

Aus der Neurologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Altona (Prof. Dr. med. H. JACOB) und dem neuropathologischen Laboratorium der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Hamburg (Prof. Dr. med. H. BÜRGER-PRINZ)

**Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose
zwischen parainfektiösen (und postvaccinalen)
Encephalitiden
und akuten sporadischen Panleukoencephalitiden***

Von
H. JACOB

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. April 1958)

Wenn man sich früher begnügen mußte, die nicht epidemisch, sondern sporadisch auftretenden „*Primärencephalitiden*“ mehr oder weniger unter dem Sammelbegriff der „*atypischen Encephalitis*“ zu kennzeichnen, können wir heute auf Grund klinischer und besonders auch neuropathologischer Kriterien spezielle Verlaufsformen verlässlicher diagnostizieren. Die nach der Aufdeckung der sporadischen pan- und leukoencephalen Entzündungen durch PETTE (1938), PETTE u. DÖRING (1939) und VAN BOGAERT (1939/45) bekannt gewordenen Beobachtungen zeigen, daß in erster Linie die subakuten und chronischen Krankheitsbilder (insbesondere im Kindesalter [VAN BOGAERT]) relativ eindeutig rubriziert werden können. Eine Abgrenzung gegenüber den *parainfektiösen Sekundärencephalitiden* ergibt sich in der Regel allein schon aus der Verlaufsdauer. Bekanntlich charakterisiert sich das klinische Bild bei letzteren durch eine wesentlich kürzere Krankheitszeit und einen oft foudroyanten Verlauf. Ausnahmen hiervon sind sicherlich seltener. Aus gleichem Grunde begegnen wir bei den selteneren *akut* und *perakut* verlaufenden, primären *Panencephalomyelitiden* und *Leucoencéphalites sclérosantes subaigues* klinisch und neuropathologisch gewissen Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber atypischen parainfektiösen Encephalitiden. Auch wird die klinische Beurteilung gelegentlich dadurch erschwert, daß bei Encephalitiden vom Typ PETTE-DÖRING-VAN BOGAERT entzündliche Prozesse in anderen Organen oder allgemein infektiöse Vorkrankheiten beobachtet werden können.

Hierzu folgende Beispiele: chronische osteomyelitische Fisteleiterung seit dem 9. Lebensjahr bei einem 27jährigen mit 7monatiger Krankheitsdauer (KALM 1952);

* Herrn Prof. Dr. med. H. PETTE zum 70. Geburtstage.

eitrig Pyelitis bei Zustand nach Ovarektomie bei einer 18jährigen mit 3 wöchigem Krankheitsverlauf (BANNWARTH 1932); Zustand nach Nephrektomie und Nieren-tuberkulose bei einem 13jährigen mit 22monatigem Krankheitsverlauf (MYLE und VAN BOGAERT 1949); Lymphogranulomatose bei einem 48jährigen mit 5jährigem Krankheitsverlauf, zudem Schwefelkohlenstoffvergiftung mit neuritischen Symptomen in der Vorgeschichte (KERSTING 1952, F. 5). Oder aber „grippale Infekte“, Keuchhusten, Angina, Rippenfellentzündung als „Vorkrankheiten“ in Beobachtungen von: MATTHYUS 1957, F. 2; MACKEN u. LHERMITTE 1950, F. 4; KRÜCKE 1957, F. 12; WEINGARTEN u. SEITELBERGER 1952, F. 2 und KERSTING 1952, F. 2 und 4.

Die Differentialdiagnose wird schließlich auch dadurch kompliziert, daß morphologische „*Prozeßabweichungen*“ gelegentlich sowohl bei perakuten und akuten Verläufen der Panencephalomyelitis oder Leuko-encephalitis beobachtet werden können, als bei parainfektiösen Encephalitiden. *Die heute vorliegende Kasuistik läßt erkennen, inwieweit sich solche Abwandlungen vom Grundtypus der Pette-Döring-van Bogaertschen Krankheitsbilder mit atypischen parainfektiösen Encephalitiden berühren können.* Gerade diese Grenzzone dürfte aber für klinische, pathogenetische und ätiologische Fragen Bedeutung gewinnen. Wir werden zunächst versuchen, derartige Beobachtungen nach neuropathologisch-klinischen Merkmalen zu charakterisieren.

Bekanntlich sind Hoffnungen auf eine ätiologische Klärung der atypisch-sporadischen Encephalitis, welche man in die Fortschritte der Virusforschung setzte, bisher nur begrenzt erfüllt worden. Wir hatten an anderer Stelle darzulegen versucht, daß der Einbegriff atypisch-sporadischer Encephalitiden in die heterogene Gruppe der Einschlußkörperchenencephalitis (DAWSON) eine Klassifikation nach klinisch-neuropathologischen Merkmalen nicht berührt, weil nach übergreifenden ätiologischen Momenten (einheitliche intranukleäre Residuen differenter Erreger) klassifiziert wird.

Die Entdeckung von wohl charakterisierten Einschlußkörperchen in Nerven- und Gliazellkernen fußt wesentlich auf den Untersuchungen von DAWSON (1933/34), BRAIN, GREENFIELD u. RUSSEL (1948), GREENFIELD (1950), sowie MALAMUD, HAYMAKER u. PINKERTON (1956). Zahlreiche Nachuntersuchungen haben ergeben, daß in einem prozentual heute noch nicht sicher schätzbaren Prozentsatz bei unterschiedlichen Encephalitisformen Einschlußkörper gefunden werden können. Hierher gehören die Herpesencephalitis, die akute nekrotisierende Encephalitis (VAN BOGAERT), die serös-hämorrhagischen Leukoencephalitiden (HURST), die Panencephalomyelitis (PETTE-DÖRING), die Leuco-encéphalite sclérosante subaigue (VAN BOGAERT), aber auch die Encephalitis epidemica, bei welcher DAWSON inclusion bodies entdeckt hatte. Auch bei Entmarkungsencephalitiden des Hundes finden sich nicht selten Kerneinschlußkörperchen vom Typ A nach COWDRY [siehe hierzu COHRS (1952)]. Siehe auch: ACELEITIS u. ZELDIS (1942), KINNEY (1942), SWAN (1943), MARTIN, MACKEN u. HESS (1950), DUBOIS, VAN BOGAERT u. LHERMITTE (1949), THIEFFRY, BERTRAND, MARTIN u. BAGERTON (1952), GEINERT u. MÜLLER (1955), MÜLLER u. PETERS (1955), WEINGARTEN u. SEITELBERGER (1952) und vor allem KRÜCKE (1957). In unserem eigenen Untersuchungsgut — über welches an anderer Stelle berichtet wurde — fanden sich unter

11 Encephalitisfälle vom Typ PETTE-DÖRING-VAN BOGAERT 4 mal intranukleäre Einschlußkörperchen in Nerv- und Gliazellen.

Die bisherigen Bemühungen um den Nachweis von Einschlußkörperchen haben also für die Lehre von den encephalitischen Erkrankungen erbracht, daß nicht nur bei Krankheitsformen aus dem Umkreis der *epidemischen Encephalitiden*, der *sporadischen primären atypischen Encephalitiden* und der *Herpesencephalitis* Kerneinschlußkörperchen gefunden werden, sondern auch bei Encephalitiden, deren spezieller Prozeßtyp unter Umständen auf ganz anderen pathogenetischen Wegen und ohne Einschlußkörperchen zustande kommen kann (z. B. *hämorrhagische Leukoencephalitis*). Wenn man unterstellt, daß die Kerneinschlußkörperchen als Virusresiduen Hinweise auf die Wirksamkeit anscheinend recht differenter Virusgruppen erlauben, dann liegt der Schluß nahe, daß virale Infektionen des ZNS zumindest einen Teil jener Encephalitisformen imitieren können, welche z. B. nach Art parainfektiöser oder postvaccinaler seröshämorrhagischer Gewebsreaktionen zur Beobachtung gelangen. Wir begegnen also einer ätiologisch-pathogenetischen Ambivalenz bei solchen Encephalitisformen und finden hierdurch die Erkenntnis bestätigt, daß heterogene Faktoren (Viren, neuroallergische Mechanismen) zu gleichen klinisch-neuropathologischen Krankheitsbildern führen können. Auch von diesem Sachverhalt aus erscheint die Frage nach den möglichen Grenzonen zwischen akuten atypischen „Primär“-encephalitiden und akuten parainfektiösen bzw. postvaccinalen Sekundärencephalitiden begründet.

In den folgenden beiden Tabellen haben wir das unseren Untersuchungen zugrunde liegende eigene Beobachtungsgut von 8 postvaccinalen und 10 parainfektiösen Encephalitiden (einschließlich Encephalopathien) in bezug auf Alter, Inkubationszeit, Krankheitsdauer, klinischen Verlauf, neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisierung epikritisch zusammengestellt. Es soll lediglich als Orientierungsübersicht für die anschließende Darstellung unserer Ergebnisse dienen.

Klinik und Neuropathologie

Unser Gesamtmaterial läßt erkennen, daß sich der spezielle Prozeßtyp der perivenös-gliösen Entmarkungsencephalitis nur in der Hälfte der postvaccinalen Beobachtungen (Fälle 1, 2, 3, 8) und nur in einem Drittel der parainfektiösen Komplikationen (Fälle 10, 12, 16) fand. Insgesamt fünfmal handelte es sich um diffuse lymphocytäre Markencephalitiden mit meningitischer Beteiligung (postvaccinal: Fall 4; parainfektiös: Fälle 11, 13, 17, 18) (Abb. 10) und insgesamt viermal ging die Prozeßentwicklung in Richtung auf hämorrhagisch-lymphocytär nekrotisierende Encephalitiden, teils im Sinne der akuten nekrotisierenden Encephalitis (VAN BOGAERT) (postvaccinal: Fall 7; parainfektiös: Fälle 9, 15), teils hämorrhagischer Leukoencephalitiden (STRÜMPPELL-LEICHTENSTERN,

Tabelle 1. *Postvaccinale Encephalitiden*

Nr. Name	Alter in Monaten	Inter- vall in Tagen	Krankheits- dauer in Tagen	Klinischer Verlauf	Neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisierung
1 (Stan. 17a/48)	9	5	6	Beginn mit Erbrechen, ori encéphale, später Bulbuskrämpfe bei „offnem Mund“; unvermittelte exitus letalis.	Typisches Bild einer <i>perivenöse-gliösen Entmarkungseнцеphalitis</i> .
2 (Do. 113a/48)	?	8	7	Unter rascher Temperaturverhöhung Erbrechen, cerebrale Krampfanfälle Sonnenblenz, generalisierter Rigor, Hyperreflexie und Pyramidenzeichen, später hypotonie Gliederschlaffheit. Erhöhte Blutsenkung (82/120) mit Linksverschiebung. <i>Liquorpiazytose</i> (46/3) mit positivem Pandy und Liquorzuckererniedrigung.	<i>Perivenöse-gliöse Entmarkungsencephalitis</i> mit diskreten Fettabbau und hämorrhagischer Komponente bis zu Schalenblutungen. Prozeßakzentuierung in Großhirnmark, innerer und äußerer Kapsel, Claustrum, Thalamus, Substantia nigra und Brücke. Klein- und Nachhirn schwächer betroffen; im Rückenmark vereinzelt perivasale Glia- und Entmarkungssäume neben glioszelliger Diffusionswucherung. Besonders occipital schwerste ischämische Rindenmakroskopen unter Bezugnahme der Windungsräder und der 2.—4./5. Rindenabschnitt. Andererseits diffusere Gliazellwucherungen in der Rinde, von perivasalen subcorticalen Gliazisternen ausgehend. Astrocytenwucherung in der Körnerschicht.
3 (Blu. 101a/50)	10	9	5	Unter ansteigenden Temperaturen weinleiche Unlust, Schläfrigkeit, Somnolenz, lokale Anfälle (Arm), tiefe Bewußtlosigkeit, Cheyne-Stokes-Atmung, Blutleukozytose (13600).	Ausgeprägte <i>perivenöse Entmarkungsencephalitis</i> mit dicken Gliazellmänteln, teils mehr flächenfördernd. Deutliche Nekrosezisternen, dicke lymphozytäre Gefäßinfiltrate, starker Fettabbau. Prozeßschwerpunkt: Groß- und Kleinhirnmark, Hirnstamm, Stammganglien. Übergreifen der Gliaproliferationen und lymphocytiären Infiltrate auf untere Rindenschichten. Dicke subependymale Gliazisternen. Rückenmark auscheinend geringer betroffen.
4 (Pe. 27a/52)	21	8	3	Zwillling, Kaiserschnittgeburt, zwischen 2. und 6. Lebensmonat klinisch fragliche Encephalitis (posit. Toxoplasmosestest) ohne bleibende Residuen. Beginn des postvaccinalen Krankheitsschildes mit tonisch-klonischen Krampfanfällen speziell der Kau- und Augenmuskulatur, rotatiosem Spontanmyokasmus und erhöhtem Fieber. <i>Liquorpiazytose</i> bei sanguolentem Liquor mit Eiweiß- und Zuckerverhöhung. Exitus letalis unter Atemlähmung.	<i>Diffuse lymphozytäre Infilatrionen innerhalb der weichen Hämie und des Großhirnmarkes</i> . Laminiär-ischämische Rindenmakroskopen den beiden unteren Schichten einschließlich eines subcorticalen Streifens mit laminärem Ödem. Markauflistung und Caialgliose; an anderen Stellen vorwiegend pseudolamäre Rindenmakroskosen in Höhe 3./4. Rindensechicht. Ischämische Zellschäden in basolateralen Thalamusgebieten, vorderen Putamen und Pallidum. Massiver Ausfall im Sommerseiten Sektor des Ammonshornes mit makrophöser Ersatzwucherung. Astrogliose im lateralen Thalamus und Olivien.

Tabelle 1. (Fortsetzung)

5 (Hag. 37a/54)	11 ^{3/4}	10	3	Unter raschem Temperaturanstieg Erbrechen, Blässe, Apathie und auf- fallende Rötung der Lippenstellen. Un- vermittelbar nächtlicher Exitus letalis (zugleich geimpfte Kinder reagierten teilweise mit hoher Fieberreaktion).	Allgemeine Gefäßstarung, vorwiegend im Mark und Stammganglien mit serösen Transsudationen und Diapedesen ins Gewebe. Nur im Kleinhirn- und Occi- pitalmark diskrete progressiv-regressive Gläverände- rungen in Gefäßnähe. Tropfiges Fett in Endothelien und Adventitia in Mark und Rinde.
6 (Szcz. 44a/56) Abb. 1—6	14	7	1	Unter leichter Temperaturerhöhung einsetzende hirnorganische Krämpfe; am gleichen Tage exitus letalis.	Fleckförmige lymphozytär-gläserne Herdencephalitis unter Bevorzugung der grauen Substanzen (siehe ausführ- licher S. 524/26) (Abb. 4—9).
7 (Stahl. 62a/56) Abb. 7—10	10	31	3	Normale Geburt, 4000 g Geb. gew., normale Entwicklung. Abpochen von ,etwas Husten und Schnupfen“ sym- ptomloses Intervall. Beginn mit plötzlicher, rascher Temperatur- erhöhung auf 40° C und „Krampf- bereitschaft“. Später kontinuierliche Muskelzuckungen vorwiegend der oberen Extremitäten. Wechselseitige <i>Liquorpseudozytose</i> (20/3, 11/3, 150/3), Blutsenkungsgeschwindung (42/73) und ansteigende Blutleukozytose bis auf 38800.	Diffuse lympho-plasmocytaire Meningitis und Ence- phalitis mit Akzentuierung um ausgedehnte schwere Rinden-Thalamus- und Linsenkernekrosen. [Grenzfall zur akuten neurotisierenden Encephalitis (VAN BOGAERT)]. Siehe Text S. 522/24 (Abb. 1—3).
8 (La. 64a/57)	6,3 Jahre	14 (?)	1	Anamnese vor Krankenhausaufwei- sung nicht sicher zu eruieren; jeden- falls unter raschem hohen Fieber- anstieg Sopor und klonisch-tonisch- athetotische Krämpfe mit hoher <i>Liquorpseudozytose</i> (1500/3) -eiweiß und -zuckervermehrung (160 mg-%/h).	Ausgeprägte perivenös-gläserne Enzimarkangioencephalitis mit breiten Gliazellsäumen, stärkeren lympho-plasmo- cytären Infiltraten ohne Abbae zu Naukratetten. Prozeßschwerpunkt: Brücke, Mittelhirn, Stamm- ganglion, Großhirnmark; hingegen Oliven und Klein- hirn nur flektörnig ausgeprägt. Übergreifend der lympho- cytären Infiltrationen und perivasalen Glawuchterungen auf die unteren Rindenschichten; hier stellenweise diffuser Staichen- und Astrocytenverwüchterungen. Diffuse mäßige Cajalgirose im Großhirnmark.

Tabelle 2. *Partienfiktive Encephalitiden*

Nr. Name	Alter in Jahren	Krankheits- dauer in Tagen	Klinischer Verlauf	Neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisierung
9 (Ham. 8708/45)	56	6	Familiäre Belastung mit endogenen Verstimmungen, primäre Minderbegabung, psychasthenisch delikompensierbarer Charakter, mehrfach endoreaktive Verstimmungen, puerperale Hypomanie. — Unter der Behandlung einer neuzeitlichen Depression kontinuierlicher Fieberanstieg mit zunehmender Benommenheit, generalisierter Hypertonie mit Pyramidenstörungen und beginnender Staunspapille links. <i>Liquorpneumatose</i> (100/3), eiweißvermehrung (G. E. 4,1—Glob. 1,4—Ab. 2,7—E. Qu. 0,62), Mastixlinkszacke, Blutleukozyose (15/100) und Blutsenkungs erhöhung (21/42).	<i>Akute nekrotisierende Encephalitis</i> (VAN BOGART) in beiden Schläfenlappen bei Herdpneumonie und Bronchitis. (Neuropathologische Teiluntersuchung.)
10 (Dio. 74a/48)	51	19	Seit Jahren Husten und Auswurf, seit 1/2 Jahr hinfällig. Gewichtsabnahme, Nachtschweiß; seit 2 Monaten hin und wieder Anfälle von Schüttelfrost. Nach Insolation Drehschwindel, Frösteln, Appetitosigkeit etwa 2 Wochen vor dem Tode Beginn einer aufsteigenden Lähmung vom Landrytyp bis zu kompletter Tetraplegie mit doppelseitiger Facialisparesis, Gesichtsparesen und Paresen der Schluckmuskulatur. Wechselnde <i>Liquorpneumo- cystose</i> zwischen 41/3 und 671/3 Zellen mit positivem Pandy und zweimaligem Nachweis von Pneumokokken und <i>Staphylo- coccus albus</i> anhaemolyticus. Blutsenkung 46/47.	Typische perivenös-gliöse Entmarkungsencephalitis in diffuser Ausbreitung innerhalb der Marksubstanz von Rückenmark, Hirnstamm und Großhirn. (Neuropathologische Teiluntersuchung.)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

11 (Den. 88a/49)	44	2	Beginn mit 2 Monaten vor dem Tode ein setzenden unbestimmten abdominalen Beschwerden, Kurzluftigkeit, Brust- und Kopfschmerzen. Unter raschem 2 Tage ante finem einsetzenden hohen Temperaturen psychomotorische Unruhe mit recidivierenden hirnorganischen teils klonischen, teils tonischen Krämpfen (Streck- und Blokkrämpfe). <i>Liquorpleocytose</i> (360/3) mit positivem Pandy und negativem Aussinchergabn.	<i>Difuse lymphozytäre Meningitis und Encephalitis</i> in Form von diskreten perivasalen Lymphocyteninfiltraten unter Bevorzugung der Marksubstanz, jedoch im Markrindenschichten übergeleitet, auf die unteren Rindenschichten übergreifend (ähnlich im Caudatum, lateralem Thalamus und Medulla oblongata). Nur ganz vereinzelt diskrete perivassale Zellglossen.
12 (Sa. 61a/50)	19	21 (etwa)	Früher mehrfach cystitische Beschwerden. In den letzten Wochen Kraftlosigkeit in den Händen. 2 Wochen ante finem akuter kataraktärlicher Infekt, anschließend erschöpfbar, unsicher, unselbstständig. Zunehmende Schwäche und Hypästhesien übergehend in vorwiegend spastische Hemiparesen. Unter Kopfschmerz, psychomotorischer Unruhe, Nackenschmerz, zentraler Facialis paresse Tetraparesen und anhaltender Déviation conjugée letaler Ausgang. <i>Liquorpleocytose</i> zwischen 130/3 und 469/3 mit Eiweißverhöhung (G.E. 2 4—Glob. 1,1—Alb. 1,3—E. Qu. 0,84), Mastixlinkszacke. Blutleukozytose (14200), Blutsenkungserhöhung (50/96).	Ausgeprägte <i>perivenös-breitrandig gliazellige Entmarkungsencephalitis</i> mit starkem Fettabbau, dickenwändigen lymphoplasmacytären Infiltraten. Nachhirn, Brüfeke, Kleinhirn, Thalamus und Corpus striatum und Hirnrinde verschont. Im Rückenmark hingegen erheblicher Prozeßübergriff auf die graue Substanz. Im Großhirnmark finden sich die perivasalen Entmarkungssäume in Form einander zugeordneter größerer Herde, welche teilweise durch umfassende Nekrosen überlagert sind. Zudem ausgesprochene hämorrhagische Komponente. [Lenkoencephalitis hämorrhagica (HURST, HENSON u. RUSSELL, VAN BOGAERT).]
13 (Bu. 99a/50) Abb. 12	12	2	Beginn 2 Wochen ante finem mit Husten und Schnupfen. Akutes Stadium mit Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. 2 Tage ante finem Übergang in Schläfrigkeit, Koma mit körnorganischen Krampfanfällen, Trismus, atetoider Hyperkinesie der oberen Extremitäten mit Pyramidenanstößen. Rascher finaler Temperaturanstieg. <i>Liquorpleocytose</i> (42/3), Blutleukozytose (22800).	<i>Difuse lymphozytäre Meningitis und Encephalitis</i> von diskreter Ausprägung mit perivasalen Transsudationen und vereinzelten Dripedessen. Gelegentlich perivassale Gliazellwucherungen angedeutet. Vereinzelt Kleinhirngliastrauchwerke. Prozeßschwengewicht in der Marksubstanz, aber auch im lateralen Thalamus und Mittelhirn. (Kleine umschriebene ältere Läppchennarbe im Kleinhirn.) (Abb. 10.)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr. Name	Alter in Jahren	Krankheits- dauer in Tagen	Klinischer Verlauf	Neuropathologische Prozeßstruktur und -Lokalisation
14 (Pi. 50a/b1) Abb. 11	6,9	7	Primär „etwas zurück, sonderlich, beschränkt.“ Akuter Beginn 7 Tage ante finem mit hoher Temperatur, Kopfschmerz, auftaktigem Husten, Erbrechen, Halsschmerzen, Nasenbluten und zunehmendem Schlafbedürfnis. Schwer erweckbarer Schlaf, „lag wie tot im Bett“. Opistotonus, Lichtscheu, zunehmende Somnolenz, wechselseitiger Extremitätenrigor und -spasmus, Krampfanfälle und generalisierte Tremorurthe. Neuritis nervi optici. Subfinal schlaffe Tetraparesen und tiefe Bewußtlosigkeit. Blutleukozytose (12200/21000).	<i>Herdformige serös-hämorrhagische Leukoencephalitis</i> mit perivasal lymphozytärer Infiltration. Perivasale fleckförmige plasmadurchtränkte Gewebsnekrosen mit nur leichten Gliazproliferation und progressiv-regressiven Zellveränderungen, sowie Purpurenkrosen. Die entzündlichen Herdkomplexe liegen vornehmlich im Frontal-, Parietal- und Occipitalmark. Occipital greifen sie auf die Rinde, im Kleinhirnmark auf den Zahnkern und temporal auf Mandelkern und Stiriatum über; dort ischämische und inkrustierte Nervenzellschäden (multi-fokale serös-lymphozytär-hämorrhagische Leukoencephalitis mit Übergriff auf graue Substanzen) Tracheobronchitis. Zerfließliche Milzschwellung. (Abb. 11.)
15 (He. 48a/b1)	48	23	Etwa 1 Monat vor Beginn des akuten Krankheitsbildes eiternde Kopfschwartentwunde und 1 Woche vordem grippaler Infekt. Anschließend unruhige Verirrtheit, Nackenschmerzen, Muskelhypertonie und positive Pyramidenzeichen. Unter ansteigender Temperatur, erhöhter Blutsenkung und Blutleukozytose anfallsweise Streckkrämpfe und Blasenlärmung. Lymphozytäre <i>Liquorrhoe</i> cytose zwischen 18/3 und 76/3 mit Mastixzacke.	<i>Hämorrhagisch-nekrotisierende Encephalitis</i> unter Bevorzugung der Rinde der basalen Abschnitte des linken Schläfenlappens, der vorderen und mediobasalen Abschnitte des rechten Schläfenlappens, der bds. Inschirne und mediale basalen hinteren Abschnitte des linken Stirnhirns. Typisches Bild einer stark lymphozytar infiltrativen hämorrhagisch nekrotisierenden Rindenencephalitis mit lymphozytärer Infiltrierung auch in den nicht nekrotischen Rindenpartien. Diffuse Cajalgliazneukro- und Putazanen. Glialsynzytien und -knötchen in Verbindung mit lymphozytären Infiltrationen im Großhirnmark und Putazanen. Infiltrationen in Brückenkopf-, -habe und Rückenmarksvorderhorn.
16 (Sta. 37a/b5)	58	11	Beginn mit Mattigkeit, Nackenschmerzen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Erbrechen, Schlafrigkeit und psychosomotorischer Un-	Ausgeprägte perivaskuläre hämorrhagische Entmarkungsecephalitis in Rückenmark (Übergriff auf graue Substanz), Nachhirn, Brücke, Mittelhirn, Hypothalamus, lateralen

Tabelle 2 (Fortsetzung)

			ruhe, 4 Tage ante finem unter austiegendem Temperatur Nackensteife, rechtsseitige Fädiplasie und Konvergenzschwäche; späterhin Nystagmus und Abduzensparese (außerdem: Hypertonie mit Fundus hypertonicus). <i>Liquorpneozytose</i> (54/13) und Blutsenkungs erhöhung (31/56).	Thalamus, innere und äußere Kapseln, Claustrum, Corpus geniculatum. In Groß- und Kleinhirnmark hingegen nur schwächere Oligodendro- und leichte Cajallose. In den vorwiegend tieferen Rindenschichten protoplasmatische Astrocytenwucherung. In der Kleinhirnmolekular schicht und Bergmannsschicht stärkere Gliohäufigkeit. Diffuse Makrogliazawucherung im Striatum ohne Zellschädigung. Generalisierte Ganglienzellverfettung und Fetteinlagerung in Endothel- und Adventitialzellen. Kein stärkerer Abbau zu Neutralfetten in den perivasalen Säumen.
17 (Mey. 75a/55)	3 Mon.	2	Postpartale Asphyxie mit rezidivierenden Asphyxieanfällen; zudem leichte Verhaltens- und motorische Retardierungsscheinungen. 4 Tage ante finem unter akuter Temperatursanstieg Meningealsymptomatik mit <i>Liquorpneozytose</i> (2000/3).	<i>Lymphozytäre Meningitis</i> und leichtes <i>lymphocytäres Reizsyndrom</i> in Groß- und Kleinhirnmark. Diffus Myelinabbau zu Neuritiden an einzernen Stellen des Großhirnmarkes.
18 (Ju. 4930/56)	23	29	In der Vorgeschichte rezidivierende rheumatisch-myalgische Beschwerden; deshalb Tonillektomie und Rheumakuren. Akuter Krankheitsbeginn mit Fieberanstieg unter akut psychotischem Bild, das zunehmend exogene Züge gewinnt; schließlich, hirnorganische Krampfanfälle, Dauerhypertonien und vielgestaltige Extrapyramidalmechanismen. <i>Liquorpneozytose</i> (30/3) und -zuckererhöhung (96 mg-%) sowie pathologische SCR.	Leichte diffus <i>Meningitis</i> und diffus lymphozytäre Gefäßinfiltrationen im Stammganglion, Brücke, Nachhirn und Kleinhirnmark, geringer im Großhirnmark. Vereinzelt glöse Syncytien in Brücke und innerer Kapsel. Vereinzelt Strauchwerkbildungen mit kernpyknotischen und geblühten abgeblätterten Purkinje-Zellen. (<i>Diffuse lymphocytäre Encephalitis</i> .)

HURST) (parainfektiös: Fall 14). Einmal fand sich postvaccinal eine fleckförmige lymphocytär-gliös-syncytiale Herdencephalitis (Fall 6).

Obwohl die Krankheitsdauer der postvaccinalen Komplikationen zwischen 1 und 7 Tagen schwankte, ließ sich dies an dem jeweils getroffenen morphologischen Prozeßstadium allein nicht sicher ablesen.

Beispielsweise fanden sich bei 7 tägiger Krankheitsdauer im Falle 2 wesentlich weniger Fettabbauvorgänge entlang der Entmarkungssäume, als im Falle 3 von 5 tägiger Krankheitsdauer mit sehr stark vorangetriebenem Fettabbau.

Obgleich die postvaccinalen Beobachtungen 4, 5 und 7 in der 3 tägigen Krankheitsdauer und im akuten foudroyanten Symptomverlauf übereinstimmen, lagen ihnen weitgehend unterschiedliche, teils kongestiv-encephalopathische (Fall 5), teils encephalitische [diffuse lymphocytäre E. (Fall 4), und nekrotisierende E. (Fall 7)] Prozesse zugrunde. Der klinische Verlauf aller postvaccinalen Beobachtungen hingegen kennzeichnete sich — in seinen Grundzügen einigermaßen übereinstimmend — im Sinne einer mit Krampfanfällen einhergehenden foudroyanten „komatösen“ Encephalitis bzw. Encephalopathie [*l'encéphalite à évolution suraigue* (LHERMITTE 1950)]. So erscheint die Entfaltung der klinischen Symptomatik weitgehend unabhängig von Art und Entwicklung der encephalitischen bzw. encephalopathischen Prozesse. Aus dem Vergleich klinischer und neuropathologischer Daten gewinnt man den Eindruck, daß die klinischen Verlaufssyndrome zwar von einem gewissen Zeitpunkt ab in Zusammenhang mit dem encephalitischen Prozeß zur Auslösung kommen. Im weiteren scheint sich aber der klinische Verlauf nach übereinstimmenden Regeln zu vollziehen, welche sich in erster Linie aus dem getroffenen Funktionsgefüge bzw. dem ihm eigenen Desintegrationsablauf ergeben, während sich die zugrunde liegenden morphologischen Prozesse unabhängig hiervon nach sehr verschiedenen Richtungen fortentwickeln können, ohne daß sich dies weiterhin klinisch auszuprägen braucht. Wir haben hier anscheinend einen ähnlichen Sachverhalt vor uns, wie im Falle der morphologisch-funktionellen Beziehungen unter Sauerstoffmangellage des Zentralnervensystems. Hier sind die Verhältnisse tierexperimentell klar darstellbar. NOELL (1948) hatte nachweisen können, daß für die Störbarkeit und Erholung zentralnervöser Leistungen in erster Linie der Funktionsaufbau und nicht so sehr den Besonderheiten im morphologischen Vulnerabilitätsmuster Bedeutung zukommt. GÄNSHIRT (1957) hatte ähnlich verdeutlicht, daß die Beziehungen zwischen den morphologisch-topistischen Vulnerabilitätsverhältnissen und der Wiederbelebungszeit komplexer Funktionen und Leistungen keineswegs einfach parallel zu sehen sind. Das wird — um nur ein Beispiel zu nennen — an der Diskrepanz zwischen der hohen Widerstandsfähigkeit der Cerebellumpotentiale unter Sauerstoffmangel [auch im Elektrokrampf (JUNG 1949)] und der besonderen morpholo-

gischen Empfindlichkeit cerebellarer Strukturen besonders deutlich. Da wir es im Falle der hier erörterten akuten Encephalitiden mit einigermaßen vergleichbar gestaffelten Prozeßgeneralisierungen zu tun haben, wird begreiflich, wenn auch hierbei ähnliche Regeln des Funktionsabbaues und einer entsprechenden Syndromabfolge in die Beziehungen zwischen morphologischen und funktionellen Abläufen eingehen, wie beim Sauerstoffmangel des Zentralnervensystems. Insofern ist der Hinweis von KÖRNYEY (1952) besonders treffend, daß sich die Klinik funktioneller Kreislaufstörungen des ZNS (bzw. der perakuten und akuten Sauerstoffmangelsituationen) unter Umständen nicht von denjenigen der perakuten und akuten Encephalitiden unterscheide.

Auf jeden Fall ergibt sich aus den speziellen Verhältnissen unserer akuten postvaccinalen Beobachtungen eine relative Einheitlichkeit der klinischen Verlaufssymptomatik gegenüber jeweils nicht unerheblichen Unterschieden in der morphologischen Prozeßart und -ausbreitung. Hierdurch wird die Vorstellung nahegelegt, daß die heterogenen Grundprozesse zu jeweils verschiedenen Zeitpunkten ihrer Entfaltung zwar Funktionsstörungen bzw. Initialsyndrome „auslösen“, dann aber — gewissermaßen unter der Decke des alsbald eigengesetzlich ablaufenden Funktionsabbaues bzw. klinischen Krankheitsbildes — nach unterschiedlichen Richtungen weiter fortschreiten, ohne daß sich dies weiterhin durch entsprechende klinische Symptome anzudeuten braucht.

Der Vergleich unserer postvaccinalen Beobachtungen (Fälle 2, 3, 8) mit jenen parainfektiösen, welche diesen der neuropathologischen Prozeßstruktur nach entsprechen (Fälle 10, 12, 16) führt zu einer weiteren Folgerung. In allen Fällen handelt es sich um typische perivenös-gliöse Entmarkungsencephalitiden. Auch hier läßt sich weder am Prozeßstadium noch an der Prozeßlokalisation ohne Kenntnis der klinischen Befunde ablesen, ob ein perakut foudroyanter komatöser mit Krampfanfällen verbundener klinischer Verlauf vorlag oder subakute bis subchronische Krankheitsbilder, etwa vom Typ eines Landrysyndroms oder einer mit Hirnnervenlähmung verbundenen subakuten Meningalsymptomatik. Das kann man nur an Hand eines klinisch-neuropathologisch abwägenden Vergleichs „retrospektiv“ tun. Prozeß „Akuität“ oder „Chronizität“ im Klinischen bedeutet anscheinend mitunter etwas anderes als der Modus der zugrunde liegenden morphologischen Prozeßentwicklung.

Aus dem Vergleich der postvaccinalen komatösen Encephalitis von 5-tägigem akuten Verlauf (Fall 3) mit der parainfektiösen Beobachtung (Fall 12) von mehrwöchigem Verlauf unter allmählich einsetzenden sensiblen und motorischen Störungen an den Extremitäten übergehend in Halbseitensymptomatik ergibt sich beispielsweise, daß die Intensität des Gewebsabbaues, der lymphocytären Infiltrationen und der gliösen Proliferationen einander durchaus ähneln. Wiederum ist

es im Falle der parainfektiösen Beobachtung (Fall 16) mit meningo-Initialsymptomatik und Hirnnervenparese bei 11 tägiger Krankheitsdauer zu keinem nennenswerten Gewebsabbau zu Neutralfetten innerhalb der Entmarkungssäume gekommen.

So stützt auch dieser Vergleich die Auffassung, daß sich Tempo und Entfaltung der perivenös-encephalitischen Prozesse in weitgehender Unabhängigkeit von klinischer Symptomatik und Verlaufszeit erweisen können. Symptomatologie und Verlaufstempo im Klinischen können nur dann mit dem „auslösenden“ morphologischen Grundprozeß in speziellere Beziehung gebracht werden, wenn man als „Zwischenglied“ jene Desintegrationsgesetze berücksichtigt, nach welchen unterschiedlich zugeordnete Funktionsverbände — unabhängig von morphologischen Prozeßentwicklungen, Vulnerabilitätsstaffelungen und Prozeßlokalisationen — in Form charakteristischer Syndromfolgen zerfallen. Soweit unsere eigenen Beobachtungen ein Urteil erlauben, überwiegt bei perakuten und akuten Verläufen das Bild der komatösen mit Krampfanfällen verbundenen Encephalitis; je länger die Erkrankungszeit, desto größer die Tendenz zu neurologisch profilierten Syndromen. In einem Falle „überrennen“ die funktionseigenen Abbau- und Dekompensationsmechanismen den „auslösenden“ morphologischen Prozeß; im anderen Falle ist dem letzteren gewissermaßen Zeit gegeben, das funktionstragende Substrat nunmehr in anderer Form klinisch wirksam anzugreifen.

So wird beispielsweise auch begreiflich, wenn außerordentlich eindrücklichen und massiven klinischen Krankheitsverläufen gelegentlich nur sehr diskrete encephalitische Veränderungen z.B. nach Art diffuser lymphocytärer Prozesse zugrunde liegen können. Das hatte kürzlich v. BOGAERT (1956) hinsichtlich gewisser endemisch oder epidemisch auftretender Meningoencephalitiden unbekannter Ursache in Westeuropa besonders hervorgehoben und für diese Krankheitsgruppe den Gegensatz „zwischen den so kargen morphologischen Befunden und der massiven und variablen klinischen Symptomatologie“ als besonderes Charakteristikum herausgestellt.

Bekanntlich stellt das perivenös-gliöse Entmarkungssyndrom lediglich eine der vielgestaltigen postvaccinalen und parainfektiösen Prozeßformen dar (siehe hierzu ausführlicher: JACOB 1957). Ähnlich wie DE VRIES (1955), welcher unter 50 postvaccinalen Komplikationen des ZNS nicht weniger als 15 mal das typische Bild der perivenösen Encephalitis vermißte, fanden wir unter unseren 8 postvaccinalen Beobachtungen allein 4 mal andersartige Prozeßentwicklungen. Unter diesen ist wiederum Fall 5 deshalb besonders bemerkenswert, weil sich trotz einer 4 tägigen Krankheitsdauer lediglich ein serös-hämorrhagisches Syndrom erfassen ließ. DOLGOPOL, GREENBERG u. ARONOFF (1955) hatten bei einer 35 jährigen Frau im Anschluß an ein 4 tägiges postvaccinales Intervall selbst nach 16 tägigem Krankheitsverlauf eine solche „kongestive“ Encephalopathie als einziges morphologisches Substrat aufdecken können. Sowohl

derartige Beobachtungen, wie die noch zu erörternden diffusen lymphocytären Syndrome, lassen also recht eindeutig erkennen, daß nicht nur die perivenös-gliösen, sondern auch die serös-hämorragischen und diffus lymphocytären Prozesse unter beträchtlich auseinanderliegenden Krankheitszeiten und klinischen Krankheitssyndromen zur Beobachtung kommen. Aber auch für diese Prozeßgestaltungen dürfte als Regel gelten, daß die perakuten bis akuten klinischen Verläufe überwiegend unter dem Bilde einer komatösen mit Krampfanfällen einhergehenden Encephalitis verlaufen.

Das bestätigt sich beispielsweise in unserer postvaccinalen Beobachtung 4 mit 2tägiger Krankheitsdauer. Hier fanden sich — neben diskret und diffus verteilten, serös-lymphocytären Gefäßsäumen und lymphocytär-meningitischen Vorgängen — ausgedehntere Rindennekrosen und ischämische Nervenzellschäden auch im lateralen Thalamus, Putamen und Pallidum.

Aber auch ohne derartige Komplikationen können solche ausschließlich lymphocytären Syndrome akut verlaufen, wie bei unseren parainfektiösen Fällen 11 und 13 mit je 2tägiger Krankheitsdauer, wenngleich in beiden Fällen länger dauernde Prodrome der eigentlichen zentralnervösen Symptomatik vorausgingen (Abb. 10).

Wiederum zeigt die Beobachtung 18, daß unter insgesamt 4wöchigem Verlauf mit initial exogen psychotischem Bilde und folgenden Krampfanfällen, sowie extrapyramidalen Hyperkinesen, im Endstadium ein lediglich diskretes diffus lymphocytäres Reizsyndrom vorliegen kann.

Zu gleichermaßen akuten bis perakuten Krankheitsbildern kann bekanntlich auch die Leukoencephalitis haemorrhagica (STRÜMPPELL, LEICHTENSTERN, HURST) und die encéphalite nécrotisante aigue (VAN BOGAERT) führen.

Unser Fall 9 ist in der neuropathologischen Prozeßstruktur und im klinischen Verlauf für die akute nekrotisierende Encephalitis charakteristisch.

Auch im Falle 14 mit 5tägiger Erkrankung im Kindesalter waren die hämorragischen Nekrosen und ihre Umgebung von diskreten lymphoplasmocytären Zeileninfiltraten um die Gefäße durchsetzt, wenngleich eine atypische Lokalisation in Form von größeren konfluierenden rundlichen Herdbildungen unter Bevorzugung der Marksustanz vorlag. Wiederum grenzte die Mehrzahl der Herdbildungen an graue Substanzen, auf welche sie teilweise übergriff und beispielsweise in der Occipitalrinde, Kleinhirnzahnkern und im unteren Putamen zu *Nervzellenschämen* geführt hatte (Abb. 11).

Der letztgenannte Fall stellt seiner Struktur und Lokalisation nach offenbar einen entzündlich, hämorragisch-nekrotisierenden Prozeß dar, welcher eine Zwischenstellung zwischen der *Leukoencephalitis haemorrhagica* und der *Nekrotisierenden Encephalitis* einnimmt, mit welchen er wiederum die kurze stürmisch verlaufende klinische Symptomatik gemeinsam hat. Der Vergleich unserer Beobachtungen 9 und 14 läßt die strukturelle und lokalisatorische Spielbreite hämorragisch nekrotisierender Encephalitiden recht gut erkennen. Wie bereits gesagt, ist auch

in dieser Gruppe offensichtlich nicht nur mit akuten, sondern auch sich länger hinziehenden klinischen Bildern zu rechnen. Das ergibt sich aus unserer Beobachtung 15 mit 23 tägigem Verlauf der Krankheit bezüglich der zentralnervösen Erscheinungen.

Hier traten neben einem allgemeinen hirnorganischen Syndrom, teils in Richtung psychomotorischer Unruhe, teils Reizbarkeit, Reaktionsverlangsamung und eines Korsakowschen Syndroms allmählich heterogene neurologische Symptome in den Vordergrund, wie wir es bei den subakuten encephalitischen Verläufen sehen. Die Prozeßausbreitung entsprach dem für die nekrotisierenden Encephalitiden typischen Muster. Die ausgesprochen hämorrhagische Prozeßkomponente dürfte noch im Rahmen einer Gleichgewichtsverschiebung zwischen den einzelnen Prozeßfaktoren liegen; lympho-plasmocytäre Gefäßinfiltrationen waren hier von recht starker Ausprägung.

Wie unsere Beobachtungen 10, 12, 15, 16 und 18 vergleichsweise erkennen lassen, können also auch die *subakuten klinischen Krankheitsbilder* — trotz unterschiedlicher encephalitischer Struktur — nach mancherlei symptomatologischer Richtung hin einander ähneln. Auch der *parainfektiösen „encéphalomyélite disséminée aigue“* (LHERMITTE) können also recht unterschiedliche Encephalitisformen zugrunde liegen.

Zur Abgrenzung parainfektiöser, postvaccinaler und sporadischer Encephalitiden und Encephalopathien

Eine differentialdiagnostisch besonders bemerkenswerte Beobachtung ist zweifellos mit dem postvaccinalen Falle 7 gegeben. Sicherlich ist die lange Inkubationszeit allein schon etwas auffällig, wenngleich nach CATEL (1935) und LHERMITTE (1950) derartig lange Intervalle nach Pockenschutzimpfung möglich erscheinen. Auch RADERMECKER (1949) hatte eine entsprechende Beobachtung nach kombinierter Jenner- und Typhusimpfung mit einem Intervall von 4 Wochen beschrieben. Neuropathologisch ist angesichts des im folgenden ausführlicher wiedergegebenen Befundes zu fragen, ob ein diffus lymphocytär-encephalitischer Prozeß mit begleitenden ausgedehnten ischämischen Nekrosen der grauen Substanzen vorliegt oder aber eine Encephalitisform aus dem Umkreis etwas atypisch gestalteter akuter nekrotisierender Encephalitiden (VAN BOGAERT).

Fall 7 (Stahl. 62a/56; geb. 10. 8. 1955, gest. 9. 6. 1956). Eltern und ein dreijähriger Bruder gesund; keinerlei familiäre Krankheitsbelastung. — Normaler glatter Geburtverlauf, 4000 g Geburtsgewicht, 3 Wochen voll gestillt. Psychische und körperliche Entwicklung unauffällig, rechtzeitig Sitzen, Stehen und Laufen gelernt, konnte schon „Papa, Mama“ sagen. Keine besonderen oder gar ernsteren Vorkrankheiten. Von jehler lebhaftes, frisches lebhaftes, immer lachendes Kind.

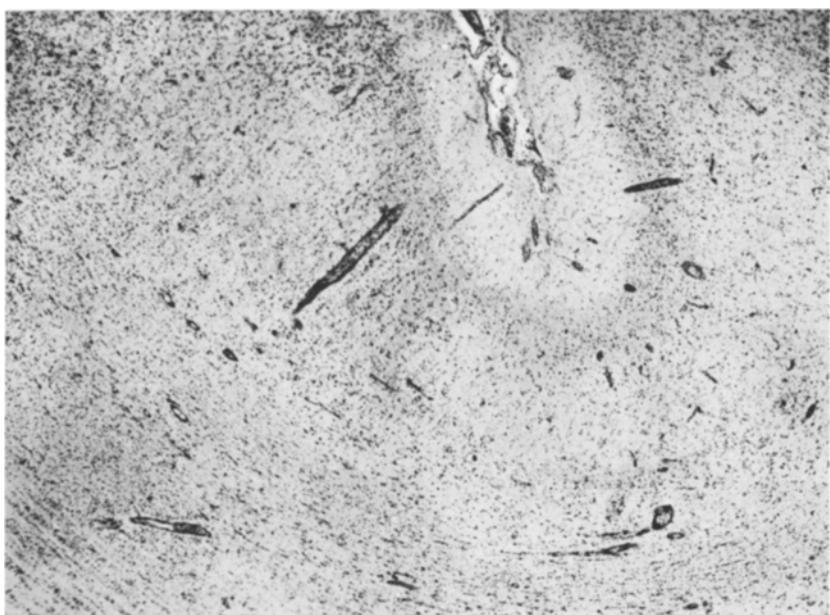


Abb. 1a. Unterschiedlich intensive Rindenekrosen mit begleitenden lymphocytären Infiltraten (Fall 7)

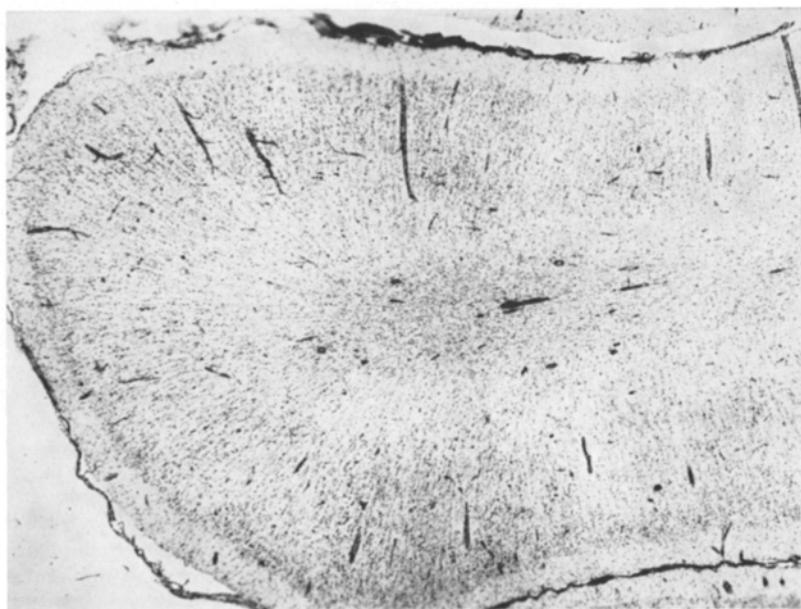


Abb. 1b. Rindenekrose mit lymphocytären Gefäßinfiltraten in Rinde, Mark und weichen Häuten und diffuse Gliaproliferation im Mark (Fall 7)

Erstimpfung am 6. 5. 1956. Die Impfung wurde wie von einem normalem Kinde vertragen, den Eltern fiel lediglich auf, daß die Armschwellung bis zur akuten Erkrankung angehalten und sich nicht wie sonst „Schorf“ gebildet hatte. In den folgenden Wochen erschien das Kind völlig unverändert, „bis auf etwas Husten und Schnupfen . . . mal rote Bäckchen“; keinerlei Infektionskrankheiten in der Umgebung; keine Auffälligkeiten bei gleichzeitig geimpften Kindern. Am Nachmittag des 7. 6. 1956 hatte der Vater mit dem Kindest, das auf einer Matratze in einem Gitterbett saß, mit Gummiring und Holzperdchen gespielt. Er war im Zimmer geblieben, hatte sich jedoch abgewendet, um mit dem älteren Bruder weiter zu spielen. Als die Mutter ins Zimmer kam, sah sie das Kind auf der Seite liegend, wunderte sich, daß es „schlief“, nahm es hoch und bemerkte, daß es bewußtlos war, kaum atmete, blaß-graubläulich sich verfärbte. Sogleich Wiederbelebungsversuche mit Herzmassagen und kalten Umschlägen. Sogleich Überweisung in Kinderklinik: „bewußtlos, Temperatur 38,5°, krampfbereit, kein Meningismus, lebhafte seitengleiche PSR und ASR, vier vernarbte Pockenschutzimpfstellen am re. Oberarm mit geringer Rötung, Drüsen: o. B.“ Liquor: 20/3 Z. bei normalen Eiweißwerten. Diff.-blutbild: Ery 4,72, Leuko 38800, Stab 15, Segm. 62, Lympho 19. Unter Bevorzugung der oberen Extremitäten wurden laufend träge Muskelzuckungen beobachtet, welche bis zum Tode anhielten. Internistisch — mit Ausnahme einiger grob-mittelblasiger RG's kein krankhafter Befund; Thoraxaufnahme: grobsträngige, nach allen Seiten hin ausgezogene Hili. Nach vorübergehendem Fieberanstieg auf 40° C kritische Entfieberung ohne Zustandsänderung des Kindes. Am 9. 6. 1956: Abfall der Liquorpleocytose auf 11/3 und anschließende Zunahme bei der dritten Kontrolle auf 150/3, sowie Anstieg der Blutleukocytose auf 46800 bei erhöhter Blutsenkung (42/73). Der Liquorzucker betrug 43,4 mg, Nachweise auf Vaccinevirus verließen negativ. Urin: o. B. Therapie: Cortison, Antibiotica, Traubenzuckerinfusion, Cardiaca. Exitus letalis: 9. 6. 1956.

Sektion. Außer einer auffälligen Hypoplasie der Nebennieren und einer diffusen Bronchitis und Bronchiolitis unauffällige Verhältnisse. *Gehirn:* Vereinzelte Blutpunkte im Bereich der Hirnrinde und Blutungen innerhalb der weichen Hämme im Gebiet der Basis beider Frontallappen; dort vermutlich auch hämorrhagische Nekrosierungen der Rinde.

Neuropathologischer Befund (Abb. 1—3). Neben einer vorwiegend fleckförmigen lymphocytären Meningitis findet sich in diffuser Ausbreitung ein wechselnd ausgeprägter lymphocytär-perivasal encephalitischer Prozeß, welcher vornehmlich die Marksustanz betrifft, stellenweise aber auch auf die grauen Substanzen übergreift. Im Bereich der schon makroskopisch konsistenzauffälligen Rindenerweichungen finden sich ausgedehnte Gewebsnekrosen, welche den Gesamtquerschnitt befallen. Hier sind die Ganglienzellen meist total geschwunden, teils finden sich vacuolig zerfallene, inkrustierte oder sklerotisch wirkende Elemente. Die Glia ist nur mäßig proliferiert und zeigt progressive und regressive Veränderungen. Hin und wieder trifft man auf geschwollene Endothelzellen und auch Capillarsprossungen. In der Molekularschicht der betroffenen Gebiete ist die Makro- und Mikroglia gewuchert. In geringer befallenen Bezirken erscheinen die dritte und fünfte Rindschicht relativ verschont. Das unter den Nekrosen liegende Mark zeigt zumeist eine oft ausgeprägte Wucherung von Makro- und Oligodendroglia. Der lymphocytäre Gefäßprozeß ist unterhalb und stellenweise auch innerhalb der Rindenekrosen akzentuiert, hier sind die Gefäße mitunter von dickmanteligen Lymphocytensäumen umgeben. Auch im Putamen und Caudatum finden sich ähnlich ausgeprägte Nekrosen, wie in der Rinde. Der laterale Thalamuskern ist von stärkeren perivasalen Lymphocyteninfiltraten durchsetzt; hier finden sich auch fleckförmige Makro- und Mikrogliauwucherungen. Die Ganglienzellen sind ischämisch verändert, homogenisiert

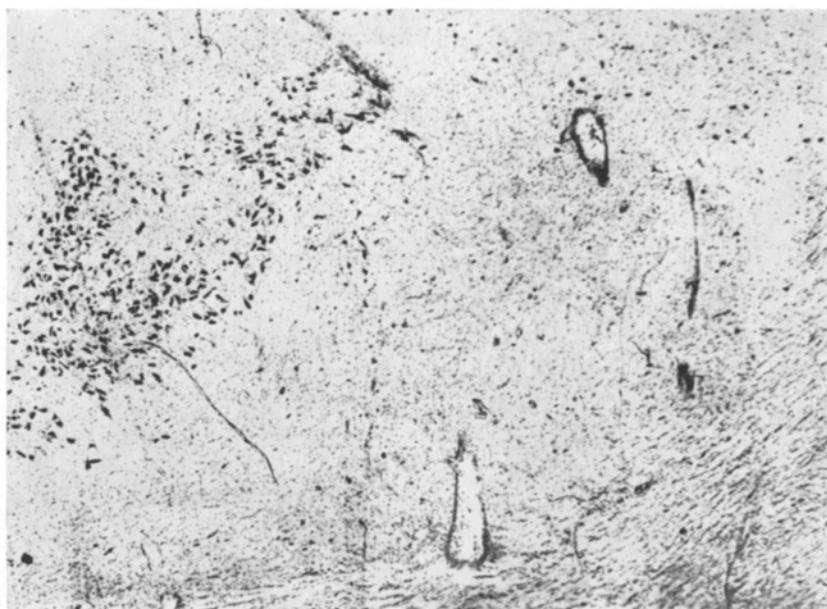


Abb. 2. Lymphocytäre Infiltrate und fleckförmige Gliazellproliferationen im Mittelhirn-Brückengebiet
(Fall 7)

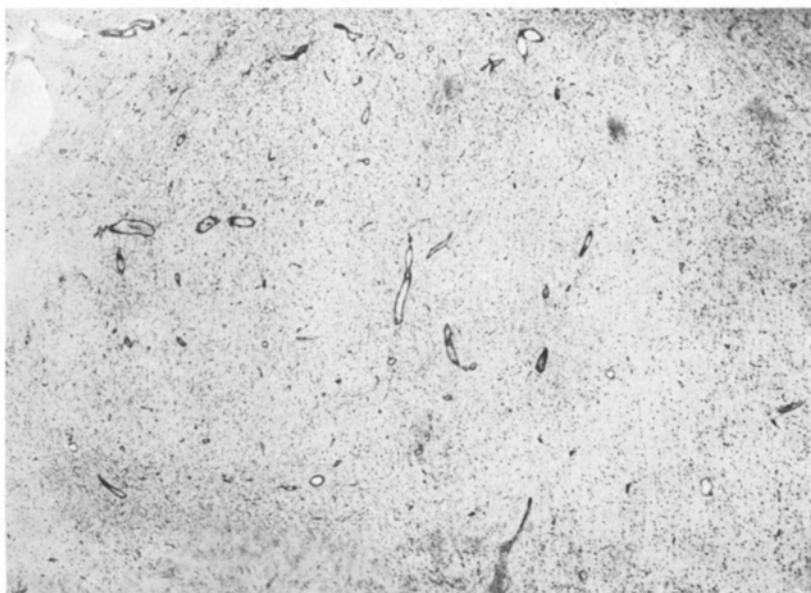


Abb. 3. Lymphocytäre Gefäßinfiltrate im lateralen Thalamuskern (Fall 7)

und zeigen oft enorme teils eosinophil, teils metachromatisch getönte Plasmenschwellungen. Im Kleinhirn finden sich streckenweise Rindengewebsnekrosen mit Purkinjezellschwund, homogenisierten P. z. und solchen mit eosinophilen Plasmenschwellungen; zudem Gliastrauchwerk und Gefäßsprossenbildung. Im Kleinhirnmark diffuse Gliazellebhaftigkeit mit progressiv-regressiven Erscheinungen. In Brücke und Mittelhirn sehr vereinzelte Lymphocyteninfiltrate und diskrete Glia-proliferation. Seltene Fettablagerungen in Endothel- und Adventitialzellen der Markgefäßse.

Man wird diese Beobachtung zumindest als Grenzfall zwischen einer mit entzündlich nekrotischen Vorgängen in der grauen Substanz einhergehenden diffus lymphocytären Markencephalitis und der „encéphalite nécrotisante aigue“ (VAN BOGAERT) auffassen können, wobei die Besonderheit in der postvaccinalen Genese liegt. Bekanntlich handelt es sich bei Encephalitisformen aus dem Umkreis dieser Gruppe um Prozesse, welche unter Umständen auch einmal im Sinne einer sogenannten Einschlußkörperchen-encephalitis charakterisiert sein können. Unser Fall weist also darauf hin, daß in diesem Sinne verwandte Prozeßformen auf recht verschiedenen ätiologisch-pathogenetischen Wegen möglicherweise auch „neuro-allergisch“ zustande kommen können.

Nach ganz anderer Richtung ist unsere Beobachtung 6 mit 7 tägigem postvaccinalem Intervall und $\frac{1}{2}$ tägigem Krankheitsverlauf bei einem 14jährigen bemerkenswert. Hier war der perivasal lymphocytäre Prozeß mehr herdförmig akzentuiert und mit gleichermaßen lokalisierten syncytial-knötchenförmigen Proliferationen verbunden, insgesamt also ein Encephalitistyp, welchen man mit SPATZ als fleckförmige lymphocytär-gliöse Herdencephalitis bezeichnen könnte. Auch eine solche Beobachtung ist unseres Wissens bisher noch nicht bekannt.

Fall 6 (Seu. 44a/56) geb. 23. 7. 1955, gest. 13. 9. 1956. Erstimpfung am 6. 9. 1956; Nachschau am 13. 9. 1956: gehörig entwickelte Impfpusteln (in der Umgebung des Wohnortes war anlässlich dieses Impftermins nur bei einem Kinde eine hochfieberhafte Impfreaktion aufgetreten, die komplikationslos verlief). Auch der Bruder des Kindes reagierte zwar mit stärkeren Impfreaktionen, jedoch ohne Komplikationen. Am gleichen Tage der Nachschau setzten nachmittags unter leichter Temperaturerhöhung hirnorganische Krampfanfälle ein; am Abend exitus letalis.

Sektion. Lungen: kleinfleckiges, zellfreies, eosingetöntes Ödem, überblähte Alveolarbezirke, in den Luftröhrenästen keine Auffälligkeiten, im umgebenden Interstitium gelegentlich kleinste Lymphocytenknötchen. *Milz:* Schwellung der Reticuloendothelien, ödematöse Auflockerung des Gesamtgewebes, lockere, relativ große Reaktionszentren um zahlreiche Lymphknötchen. *Leber:* Trübe Schwellung des Parenchyms, Schwellung der Sternzellen, mäßige zentrale Läppchenstauung. *Nieren:* Trübe Schwellung im Zellplasma der gewundenen Kanälchen. *Herz:* Etwas verwaschene Querstreifung. *Impfpustel:* Im Bereich der Pustel Gewebsnekrose mit Aufhebung der Zellgrenzen und Untergang der Kernstrukturen. Keine größere entzündungszellige Reaktion. Vereinzelte Blutungen in der Randzone. Die regionären *Lymphknoten* und Endothelien sind ödematos geschwollen.

Neuropathologischer Befund (Abb. 4—9). Vorwiegend herd- bzw. gruppenförmig in grauer und weißer Substanz akzentuierter perivasal lymphocytär-plasmocytärer Prozeß. Ebenfalls fleckförmig gruppierte Gefäßinfiltrationen in den weichen Häuten.

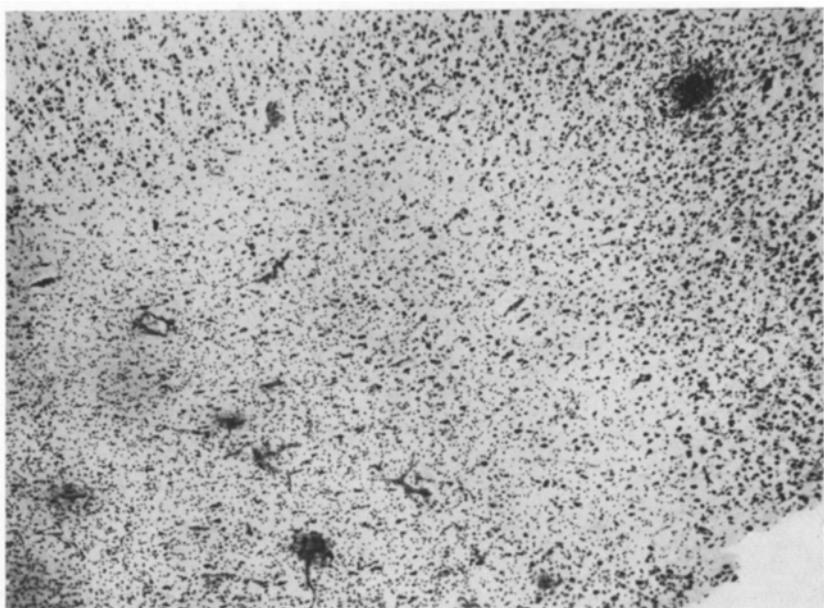


Abb. 4. Gliaknötchen in den unteren Schichten der Inselrinde und begleitenden lymphocytären Gefäßinfiltraten im subcorticalen Mark (Fall 6)

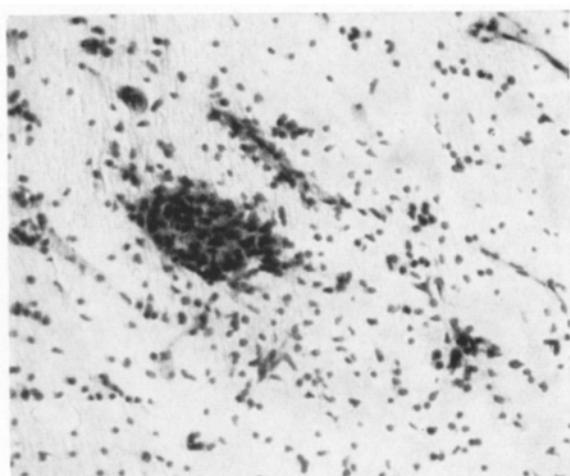


Abb. 5. Granulomähnliches Gliaknötchen innerhalb der Capsula externa (Fall 6)

Allgemeine Gefäßstauung mit gelegentlichen serösen Transsudationen ins Gewebe. Teils in Verbindung mit den infiltrierten Gefäßgruppen, teils unabhängig hiervon finden sich unterschiedlich ausgeprägte Gliasynezytien und auch größere „granulomartige“ Gliaknötchen, welche sich vornehmlich aus Stäbchenzellen und Mikroglia

zusammensetzen. Mitunter sind mehrere auseinanderliegende Gliasyncytien in Form von flächenförmigen mikrogliaßen Wucherungen verbunden und von lymphocytär infiltrierten Gefäßbündeln durchsetzt. Hier ist gelegentlich auch die Makroglia mit teilweise geblähten Kernen gewuchert. An anderen Stellen beschränkt sich die herdförmige Prozeßakzentuierung auf gruppenförmig gelagerte lympho-plasmocytäre Gefäßinfiltrate.

Man wird angesichts dieser Beobachtung schließen dürfen, daß postvaccinal encephalitische Reaktionen entstehen können, welche nach Art eines fleckförmig akzentuierten lymphoplasmacytären Reizsyndroms mit



Abb. 6. Herdförmige gliös-syncytiale Gliaproliferation mit Verdichtungen zu Gliaknötchen und lymphocytären Gefäßinfiltraten innerhalb der Capsula externa (Fall 6)

Bildung komplexer Gliasyncytien und -knötchen verlaufen. Jedenfalls haben sich im vorliegenden Falle keine anderen pathogenetisch-ätiologischen Faktoren erkennen lassen, insbesondere etwa keinerlei septisch-eitrige Komplikationen. So erhebt sich auch hier die gleiche Frage — wie im Falle der vorgenannten lymphocytär nekrotisierenden Encephalitis (Fall 7) — nach den Möglichkeiten einer differentialdiagnostischen Abgrenzung solcher postvaccinaler Encephalitisformen gegenüber sporadischen akuten Encephalitisformen aus dem Umkreis der Gliaknötchenencephalitiden, nekrotisierenden Encephalitiden und im weiteren Sinne der sporadischen Panencephalomyelitiden von speziell akutem Verlauf.

Übrigens zeigt sich in einem in unserer Sammlung befindlichen und von OSSENKOPP (1930) veröffentlichten Falle [Bog. 156a/30; 48 ♀, Krh.dauer: 8 Monate mit Liquorpolyzytose (216—248/3 Z.) und -eiweißvermehrung (2,5—4,0)], welcher im einschlägigen Schrifttum gewöhnlich als subchromatische Panencephalomyelitis rubriziert wird, eine ebenfalls fleck- bzw. gruppenförmige Verteilung der lymphoplasmacytären Infiltrate und Gliaproliferationen nach Art einer „Herdencephalitis“.

Als weitere Beispiele für differentialdiagnostische Schwierigkeiten im Einzelfalle seien nur noch die Beobachtungen von WERNER (1939) und MÜLLER (1943) erwähnt.

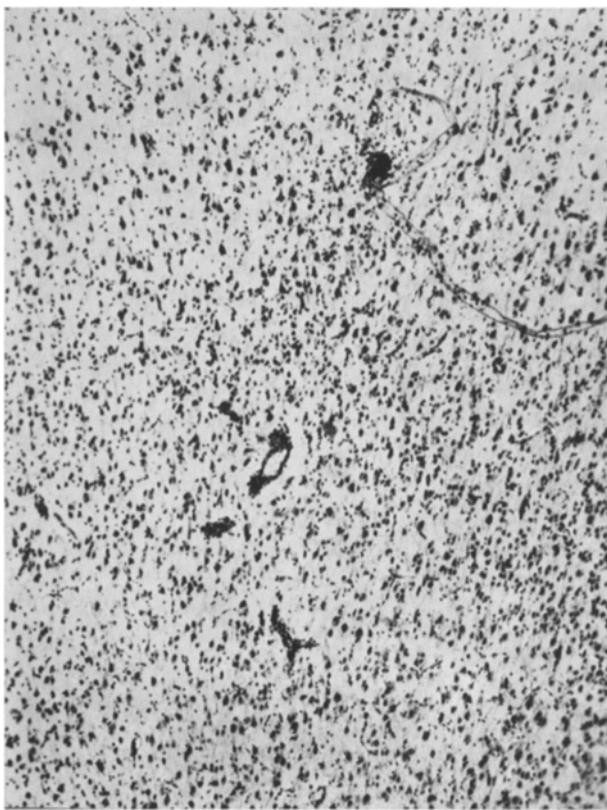


Abb. 7. Herdförmige lymphocytäre Gefäßinfiltrationen in der Hirnrinde (Fall 6)

Im Falle WERNER handelte es sich um einen nur 4-tägigen hochfieberhaften komatösen Verlauf mit Liquoreiweißvermehrung und leichter -pleozytose (30/3 Z.) sowie einer Blutleukozytose bei einer 20-jährigen. Hier fand sich ein zweifelsohne führendes diffus plasmacytär-encephalitisches Reizsyndrom mit lediglich diffusen Gliaproliferationen.

Die Beobachtung von MÜLLER verlief nach Art einer über 4—6 Wochen prolongierten komatösen mit Krampfanfällen und Halbseitensymptomatik einhergehenden Encephalitis. Es fand sich bei der 45-jährigen eine auffallend hohe Liquorpolyzytose (840—1080 Z.) und -eiweißvermehrung (3,2—5,5) mit ebenfalls erheblicher Blutleukozytose (10 600—20 000). Prozeßführend war ein panencephal lymphocytärer

Gefäßprozeß mit Gliaknötchen und ausgeprägter Stäbchenzellgliose in der strukturverwaschenen Rinde.

In den genannten und einigen anderen Beobachtungen aus dem einschlägigen Schrifttum über „primäre“ Panencephalomyelitiden ergeben sich also erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der gleichen Richtung, wie in unseren eigenen Beobachtungen.

Wir hatten an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß einige bisher bekannt gewordene und der Pette-Döringschen Panencephalitis zugeordnete Beobachtungen im klinischen Bild und dem morphologischen Prozeß nach in gewissen Beziehungen zu der *encéphalite nécrotisante aigue* stehen. Es handelt sich um die von BONNHOFF (1948), F. 4, KERSTING (1952), F. 3 und KALM (1952), F. 1 mitgeteilten Beobachtungen mit akutem 6—8 tägigem Verlauf. Die Komplikationen bestanden darin, daß zu dem üblichen Bild ein teilweise hämorrhagisch-nekrotisierender Prozeß hinzugetreten war, der sich zudem wiederum innerhalb der Schläfenlappenrinde bzw. den basalen Hirnteilen akzentuierte. Da VAN BOGAERT als wesentliches Charakteristicum der akuten nekrotisierenden Encephalitis ein lymphocytäres Gefäßsyndrom verbunden mit fleckförmigen Mikrogliauwucherungen und Gliaknötchen auch außerhalb der Nekrosen anführt, ergeben sich zwischen diesen akuten Panencephalomyelitiden mit begleitenden Rindennekrosen und der nekrotisierenden Encephalitis (VAN BOGAERT) differentialdiagnostische Fragen. Unser Fall 7 gehört zweifellos hierher. Die Bedeutung liegt vornehmlich in seiner postvaccinalen Genese. Unsere Beobachtung 6 wiederum stellt allein auf Grund der fleckförmigen syncytialen Gliawucherungen die *Frage, in welchem Umfange mitunter einmal der die Pette-Döringsche Krankheit kennzeichnende diffuse Gliazellknötchenprozeß in Form mehr herdförmiger Varianten postvaccinal oder aber im Umkreis der parainfektiösen Encephalitiden initiiert werden kann*. Das würde nicht verwundern, da wir ja auch im Falle exanthematischer Infektionskrankheiten — wie beim Fleckfieber — verwandte Prozeßbilder zu sehen bekommen. PETTE und DÖRING hatten bekanntlich die Strukturverwandtschaften der sporadischen akuten Panencephalomyelitiden mit der Fleckfieberencephalitis und der Encephalitis japonica B ausdrücklich hervorgehoben und PETERS (1957) hatte die mit Nekrosen einhergehenden akuten panencephalomyelitischen Verläufe aus gleichen Gründen als Encephalitis japonica B ähnliche Prozesse abgesondert. Auf jeden Fall zeigen unsere Beobachtungen, inwieweit sich die Merkmale postvaccinaler Encephalitisformen abwandeln, überlagern bzw. sich in Form eines speziellen Prozeßtypes emanzipieren können. Ein solcher Wechsel in der morphologischen Prozeßgestaltung interessiert aber auch dann, wenn die Grundstruktur innerhalb ein und desselben Falles örtlich variiert. Hierauf hatte RADERMECKER (1948) anhand einer Beobachtung von Landryparalyse bei einem 35 jährigen mit 18 tägigem Krankheitsverlauf hingewiesen.

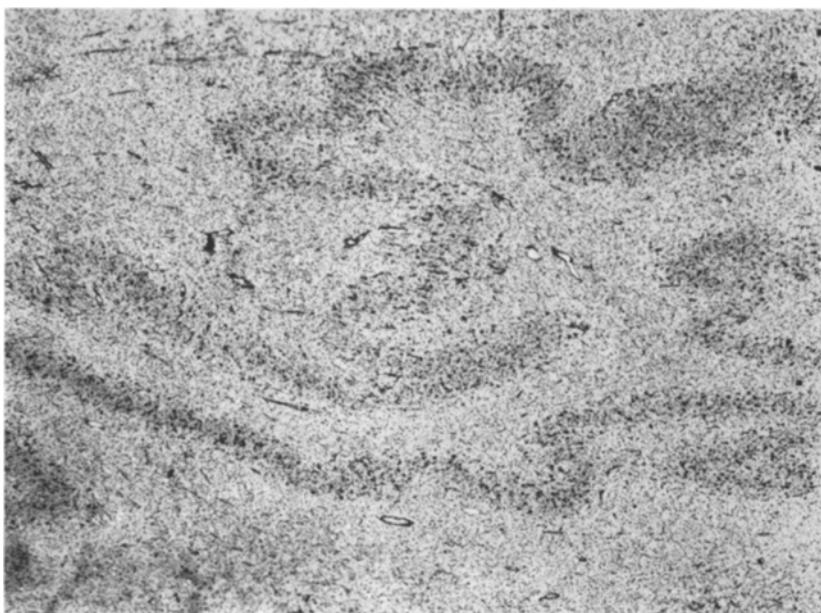


Abb. 8. Herdförmige lymphocytäre Gefäßinfiltrationen innerhalb eines umschriebenen Bereiches des Kleinhirnzahnlkerns (Fall 6)

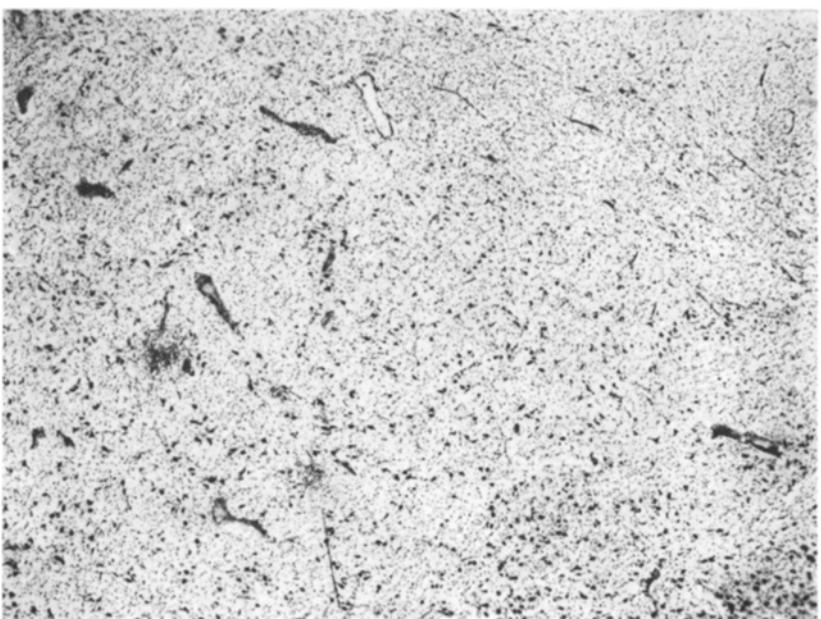


Abb. 9. Lymphocytäre Gefäßinfiltrationen und Gliasyncytien im lateralen Thalamuskern (Fall 6)



Abb. 10. Diffuse lymphocytäre Encephalitis des Kleinhirnmarkes (Fall 13)



Abb. 11. Herdförmige serös-lymphocytär-hämorrhagische Leukoencephalitis im Kleinhirnmark und Zahnkern (Fall 14)

Hier fanden sich — neben einer lymphocytären Meningitis und einem diffus ausbreiteten lympho-plasmocytären Gefäßsyndrom — diskrete perivasale Zellglossen, diffuse Gliazellwucherungen und capillargebundene Gliaknöthen nach Art „kleiner Granulome“, sowie Neuronophagien, beispielsweise im Vorderhorn, in den Bulbärkernen, im Locus niger und auch in der Hirnrinde.

In dieser Beobachtung wird deutlich, welche Möglichkeiten in der Zuordnung heterogener gliöser Reaktionsweisen innerhalb ein und desselben Falles beobachtet werden können. Ein von ZIMMERMANN u. YANNET (1931) mitgeteilter Fall von Varicellenencephalitis bei einem 13 Monate alten Kinde mit 5-tägigem foudroyantem Krankheitsverlauf erscheint demgegenüber in anderer Richtung prozeßheterogen.

Neben sehr vereinzelten perivasalen Entmarkungen im Parietal- und Occipitalmark, seltenen kleinen Diapedesen in der Rinde und einer Rundzellenmeningitis fanden sich diffuse degenerative Ganglienzellveränderungen in Hirn und Rückenmark.

Auch unsere Beobachtung 16 ist insofern bemerkenswert, als sich vom Rückenmark ab bis in Höhe der Stammganglien ein typisch perivenös-gliöser Entmarkungsprozeß entwickelt hatte, während das Mark von Groß- und Kleinhirn von einer dichten diffusen Oligodendrogliose durchsetzt war und in Hirnrinde und Putamen eine diffuse Makrogliose bestand; letztere übrigens ähnlich, wie in den sonst ganz anders gearteten Fällen 4 und 7. *Solche Beobachtungen zeigen, in welchem Umfange bei einem anscheinend einheitlichen encephalitischen Prozeß örtlich differente Gewebsreaktionen auftreten können.* Auch derartig vielschichtige Fälle werden für die differentialdiagnostische Beurteilung von Grenzfällen besonders wichtig.

Zusammenfassung

Eine vergleichend neuropathologisch-klinische Untersuchung von 8 Fällen postvaccinaler und 10 Beobachtungen parainfektiöser Encephalitiden ergab folgende Befunde:

1. Die Prozeßform der perivenös-gliösen Entmarkungsencephalitis fand sich in der Hälfte der postvaccinalen und einem Drittel der parainfektiösen Beobachtungen. Fünfmal wurden diffus-lymphocytär encephalitische Prozesse unter Bevorzugung der Marksubstanz mit meningeischer Beteiligung erkannt; viermal handelte es sich um hämorragisch-lymphocytär nekrotisierende Encephalitiden. Einmal fand sich postvaccinal eine fleckförmig lymphocytär-gliös-syncytiale Herdencephalitis.

2. Ähnlich wie im Falle funktioneller Kreislaufstörungen bzw. Sauerstoffmangel des Zentralnervensystems werden die Beziehungen zwischen morphologischem Prozeßverlauf und Vulnerabilitätsstaffelung einerseits und der klinischen Syndromfolge andererseits nur dann begreiflich, wenn man als „Zwischenglied“ jene Abbauregeln berücksichtigt, nach

welchen die getroffenen Funktionsverbände — weitgehend unabhängig von morphologischen Vorgängen — in Form charakteristischer Syndromfolgen bzw. Desintegrationsmuster zerfallen. Hierdurch erklärt sich, daß einheitliche klinische Verläufe (z. B. nach Art der akuten komatösen mit Krampfanfällen einhergehenden Encephalitis) auf sehr unterschiedlichen Encephalitisformen mit wechselnder Prozeßintensität beruhen können. Solche „funktionseigenen“ klinischen Verlaufsregeln machen aber auch erklärlich, daß sowohl bei perakuten wie subchronischen klinischen Bildern gleiche morphologische Prozeßstadien gefunden werden können. Das gilt anscheinend für alle Gruppen perivenös-gliöser, hämorrhagisch-nekrotisierender, diffus lymphocytärer und gliös-syncytialer Encephalitiden.

3. Postvaccinale Prozesse können in ihrer morphologischen Struktur mitunter akuten nekrotisierenden Encephalitiden (bzw. diffus lymphocytären Encephalitiden mit begleitenden Nekrosen) oder herdförmig lymphocytär-gliosyncytialen Encephalitiden ähneln. Hieraus ergeben sich differentialdiagnostische Fragen gegenüber der sporadischen „encéphalite aigue nécrosante“ (VAN BOGAERT) und möglicherweise auch den sporadischen Panencephalomyelitiden von perakutem bis akutem Verlauf (PETTE-DÖRING). Es wird darauf hingewiesen, daß letztere zumal im Falle begleitender nekrotisierender Vorgänge oder chronifizierter infektiöser Begleitprozesse in anderen Körperorganen gelegentlich differentialdiagnostische Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber formähnlichen parainfektiösen Sekundärencephalitiden bereiten können.

4. Differentialdiagnostische Fragen betreffen auch jene Beobachtungen, welche zwar einen einheitlichen encephalitischen Grundtyp erkennen lassen, zugleich aber durch örtlich erheblich auseinanderfallende Gewebsreaktionen (beispielsweise durch gliöse Prozeßvarianten) gekennzeichnet sind. Hierbei können sich Bestandteile verschiedener Encephalitisformen miteinander vermengen.

5. Solche „Übergangsfälle“ werden für die Differentialdiagnose zwischen postvaccinalen oder parainfektiösen Sekundärencephalitiden und sporadischen Primärencephalitiden oder Virusencephalitiden von besonderer Bedeutung.

Literatur

Bezüglich der Literatur über parainfektiöse und postvaccinale Encephalitisformen sei auf die jüngsten zusammenfassenden Darstellungen verwiesen:

BOGAERT, L. VAN: Klinik der Meningoencephalitiden unbekannter Ursache (sog. Virusmeningoencephalitiden) in Westeuropa. Der Nervenarzt, 27. Jahrg., H. 5, S. 204 (1956). — JACOB, H.: Die postinfektiösen sekundären Encephalitiden und Encephalopathien. Fortschr. Neurol. Psychiat. **24**, 245 (1956). — Masernencephalitis-Masernencephalopathie. Fortschr. Neurol. Psychiat. **24**, 635 (1956). — Postvaccinale Encephalitis und Encephalopathie. Fortschr. Neurol. Psychiat. **24**, 651 (1956). — On the different course of postinfections encephalitis and encephalopathy. Proc. of the II. Internat. Congr. of Neuropathology. The Excerpta medica Foundation. Part. I, S. 197 (1955). — LHERMITTE, F.: Les Leucoencephalites. Paris: Éditions Médicales

Flammarion 1950.—PETERS, G.: Die entzündlichen Krankheiten des Zentralnervensystems. in: Lehrb. d. spez. pathol. Anat. Berlin: W. de Gruyter u. Co. 1957. — PETTE, H., u. H. KALM: Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner H äute. in: Hdb. d. Inneren Med. 4. Aufl. Bd. V/3. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953. — RADERMECKER, J.: Les aspects électro-encéphalographiques dans les encéphalites de l'enfance. Bull. Société Clinique de l'hôpital Civil de Charleroi Vol. 11, 1 (1951). — Systématique et electroencéphalographie des Encéphalites et Encéphalopathies. Paris: Masson et Cie, Éditeurs 1956.

Zur Frage der Einschlußkörperchenencephalitis siehe: JACOB, H.: Sporadische, atypische, „primäre“ Encephalitiden, Encephalitis japonica B und parainfektiöse Encephalitiden. Erscheint in: Folia Psychiatrica et Neurologica japonica (Oktober 1958) (hier auch Literaturverzeichnis über die Gruppe der atypischen Encephalitiden). — KRÜCKE, W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis (Akute subakute und chronisch rezidivierende Encephalitis mit Einschlußkörperchen). Nervenarzt 28, 289 (1957). — Zudem: RADERMECKER, J.: Sur une encéphalomyélite atypique voisine de l'encéphalomyélite périveneuse aigüe. Rev. neurol. 80, 742 (1948). — VRILES, E. DE: Is postvaccinal encephalitis an entity, as seen by an neuropathologist? Excerpta med. (Amst.), Sect. VIII, 8/9, 807 (1955). — ZIMMERMAN, H., and C. YANNET: Non suppurative encephalomyelitis accompanying chickenpox. Arch. Psych. 26, 322 (1931).

Prof. Dr. HANS JACOB, Hamburg 20, Curschmannstr. 10