

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. BÜRGER-PRINZ).

**Klinik und Pathologie
der „primären“ akuten hämorrhagischen Encephalitis.*
(Zur Frage der primären Encephalitis.)**

Von
HANS JACOB.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Dezember 1949.)

In den letzten Jahren sind vor allem in Amerika, aber auch in Europa mehrfach schwerste cerebrale Krankheitsbilder beobachtet worden, die in klinischer Symptomatik, Verlauf und in den neuropathologischen Befunden der erstmals von STRÜMPPELL (1890) beschriebenen „primären, akuten, hämorrhagischen Encephalitis“ weitgehend zu gleichen scheinen. Bekanntlich wurden hierunter jene während — aber auch Jahre vor und nach — der Grippeepidemie von 1889/90 beobachteten Fälle verstanden, die „selbst unter dem Bilde einer primären akuten Infektionskrankheit auftreten, ohne deutliche Beziehungen zu allgemeinen Erkrankungen erkennen zu lassen“ (OPPENHEIM und CASSIBER). „Mangels ausgesprochener Influenzasymptome und weil außerhalb der Epidemie stehend“ wagte man vielfach nicht, von Influenzaencephalitis zu sprechen (LEICHTENSTERN, BÜCKLERS). Da andererseits im Verlaufe der Epidemie unzweifelhaft fieberfreie Influenzafälle zur Beobachtung kamen, prägte NAUWERCK für die primär cerebralen Vorgänge den Begriff der „primären Influenzaencephalitis“.

Sporadisches Auftreten, fehlende oder wenig ausgeprägte allgemein-infektiöse Prodromal- und Begleitsymptome bei nicht nachweisbarem „Grundleiden“ waren auch für die in den letzten Jahrzehnten beobachteten primären hämorrhagischen Encephalitiden charakteristisch. Das gilt auch für den akut-foudroyanten und zumeist in wenigen Tagen zum Tode führenden Verlauf des schweren cerebralen Bildes, das sich vor allem durch unvermittelt einsetzende Kopfschmerzen, Bewußtseinstörungen, Meningal- und Pyramidensymptomatik und Krampfanfälle kennzeichnet. Trotz zweifellos ungeklärter Ätiologie scheint es auch heute noch durchaus berechtigt, wenn vor allem amerikanische Autoren im Hinblick auf die einheitlichen morphologischen Vorgänge den Begriff der primären akuten hämorrhagischen Encephalitis aufrecht erhalten. So hat BAKER 20 entsprechende Beobachtungen aus den Jahren 1920 bis

* Herrn Professor SCHOLZ zum 60. Geburtstag.

1935 als „Encephalitis hämorrhagica“ mitgeteilt, während LEWIS D. STEVENSON über eine Zunahme „primärer akuter hämorrhagischer Encephalitiden“ aus den Jahren 1928/29 berichtete. HURST (1941), HENSON und RUSSEL (1942) hingegen bezeichnen die von ihnen beschriebenen Fälle als „acute haemorrhagic leucoencephalitis“ und VAN

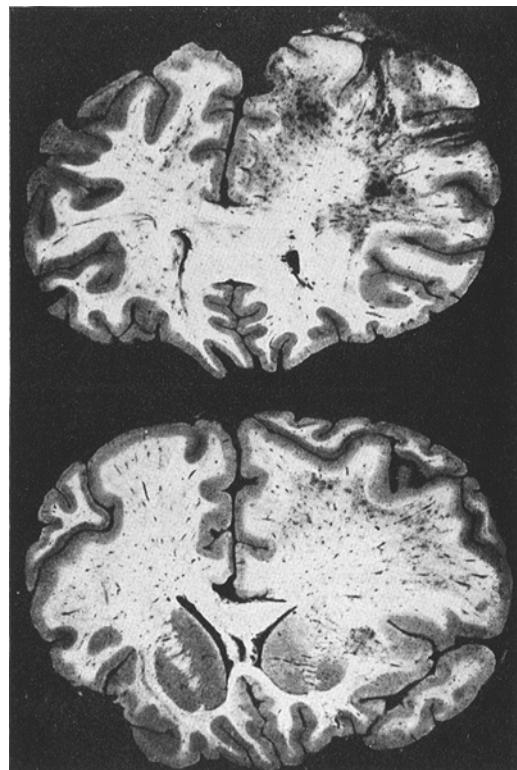


Abb. 1. Fall Leu (siehe Text).

BOGAERT (1948) wies kürzlich auf eine entsprechende Beobachtung hin („leucoencephalite hémorragique subaigüe“). RAYMOND, CAMMERMEYR und DENNY BROWN hingegen charakterisieren ihre offenbar hierher gehörigen Fälle als „acute necrotizing hemorrhagic Encephalopathy“ (1948). Ein ebenfalls hierhin zu rechnender, von GROSSMANN (1949) beschriebener Fall dürfte wohl zu unrecht mit der vom Verfasser angenommenen und relativ geringfügigen Insolationswirkung in entscheidenden Zusammenhang gebracht werden.

Wir selbst haben in den letzten Jahren 3 tödlich verlaufende Fälle von primärer akuter hämorrhagischer Encephalitis klinisch und neuropathologisch untersuchen können, über die im Folgenden berichtet werden soll:

Fall 1. E. Leu (7187/48): 30jähr. Buchdrucker. Soziale Entwicklung unauffällig. Keine familiäre Krankheitsbelastung. Der 6jähr. Sohn hat im vorigen Jahre Kinderlähmung durchgemacht, kann aber jetzt wieder gehen.

Frühere Krankheiten: Als Kind Masern, Mumps, Nesselfieber. 1943 Hodenentzündung, die völlig ausheilte. Mai 1947 wegen schwerer Rippenfell- und Lungenentzündung Krankenhausbehandlung, seither wieder voll arbeitsfähig. Mit 16/17 Jahren vermutlich Go durchgemacht.

Jetzt: 3 Wochen vor dem Auftreten akuter Erscheinungen fiel seinen Arbeitskollegen und der Ehefrau eine sonst ungewohnte Launenhaftigkeit und Reiz-

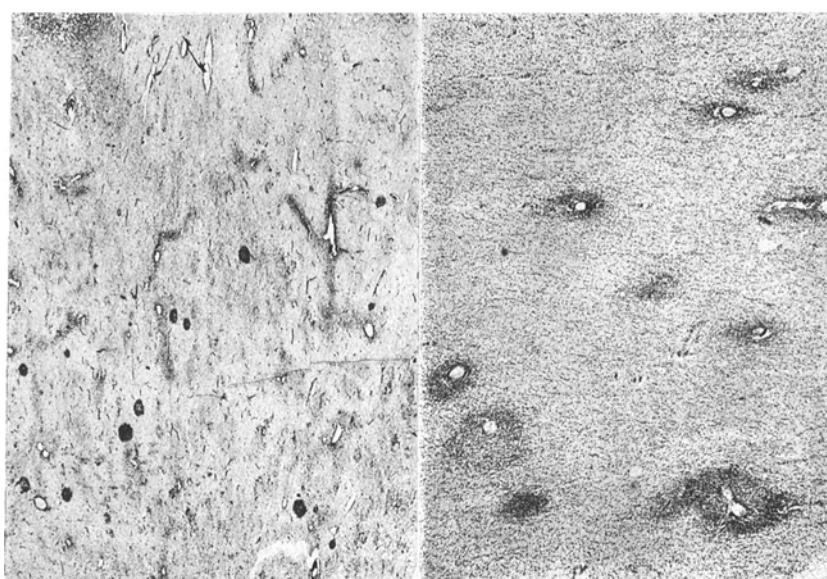


Abb. 2. Fall Leu. Links: Perivenöse-plasmatische Transudation und Purpurablutungen im Hemisphärenmark. Färbung nach MALLORY. Rechts: Perivenöse mikrogliale Gliasäume (NISSL-Präparat).

barkeit auf. Er ärgerte sich über jede Kleinigkeit, schimpfte viel, bereute sein Verhalten im nächsten Augenblick, mitunter Anfälle von Jähzorn. Zur gleichen Zeit blaß, schmal, Gewichtsabnahme, Impotenz. Am 17. 9. matt, schlapp, übel, am Abend während der Bahnfahrt Gefühl, als ob er umfalle. Am 18. 9. tagsüber Wohlbefinden, trug Zweizentnersack, abends schlecht gefühlt, sei erkältet gewesen, habe gehustet, Temp. nicht gemessen. Am 19. 9. unwohl, den ganzen Tag im Bett gelegen, abends besser. Am 20. 9. während der Arbeit erneutes Übelsein, Mattigkeit. Am 21. 9. keine Klagen. Am 22. 9. kam er mittags von der Arbeit vorzeitig nach Hause, war offenbar benommen, legte sich ins Bett. Er hatte im Geschäft unsinnige Dinge getan und war mit dem Aufschließen der Wohnungstür nicht zurecht gekommen. Am gleichen Tage wurde er in tief bewußtlosem Zustande, nicht erweckbar und unter sich lassend, im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Heidberg¹ aufgenommen. Atmung sehr tief, regelmäßig. Während der Untersuchung in kurzer Zeit mehrere Anfälle vom Jackson-Typ, beginnend im

¹ Herrn Prof. W. SCHEID und Herrn Prof. LAAS sei für die Überlassung des Falles herzlich gedankt.

re. Mundwinkel und bis auf den re. Arm übergreifend. Neurol. Befund: Augen divergent mit Neigung beider Achsen nach re. oben. Lichtreflex der Pupillen gut. Fundus: bds. li. mehr als re. verwaschene Papillen mit gestauten Venen. Auf Nadelstiche wird nur mit Abwehrbewegungen des li. Armes reagiert, Beine in Streckstellung, spastisch-paretisch, Tonus (überwiegend Strecker) erhöht. Offenbar Hemiparese des re. Armes. Armreflexe re. schwächer als li., BDR nicht auslösbar. PSR und ASR außerordentlich gesteigert mit Neigung zu Dauerklonus.

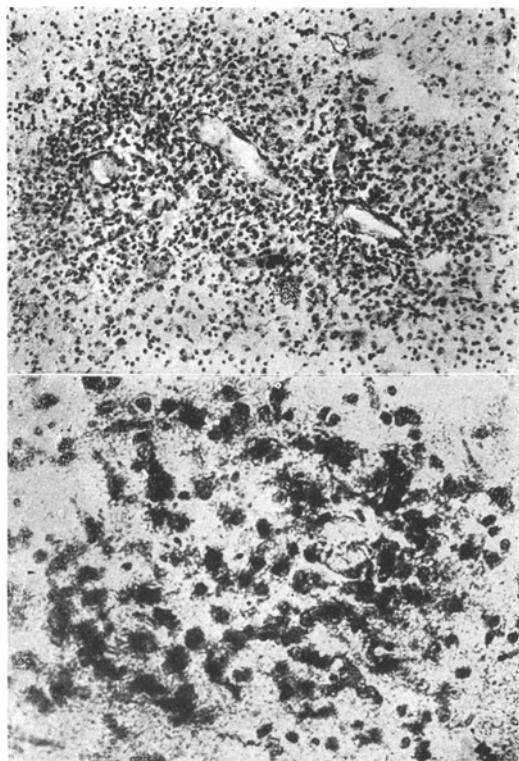


Abb.3. Oben: Vorwiegend mikrogliale und körnchenzellige Gliawallbildung um eine Markvene (NISSL-Bild). Unten: Fettfärbung mit SUDAN.

Babinski, Rossolimo, Oppenheim: wechselnd stark pos. Liquor: Z. 974/3, vorwiegend Leuko, wenig Lympho. Pandy stark pos. Ges. — Eiweiß: 1,2, E.-Quot. 1,70. Normomastix: 4—VII. Blutbild: 16000 Leuko, Linksverschiebung. Urin: Eiweiß pos. Nylander pos. Blutdruck normal. Blutsenkung: 4/8. Therapie: Luminal, 0,6, Penicillin 40000 E dreistündlich. — Am 23. 9. Zunahme der Enthirnungsstarre, Streckkrampf in den Beinen, Spontanoscillieren der Muskeln, Harninkontinenz, Stuhlverhaltung. Am 24. 9. Fieberanstieg trotz Penicillin. Leichte Hypertonie. Tiefste Bewußtlosigkeit. Liquor: 124/3 Z., Ges. Eiweiß: 3,0, Normomastix unverändert. Urineiweiß pos. Arteriografie wegen Verdachts auf Hirnabsceß mißlingt. Am 25. 9. weiterer Temperaturanstieg. Liquorzucker zwischen 91—94 mg%. Am 27. 9. schlaffe Paresen der Extremitäten mit Reflexverlust,

tiefste Bewußtlosigkeit (lediglich ASR noch auslösbar). Blutleukocytose von 20200. Am 28. 9. rascher Verfall, Kreislaufversagen, keine Anfälle mehr. Liquor: kein Keimwachstum, keine Tbc.

Sektionsbefund: Viele kleine Herdpneumonien in beiden Unterlappen, vollständige Pleuraverwachsungen li., umschriebene Pleuraverwachsungen re., Hyperämie der Lungen, Hiluslymphknotenschwellung. Fibrose bd. Hoden. Sonst: o. B.

Hirnbefund: (Abb. 1) Die li. Großhirnhemisphäre scheint gegenüber re. erheblich angeschwollen, insbesondere der Frontallappen scheint vorwiegend betroffen. Die weichen Hämä sind allgemein, aber besonders im Bereich der angeschwollenen Partien deutlich getrübt und hin und wieder von kleinen Petechien und Suggillationen durchsetzt. Die basalen Hirngefäße erscheinen elastisch und frei von Wand-einlagerungen. Auf Frontalschnitten zeigt sich innerhalb der angeschwollenen Partien das Großhirnmark von multiplen Flohstichblutungen durchsetzt, die vor allem fronto-dorsal, aber auch parietal und temporal angetroffen werden. Stellenweise ist das Gewebe brüchig, an anderen Stellen auch die benachbarte Rinde. Auch in der li. Hemisphäre Gefäßstauung und vereinzelte Flohstichblutungen.

Neurohistologische Untersuchung: Hemisphärenübersichtsschnitte durch die makroskopisch auffälligen Partien der li. Hemisphäre lassen in diffuser Ausbreitung im Mark außerordentlich eindrucksvolle Veränderungen erkennen. Entsprechend dem makroskopischen Bilde ist das Mark übersät mit typischen Purpurablutungen verschiedener Art und Alters (Ringblutungen, gliaumsäumte Knötchen, blutungsfreie Nekrosen mit Gliaring), die sowohl mehr diffus, als auch in Form von dichten Blutungsgruppen entstanden sind. Das wird vor allem im Malloryhemisphärenschnitt (Abb. 2) sehr übersichtlich. Hier sieht man jedoch neben der leuchtend roten Purpuraussaat bereits Plasmaaustritt nicht nur in die zentralen Nekrosen der Ringblutungen, sondern saumförmig entlang der Markvenen. Mitunter hat man den Eindruck, daß die über lange Gefäßstrecken ausgetretenen Plasmamassen mengenmäßig gegenüber dem Plasma innerhalb der zentralen Blutungsnekrosen überwiegen. Dort, wo die Blutungen sehr dicht beieinander liegen oder die Plasmasäume sich verdichten, breiten sich die dunkelblauen Plasmasubstanzen seeförmig im Gewebe aus. Diese Gebiete waren schon beim Betasten der Formalinscheiben und beim Schneiden als sehr brüchig erschienen. Hier ist das Gewebe nekrotisch zerfallen, Markscheiden und Achsenzylinder gequollen, frakturiert, nicht mehr anfärbbar. Einen gleichen, wenn auch weniger fortgeschrittenen Prozeß findet man auch in den zentralen Ringblutungsnekrosen, innerhalb der blutungsfreien Ringwallnekrosen und entlang der Markgefäße entsprechend den Plasmasäumen. So ergeben die Markscheidenübersichten ein recht charakteristisches Bild: ein dichtes Beieinander von perivaskulären Entmarkungssäumen und miliaren runden Entmarkungsherden, wobei sich das Ganze in wechselnder Intensität auf dem Boden einer diffusen Entmarkung bzw. eines diffusen Gewebszerfalls abspielt. Auch die Nissl-übersichten lassen im Äquivalent Entsprechendes erkennen: neben den gelblich angefärbten Ringblutungen mit oft zentral und peripher proliferierter Glia, neben den blutungsfreien Gliaringwällen findet sich eine ausgeprägte zellige Gliasaumbildung (Abb. 2 rechts und 3 oben), die sich mitunter diffus in die weitere Umgebung verliert. Die Proliferationen werden vorwiegend von mikroglialen Elementen, seltener von Makroglia (vorwiegend protoplasmatisch, selten Faserbildner) bestritten. In einem beträchtlichen Ausmaß ist es dabei zur Bildung gliogener Gitter- und Körnchenzellen gekommen. Das wird besonders im sudangefärbten Hemisphärenschnitt eindrucksvoll: herd- und mantelförmig sind Fettkörnchenzellen angeordnet (Abb. 3 unten), sie liegen aber stellenweise auch diffus in das Gewebe ausgestreut. Unverkennbar ist neben der gliösen Aktivierung eine zwar deutliche, aber zumeist diskrete lymphocytäre Infiltration

vorwiegend perivaskulär mit stellenweiser Ausstreuung bis in die perivaskulären Gliawälle hinein. In einzelnen Bezirken entspricht der diffusen Gliaproliferation eine entsprechende mehr diffuse lymphocytäre Ausstreuung. Die geschilderten Veränderungen akzentuieren sich im fronto-parieto-temporalen Mark und verlieren sich occipitalwärts. Die graue Substanz ist zweifellos überwiegend verschont, abgesehen von einer allgemeinen Gefäßstauung. Davon ausgenommen sind allerdings einige Rindenabschnitte, die sich im Zustand einer schweren ischämi-

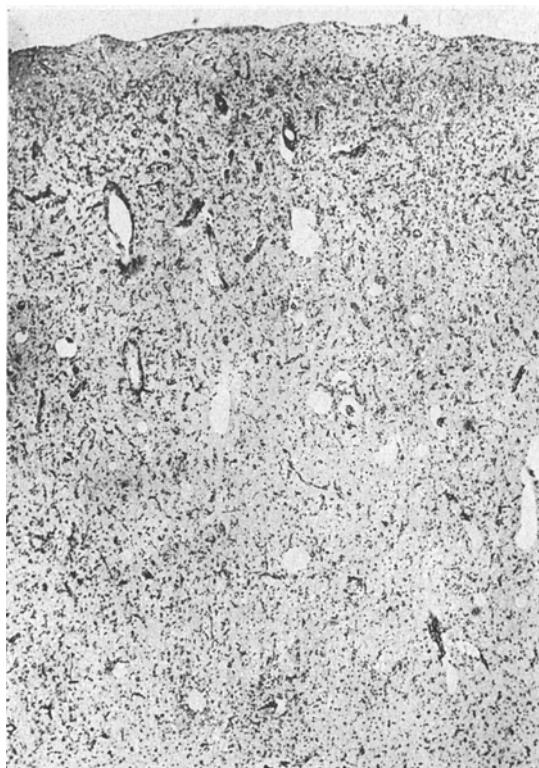


Abb. 4. Schwere ischämische Nekrose mit Gefäßproliferation in der Frontalrinde.

schen Nekrose mit Ganglienzelluntergang, Glia- und Gefäßproliferation stärkeren Ausmaßes mit Bildung von diffus ausgestreuten Körnchenzellen befinden (Abb. 4). Mitunter finden sich auch Purpurablutungen, während die typischen perivaskulären Gliasäume nicht vorhanden sind. Hirnstamm- und Kleinhirnwärts verlieren sich die pathologischen Veränderungen sehr rasch. Lediglich im Mittelhirn im Bereich der Oculomotoriuskerne konnten perivaskuläre Gliasäume angetroffen werden. Das Kleinhirn und Rückenmark waren frei von Veränderungen. Mit Ausnahme der proliferativen Vorgänge in Nekrosenbereichen fanden sich am Gefäßapparat Hyperämien und mitunter leichte Quellungserscheinungen an den Gefäßwänden. Embolien oder Thrombosen waren nicht feststellbar. Die weichen Häute ließen über dem li. Großhirn neben allgemeiner Gefäßstauung mit leichtem

subarachnoidalem Blutaustritt verhältnismäßig spärliche mononuklear-lymphocytäre Elemente erkennen. Die re. Großhirnhemisphäre war entsprechend dem makroskopischen Befund — soweit das bisher untersuchte Blockmaterial einen Schluß erlaubt — nur sehr geringfügig betroffen.

Epikrise: Bei einem 30jährigen Buchdrucker, der 1 Jahr vor der cerebralen Erkrankung eine schwere Lungen- und Rippenfellentzündung durchgemacht hatte, wurden 3 Wochen vor dem Auftreten akuter Erscheinungen eine Wesensänderung im Sinne gesteigerter Erregbarkeit und Launenhaftigkeit, Gewichtsabnahme und Impotenz auffällig. 11 Tage vor dem Tode klagte er über allgemeines Unwohlsein, Übelkeit, Schlappeitsgefühl und Mattigkeit. Am 6. Tage offenbar ein vorübergehender Benommenheitszustand und Verwirrtheit. Am Tage darauf wurde wegen plötzlich einsetzender Bewußtlosigkeit mit gehäuften rechtsseitigen Anfällen vom JACKSON-Typ Klinikaufnahme erforderlich. Neurologisch zeigte sich ein wechselndes Bild zwischen rechts betonter Halbseitenspastik und para- bzw. tetraspastischen Symptomen, das schließlich in einen areflektischen Zustand überging. Unter gleichbleibender Bewußtlosigkeit, Hyperthermie und wechselndem Liquorbefund (Pleocytose zwischen 974 und 124/3 Zellen, Gesamteiweiß zwischen 1,2 und 3,0, Zucker zwischen 91—94 mg %) und Blutleukocytose (15000—20200) rascher Verfall und Exitus letalis.

Bei linksseitiger Hemisphärenschwellung mit allgemeiner Hyperämie zeigt sich — wesentlich auf diesen Bereich beschränkt — ein relativ klar überschaubares morphologisches Geschehen: Purpurablutungen mit typischen gliosen Reaktionen und Plasmaaustritt in die zentrale Nekrose einerseits — perivenöse Gliasaumbildungen mit Plasmaaustritt in die perivasculären Nekrosemantel andererseits stellen die Grundveränderungen im Hemisphärenmark dar. Dort, wo sich Ringblutungen und perivenöse Säume verdichten, werden Plasmadiffusion, Gliaproliferation und Gewebsnekrosen diffus. Ähnliches gilt für die vorwiegend lymphocytäre Infiltratbildung und den Fettabbau durch gliogene Körnchenzellen. Die Gliawucherung ist vorwiegend mikro-, seltener makrogliöser Natur. Der gleiche Vorgang ist auch in der rechten Hemisphäre — quantitativ jedoch sehr geringfügig — nachweisbar. Hier beschränken sich die Veränderungen auf geringfügige perivasculäre Gliaaktivierung und vereinzelte Ringblutungen mit gliosen Reaktionen sowie auf eine im Vordergrund stehende Gefäßhyperämie. Das gleiche gilt für die Mittelhirnhäube. Die graue Substanz ist im allgemeinen völlig verschont mit Ausnahme jener beim Betasten weichen und brüchigen Rindenbezirke die das Bild einer ischämischen Nekrose mit beginnendem Abbau und erheblichen Gefäßproliferationen bieten. In den weichen Häuten findet sich neben einer Hyperämie mit stellenweisem Blutaustritt eine diskrete mono- und lymphocytäre Infiltration.

Fall 2 G. Hö.(15692/44): 41jähr. Messerschleifer. Von früheren Krankheiten nichts bekannt. Seit etwa 6 Jahren anfallsweise heftige Magenschmerzen.

Jetzt: Wegen erneuter Magenschmerzen von der Hausärztin in die Psych. und Nervenklinik Hamburg eingewiesen. Verdacht auf meningeales Bild wegen starker Schmerzen durch Druck auf den Nacken (28./29. X.). Bei der Aufnahme bewußtseinsklar, geordnet, äußert keine Spontanschmerzen mehr, meint, das allmähliche Abklingen sei bei seinen Leibbeschwerden die Regel. Von chirurgischer Seite wird wegen Druckschmerhaftigkeit im re. Unterbauch bei fehlenden peritonitischen Reizsymptomen konservative Behandlung angeraten. Neurologisch mit Ausnahme etwas träge reagierender Pupillen und nicht auslösbarer Armreflexe keine Aufälligkeiten, insbesondere keine Nackensteife und kein Kernigsches Phänomen. Urin: o. B. Temp. 38,5. RR: 120/160. Am nächsten Morgen Klagen über schlechtes Sehen und zeitweise Magenbeschwerden. Gegen Abend psychomotorische Unruhe, spontane Unruhebewegungen der li. Gliedmaßen und zunehmende Benommenheit. Am Morgen bereits (30. 10.) tief bewußtlos. Neurologisch: rechtsseitige spastische Hemiparese mit Einschluß des Facialis und Deviation conjugée nach re. BDR kaum auslösbar. Liquor: Pandy stark trübe, 612/3 Zellen, Ges. Eiweiß: 6,8 (Glob. 2,6, Alb. 4,6, Eiweißquotient: 0,62. Normomastix: tiefe Linkszacke (4/X). — Unter gleichbleibender Bewußtlosigkeit und raschem Temperaturanstieg, bei stark erhöhter Blutsenkung (106/118) Exitus letalis.

Sektion: Blutreiche Milz. Verkalkter Lymphknoten im Gekröse. Vereinzelte Endocardblutungen in der li. Kammer. Blutreiche Lungen. Kleine Nierencyste. Einzelne Kolloidknoten in der Schilddrüse. Gehirn mäßig geschwollen.

Hirnbefund: An den formalinfixierten Frontalscheiben beider Großhirnhemisphären sieht man mit bloßem Auge schmale und längliche, offenbar die Markvenen begleitende graubräunliche Herdbildungen, die auf den ersten Blick an das Bild eines perivenös-encephalitischen Prozesses der Marksubstanz erinnern. Mitunter sind sie erheblich dicht aneinandergelagert und imponieren dadurch als flächiges Entmarkungsfeld. Die Verteilung der so eindrucksvollen Schäden ist unterschiedlich: In der re. Hemisphäre beginnen die Erscheinungen bei freiem Frontalmark im Bereich der hinteren Hälfte der dorsomedialen Schläfenlappen-teile und im Mark des Gyrus einguli. Occipitalwärts ergreifen die Herde immer größere Gebiete, um schließlich das ganze dorsomediale Drittel des Occipital-lappens einzunehmen. In der li. Hemisphäre hingegen sind die Schäden ausgebreiteter: Mit Ausnahme des Cingulumarkes lassen sie auch hier das Frontalmark verschont, breiten sich aber occipitalwärts fast über die gesamte Marksubstanz aus. Auch im Bereich der Kleinhirnbrückenschenkel finden sich gleiche Herdbildungen. Daneben jedoch ist das Großhirnmark und insbesondere das Mark der Kleinhirnbrückenschenkel stellenweise von Flohstichblutungen durchsetzt, die mitunter gruppenförmig beieinanderliegen, doch ist die hämorrhagische Komponente nur stellenweise etwas ausgeprägter.

Neurohistologische Untersuchung: Besonders eindrucksvoll sind die Markscheidenhemisphärenschnitte, die — entsprechend dem Befund an der Hirnscheibe — dicht beieinander liegende perivenöse Entmarkungssäume erkennen lassen (Abb. 5a) Mitunter spielt sich die sonst verhältnismäßig scharf begrenzte Entmarkung auf dem Hintergrund einer diffusen Markabblässung ab, so daß sich die Begrenzungen der Gefäßsäume verwischen. Auch das war an der Hirnscheibe bereits erkennbar gewesen. Außerdem sieht man hin und wieder in den Markkegeln, vor allem aber im Bereich der Kleinhirnbrückenschenkel zwischen den Entmarkungssäumen rundliche Herdchen mit Markzerfall und peripherem Erythrocytenkranz, das typische Bild der Purpuraentmarkung. In der nach MALLORY gefärbten Äquivalent-

übersicht (Abb. 5c) sieht man entsprechend den Entmarkungsvorgängen perivenöse Plasmasäume und Plasmaaustritt in die zentralen Purpuraneukrosen bzw. blutungsfreien Ringnekrosen. Auch hier wird an verschiedenen Stellen sichtbar, wie die Plasmasäume miteinander konfluieren, indem das Grundgewebe über größere Flächen serös durchtränkt erscheint. Auch in den Sudanpräparaten spiegelt sich infolge entsprechender Abblassung der Grundgewebsanfärbung Gleches wider (Abb. 5d). Dabei ist es nirgendwo zu einem Abbau zu Neutralfetten gekommen, wenn man von vereinzelten Fetttröpfchen und Fettkörnchen-

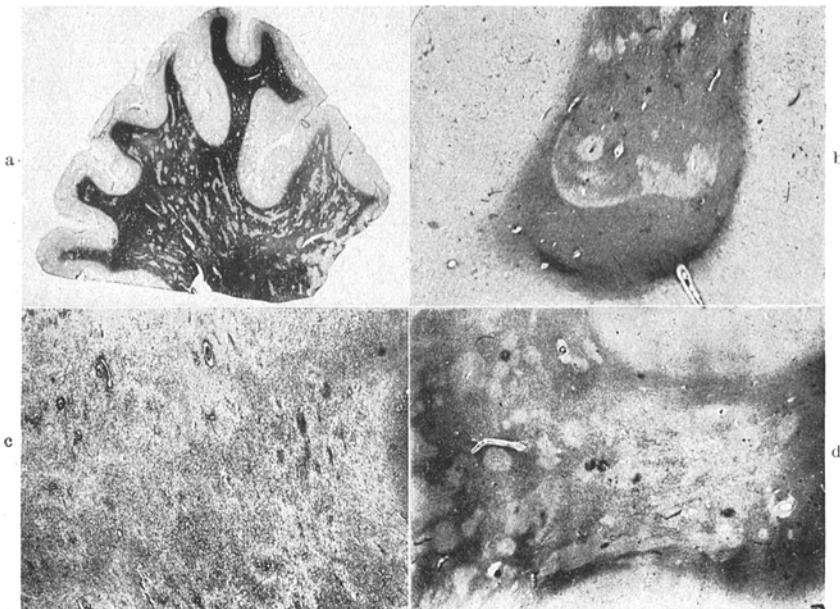


Abb. 5. Fall Hö. a) Perivenöse Entmarkungssäume mit diffusen serös durchtränkten Aufhellungen an einigen Stellen. b) Ausschnitt aus der linken Markscheidenübersicht: Sichel- bzw. saumförmiger Entmarkungsbogen mit angedeuteter konzentrischer Schichtung als rindennaher Abschlußsaum innerhalb eines Markkegels. c) Perivenöse Plasmasäume und diffuse plasmatische Gewebsdurchtränkung, die bei der MALLORY-Färbung hellblau angefärbt sind. d) Fettäquivalent mit entsprechenden perivenösen Aufhellungssäumen ohne Bildung von Neutralfetten.

zellen im Adventitialraum absieht. Die Gewebszerstörung bezieht sich lediglich auf Abblassung. Fragmentierung, Aufquellung der Markscheiden und auch der Achsenzyylinder, wie das BIELSCHOWSKYpräparat zeigt. Insgesamt jedoch überwiegt zweifellos die Abblassung und verminderte Darstellbarkeit der Strukturen, während der Zerfall in der Regel offensichtlich erst im Beginn ist. In den Nissläquivalenten beherrschen die perivenösen Gliazellwälle das Bild (Abb. 6). Sie setzen sich aus vorwiegend mikroglialen Elementen zusammen, deren Protoplasma mitunter vacuolig gekammert erscheint. Auch hier wird an manchen Stellen eine Auflockerung der Zellsäume mit diffuser Ausstreuung und Proliferation in die Umgebung und zwischen benachbarten Gliamuffen deutlich. Auch vorwiegend protoplasmatische Makroglia hat sich — wenn auch geringfügiger — entwickelt. Daneben sieht man an den Blutungsstellen die typischen gliosen Reaktionen (Ringblutungen und blutungsfreie Nekrosen mit Gliaring). Besonders auffällig ist jedoch

die mesodermal-infiltrative Komponente: neben vorwiegend und meist ausschließlich leukocytären Adventitialinfiltraten sieht man Ausstreuungen von Leukozyten in die Gliazellwälle und in die weitere Umgebung. Selten sind Lymphocyten beigemischt. Während die Markscheidenpräparate die makroskopisch an den Hirnscheiben ablesbare Ausbreitung bestätigten ließen, zeigen nun die Zellpräparate ein etwas anderes Bild. Zwar bestätigt sich das vorwiegende Betroffensein der Marksubstanz. Die Hirnrinde ist — mit Ausnahme einer generalisierten Gefäßstauung — frei von pathologischen Veränderungen. Das gilt auch für die 'Stamm-

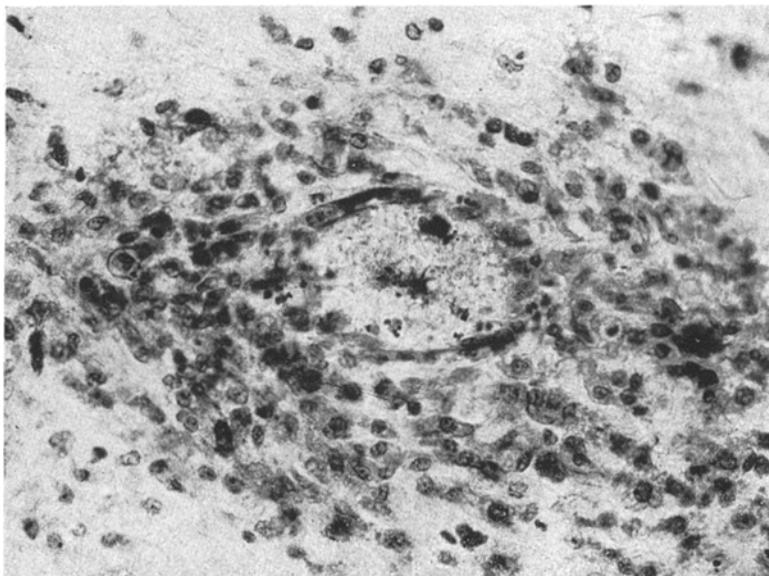


Abb. 6. Fall H^o. Perivenöser Gliazellwall mit nur geringfügiger leukocytärer Infiltration aus dem Großhirnmark. Vakuolige Auflockerung mit beginnender Gitterzellbildung.

ganglien im allgemeinen. Nach dem hypothalamischen Bereich zu, vor allem aber in der Gegend der Brückengerne und Mittelhirnhaube ist auch die graue Substanz nicht verschont (Abb. 7). Gliöse Gefäßsäume, leukocytäre Infiltrationen und entsprechender Plasmaaustritt mit vereinzelten Ringblutungen kennzeichnen das Bild. Auch hier in wechselnder Weise diffuse Ausstreuung ins Gewebe. Der Vergleich von Großhirnmark und Hypothalamus-Mittelhirn-Brücke läßt unzweifelhaft erkennen, daß neben dem Übergreifen des Prozesses auf die graue Substanz die leukocytäre Infiltration in den Vordergrund rückt und vielfach die gliösen Proliferationen wesentlich übertrifft. Doch ist es zu Absceßbildungen nicht gekommen. Bereits in der Medulla oblongata haben sich die pathologischen Veränderungen verloren, und das Rückenmark ist frei davon. Auch das Kleinhirn zeigt mit Ausnahme des Ausstrahlungsgebietes der Kleinhirnbrückenschenkel keine Auffälligkeiten (Abb. 7 rechts). Die weichen Häute zeigen eine diskrete lymphocytäre Infiltration und allgemeine Gefäßstauung.

Schließlich sei ein Befund besonders vermerkt (Abb. 5b), der sich an zwei Stellen im Markscheiden-, BIELSCHOWSKY-, VAN GIESON- und Fettpräparat ergab. Die den Bereich eines Markkegels ausfüllenden längsgestellten Entmarkungssäume sind nach der Windungskuppe zu durch eine sickel- bzw. bogenförmige Ent-

markungszone derart abgegrenzt, daß der Entmarkungsbereich des Windungskegels kappenförmig umgriffen wird. Rindenwärts ist dieser schmale Entmarkungsraum scharf begrenzt, nach dem veränderten Mark zu jedoch unscharf breit auslaufend. Mitunter findet sich eine doppelte Entmarkungszone von der gleichen Kontur. Im Gegensatz zu den perivaskulären Entmarkungssäumen scheinen diese Entmarkungsbögen oder -sicheln in keinem Zusammenhang mit den perivaskulären Plasmäsumen zu stehen. Vielmehr hat man den Eindruck, daß hier Beziehungen zu den diffusen plasmatischen Gewebsdurchtränkung bestehen könnten. Die Doppelschichtung an einer Stelle erinnert zudem an die bekannten konzentrischen Entmarkungsvorgänge (BALÓ, SPATZ, HALLERVORDEN, ZEMAN).

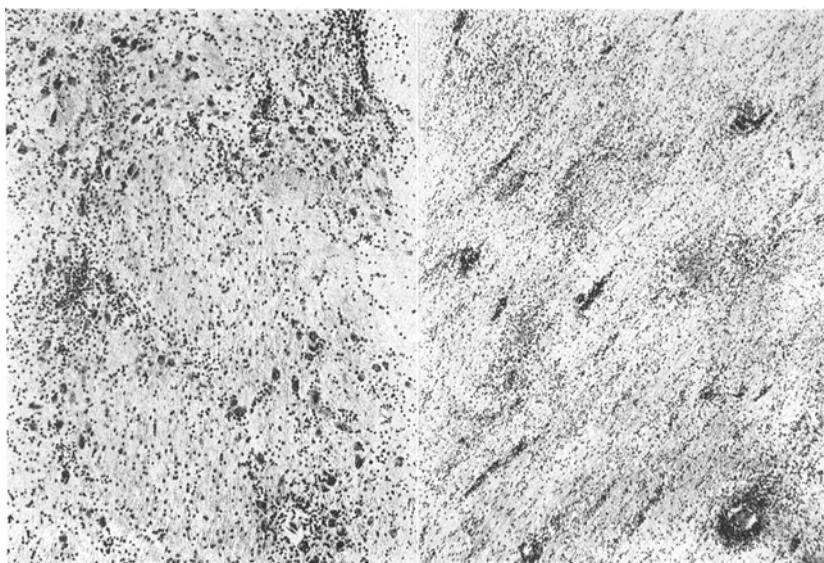


Abb. 7. Fall Hö. Stärkere Leukocytenausstreuung und perivasale Infiltrierung mit begleitenden Gliazellsäumen im Bereich der Brückenerne (links) und der Kleinhirnbrückenschenkel (rechts).

Epikrise: Bei einem 41jährigen Messerschleifer, der mit Ausnahme anfallsweiser Schmerzen in der Magengegend in den letzten Jahren nie krank gewesen war, begann die Erkrankung 4 Tage vor dem Tode mit heftigen Schmerzen im Oberbauch, Nackenschmerzen und erhöhter Temperatur. Auf Klagen über schlechtes Sehen bereits am nächsten Tage folgen anhaltende Unruhebewegungen der linken Gliedmaßen bei zunehmender Benommenheit, die sich nachts rasch vertieft. Am nächsten Tage entwickelt sich bei unveränderter Bewußtlosigkeit eine rechtsseitige spastische Hemiparese mit entsprechender Déviation conjugée. Unter ansteigenden Temperaturen, tiefer Bewußtlosigkeit erheblicher Pleocytose (612/3), Eiweißvermehrung (6,8), tiefer Mastixlinkszacke (4/X) und erhöhter Blutsenkung (106/118) Exitus letalis 4 Tage nach Auftreten der Initialsymptomatik.

Die Sektion hatte außer blutreichen Lungen und Milz und vereinzelten Endocardpetechien keinen krankhaften Befund erkennen lassen. Die Untersuchung des im ganzen etwas angeschwollenen Gehirns ergab einen Prozeß, der den Großteil des Hemisphärenmarkes, hypothalamische Gebiete, Mittelhirn, Brücke und Kleinhirnbrückenschenkel befallen hatte. Perivasculäre Entmarkungssäume mit entsprechendem saumartigen Plasmaaustritt und Gliazellwallbildungen sowie leukocytärer Infiltration stehen im Vordergrund des Bildes. Doch sind einige Markkegel und vor allem die Kleinhirnbrückenarme außerdem durch eine innige Untermischung mit Purpurablutungen und Ringwallherden mit zentralen Gewebsnekrosen charakterisiert. Schließlich gewinnen andere Gebiete ein besonderes Bild dadurch, daß plasmatische Transudation, gliöse Proliferationen und leukocytäre Infiltrierung das Grundgewebe diffus durchsetzen. Dem entspricht eine diffuse Markabblässung. Die Zerfallserscheinungen beschränken sich auf verminderte Anfärbbarkeit, Auseinanderdrängung und geringfügige Zerfallserscheinungen ohne Abbau zu Neutralfetten. Das mikrogliale Element überwiegt. Mittelhirnwärts verstärkt sich die leukocytäre Infiltration. Während Großhirnrinde und Stammganglien im allgemeinen prozeßverschont sind, greift im Hypothalamus- und Mittelhirnbereich gliöse Proliferation und mesodermale Infiltrierung auf die graue Substanz über. Die weichen Häute zeigen eine diskrete lymphocytäre „Begleitinfiltrierung“ bei allgemeiner Gefäßstauung. In Medulla oblongata und Rückenmark findet sich kein krankhafter Befund.

Fall 3: Schwan (83863/39). 63jähr. Ehefrau, früher nie krank gewesen, 12 Kinder geboren. Seit Jahren Klagen über Hitzgefühl nachts, schlechten Schlaf und Ruhelosigkeit.

Jetzt: In den letzten Wochen Klagen über Stiche im Kopf, zeitweise so, als ob etwas darauf läge. Außerdem hin und wieder Schmerzen in der Nierengegend. 2 Tage vor der Aufnahme den ganzen Tag über gebacken. Während der Nacht wollte sie in die Küche gehen, saß lange Zeit auf dem Bettende und sprach nicht. Am nächsten Tage (4. 7.) wegen rasch aufgetretener Bewußtlosigkeit und schwerer motorischer Unruhe Einweisung in die Psych. und Nervenklinik der Universität Hamburg. Wegen der schweren Unruhe und Bewußtlosigkeit neurologisch kaum untersuchbar: lichtstarre Pupillen, keine pathol. Reflexbefunde, Blutdruck nicht erhöht. 5. 7. weiterhin tief bewußtlos, liegt immer auf der re. Seite. Neurologisch wird eine halbseitige rigorartige Tonuserhöhung re. faßbar. Armreflexe re. lebhafter als li., ASR und PSR jedoch bds. nicht auslösbar, hingegen pos. Pyramidenzeichen re. (Babinskigruppe). Augenhintergrund: Papillenödem li. und pralle Gefäße re. Liquor: dickflüssig, trübe, etwas gelblich. Zellen: ca. 384000/3, Eiweiß: 30,0, Glob. 11,0, Alb. 19,0. Eiweißquotient: 0,57. Normomastix: breite doppelzackige Kurve (4/VII, 7/IV, 9/VII). Blutleukocytose: 15200, Lymphopenie, Blutsenkung: 25 mm 1. Std. Unter anhaltender Bewußtlosigkeit, großer Atmung, Nackensteife, Schweißausbruch und Hyperthermie Exitus letalis.

Sektion: Mit Ausnahme einer leichten Herzhypertrophie, mäßiger Aortenverkalkung und älteren Verwachsungen der rechten oberen Lungenspitze kein krankhafter Befund.

Hirnbefund: Kleines, windungsatropisches Gehirn (1070 g) mit leicht getrübten weichen Häuten und verhältnismäßig weitem Ventrikelsystem ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen im Sinne einer Ependymitis. Basale Hirngefäße zeigen nur geringfügige atherosklerotische Einlagerungen. Auf Frontalscheiben finden sich im Mark des Frontal-Temporal- und Occipitallappens fleckförmig gelagerte multiple Flohstichblutungen zumeist im Bereich der Windungskegel, geringfügiger subependymär. Die Hirngefäße sind dabei insgesamt gestaut.

Neurohistologische Untersuchung: Die makroskopisch auffälligen Markgebiete (Abb. 8) lassen zunächst das typische Bild von Ringblutungen mit zentraler Nekrose, aber auch blutungsfreie Ringwallherde erkennen. Daneben ist es jedoch

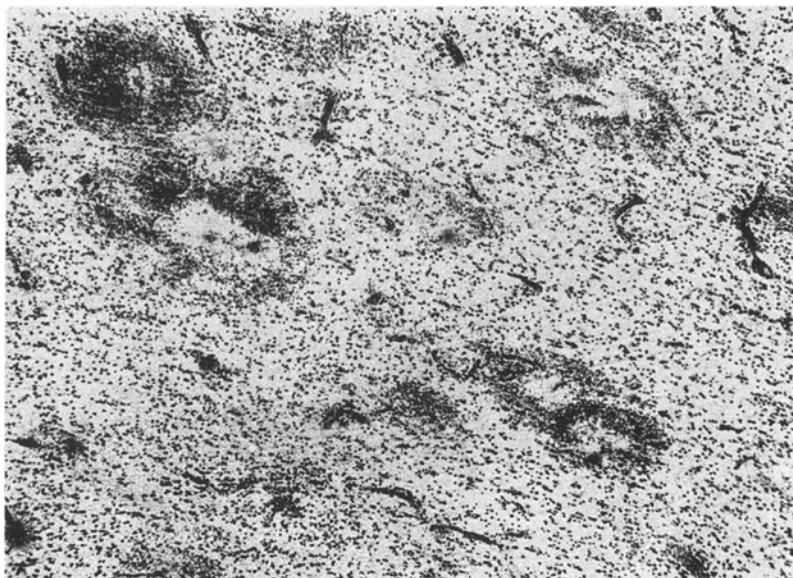


Abb. 8. Fall Schwa. Ringblutungen mit Gliawallbildungen, diffuse Mikrogliahyperplasie, vereinzelte Gliazellsäume und perivasale Leukocyteninfiltration mit diffuser Ausstreuung in das Gewebe (NISSL-Bild).

vielfach zu einer diffusen Proliferation vorwiegend mikro-, aber auch makroglöser Elemente gekommen. Mitunter verdichtet sich die Glia zu flächenförmigen Syncytien. Auch saumförmige Gliazellwälle sind verfolgbar. Im Markscheidenäquivalent entspricht dem das Beieinander von Ringnekrosen, perivaskulären Saumnekrosen und mehr flächigen Ablassungen des Grundgewebes. Die mesodermale Komponente ist hierbei sehr ausgeprägt. Man erkennt vorwiegend leuko-, aber auch lymphocytäre Adventitialinfiltrate mit diffuser Ausstreuung zwischen die Gliaproliferationen. Auch subependymär sieht man Gliazellsäume und kleine Purpurablutungen verbunden mit Gefäßinfiltraten. Leider wurden in diesem Falle weder Fett- noch Plasmafärbungen angestellt. Allerdings lassen die Tönungsunterschiede in den Nissl-Präparaten plasmatische Transsudationen in ähnlicher Form, wie Fall 1 und 2 vermuten. Das Protoplasma der Mikroglia ist vielfach kammerig gelockert, typische Körnchenzellen sind jedoch nicht vertreten. Auffällig ist eine massive Infiltrierung der Subarachnoidalräume mit vorwiegend Leukocyten, aber auch Lymphocyten und Makrophagen. Die Gefäße sind gestaut. Stellenweise ist die benachbarte Rinde in

ihren oberen Schichten schwer geschädigt. Neben einer Abblassung finden sich initiale ischämische Veränderungen und Schwunderscheinungen an den Ganglienzellen. Die Glia — vor allem in Lam I., aber auch innerhalb der 2.—4. Schicht — ist deutlich proliferiert. Pialtrichter und VIRCHOW-ROBINSche Räume mit mesodermalen Elementen — allerdings verhältnismäßig geringfügig — infiltriert. Die Gefäßwände sind hyalin wandverdickt. An einzelnen Stellen offensichtlich ältere gliazellreiche Ausfallsherde.

Epikrise: Bei einer 63-jährigen Ehefrau, die mit Ausnahme schlechten Schlafs und nächtlicher Ruhelosigkeit während der letzten Jahre nie ernstlich krank gewesen war, bestanden Wochen vor der akuten Erkrankung Klagen über Stiche und Druckgefühl im Kopf und Schmerzen in der Nierengegend. 3 Tage vor dem Tode war sie nächtlich anscheinend vorübergehend bewußtseinsgetrübt. Bereits am nächsten Tage setzte sehr rasch Bewußtlosigkeit mit starker motorischer Unruhe ein. Erst am folgenden Tage tritt eine neurologische Herdsymptomatik im Sinne einer Halbseitenspastik auf. Rechtsseitiges Papillenödem und linksseitige Gefäßstauung werden deutlich. Die Liquoruntersuchung ergibt eine massive Pleocytose (384000/3), Gesamteiweißhöhung (33,0) und pathologischen Ausfall der Mastixreaktion. Blutleukocytose (15200) und erhöhte Blutsenkung (25 mm) werden festgestellt. Unter anhaltender Bewußtlosigkeit, Nackensteife und Hyperthermie Exitus letalis.

Neben einer vorwiegend leukocytären Meningitis mit Randschädigungen der oberen Rindenschichten fand sich im Großhirnmark (Frontal, Temporal, Occipital) ein dichtes Beieinander von Ringwallblutungen, blutungsfreien Ringnekrosen, perivenösen Gliazellsäumen und diffusen Gliazellwucherungen. Dem entsprach ein Markscheiden- und Achsenzylinderuntergang in Form von Ringblutungsnekrosen, perivasculären Saumnekrosen und diffuser Gewebsschädigung. Entsprechende plasmatische Gewebsdurchtränkungen sind zu vermuten. Eine perivasculär gebundene, aber auch frei in das Gewebe reichende leukocytäre Infiltration war ausgeprägt.

I. Klinik und Ätiologie.

Die vergleichende Betrachtung unserer Fälle mit den eingangs erwähnten Beobachtungen von primärer akuter Encephalitis hämorrhagica ergibt in klinischer und morphologischer Hinsicht offensichtlich weitgehende Übereinstimmungen. OPPENHEIM und CASSIRER (1907) hatten in ihrer klassischen Encephalitisstudie das klinische Bild der primären akuten hämorrhagischen Encephalitis erstmals zusammenfassend dargestellt. Die Erkrankung vorwiegend Jugendlicher zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr war auffällig gewesen. In der Regel setzte die cerebrale Symptomatik mit Kopfschmerz (mitunter Hinterkopf-Nackenschmerz), Benommenheit, Erbrechen, seltener Schüttelfrost unvermittelt ein. Psychomotorische Unruhe, Verwirrtheit wurden nicht selten initial beobachtet. Die Progredienz der Somnolenz bis zu tiefster Bewußtlosigkeit,

die über Tage bis zum Exitus anhielt, erschien typisch, apoplektiform einsetzende oder sich langsamer entwickelnde Herdsymptomatik in Form von Hemi- und Monoparesen charakteristisch. Mitunter fanden sich hemianopische Ausfälle oder zentral bedingte Amaurosen (OPPENHEIM, FÜRBRINGER). Selten entwickelten sich aphasische Störungen (OPPENHEIM). Auch Nackensteife und meningeale Symptome waren mitunter zu beobachten. In der Regel fanden sich in den letzten Tagen auf erhebliche Höhen ansteigende Temperaturen, doch verliefen selbst perakute Fälle auch ohne Temperaturerhöhung. Auch die Pulsfrequenz schwankte unterschiedlich. Am Augenhintergrund wurden hin und wieder Papillenhyperämien, -ödeme und Blutungen festgestellt. Neben akuten und perakuten Verläufen wurden nicht selten Prodromalstadien faßbar. Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Apathie, Hinfälligkeit, Magenschmerzen und Appetitlosigkeit wurden als Symptome protahierten Beginns Tage oder Wochen vor dem Einsetzen der cerebralen Endphase beobachtet. Besonders bemerkenswert waren in vergleichender Hinsicht jene Fälle von „Influenzaencephalitis“ gewesen, die nach Abklingen des grippalen Infekts ein Intervall „relativen oder gar vollkommenen Wohlbefindens“ von mehrtägiger, -wöchentlicher oder gar -monatiger Dauer gezeigt hatten, bevor sich die Symptomatik des akuten Hirnbildes einstellte. (Konvalenz ohne Schonung (FÜRBRINGER), Influenzarezidiv (LEICHTENSTERN).) Auch unter den primären Formen hatte man mitunter ein solches freies Intervall zwischen der hierbei unspezifischen Prodromalsymptomatik und dem cerebralen Endstadium feststellen können.

Ein im Wesentlichen gleiches klinisches Bild hatte BAKER auf Grund seiner Fälle aus den Jahren 1920—1935 gezeichnet und auch die in der Folge beobachteten Fälle stimmen darin überein. Papillenödem, Gefäßstauung am Augenhintergrund, Liquorpleocytose und -eiweißvermehrung, mitunter sanguinolenter Liquor sind für die Beobachtungen der letzten Jahrzehnte vielfach charakteristisch. Ähnliches gilt für die nicht seltene klinische Fehldiagnose: Hirntumor.

Das Krankheitsbild unserer Fälle gleicht zweifellos dem eben Geschilderten: Bei Leu. und Schwa. begann die Prodromalsymptomatik einige Wochen vor der cerebralen Endphase mit gesteigerter Erregbarkeit, Gewichtsabnahme, später folgendem Unwohlsein, Schlappheit und Mattigkeit (Leu.), unbestimmten Sensationen im Kopf, Schmerzen in der Nierengegend im Falle Schwa., während bei Hö. abdominelle Beschwerden unklarer Natur als Vorboten erschienen. Im Falle Leu. wird zudem ein freies Intervall zwischen Prodromalsymptomatik und cerebralem Bild deutlich. Es handelt sich also bei allen Fällen (trotz des foudroyant wirkenden Verlaufs in den 3—6 tägigen cerebralen Endphase) nicht um perakute Verläufe im Sinne der Encephalitis hæmorrhagica multiplex acutissima von v. JACKSCH, sondern um ein subakutes Geschehen („leucencephalite

hemorragique subaigue“ nach VAN BOGAERT). Dabei erinnert der intervalläre Verlauf bei Leu. an die von LEICHENSTERN, OPPENHEIM, HENSON und RUSSEL beschriebenen Krankheitsbilder. Auch die Symptomatik der cerebralen Endphase unserer Fälle stimmt mit den einschlägigen Beobachtungen überein: Tödlicher Verlauf innerhalb weniger Tage (3—6), rasche Vertiefung und Anhalten der ziemlich unvermittelt einsetzenden Benommenheit, Progression der spastischen Halbseitensymptomatik und ansteigende Temperaturen sind kennzeichnend. JACKSON-Anfälle (Leu.), halbseitige Unruhebewegungen (Hö.) Sehstörungen (Hö.) stellen individuelle Besonderheiten dar. Bemerkenswert ist bei allen eine allerdings verschieden hohe Pleocytose und Eiweißgehalt im Liquor und Blutleukocytose, während bei Hö. und Scha. erhöhte Blutsenkungswerte faßbar wurden. Im Falle Leu. und Schwa. war anfänglich an das Vorliegen einer Hirngeschwulst gedacht worden. Andererseits ließen die Liquor- und Blutbefunde schließlich doch ein infektiöses Geschehen bzw. einen meningoencephalitischen Prozeß vermuten. Die Prodromalsymptomatik war allerdings so wenig eindeutig, daß die Annahme eines parainfektiösen Hirnschadens nicht ohne weiteres berechtigt erschien. *Gerade die Unbestimmtheit der Prodromalsymptome aber war es gewesen, die STRÜMPPELL veranlaßt hatte, den Begriff der primären hämorrhagischen Encephalitis zu prägen. Damit war zweifellos eine besondere Erfahrung gemacht worden, die sich später auch hinsichtlich anderer Formen sogenannter primärer Encephalitiden bestätigte und damit eine allgemeine Bedeutung für die gesamte Gruppe primärer Encephalitiden gewinnen dürfte.* So kennen wir primäre „perivenöse Encephalitiden“ („encephalite focale periveineuse“), die keinerlei oder nur recht unbestimmte Prodromalstadien und keine auslösende Grundkrankheit erkennen lassen, obwohl sie im klinischen Verlauf, in der Symptomatik und in der morphologischen Prozeßgestaltung mit der parainfektiösen Form übereinstimmen (Beobachtung von WOHLWILL, KRABBE, BIELSCHOWSKY). Es ist deshalb verständlich, wenn in epidemiefreien Zeiten sporadisch auftretende primäre Encephalitiden der ätiologischen Deutung erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Es kommt komplizierend hinzu, daß die vorwiegend „hämorrhagischen“ und „perivenösen“ Prozesse erfahrungsgemäß mehr oder weniger universelle und unspezifische cerebrale Reaktionsformen darstellen, die sich parainfektiös auf dem Boden unterschiedlichster Infektionskrankheiten entwickeln können, wenn sich auch in der Regel bezüglich bestimmter Infektionen gewisse Bevorzugungen der einen oder anderen zu ergeben pflegen. So überwiegt bekanntlich im Anschluß an Grippe, Scharlach, Diphtherie, Abdominaltyphus, Malaria, Mumps und Pneumonien das hämorrhagisch-encephalitische Bild, während im Anschluß an Masern, Varicellen, Röteln, Pocken und postvaccinal das „perivenös-encephalitische“

Syndrom im Vordergrund zu stehen pflegt. Grippe- und Masern-erkrankungen wiederum zeigen häufig eine gleichzeitige Auslösung der perivenös-gliösen und hämorrhagisch-serösen Vorgänge. *Die Schwierigkeiten ätiologischer Beurteilung primärer Encephalitiden ergeben sich also nicht nur aus der wechselnden Auslösbarkeit durch verschiedene Infektionskrankheiten, sondern auch daraus, daß die gleiche Grundkrankheit jeweils verschiedene, aber auch gleichzeitig mehrere Reaktionsformen hervorrufen kann.* Auf die Überlagerung der verschiedenen Reaktionstypen hat besonders GREENFIELD am Beispiel der Masern-encephalitis hingewiesen, wobei zweifellos in der Mehrzahl der Fälle das Beieinander hämorrhagisch-gliös-serös- und perivenös-gliös-serös-encephalitischer Vorgänge die Regel darstellt. DÜRCK hatte Entsprechendes für die Malariaencephalitis und WOHLWILL für die cerebralen Komplikationen bei Sepsis aufgezeigt. I. BERNDT (1948) hatte dies auf der breiten Basis unseres eigenen Materials von 27 Fällen (eitrige Endometritis, Endocarditis, Thrombophlebitis, Cystitis u. ä. m.) bestätigen können. Darüber hinaus hatte sich an diesem Material besonders eindeutig ergeben, daß die beiden genannten morphologischen Syndrome und die (zumeist als metastatische Herdencephalitis (SPATZ) im eigentlichen Sinne vorhandene) leukocytäre Gefäßinfiltration und Abseßbildung sowohl in innigem Beieinander, als in nahezu reiner Form isoliert auftreten können. Der nach mannigfachen Gesichtspunkten durchgeführte klinische Vergleich unseres Sepsismaterials hatte für diese offensichtlich nicht „erregerbedingte“ Reaktionslage des Gehirngewebes keine durchgängigen Faktoren erkennen lassen, die uns die Unterschiede in der Reaktionsform des Hirngewebes erklären könnten. Hierauf hatte auch kürzlich W. SCHOLZ hingewiesen. Auf Grund unseres eigenen Materials war lediglich der Eindruck entstanden, daß bei septischem Abort und Sepsis bei Endocarditis die gliös-serösen, bei Sepsis nach Lungen- und Nebenhöhlenprozessen mit Allgemeinmetastasierung die leukocytär-metastatischen Reaktionsformen vorwiegen. Die hämorrhagisch-serös-gliöse Reaktion ließ in dieser Hinsicht keine bevorzugte Grundkrankheit erkennen. Entsprechendes galt für das Beieinander aller 3 Formen im Sinne einer Mischreaktion.

Auf die sich hieraus ergebenden morphologischen Probleme im Hinblick auf die Definition und Klassifikation encephalitischen Geschehens und auf eine Neufassung unseres bisherigen Encephalitisbegriffs kann an dieser Stelle nur verwiesen werden. Ich habe an anderem Orte die Widersprüche bisheriger Auffassungsweisen darzustellen versucht und die entscheidende Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes in den Vordergrund gestellt.¹⁾ Dann freilich wird man dem klinischen Belange

¹⁾ Siehe auch R. Rößle Tagung Dtsch. Path. Breslau 1944 Piscator Verlag Stuttgart (1949).

Rechnung tragen können, indem man die hierher gehörigen Reaktionsweisen unter Umständen als encephalitische bezeichnet. Unter allgemein-pathologischen Gesichtspunkten hingegen macht sich vor allem von neuropathologischer Seite das Bedürfnis geltend. Definitionsfragen bezüglich encephalitischen Geschehens zu umgehen und beiseite liegen zu lassen. In Weiterentwicklung eines grundsätzlichen Ansatzes von SPIELMEYER und SCHOLZ hatte ich aus diesem Grunde von *ambivalenten hämorrhagisch-serös-gliösen Reaktionsformen* gesprochen. Die Berechtigung hierfür ergab sich aus der Erfahrung, daß pathogenetisch differente Vorgänge (infektiös, entzündlich, toxisch, vasal) in morphologisch gleichen und nicht unterscheidbaren Reaktionsformen als letztem Gliede in der Kette pathophysiologischer Mechanismen enden können.

Die *ätiologische* Klärung der primären akuten hämorrhagischen Encephalitiden wird zweifellos nicht nur zufolge des universellen Charakters und der unterschiedlichen Auslösbarkeit dieser morphologischen Prozesse auf dem Boden von Infektionskrankheiten erschwert. Bekanntlich beobachten wir der hämorrhagisch-„encephalitischen“ Reaktion morphologisch völlig gleichende Vorgänge auch als cerebrale Komplikationen im Verlaufe von Intoxikationen (Salvarsan, Phosphor, Quecksilber, Schwefelsäure, Veronal, Phosgen, Cyan, Narkose, Kohlenoxyd), auf dem Boden von Erkrankungen des blutbildenden Systems (perniciöse Anämie, Leukämie) und Mangelkrankheiten (Skorbut), als Folgeerscheinung nach Insolation und Spätschädigung nach Hirntrauma oder Carotisdrosselung. Auch der perivenös „encephalitischen“ Reaktion gleichende Vorgänge können (oft in Verbindung mit hämorrhagischen Reaktionen) bei chronischer Cyanvergiftung (HURST 1940), im Anschluß an Arsphenamintherapie (RUSSELL, 1937) nach Sulphanilamidtherapie (FISHER und GILMOUR, 1939) im Verlaufe von perniciöser Anämie (NONNE, SPIELMEYER, BRAUN, WEIMANN) und anderen Anämieformen (ÖSTERLIN) und schließlich auch nach experimentell gesetzten sterilen Embolien (BODECHTEL, MÜLLER, PUTNAM) auftreten. Der Wegfall jeglicher klinischen Symptomatik in bezug auf eine „Grundkrankheit“ macht es uns klinisch und pathologisch vorerst nicht möglich, die primären Encephalitisformen ätiologisch zu klären, zumal der Nachweis eines Erregers bei allen einschlägigen Beobachtungen nicht gelang.

II. Paraepidemische Häufung.

Zweifellos auffällig und besonders bemerkenswert ist die bisher noch recht wenig beachtete zeitweise Häufung primärer Encephalitiden. Hierbei erhebt sich die Frage, ob und inwieweit die Häufung primärer Encephalitiden etwa der zeitgleichen Zunahme parainfektiöser oder paratoxischer Äquivalente entspricht. Für ein solches zeitliches Zusammentreffen scheinen uns allerdings mehrfache Beobachtungen zu sprechen.

Auf die Häufigkeitsschwankungen parainfektiöser Encephalitiden während verschiedener Epidemien haben erstmals WOHLWILL und GREENFIELD hingewiesen. WOHLWILL berichtete 1927, daß in den Jahren nach dem Abflauen der großen Encephalitisepidemie cerebrospinale Komplikationen bei Infektionskrankheiten in besonders großer Anzahl zur Beobachtung gekommen seien, wobei vor allem zentralnervöse Krankheitserscheinungen nach Masern, Varicellen und Vaccine im Vordergrund standen. Auch GREENFIELD berichtete 1929 über ein Ansteigen zentralnervöser Komplikationen nach Masern in Europa und Amerika und weist auf ein ähnliches Geschehen im Jahre 1790 in England hin. Nach GREENFIELD hat J. LUCAS offenbar erstmals über „an account of uncommon symptoms following the measles“ berichtet, während SYDENHAM in seiner Beschreibung der Epidemie der Jahre 1670/74 nervöse Komplikationen nicht erwähnt. Ähnliche Häufigkeitsschwankungen fallen besonders beim Vergleich der verschiedenen größeren Grippeepidemien auf. Darüber hatten OPPENHEIM und CASSIRER bereits berichtet. Cerebrale Komplikationen in Form apoplektiformen Geschehens wurden während der Epidemie 1743 in England, 1782 in Holland, 1800 in Dordrecht und in Genf (nach OPPENHEIM und CASSIRER) offenbar nicht selten beobachtet. Das gleiche gilt für die Epidemien in Deutschland (1889/90, 1918/19, 1922) (MARCHAND, HERZOG, SCHMORL u. a.). Nach diesen epidemiologischen Erfahrungen kann die unterschiedliche Häufung parainfektiöser Encephalitiden vom hämorrhagisch-serös-gliösen und perivenös-serös-gliösen Charakter zuzeiten einzelner Epidemien nicht bezweifelt werden. Insofern ist jede Epidemie bestimmt charakterisiert. Daß andererseits innerhalb epidemischen Geschehens neben eindeutig parainfektiösen auch primäre Encephalitiden zur Beobachtung gelangen, hatte die Grippeepidemie von 1898/90 gezeigt („primäre Influenzaencephalitiden“). Bemerkenswert sind daneben die Monate nach dem grippalen Infekt beobachteten „cerebralen Influenzarezidive“. Am Auffallendsten jedoch erscheint die Beobachtung primärer Encephalitiden vor dem Einsetzen und nach Abklingen der damaligen Epidemie. Eine ähnliche „paraepidemische“ Häufung hatte im Anschluß an die Grippeepidemie von 1918/19 und folgenden Jahren (1920/22) bestanden. Hierfür sprechen die Beobachtungen in Amerika von BAKER und LEWIS D. STEVENSON, die auf eine Häufung primärer akuter hämorrhagischer Encephalitiden hinwiesen.

Auch die in den Jahren 1923/24 von BROWN und SYMMERS beobachteten akut auftretenden und foudroyant innerhalb weniger Stunden oder Tage stets tödlich verlaufenden Erkrankungen von 11 Kindern im Alter von 14 Monaten bis 7 Jahren gehören möglicherweise hierher. Unspezifische Prodromalerscheinungen gefolgt von akuter hochfieberhafter Hirnsymptomatik mit Herderscheinungen, Krämpfen und mit-

unter Pleocytose und Eiweißerhöhung im Liquor ließen klinisch an ein encephalitisches Geschehen denken. Neuropathologisch charakterisierte sich der cerebrale Prozeß als „acute serous encephalitis“.

In Deutschland liegen für diese Jahre (1926/28) Beobachtungen von KRABBE, WOHLWILL und BIELSCHOWSKY (perivenös-serös-gliöse Reaktionsform primär encephalitischer Natur) vor. Auch in den letzten Jahren scheinen akute primäre Encephalitiden zweifellos vermehrt aufzutreten. (HURST, HENSON und RUSSEL, VAN BOGAERT, RAYMOND, CAMMERMEYER und D. BROWN, GROSSMANN, eigene Fälle.) Hinsichtlich einer häufigeren Beobachtung parainfektiöser Formen, sei auf den Bericht von NORAN, BAKER und LARSON aus dem Jahre 1947 verwiesen, in dem 10 Fälle tödlich verlaufender Pneumonien mit schweren cerebralen Komplikationen auf Grund hämorrhagisch-encephalitischer Vorgänge beschrieben werden. Wenn auch naturgemäß zu erwägen bleibt, inwieweit eine solche Publikationshäufung zufallsbedingt ist, *wird man doch eine periodische Häufung primärer Encephalitiden nicht von der Hand weisen können. Besonders auffällig scheint dabei die paraepidemische Häufung und Streuung und das zeitliche Parallelgehen mit parainfektiösen Formen gleichen Charakters bei unterschiedlichsten Grundkrankheiten.* Darüber hinaus betrifft die zeitgleiche Häufung aber auch jenen paratoxisch in Gang kommenden Prozeß, der das Bild der hämorrhagischen „Salvarsanencephalitis“ hervorruft. Schon HENNEBERG hatte auf die „unzweifelhafte Zunahme der Salvarsanschäden“ in den Jahren 1919/20 hingewiesen und zwischen 1912/13 hatte offensichtlich ein ähnlicher Anstieg konstatiert werden können. HENNEBERG erwog, inwieweit nicht durch epidemische Einflüsse (Grippe) eine noch nicht recht übersehbare Disposition geschaffen würde, die zu erhöhter Salvarsanempfindlichkeit führe. Auch in den letzten Jahren ist unzweifelhaft ein Anstieg der Salvarsanencephalitisbeobachtungen zu verzeichnen (ARNOLD, HOFFMAN, STÜHMER, PETERS).

III. Pathologie.

Die zeitgleiche Häufung parainfektiösen, paratoxischen und „primär“ cerebralen Geschehens im Verein mit einer paraepidemisch verstärkten Streuung erscheint offenbar für diese beiden ambivalenten Reaktionsweisen besonders charakteristisch. Es war bereits darauf hingewiesen worden, daß häufiges ineinanderübergehen beider morphologischen Syndrome einen einheitlichen Grundvorgang vermuten läßt. Dafür sprach die Häufigkeit von Mischreaktionen bei Sepsis, Masern, Malaria u. a. (GREENFIELD, WOHLWILL, DÜRCK, BERNDT). Gleichermaßen gilt nun in besonderem Maße für die primäre akute hämorrhagische Encephalitis. Die von BAKER und insbesondere von HURST, HENSON und RUSSEL, VAN BOGAERT erhobenen Befunde lassen dies deutlich erkennen. Auch für

unsere eigenen Fälle trifft dies zu: die hämorrhagisch-serös-gliöse Komponente erscheint mit der perivenös-serös-gliösen innig vermischt. Unterschiede ergeben sich im Einzelfall lediglich dadurch, daß sich das Schwergewicht in wechselnder Richtung verschiebt. Eine solche Verschiebung kann aber auch innerhalb eines Falles vor sich gehen: so fanden sich bei unseren Fällen Leu. und Hö. Bezirke, in denen vorwiegend die eine oder andere Komponente und schließlich beide innig vermischt anzutreffen waren. Unterschiede betreffen auch die Schwere des Entmarkungsprozesses und Gewebszerfalls, sowie die Gliazelldifferenzierung. So fehlt im Falle Hö. und in den Beobachtungen von HURST, HENSON und RUSSELL, und VAN BOGAERT die Entwicklung von Fettkörnchenzellen im Gegensatz zum Falle Leu. Wiederum ist die hämorrhagische Komponente bei Hö. gegenüber den eben genannten weniger ausgeprägt. In der Regel werden die gliösen Vorgänge von mikrogliösen Elementen bestritten, die Beteiligung von Astrocyten wechselt individuell, im Falle von HENSON und RUSSEL steht amöboide Glia im Vordergrund. Die besondere Ausprägung einer stellenweise diffusen Plasmadurchtränkung, diffusem Markzerfall und entsprechend diffuser Gliaproliferationen kennzeichnet den Fall Leu. ebenso, wie das Hinzutreten umschrieben ischämischer Rindennekrosen. Unterschiede ergeben sich auch aus dem Verhältnis der plasmatischen Transsudationen gegenüber den übrigen Vorgängen. Beschränkt sich die Störung auf perivasculären Plasmaaustritt ohne deutlichen Gewebszerfall mit nur geringfügigen perivasalen Gliawucherungen und mesodermalen Infiltratbildungen, so kann von einem vorwiegend serös-encephalitischen Syndrom gesprochen werden. Hierher gehören möglicherweise die bereits erwähnten von BROWN und SYMMERS beschriebenen primären Encephalitiden. Auch die von DÖRING als Initialstadien gedeuteten postvaccinalen Vorgänge im Sinne einer Encephalitis serosa zeigen Gleches. Ähnliches hatte sich während der Grippe-epidemie 1918/19 gezeigt: Bei gleich schwerem cerebralen Bild überwog in dem SCHMORLSchen Sektionsmaterial der hämorrhagisch-encephalitische Charakter, während MARCHAND und HERZOG lediglich Gefäßstauung und Hirnödem feststellen konnten.

Besonderer Wert wurde mitunter der Ausprägung mesodermal-infiltrativer Komponente zuerkannt. Das ergab sich nicht zuletzt aus der engen Fassung des Encephalitisbegriffes. Doch hatten die Beobachtungen während der Grippe-epidemie von 1889/90 bereits fließende Übergänge von rein hämorrhagischen bis zu hämorrhagisch-eitrigen Prozessen (Fall von SENATOR-VIRCHOW) erkennen lassen und OPPENHEIM, CASSIRER und LEICHENSTERN hatten betont, daß letztere nicht anders zu deuten seien, als die rein hämorrhagische Encephalitis. Gleches trifft aber auch für die fast stets anzutreffenden — wenn auch mitunter geringfügigen — hämorrhagisch-mesodermal-infiltrativen Erscheinungen in den weichen

Häuten zu. Auf „schmale Streifen eitrigen Exsudates“ in den weichen Häuten hatte OPPENHEIM hingewiesen. Das Überwiegen eitrig-hämorrhagischer Vorgänge in den Meningen gegenüber den hämorrhagisch-encephalitischen Vorgängen, wie in unserem Fall Schwa., weist in besonderem Maße auf die individuell variable Schwerpunktsverlagerung des pathogenetisch offensichtlich einheitlichen Geschehens hin. Es waren gerade die Fälle von HURST, HENSON und RUSSELL und VAN BOGAERT gewesen, in denen die leukocytären Infiltrationen den Markprozeß wesentlich kennzeichneten. Gleiches gilt für unsere Fälle Hö. und Schwa., während bei Leu. lediglich eine diskrete lymphocytäre Infiltration vorliegt. Dieses Merkmal unterscheidet jedoch die primären Formen keineswegs von den paratoxisch ausgelösten. Auch bei hämorrhagischer Salvarsan-Encephalitis kann man die leukocytäre Komponente im Mark und in den weichen Häuten stark ausgeprägt finden. Ein aus Platzgründen hier fotografisch nicht beliebter Fall zeigte eine starke leukocytäre Infiltrierung der weichen Häm. bei typisch hämorrhagisch-serös-perivenös-gliöser Reaktion im Mark mit stellenweise erheblichen Leukocytenausstreuungen in das Gewebe.

Unter dem Gesichtspunkt weitgehend gleicher Reaktionsweisen im Hirn und in den weichen Häuten bei parainfektiösen, paratoxischen und primären Formen ergeben sich naturgemäß Fragen in bezug auf die Wesensverwandtschaft der „rein“ meningitischen Bilder. Es sei an dieser Stelle lediglich hervorgehoben, daß die bei meningitischen Prozessen nicht selten anzutreffenden „Begleitödeme“ des Gehirns vermutlich auf genetisch unterschiedlichen Vorgängen beruhen können. Hier interessiert nur die auf der Prozeßeinheitlichkeit fußende serös-hämorrhagische Reaktion im Hirn und seinen Häuten, die als solche die Ödemschwellung des Gehirns bewirken kann. Dabei wird der individuell unterschiedliche Befall des Hirns oder der weichen Häm. auch klinisch zur Auswirkung kommen können. In den Meningen selbst kann sich der Prozeß entsprechend wechselnd nach dem vorwiegend Hämorragischen, Serösen oder Mesodermal-infiltrativen ausrichten. *Man wird also die parainfektiös-, paratoxisch- und primär-meningitischen Bilder in sehr engen Zusammenhang mit den entsprechenden encephalitischen Reaktionsweisen bringen müssen. Insofern könnte man von einem einheitlichen meningo-encephalen Sündrom sprechen, das in den Meningen eine wechselnde hämorrhagisch-seröse Transsudation und zellige Infiltration und im Gehirn die hämorrhagisch-serös-gliösen, perivenös-gliös-serösen Reaktionsweisen mit infiltrativer Komponente umfaßt.* Dabei handelt es sich grundsätzlich um „ambivalente Reaktionsweisen“, die einerseits als Ausdruck eines unterschiedlich ausgeprägten hämodynamischen Syndroms (VAN BOGAERT) gelten dürfen, andererseits aber als differente Stadien entzündlichen Geschehens aufgefaßt werden können. Die Entscheidung darüber ist aus der morphologischen Gestaltung allein nicht zu erbringen.

Literatur.

- BAKER: Amerik. Journ. path. **11**, 185 (1935). — BARTELS: Arch. f. Psych. **36**, 207 (1903). — BERNDT, I.: Dissertation. Hamburg 1948. — BINSWÄNGER u. BERGER: Arch. f. Psych. **34**, 107 (1901). — BLOOMFIELD: Brit. med. Journ. **1891**, Juni. — BOGAERT, J. VAN: Journ. belg. de Neur. et Psych. 1948. — BRIE: Neurol. Zbl. **1897**, Nr. 1/2. — BROUSCHANSKY: Zbl. Neur. **1899**, S. 568. — BÜCKLERS: Arch. f. Psych. u. N. Kr. **24**, 730 (1892). — BUXBAUM: Wien. med. Wschr. — CASSIRER: Hdb. d. path. Anat. d. Ns. **1**, 662 (1904). — DEITERS: Neurol. Zbl. **1898**, S. 722. — DÖRING, G.: Dtsch. Z. Nervhik. **1941**, 153. — DÜRCK: M. M. W. S. **63**. — EISENLOHR: D. M. W. **47**, 1065 (1892). — FEINBERG: Neur. Zbl. **1897**, S. 640. — FISHER and GILMOUR: Lancet **2**, 301 (1939). — FLATAU: Klin. Wschr. **1899**, S. 18. — FRENKEL, E.: Z. f. Hyg. **27**, 314 u. 27 (1898). — FREYHANN: D. M. W. **21**, Nr. 39, S. 643 (1895). — FRIEDMANN: Neur. Zbl. **1889**, Nr. 15.; Hdb. d. path. Anatom. d. N. V. S. Bd. **1**, S. 494; D. Z. f. Nervhik. **14**, 92 (1899). — FÜRBRINGER: D. M. W. **3**, 45 (1892). — GOLDFLAMM: Neur. Zbl. **6**, 7 (1891). — GOLDSCHNEIDER: Hdb. d. Nervenkrh. Bd. **2**, S. 226. — GRIENFIELD, J. G.: The Journ. of Psych. and Bact. **32**, 453 (1935). — HEGLER u. HELBER: D. Arch. f. klin. Med. **82**, 117. — HENNEBERG: Arch. f. Psych. **38**, 609 (1904). — HERZOG: Klin. Wschr. Hlawa, Okt. 48, Rev. Neurol. **1899**, S. 153. — HURST, E. W.: Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sci. **18**, 201 (1940). — Med. J. Austral. **2**, 1 (1941). — JACOB, H.: Nervenarzt Jg. **1948**, S. 32.; Allg. Z. Psych. **1942**, 121; Z. Neur. **1940**, Bd. 168. — JAKSCH, V.: Prag. med. Wschr. **1895**, Nr. 40. — KAISER: Dtsch. Z. f. Nervhik. **7**, 359 (1895). — KLEBS: D. M. W. **14**. — KÖNIGSDORF: D. M. W. **18**, Nr. 9, 182 (1892). — KOEPPEN: Arch. f. Psych. **30**, 954 (1898). — KORNILOW: Neurol. Zbl. **1900**, S. 428. — KRABBE: Kn. Brain **48/26**, S. 535. — KUSKOW: Virch. Arch. **139**, 406 (1895). — LEICHENSTERN: D. M. W. Bd. **11**, 15, 18, 22, 23, 29, 30, 42, 43, 18 (1892); **16** (1890); D. M. W. **18**, 2, S. 39, 212, 388, 485, 509 (1892); Path. u. Therap. Bd. 4; L. Infkrkh. Verl. A. Hölder. Wien 1896. — LÖHLEIN: M. M. W. **66**, 142 (1919). — MARCHAND u. HERZOG: M. M. W. **66**, 117 (1919). — MEYER u. BEYER: Arch. f. Psych. **12**, S. 392. — MÜLLER, F.: Berlin. klin. Wschr. **1890**, Nr. 37. — NAUWERCK: D. M. W. **21**, 25, S. 392 (1895). — NONNE, M.: Dtsch. Z. f. Nhlk. **18**, 1 (1900). — NORAN, H. H., A. B. BAKER and W. P. LARSON: Arch. of Neurol. **58**, 653 (1947). — OBERNDORFER: M. M. W. **65**, 811 (1918). — OPPENHEIM: Z. f. Nhlk. **6**, 375 (1895); D. M. W. **1895**, 6; Dtsch. Z. f. Nhlk. **15**, 1 (1899); Berlin. klin. Wschr. **1901**, 12 u. 13. — OPPENHEIM, H., u. CASSIRER: Die Encephalitis. Verl. A. Hölder. Wien 1907. — PATRA: Rev. med. de la Suisse Romande **1893**. — PETERS, G.: Nervenarzt **1947**, S. 66. — PETTE, H.: Die entzündlichen Erkrankungen des ZNS. Georg Thieme. Leipzig 1942. — PFUHL: D. M. W. **21**, 29, S. 459 (1895). — Berlin. klin. Wschr. **1892**, 39, 40. — PICK: Neuro. Zbl. S. 100. — PREOBRAZHENSKY: Rev. Neurol. **1905**, S. 423. — RANSOHOFF: Mschr. f. Psych. **13**, 440 (1903). — RAYMOND et PHILIPPE: Rec. Neurol. **1901**, S. 651; Jhrb. f. Kinderhik. **44**, S. 157. — RAYMOND, R. D. ADAMS, J. CAMMERMEYER and DENNY-BROWN: D. J. of Neuro-pathol. **7**, 111 (1948). — REDLICH: Zbl. f. allg. Path. **9**, S. 513. — ROSENFIELD: Z. f. Nhlk. **24**, 415 (1903). — RUSSELL, KREYENBÜHL and CEIRES: J. of Psych. u. Bact. **XIV**, 1937. — SCHMIDT: D. M. W. **18**, Nr. 31, S. 703 (1892); Zieg. Beitr. 7 Suppl. S. 419. — SCHMORL, G.: D. M. W. X. L. I. V. **1918**, S. 937. — SPIELMEYER: Arch. of Psych. **35**, 676 (1902); Zbl. f. Nhlk. S. 173. — STADELMANN: Dtsch. Z. f. Nhlk. **18**, 118 (1900). — STEGMANN: M. M. W. **1902**, S. 1221. — STRÄUSSLER: Jhrb. f. Psych. **21**, S. 253; Wien. klin. Wschr. **1903**, S. 61. — STRÜMPPELL: Jhrb. f. Kinderhik. **22** (1884); Dtsch. Arch. f. klin. Med. **47**; M. M. W. S. 90. — VIRCHOW-SENATOR: D. M. W. **1891**, S. 49. — WINDELSCHMIDT: D. M. W. **27**, 697 (1901). — WITTE: Neurol. Zbl. **1906**, S. 748. — WOHLWILL, J.: Neur. **112/25**, S. 20.