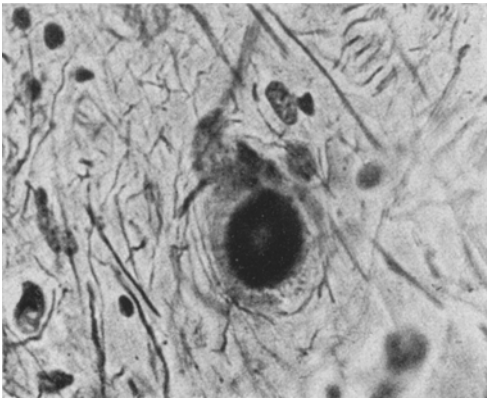


Abb. 10. Beobachtung L. Postencephalitische Parkinsonismus. Argentophile Ablagerung aus der Substantia nigra (schwarze Zone). Man beachte im Silberbild den zentralen argentophilen Kern und den feinen, strahlenförmigen, leicht argentophilen Kranz. BIELSCHOWSKY-Methode. (Vgl. auch Text.)

gesprochen sind, sieht der Prozeß — wenn ich mich so ausdrücken darf — schlimmer aus als er ist“ (SPIELMEYER). Das Wesen des chronisch-encephalitischen Prozesses der *Economoschen Krankheit* erfaßt man also erst, wenn man sich den Mechanismus des langsam verlaufenden, aber prozeßcharakterisierenden Parenchymunterganges klar macht. Er läßt sich definieren als fortschreitende Synäresis aus Entzündung.

Eine zweite grundlegende Frage zielt nach den *zeitlichen Zusammenhängen* von Synäresis und Entzündung. Theoretisch gibt es zwei Möglichkeiten. Der synäretische Mechanismus ist selbständig, dem sog. entzündlichen gleichgeordnet und wird direkt oder indirekt durch ihn ausgelöst und in Gang gebracht. VIRCHOWS weitschauender Satz, daß „Besonderheiten der Gewebsreaktion viel mehr von der inneren Einrichtung der Teile abhängen als von äußeren Einflüssen, die dabei nichts machen, als daß sie der inneren Einrichtung den Anstoß zur Tätigkeit erteilen“, ist die beste Definition für diesen Mechanismus. Oder aber, die Beziehungen sind noch weit *enger*, insofern eben jene alterative Komponente des Entzündungskomplexes bereits nach synäretischem Mechanismus abläuft und ihn darstellt. Letztere Annahme wäre mit der Lehre von der Entzündung sehr wohl in Einklang zu bringen, da alterative Veränderungen schon von jeher als den entzündlichen Vorgängen nebengeordnete Phänomene angesehen werden. Die letzte Entscheidung darüber kann man heute nicht

fällen und die Problemstellung reicht hier weit ins Gebiet der Allgemeinpathologie.

Noch viel schwieriger ist die dritte Frage zu entscheiden, die gerade für den postencephalitischen Parkinsonismus allergrößte Bedeutung gewinnt, soll sie doch Antwort auf das Problem des „Intervalls“ von akuter Entzündung und postencephalitischem Parkinsonismus geben. Die Frage lautet: Wieweit bzw. wie intensiv müssen synäretische Mechanismen ablaufen bzw. abgelaufen sein, bis wir auf dem Weg über das Gewebe zu ihrer Analyse gelangen können? Es dürfte hier folgende Vorstellung nicht abwegig sein: Anfänglich sind diese elementaren kolloidchemischen Mechanismen wie viele biologische Abläufe und Reaktionen weitgehend reversibel. Je mehr sich aber *Hysteresis* (also letzten Endes ein entropisches Moment) einschleibt, um so mehr nimmt die Reversibilität ab. Auf das Gewebe übertragen, bedeutet aber eine mehr oder weniger ausgeprägte Irreversibilität synäretischer Abläufe mehr minder ausgeprägten *Schaden aus Synäresis*, stelle er sich nun dar als Atrophie im engeren Sinne wie bei den rein degenerativen Schäden, sei es als Narbe bei abgelaufener Entzündung. Kolloidchemisch wären diese histologischen Bilder des Pathos durch weitgehendes sekundäres stabiles Gleichgewicht in einem primär veränderten kolloidalen System zu definieren. Für den Eintritt, die Art, die Intensität, den Stillstand, kurz gesagt, den mannigfachen Ablauf dieser physikalisch-chemischen Mechanismen überhaupt, gewinnen zwei Reihen grundsätzliche Bedeutung. Erstens jene im kolloidalen System als solchem verankerten Mechanismen, die man als *endogene Momente* im wahrsten Sinne des Wortes bezeichnen darf, heute aber noch nicht näher festlegen kann. Zweitens *exogene Momente* sehr verschiedenartiger Natur, als da sind: Menge, Virulenz der Erreger und anderes mehr. Aus dem Zusammenspiel dieser zwei großen Reihen erwächst das krankhafte Geschehen, wobei dem Zeitfaktor ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Man kann das etwa so auf das Gewebe übertragen: *Die akut entzündlichen Vorgänge am Gefäßbindegewebsapparat können bei einzelnen entzündlichen Krankheiten Parenchymresonanz in sehr verschiedenem Abstand als chronisch-encephalitische Reaktion aus Synäresis finden.* Dieser „Abstand“, der kolloidchemische Zeitfaktor, definiert unseres Erachtens treffend das, was HOFFMANN z. B. bei der Paralyse als „Nachhinken“ des Gewebes bezeichnet hat und was bei der Postencephalitis als „Intervall“ eingeht. Man muß ja immer bedenken, daß kolloidchemische Abläufe mit *Hysteresis sehr lange Zeit* beanspruchen bis sie sich am Gewebe auswirken.

Die große Schwankungsbreite zwischen akuter Entzündung und postencephalitischem Parkinsonismus aber kann wohl nur aus *Imponderabilien* erklärt werden, die sich zwischen dem akut entzündlichen

Anfangsstadium und der langsamen oder schnelleren Ausbildung des degenerativen Prozesses einschieben. Es ist sehr schwer, die Bedeutung dieser Imponderabilien für den Beginn und für die Intensität primär und sekundär synäretischer Mechanismen zu fassen und noch jene exogene Momente, wie Infektionen, Traumen, in Rechnung zu stellen, die für die Ausbildung postencephalitischer Störungen augenscheinlich nicht gleichgültig sind. Nicht ganz abwegig ist schließlich die Vorstellung, daß ein durch die entzündliche Noxe primär geschädigtes Gehirn bei Zunahme jener physiologischen synäretischen Abläufe generell mit *accelerierter Synäresis* antworten kann. Bei Fällen von Postencephalitis mit augenscheinlich sehr intensivem rein degenerativen Prozeß muß und darf man an gleiche Abläufe denken. Die früher angeführten Ammonshornveränderungen könnten so gedeutet werden, wenn man nicht bei der ventrikelnahen Lage dieser Hirnteile auf den „entzündlichen Anstoß“ zurückgreifen will. Man kann nach allen Gewebsbildern die Meinung vertreten, daß ein durch einen sehr schweren entzündlichen Reiz einer akuten epidemischen Encephalitis in „Anstoß“ versetztes Gehirn in total fortschreitende Synäresis verfallen kann, die jedenfalls keinen Bezug mehr zur ursprünglich lokalisierten entzündlichen Reaktion haben muß. Hier wird im letzten Sinne VIRCHOWS Satz wahr gemacht, daß „eben die Besonderheiten der Gewebsreaktion von der inneren Einrichtung der Teile abhängen, die dabei nichts machen, als daß sie . . . den Anstoß zur Tätigkeit erteilen“. In diese „Tätigkeit“ gehört auch der vielfach beobachtete *schubweise Verlauf*, das Auftreten von Krankheitsschüben bei Postencephalitikern, die nicht ohne weiteres als Aufflackern des entzündlichen Prozesses aufzufassen sind, sondern auf synäretische Vorgänge zurückgeführt werden dürfen, die nach Ausweis der Kolloidchemie in Schüben ablaufen. Für die „Drusenschübe“ bei Senilen ist das nach dem morphologischen Bild der senilen Plaques eindeutig erwiesen.

Wertet man nun den elementaren Mechanismus der Synäresis aus Entzündung richtig, so kann man nicht sagen, es liege beim postencephalitischen Parkinsonismus ein vorzeitiger Verbrauch gewisser Zellen, etwa der Ganglienzellen der Substantia nigra, vor (PETTE¹).

Dazu diese *Einschaltung*: Die hier abgehandelten Dinge liegen an sich schwierig. Dazu sind die Deduktionen nicht ohne weiteres geläufig und man wird deshalb mit ihrer Anwendung besonders vorsichtig sein, schon um grundsätzliche Fragestellungen nicht zu verwischen. Nicht zuletzt wird das Studium der Originalarbeiten viel dazu beitragen, Mißverständnisse zu vermeiden.

Wir sagten, nichts spreche dafür, daß beim postencephalitischen Parkinsonismus die in der Substantia nigra liegenden Ganglienzellen funktionell schwer

¹ PETTE: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig: Georg Thieme 1942.

geschädigt seien und sich deswegen vor der Zeit verbrauchen (PETTE). Auch die Auffassung PETTES, daß etwa die pigmentbeladenen Ganglienzellen der Substantia nigra hoch differenziert seien und deswegen im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen erkranken, bedürfte jedenfalls erst des *Beweises*, der wohl um so schwerer zu erbringen ist, als z. B. beim physiologischen Altersprozeß oder bei der senilen Entartung die Ganglienzellen der schwarzen Zone der Substantia nigra wohl geschädigt, aber doch nicht in elektiver Weise erkrankt sind. Nun sagt PETTE, HALLERVORDEN habe 1934 seiner (eben skizzierten) Auffassung die erforderliche anatomische Grundlage gegeben, indem er zeigen konnte, „daß den postencephalitischen Störungen ein fortschreitender Degenerationsprozeß zugrunde liegt, und zwar in Form der ALZHEIMERSchen Fibrillendegeneration. Die an den Fibrillen feststellbaren und im Sinne des Abbaus zu wertenden Vorgänge sind, wie v. BRAUNMÜHL gezeigt hat, Folge physikalisch-chemischer Veränderungen der Plasmakolloide („Synäresis“). PETTE ist hier wohl ein Mißverständnis unterlaufen. HALLERVORDEN hat, soviel ich sehe, die PETTESche Auffassung von dem vorzeitigen Verbrauch funktionell schwer geschädigter Ganglienzellen der Substantia nigra keineswegs anatomisch belegt (was ja auch mit anatomischen Methoden nicht gelänge), sondern die *Nigraveränderungen bei Postencephalitis auf Grund der Synäresislehre gedeutet*. Unsere Synäresislehre aber geht von ganz anderen Grundprinzipien aus.

Die Fibrillenveränderungen haben wir zwar seinerzeit als bestimmte physikalisch-chemische Abwandlungen der Plasmakolloide gedeutet und alle Beobachtungen geben dieser meiner Deutung recht. Doch kann man bei der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderung nicht von Vorgängen sprechen, die im Sinne des „Abbaues“ zu werten sind und den fortschreitenden degenerativen Prozeß bei der Postencephalitis „in Form der ALZHEIMERSchen Fibrillendegeneration“ definieren (PETTE). Der degenerative Prozeß als primäre Störung ist ja etwas viel *komplexeres als eine Zelldegeneration*. Um einen Vergleich zu gebrauchen: Ein Schiff ist noch keine Flotte; und die ALZHEIMERSche Fibrillendegeneration als solche definiert keinen Prozeß. Das sieht man immer wieder, wenn man sich an die primären und sekundären, durchgängigen und fakultativen Zeichen aus Synäresis hält und bedenkt, daß wir die „rein degenerative“ ALZHEIMERSche Fibrillenveränderung bei einer primär entzündlichen Erkrankung wie eben dem Folgezustand nach epidemischer Encephalitis in ungeahntem Ausmaß aufzeigen.

Wenn PETTE schließlich für die Deutung des fortschreitenden Parenchymprozesses beim postencephalitischen Parkinsonismus daran denkt, daß gerade für die Substantia nigra besondere biologische oder physikalisch-chemische Beschaffenheiten der erkrankten Ganglienzellelemente den eigentümlichen Prozeßablauf bestimmen, so spricht die Erfahrung dagegen. Diese besagt, daß es augenscheinlich *Intensität und Ausbreitung der akut entzündlichen Vorgänge sind, die dem selbständigen Parenchymprozeß den Weg weisen*. Besonders klar sieht man das bei Fällen, bei denen einmal der Zahnkern — wenn ich mich so ausdrücken darf — die Rolle der Substantia nigra übernimmt. Es kommt bei solchen, nicht sehr häufigen Fällen zu schweren Ausfällen im Kernband und zu intensiven zelligen und faserigen Gliawucherungen. In den untergehenden Nervenzellen des Nucleus dentatus finden sich dann ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und argentophile Kugeln in einem Ausmaß, wie ich sie bei keinem rein degenerativen Prozeß je gesehen habe, auch nicht bei schweren Fällen von ALZHEIMERScher Krankheit. Klar, daß hier nicht allein örtliche gewebliche Besonderheiten von Bedeutung sind wie etwa Anlagemomente im Sinne eines „melanotischen Systems“, sondern daß einzig und allein der *synäretische Mechanismus aus Entzündung* das Geschehen bestimmt.

Wir kommen wieder auf den sog. *selbständigen Parenchymprozeß* beim postencephalitischen Parkinsonismus zurück. In seinem Handbuchbeitrag über die epidemische Encephalitis betont SPATZ ausdrücklich, daß sich die Annahme eines unabhängigen, fortschreitenden Parenchymprozesses bei der Encephalitis epidemica erübrige. Die Annahme sei nicht zu beweisen und bedeute eine unnötige Komplikation. Heute nun sprechen alle Befunde *für* den fortschreitenden degenerativen Parenchymprozeß, wobei man ausdrücklich hervorheben muß, diese Annahme bedeute keine *Komplikation* in der Lehre vom postencephalitischen Parkinsonismus, sondern sie bedeute letzten Endes *die Lehre*. Der Satz von SPATZ: „Wenn man wollte, könnte man eine solche Annahme bei jeder chronischen Entzündung machen“, sollte damals andeuten, wie *unnötig*, ja *fehl* ein solcher Gedankengang bei chronischer Encephalitis sei. Heute muß man im Lichte der Synäresislehre bei jeder chronischen Entzündung am Zentralnervensystem nach primären und sekundären synäretischen Mechanismen fragen, um am Gewebe unter Umständen einen fortschreitenden, selbständigen Parenchymprozeß zu ergründen.

Glücklich, wer über die Muße zum eindringlichen Studium etwa chronischer Fälle von HEINE-MEDINScher Krankheit, vor allem aber der sog. *entzündlichen Form der myatrophischen Lateralsklerose* verfügt. Nach der Lehre von „Synäresis und Entzündung“ könnte man bei den eben angeführten Leiden sekundär synäretische Phänomene aus Fällung und Quellung, also Plaques, und wohl weit eher ALZHEIMERsche Fibrillenveränderungen finden. *Man muß sie dort suchen, wo die entzündlichen Vorgänge zwar abgelaufen, jedoch nicht alle Zellen untergegangen sind.* Überhaupt sind diesbezügliche Untersuchungen über „Synäresis und Entzündung“ überall dort am Platz, wo man von „*entzündlicher Atrophie*“, von „*entzündlicher Schrumpfung*“ und „*Sklerose*“ spricht. Deswegen weise ich besonders auf die myatrophische Lateralsklerose, deren Genese ja nicht einheitlich ist, besonders hin. — Bleibt die wichtige Frage, ob es heute schon gelingt, eine *Gruppe von chronischen Entzündungen mit besonderer Synäresetönung* herauszustellen. Wegweisend müßten da wieder die sekundär synäretischen Bilder aus Fällung und Quellung sein. Die *Lyssa* würde sich ja mit ihren Fibrillenschädigungen zwanglos einreihen lassen; bei der HEINE-MEDINSchen Krankheit haben wir nach solchen Bildern zu suchen, die ja leider immer den Nachteil haben, daß sie fakultativ und deswegen nicht prozeßdefinierend sind. Wie es bei anderen chronischen Entzündungen steht, bleibt abzuwarten. *Der progressiven Paralyse kommt nach meinen Studien im allgemeinen wie in ihrer LISSAUERSchen Form* im besonderen eine sehr ausgeprägte Synäresekomponente zu. Ohne die Annahme primär synäretischer Vorgänge wären die schweren Rindenschrumpfungen, die beim Fehlen entzündlicher Erscheinungen an die lobären

Schrumpfungen bei rein degenerativen Erkrankungen gemahnen, gar nicht zu erklären. Darüber hinaus muß man überall dort, wo im entzündlichen Gewebsgeschehen die *degenerative Komponente* besonderes Ausmaß gewinnt, ja augenscheinlich beinahe unabhängig vom Entzündungskomplex abläuft, an synäretische Abläufe denken. In meiner Arbeit über Versuche einer kolloidchemischen Pathologie zur Klärung grundsätzlicher Fragen einer Paralyseanatomie¹ habe ich Einschlägiges ausführlich besprochen und wohl mit überzeugenden Bildern belegt.

Kritisches zur Lehre vom postencephalitischen Parkinsonismus im Lichte der Synäresislehre.

Es ist bei neuen Ausblicken immer schmerzlich, von lieb gewordenen Anschauungen lassen zu müssen. In diesem Sinn zuerst ein Wort über postencephalitischen Parkinsonismus und Synäresis im Lichte der Lokalisationslehre.

SPATZ und LUCKSCH² haben seinerzeit darauf hingewiesen, daß bei der ECONOMOSchen Krankheit die entzündlichen Veränderungen im Frühstadium über sehr weite Gebiete ausgedehnt sind, während der Schaden, also der Parenchymausfall, der nach dem Abklingen des Prozesses übrigbleibt, sich auf einen relativ engen Bezirk beschränke. Ich komme darauf noch bei einer Besprechung der Arbeit von KLAUE zurück und führe hier folgendes an: Der Schaden *scheint* sich nur auf einen relativ engen Bezirk zu beschränken. In Wahrheit ist gerade der Schaden beim postencephalitischen Parkinsonismus über sehr weite Gebiete ausgedehnt, ganz so wie es SPATZ und LUCKSCH für die Frühstadien beschreiben. *Es ist Schaden aus primärer Synäresis*, und zwar aus primärer fortschreitender Synäresis, deren sekundäre Phänomene in Form der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen deshalb so lange entgangen sind, weil man die Spätfälle wohl zu wenig genau mit Silbermethoden untersuchte. Unter manchen Grundirrtümern in der Lehre vom postencephalitischen Parkinsonismus muß man diese Unterlassung eingestehen.

Wenn nun SPATZ in seinem Encephalitisbeitrag sagt, wir seien in der Neuropathologie nicht so sehr oft in der Lage, bei einem bestimmten Krankheitsbild eine ganz bestimmte, scharf lokalisierte Schädigung des Gehirns mit Sicherheit voraussagen zu können und diese Voraussage für den postencephalitischen Parkinsonismus besonders hervorhebt, so sind die neuen Erfahrungen leider ganz und gar nicht dazu angetan, diese (nach den damaligen Kenntnissen wohl berechtigzte) Auffassung zu stützen. Nehmen wir nur einen Fall, nämlich den „historischen“ von FENYÉS, wo der Autor bei seiner Beobachtung

¹ BRAUNMÜHL, A. v.: Z. Neur. 148 (1933).

² SPATZ u. LUCKSCH: Münch. med. Wschr. 1923 II, 1245.

von postencephalitischem Parkinsonismus ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen aufzeigen konnte im: Nucleus dorsalis tegmenti, Nucleus lateralis aquaeductus, Nucleus dorsalis raphes, Nucleus lateralis tuberculi cinerei, Nucleus centralis superior, Nucleus subst. innominatae, Pallidum, Nucleus accumbens septi, Nucleus dorsalis vagi, Nucleus pigmentosus vagi, Nucleus mamilloinfundibularis, Locus coeruleus, Nucleus tecti, Putamen, Corpus Luysi, Nucleus anterior thalami, Nucleus reuniens. Das heißt, daß in all den aufgezählten Gebieten primär synäretische Abläufe aufgetreten sind und wahrscheinlich noch weiterlaufen. Das heißt darüber hinaus noch weit mehr. *Bei solch diffuser Prozeßausbreitung wie bei der epidemischen Encephalitis und ihrem Folgezustand weitgehender Verzicht auf spezielle Lokalisationsstudien.* Letzteres kann nicht eindringlich genug hervorgehoben werden.

Wir sagten am Eingang dieses Kapitels, es sei auch bei wissenschaftlichen Dingen immer sehr schmerzlich, von alten liebgewordenen Anschauungen lassen zu müssen. In diesem Sinne hat SPATZ in einer Vorbemerkung zu KLAUES Arbeit über PARKINSONSche Krankheit und postencephalitischen Parkinsonismus gesagt, man müsse nicht nur die Bestätigung alter Vorstellungen durch neue Befunde hervorheben, sondern auch bekennen, wenn die Tatsachen liebgewordenen Ansichten widersprechen. Noch schmerzlicher freilich ist es, wenn es nicht um „Grenzberichtigungen“ geht, sondern wenn neue Befunde und daraus gewonnene *grundsätzliche Erkenntnisse* die an sich engen Grenzen einer morphologischen Arbeitsrichtung in der Psychiatrie noch enger ziehen lassen. Die Anschauung, daß jedem klinisch abgrenzbaren und bereits abgegrenzten Leiden ein anatomischer Befund zugrunde liege, ist eine jener oft zitierten allgemeinen Formeln, die immer Gültigkeit haben. Ob es aber im *speziellen Fall* einen anatomisch nachweisbaren Befund gibt, in Sonderheit, ob dieser Befund einem ganz bestimmten Leiden zukomme, das ist die wesentliche Frage. Nach der Synäresislehre muß man das für eine ganze Reihe zentraler Prozesse verneinen. Es darf vielmehr festgestellt werden, daß *dem Gehirn einige wenige elementare Gewebsreaktionen, Gewebssyndrome oder Grundreaktionen zur Verfügung stehen.* Das synäretische Syndrom ist wohl die allgemeinste und wichtigste Grundreaktion des nervösen Parenchyms, nach der eine Reihe klinisch definierter organischer Erkrankungen anatomisch ablaufen, so ablaufen, daß wir überall die „Matrize“ wiedererkennen. Man muß diese Dinge einmal durchdenken, um sie mit Vorteil auf bestimmte Beispiele anzuwenden. So ist etwa bei der senilen Involution, bei der senilen Demenz, der klinisch definierten ALZHEIMERSchen Krankheit, der PICKSchen Krankheit die anatomische Matrize ein synäretischer Vorgang. Wie schon gesagt, wirkt sich Synäresis als Parenchymsyndrom bei den chronisch entzündlichen Schäden gleichermaßen aus, wobei augenscheinlich das entzündlich-degenerativ nach

der „*Synaeresismatrize*“ geformt wird. Bleibt die Frage, ob man im Lichte dieser *biologischen Erkenntnis* von den erstaunlich einförmigen zentralen Gewebsreaktionen noch viel Hoffnung hat, daß es einer anatomischen Krankheitsforschung in der Psychiatrie je gelinge, das anatomische Substrat der Schizophrenie oder des manisch-depressiven Irreseins aufzuzeigen, ja noch differentialdiagnostische Fragen bei diesen Leiden zu lösen. Wie das, wenn schon die eben angeführten massiven organischen Erkrankungen anatomisch nach einer Synäresismatrize geformt werden? Gemäß der Synäresislehre und den daraus gewonnenen Erfahrungen muß man jedenfalls die Hoffnung auf eine spezielle pathologische Anatomie und anatomische Differentialdiagnose endogener Psychosen aufgeben. Um so mehr gilt es, die anatomischen Befunde im Rahmen des Möglichen auszuschöpfen und alles zu vermeiden, was vom Ziel wegführt. — In diesem Zusammenhang muß eine Studie von KLAUE über PARKINSONSche Krankheit und postencephalitischen Parkinsonismus besprochen werden, eine Studie, die sich um die Klärung grundsätzlicher Fragen bemüht und die jüngste größere Arbeit der letzten Jahre über den postencephalitischen Parkinsonismus darstellt. Die Studie ist im übrigen auch deshalb anzuführen, weil an ihrem Beispiel für unsere Synäresislehre gezeigt werden soll, wie letztere da und dort mit richtigem Schlüssel Schlösser öffnet, die augenscheinlich bisher nicht zu öffnen waren.

In der KLAUESchen Studie werden eingangs die Ansichten über die Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus nach ihren Autoren wie ALFONS JAKOB, STERN, SPATZ und PETTE aufgezählt. Die Ausführungen von HALLERVORDEN erwähnt KLAUE nur an einer Stelle, so: „Im Sinne eines selbständigen degenerativen Prozesses könnte man die von FENYÉS und HALLERVORDEN im Bereich des Hirnstamms beschriebenen ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen deuten.“ Dieser kurze Hinweis nimmt Wunder, da ja doch KLAUE über eine so exquisit degenerative Erkrankung wie die Paralysis agitans abhandelt, zu der allerdings SPATZ im Vorwort zu KLAUES Arbeit meint: „Die Paralysis agitans erscheint . . . als eine mild verlaufende symptomärmere sporadisch auftretende Altersform des postencephalitischen Parkinsonismus.“ Diese Bemerkung von SPATZ verdient deshalb besonders hervorgehoben zu werden, da — soviel ich sehe — bislang niemand der Paralysis agitans eine *entzündliche Note* zuteilte, bei der nun von SPATZ inaugurierten Gleichsetzung von Paralysis agitans und postencephalitischem Parkinsonismus aber doch wohl implizite gesagt wird, daß also auch dem postencephalitischen Parkinsonismus ein selbständiger degenerativer Prozeß zugrunde liege — denn wie soll sonst das anatomische Bild der Paralysis agitans gedeutet werden?

Dadurch, daß KLAUE auf die Bedeutung synäretischer Mechanismen für das Gewebsgeschehen zentraler Prozesse nicht eingeht, verbaut sich der Autor meines Erachtens aussichtsreiche Forschungswege, wie das an zwei Beispielen gezeigt werden soll. Nicht nur für die Paralysis agitans, sondern mehr noch für die epidemische Encephalitis sind nämlich diese Dinge von Bedeutung.

Bekanntlich führt man die ausgeprägten *vegetativen Symptome beim postencephalitischen Parkinsonismus* vornehmlich auf ein Mitbefallensein des Höhlengraus um den Aquädukt und der vegetativen Zentren des Hypothalamus zurück.

Trotzdem nun an diesen Stellen in der akuten Phase der epidemischen Encephalitis entzündliche Veränderungen gefunden werden, fehlen, wie KLAUE betont, im Endzustand Ausfälle in diesen Gebieten völlig oder können jedenfalls fehlen. Der Autor bezieht sich in diesem Zusammenhang auch auf unveröffentlichte Befunde von BAYER, die im gleichen Sinne sprechen. Nun setzt KLAUE auf Grund dieser Befunde im Höhlengrau, oder richtiger gesagt, auf Grund des Fehlens der Befunde, die vegetativen Störungen beim postencephalitischen Parkinsonismus in Beziehung zum melanotischen System, wobei zwischen der Zona compacta der Substantia nigra und den vegetativen Zentren des Zwischen- und Mittelhirns an Hand des Markfaserbaues gewisse funktionelle Verwandtschaften aufgezeigt werden. Ziel der Darlegungen ist jedenfalls, die Bedeutung der Substantia nigra für die vegetativen Symptome hervorzuheben, richtiger gesagt, zu retten. Eine Synäresislehre aber sagt dazu: Ob nun im Endzustand in den vegetativen Zentren mehr oder weniger deutliche Gewebsausfälle vorkommen oder nicht, ist nicht von großem Belang. Von Belang und erwiesen ist es, daß jedenfalls im akuten Stadium der epidemischen Encephalitis entzündliche Veränderungen in den vegetativen Kerngruppen so gut wie regelmäßig gefunden werden, wie man denn nach Ablauf der Entzündung jene Markierungen primär synäretischer Abläufe im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen dort immer und immer wieder aufzeigen kann. *Die vegetativen Störungen beim postencephalitischen Parkinsonismus haben also ihren Grund in elementaren physiko-chemischen Veränderungen obiger Regionen.* Nichts beweist, daß etwa das melanotische System dabei eine besondere Rolle spiele oder daß gar jene aus nachweisbaren Ähnlichkeiten im Markfaserbau von Nigra und vegetativen Zentren abgeleitete Beziehungen pathogenetische Bedeutung gewinnen. Man darf also diese *Hypothesen* durch das *Wissen* von den krankmachenden Abläufen ersetzen. — Das gilt auch für die Studie von O. DOMNICK¹, die sich mit Betrachtungen zum Parkinsonproblem beschäftigt und dabei gar ein „Nigrasyndrom“ (KLAUE-SPATZ) gesondert herausstellt, was sich wohl historisch und sachlich nicht empfiehlt. Auf Grund (der als erwiesen angenommenen) Befunde von KLAUE, „die in überzeugender Weise dargestellt werden, ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß wenigstens in anatomischer Hinsicht eine Übereinstimmung beider Krankheitsbilder besteht. Denn gerade SPATZ hat diese Ergebnisse bestätigt“ — sagt O. DOMNICK, der für den postencephalitischen Parkinsonismus schließlich folgende Lehre entwickelt: „Daß es einmal zu einem schweren akuten Bild, das andere Mal zu einem schleichend einsetzenden chronischen Prozeß kommt, liegt einerseits an der Möglichkeit einer verschiedenen starken Beteiligung des Hypothalamus, andererseits an der verschiedenartigen Struktur des Kerngebietes sowohl in konstitutioneller erblich bedingter Hinsicht, als auch durch den Alterszustand. Damit sind auch die vegetativen Begleitsymptome erklärt, die um so massiver sind, je jugendlicher und (toxisch) ansprechbarer dieses Hirngebiet ist.“ Ob damit wirklich etwas erklärt und bewiesen wird — ich glaube nicht. Darum sei ausdrücklich folgendes betont:

Die gedankliche Fixierung auf „Ausfälle“ und vor allem auf Ausfälle in der Substantia nigra läßt oder ließ jedenfalls beim postencephalitischen Parkinsonismus ganz massive Befunde außerhalb dieses Zentrums gering achten. Damit leidet aber die Erfassung des anatomischen Bildes in seiner Gesamtheit. Wenn KLAUE in solcher Schau etwa sagt, daß die Veränderungen beim postencephalitischen Parkinsonismus an das melaninhaltige System des Hirnstamms gebunden sind, und zwar

¹ DOMNICK, O.: Arch. Psychiatr. (D.) 117 (1944).

gesetzmäßig an die Nervenzellen der schwarzen Zone, unregelmäßig an die pigmentierten Zellen des Locus coeruleus, so trifft das in dieser Fassung gewiß nicht zu. Die Veränderungen gehen ja weit über das melaninhaltige System hinaus und wenn man sich an die „*Synäresismarken*“ hält und sie richtig wertet, so kann man nicht sagen, daß sich in den typischen Fällen nur in der Substantia nigra Parenchymausfälle zeigen. Die Lehre von Synäresis und Entzündung in Anwendung auf den postencephalitischen Parkinsonismus liefert den eindeutigen Beweis, daß *schwerste Parenchymschäden jenseits des mikroskopisch sichtbaren und mikroskopisch analysierbaren im ganzen Hirnstamm im Bereich der Ausbreitung akut-entzündlicher Veränderungen von ehemals vorliegen*. Eine Besonderheit der erkrankten Substantia nigra kann man schon deshalb nicht ableiten, da man das ja auch für die so regelmäßig befallene Brückenhaube und für andere nicht weniger häufig befallenen Gebiete mit synäretischer Markierung fordern müßte. Manche Thesen KLAUES hätten wohl im Lichte der Synäresislehre ein anderes Gewand bekommen zum Nutzen einer vergleichenden Betrachtung von Paralysis agitans und postencephalitischem Parkinsonismus. Liegt doch in der Synäresislehre von Anbeginn die Mahnung, sich nicht an Hand untauglicher Gewebeskriterien auf die Suche nach „Übergängen“ zu machen. Die Synäresislehre bemüht sich nämlich mit Erfolg um eine *ganzheitliche Betrachtung zentraler Gewebsprozesse*, die zwar jenseits des mikroskopisch Sichtbaren ablaufen, im Gewebe jedoch sichtbare Markierungen zurücklassen, die wir hier am Beispiel des postencephalitischen Parkinsonismus mit seinen so durchgängigen ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und seltenen Fällungen studiert haben. Solche Markierungen zu finden und sie richtig zu deuten ist und bleibt erste Aufgabe einer physikalisch-chemischen Betrachtungsweise zentraler Prozesse. Der Meister der Histologie, dem diese Arbeit in Erinnerung an die mir in seinem Institut gewordene erste Einführung in die morphologische Arbeit zum 60. Geburtstag dankbar gewidmet sei, wird sich solch histologischer Analyse um so weniger verschließen, insofern sie es ist, die uns gerade bei zentralen Prozessen tiefe Einsichten vermittelt. In biologischer Schau sagt nämlich die am feinstrukturierten Zentralnervensystem gewonnene Synäresislehre, daß sich die Natur jedenfalls bei zentralen Prozessen gewisser „*Matrizen*“ bedient und nach *Analogien* arbeitet. Deren formale Prinzipien erfassen wir in der dargelegten Weise, um bei aller kritischen Einstellung den alten Satz wahr zu machen: „. . . . Plurimum namque amo analogias, fidelissimos meos magistros, omnium naturae arcanorum conscios“ (KEPLER¹). Am meisten liebe ich die Analogien, meine treuesten Lehrmeister, denen alle Naturgeheimnisse vertraut sind.

¹ Zit. nach MIKOREY bzw. nach der Keplerausgabe von FRISCH Bd. 2, S. 186 f. Den Hinweis verdanke ich Herrn Oberarzt MIKOREY von der Nervenklinik München.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß dem postencephalitischen Parkinsonismus ein mehr oder weniger intensiver, mehr oder weniger fortschreitender degenerativer Parenchymprozeß zugrunde liegt, der sich im Lichte einer physikalisch-chemischen Betrachtungsweise zentraler Prozesse als Synäresis aus Entzündung erweist. Dabei laufen primär synäretische Vorgänge vornehmlich im Bereich jener Gebiete des Hirnstamms ab, die im akut-entzündlichen Stadium der epidemischen Encephalitis besonders betroffen sind. Synäretische Mechanismen bedürfen eines gewissen zeitlichen Abstandes bis sie unter Umständen durch sehr charakteristische Gewebsmarken kenntlich gemacht werden. Als solche Gewebsmarken aus primär synäretischen Vorgängen gelten Phänomene aus Fällung und vor allem aus Quellung, wie sie uns am Zentralnervensystem als ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und argentophile Kugeln sowie als Corpora amylacea entgegentreten.

Bemerkenswerterweise findet man diese Gewebsbilder bei Postencephalitikern bereits im 2. und 3. Lebensjahrzehnt in einem Ausmaß, wie das bei rein degenerativen Schäden unbekannt ist. Insofern ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und argentophile Kugeln als eindeutige Zeichen primär-synäretischer Abläufe gewertet werden dürfen, sind sie wichtige Markierungen für die Ausbreitung jener primär-synäretischen Vorgänge, die letzten Endes den Schaden bei der epidemischen Encephalitis bzw. ihrem „Folgezustand“ machen.

Die klinischen Bilder des postencephalitischen Parkinsonismus werden durch die Schädigung der schwarzen Zone der Substantia nigra keineswegs erschöpfend erklärt. Ja, eine physikalisch-chemische Betrachtungsweise zentraler Vorgänge im Lichte der Lehre von „Synäresis aus Entzündung“ zeigt und beweist, warum gerade beim postencephalitischen Parkinsonismus spezielle Lokalisationsfragen so wenig Aussicht auf Lösung haben können.

Weitere grundsätzliche Fragen über Synäresis und Entzündung am Beispiel des postencephalitischen Parkinsonismus werden im Text besprochen.

Abschließend wird festgestellt, daß dem Gehirn einige elementare Gewebsreaktionen, Gewebssyndrome oder Grundreaktionen zur Verfügung stehen. Als eine der wichtigsten biologischen Grundreaktionen erweist sich das von uns herausgearbeitete synäretische Syndrom. Die am feinstrukturierten Zentralnervensystem gewonnene Synäresislehre zielt auf eine ganzheitliche Betrachtung zentraler Gewebsprozesse und beweist, daß sich die Natur jedenfalls bei zentralen Erkrankungen gewisser „Matrizen“ bedient und nach Analogien arbeitet.

Prof. Dr. ANTON V. BRAUNMÜHL, (13b) Haar b. München,
Heil- und Pflegeanstalt.