

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

## **Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose zwischen parainfektösen (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 *parainfektösen 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 parainfektösen 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 7 monatiger Krankheitsdauer (KALM 1952);

---

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

eitrige Pyelitis bei Zustand nach Ovariectomie bei einer 18jährigen mit 3wöchigem Krankheitsverlauf (BANNWARTH 1932); Zustand nach Nephrektomie und Nierentuberkulose 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: MATHYUS 1957, F. 2; MACKEN u. LHERMITTE 1950, F. 4; KRÜCKE 1957, F. 12; WEINGARTEN u. SETTELBERGER 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 Leukoencephalitis beobachtet werden können, als bei parainfektösen Encephalitiden. *Die heute vorliegende Kasuistik läßt erkennen, inwieweit sich solche Abwandlungen vom Grundtypus der Pette-Döring-van Bogaertschen Krankheitsbilder mit atypischen parainfektösen 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 intranucleäre 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 Entmarkungenenephalitiden des Hundes finden sich nicht selten Kerneinschlußkörperchen vom Typ A nach COWDRY [siehe hierzu COHRS (1952)]. Siehe auch: AKELETTIS u. ZELDIS (1942), KINNEY (1942), SWAN (1943), MARTIN, MACKEN u. HESS (1950), DUBOIS, VAN BOGAERT u. LHERMITTE (1949), THEFFREY, BERTRAND, MARTIN u. BAGERTON (1952), GEINERT u. MÜLLER (1955), MÜLLER u. PETERS (1955), WEINGARTEN u. SETTELBERGER (1952) und vor allem KRÜCKE (1957). In unserem eigenen Untersuchungsgut — über welches an anderer Stelle berichtet wurde — fanden sich unter

11 Encephalitisfällen vom Typ PETTE-DÖRING-VAN BOGAERT 4mal intranucleäre Einschußkörperchen in Nerv- und Gliazellen.

Die bisherigen Bemühungen um den Nachweis von Einschußkörperchen 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* Kerneinschußkörperchen gefunden werden, sondern auch bei Encephalitiden, deren spezieller Prozeßtyp unter Umständen auf ganz anderen pathogenetischen Wegen und ohne Einschußkörperchen zustande kommen kann (z. B. *hämorrhagische Leukoencephalitis*). Wenn man unterstellt, daß die Kerneinschußkörperchen 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 parainfektioser 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 Grenzzonen zwischen akuten atypischen „Primär“-encephalitiden und akuten parainfektiosen bzw. postvaccinalen Sekundärencephalitiden begründet.

In den folgenden beiden Tabellen haben wir das unseren Untersuchungen zugrunde liegende eigene Beobachtungsgut von 8 postvaccinalen und 10 parainfektiosen Encephalitiden (einschließlich Encephalopathien) in bezug auf Alter, Inkubationszeit, Krankheitsdauer, klinischen Verlauf, neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisation 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 parainfektiosen Komplikationen (Fälle 10, 12, 16) fand. Insgesamt fünfmal handelte es sich um diffuse lymphocytäre Markencephalitiden mit meningitischer Beteiligung (postvaccinal: Fall 4; parainfektios: 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; parainfektios: Fälle 9, 15), teils hämorrhagischer Leukoencephalitiden (STRÜMPFEL-LEICHTENSTERN,

Tabelle 1. *Postvaccinale Encephalitiden*

Nr. Name	Alter in Monaten	Inter- vall in Tagen	Krankheits- dauer in Tagen	Klinischer Verlauf	Neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisation
1 (Stan. 17a/48)	9	5	6	Beginn mit Erbrechen, cri encéphale, später Bulbuskrämpfe bei „offenem Mund“; unvermittelt exitus letalis.	Typisches Bild einer <i>perivenös-glösen Entmarkungs-encephalitis</i> .
2 (Do. 113a/48)	?	8	7	Unter rascher Temperaturerhöhung Erbrechen, cerebrale Krampfanfälle Somnolenz, generalisierter Rigor, Hyperreflexie und Pyramidenzeichen, später hypotone Gliederschlaufe. Erhöhte Blutsenkung (82/120) mit Linksverschiebung. <i>Liquorpleocytose</i> (46/3) mit positivem Pandy und Li-quorzuckererniedrigung.	<i>Perivenös-glöse Entmarkungsencephalitis</i> mit diskretem Fettabbau und hämorrhagischer Komponente bis zu Schalenblutungen. Prozeßakzentuierung in Großhirnmark, innerer und äußerer Kapsel, Claustrum, Thalamus, Substantia nigra und Brücke. Klein- und Nachhirn schwerer betroffen; im Rückenmark vereinzelte perivaskuläre Glia- und Entmarkungssäume neben glöszelliger Diffuswucherung. Besonders occipital schwerste ischämische Rindennekrosen unter Bevorzugung der Windungstäler und der 2.—4./5. Rindenschicht. Andererseits diffusere Gliazellwucherungen in der Rinde, von perivaskulären subcorticalen Gliasträumen ausgehend. Astrocytenwucherung in der Kornerschicht.
3 (Blu. 101a/50)	10	9	5	Unter ansteigenden Temperaturen weinerliche Unlust, Schläfrigkeit, Somnolenz, fokale Anfälle (Arm), tiefe Bewußtlosigkeit, Cheyne-Stokes-Atmung. Blutleukocytose (13600).	Ausgeprägte <i>perivenöse Entmarkungsencephalitis</i> mit dicken Gliazellmähnen, teils mehr flächenförmig. Deutliche Nekrosesäume, dicke lymphocytäre Gefäßinfiltrate, starker Fettabbau. Prozeßschwerpunkt: Groß- und Kleinhirnmark, Hirnstamm, Stammganglien. Über-greifen der Gliaproliferationen und lymphocytären Infiltrate auf untere Rindenschichten. Dicke subependymale Gliasträume. Rückenmark anscheinend geringer betroffen.
4 (Pe. 27a/52)	21	8	3	Zwilling, Kaiserschnittgeburt, zwischen 2. und 6. Lebensmonat klinisch fragliche Encephalitis (posit. Toxoplasmostest) ohne bleibende Residuen. Beginn des postvaccinalen Krankheitsbildes mit tonisch-klonischen Krampfanfällen speziell der Kau- und Augenmuskulatur, rotatorischem Spontannystagmus und hohem Fieber. <i>Liquorpleocytose</i> bei sanguinolentem Liquor mit Eiweiß- und Zuckererhöhung. Exitus letalis unter Atemlähmung.	<i>Diffuse lymphocytäre Infiltrationen innerhalb der weichen Häute und des Großhirnmarkes</i> . Laminär-ischämische Rindennekrosen der beiden unteren Schichten einschließlich eines subcorticalen Streifens mit laminärem Ödem. Markauffüllung und Cerejalgiose; an anderen Stellen vorwiegend pseudolaminäre Rindennekrosen in Höhe 3./4. Rindenschicht. Ischämische Zellschäden in basolateralen Thalamusgebieten, vorderen Putamen und Pallidum. Massiver Anfall im Sommerschen Sektor des Ammonshorns mit makroglöser Ersatzwucherung. Astrogliose im lateralen Thalamus und Oliven.

Tabelle 1. (Fortsetzung)

5 (Hag. 37a/54)	11 <sup>2</sup> / <sub>4</sub>	10	3	Unter raschem Temperaturanstieg Erbrechen, Blässe, Apathie und auffallende Rötung der Impfstellen. Unvermittelter nächstlicher Exitus letalis (zugleich geimpfte Kinder reagierten teilweise mit hoher Fieberreaktion).	<i>Allgemeine Gefäßstauung</i> , vorwiegend in Mark und Stammganglien mit serösen Transsudationen und Diapedesen ins Gewebe. Nur im Kleinhirn- und Occipitalmark diskrete progressiv-regressive Gliavanderungen in Gefäßnähe, Tropfiges Fett in Endothelien und Adventitia in Mark und Rinde.
6 (Sezu. 44a/56) Abb. 1—6	14	7	1	Unter leichter Temperaturerhöhung einsetzende hirnorganische Krämpfe; am gleichen Tage exitus letalis.	<i>Fleckförmige lymphocyär-glöse Herdencephalitis</i> unter Bevorzugung der grauen Substanzen (siehe ausführlicher S. 524/26) (Abb. 4—9).
7 (Stahl. 62a/56) Abb. 7—10	10	31	3	Normale Geburt, 4000 g Geb.gew., normale Entwicklung. Abgesehen von „etwas Husten und Schnupfen“ symptomfreies Intervall. Beginn mit plötzlicher Bewußtlosigkeit, Atemstörungen, rascher Temperaturerhöhung auf 40° C und „Krampfereitschaft“. Später kontinuierliche Muskelzuckungen vorwiegend der oberen Extremitäten. Wechselnde <i>Liquorpleocytosen</i> (20/3, 11/3, 150/3), Blutsenkungserhöhung (42/73) und ansteigende Blutleukocytose bis auf 38800.	Diffuse lympho-plasmocytäre Meningitis und Encephalitis mit Akzentuierung um ausgedehnte schwere Rinden-Thalamus- und Linsenkernnekrosen. [Grenzfall zur <i>akuten nekrotisierenden Encephalitis</i> (VAN BOGAERT)]. Siehe Text S. 522/24 (Abb. 1—3).
8 (La. 64a/57)	6.3 Jahre	14 (?)	1 (?)	Anamnese vor Krankenhauseinweisung nicht sicher zu eruieren; jedenfalls unter raschem hohen Fieberanstieg Sopor und klonisch-tonisch-athetotische Krämpfe mit hoher <i>Liquorpleocytose</i> (1500/3) -eivweiß und -zuckervermehrung (160 mg. %).	Ausgeprägte <i>perivenös-glöse Endmarkencephalitis</i> mit breiten Gliazellsäumen, stärkeren lympho-plasmocytären Infiltraten ohne Abbau zu Neutraffetten. Prozeßschwerpunkt: Brücke, Mittelhirn, Stammganglien, Großhirnmark; hingegen Oliven und Kleinhirnnur fleckförmig ausgeprägt. Übergreifen der lymphocytären Infiltrationen und perivaskulären Gliawucherungen auf die unteren Rindenschichten; hier stellenweise diffuser Stäbchen- und Astrocytenwucherungen. Diffuse mäßige Cajalgliose im Großhirnmark.

Tabelle 2. *Parainfektöse Encephalitiden*

Nr. Name	Alter in Jahren	Krankheits- dauer in Tagen	Klinischer Verlauf	Neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisation
9 (Ham. 8708/45)	56	6	Familiäre Belastung mit endogenen Verstimmungen, primäre Minderbegabung, psychasthenisch dekompensierbarer Charakter, mehrfach endoreaktive Verstimmungen, puerperale Hypomanie. — Unter der Behandlung einer neurolichen Depression kontinuierlicher Fieberanstieg mit zunehmender Benommenheit, generalisierter Hypertonie mit Pyramiden symptomen und beginnender Stauungspapille links. <i>Liquorpleocytose</i> (100/3), -eitelvermehrung (G. E. 4, 1—Glob. 1, 4—Alb. 2, 7—E. Qu. 0,52), Mastixlinkszacke. Blutenkoeytose (15100) und Blutsenkungs-erhöhung (21/42).	<i>Akute nekrotisierende Encephalitis</i> (VAN BOGAERT) in beiden Schläfenlappen bei Herdpneumonie und Bronchitis. (Neuropathologische Teiluntersuchung.)
10 (Die. 74a/48)	51	19	Seit Jahren Husten und Auswurf, seit $\frac{1}{4}$ Jahr hinfällig, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß; seit 2 Monaten hin und wieder Anfälle von Schüttelfrost. Nach Insolation Drehschwindel, Frösteln, Appetitlosigkeit. Etwa 2 Wochen vor dem Tode Beginn einer aufsteigenden Lähmung vom Landrytyp bis zu kompletter Tetraplegie mit doppelseitiger Facialisparese, Gesichtsparesen und Paresen der Schluckmuskulatur. Wechselnde <i>Liquorpleocytose</i> zwischen 41/3 und 671/3 Zellen mit positivem Pandy und zweimaligem Nachweis von Pneumokokken und Staphylococcus albus anhaemolyticus. Blutsenkung 46/47.	Typische <i>periventriculäre Entmarkungencephalitis</i> in diffuser Ausbreitung innerhalb der Marksubstanz von Rückenmark, Hirnstamm und Großhirn. (Neuropathologische Teiluntersuchung.)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

11 (Den. 88a/49)	44	2	<p>Beginn mit 2 Monate vor dem Tode einsetzenden unbestimmten abdominellen Beschwerden, Kurzlufteigkeit, Brust- und Kopfschmerzen. Unter raschem 2 Tage ante finem einsetzenden hohen Temperaturen psychomotorische Unruhe mit recidivierenden hirnganischen teils klonischen, teils tonischen Krämpfen (Streck- und Blickkrämpfe). <i>Liquorpleocytose</i> (360/3) mit positivem Pandy und negativem Ausstrichergebnis.</p>	<p><i>Diffuse lymphocytaire Meningitis und Encephalitis</i> in Form von diskreten perivascularen Lymphocyteninfiltraten unter Bevorzugung der Marksubstanz, jedoch im Markkegelgebiet auf die unteren Rindenschichten übergreifend (ähnlich im Claustrum, lateralen Thalamus und Medulla oblongata). Nur ganz vereinzelt diskrete perivaskale Zellglossien.</p>
12 (Sa. 61a/50)	19	21 (ctwa)	<p>Früher mehrfach cystitische Beschwerden. In den letzten Wochen Kraftlosigkeit in den Händen. 2 Wochen ante finem akuter katarhalischer Infekt, anschließend erschöpfbar, unsicher, unselbständig. Zunehmende Schwächen und Hypästhesien übergend in vorwiegend spastische Hemiparese. Unter Kopfschmerz, psychomotorischer Unruhe, Nackensteife, zentraler Facialis parese Tetraparesen und anhaltender Déviation conjuguée 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), Mastixlinksacke, Blutleukozytose (14200), Blutsonktergerhöhung (50/96).</p>	<p>Ausgeprägte <i>perivenös-breiträndig glöszellige Entmarkungencephalitis</i> mit starkem Fettabbau, dickwandigen Lymphoplasmacytären Infiltraten. Nachhirn, Brücke, Kleinhirn, Thalamus und Corpus striatum und Hirnrinde verschont. Im Rückenmark hingegen erheblicher Prozeßübergreif auf die graue Substanz. Im Großhirnmark finden sich die perivascularen Entmarkungssäume in Form einander zugeordneter größerer Herde, welche teilweise durch umfassendere Nekrosen überlagert sind. Zudem ausgesprochene hämorrhagische Komponente. [Leukoencephalitis hämorrhagica (HURST, HENSON u. RUSSELL, VAN BOGAERT)].</p>
13 (Bu. 99a/50) Abb. 12	12	2	<p>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 hirnganischen Krampfanfällen, Trismus, athetoiden Hyperkinesen der oberen Extremitäten mit Pyramiden-symptomen. Rascher finaler Temperaturanstieg. <i>Liquorpleocytose</i> (42/3), Blutleukozytose (22800).</p>	<p><i>Diffuse lymphocytaire Meningitis und Encephalitis</i> von diskreter Ausprägung mit perivascularen Transsudationen und vereinzelter Diapedesen. Gelegentlich perivaskale Gliazellvermehrungen angedeutet. Vereinzelte Kleinhirngliastrauchwerke. Prozeßschwerewicht in der Marksubstanz, aber auch im lateralen Thalamus und Mittelhirn. (Kleine umschriebene ältere Läppchen-narbe im Kleinhirn.) (Abb. 10.)</p>

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr. Name	Alter in Jahren	Krankheits- dauer in Tagen	Klinischer Verlauf	Neuropathologische Prozeßstruktur und -lokalisation
14 (Pi. 50a/51) Abb. 11	6,9	7	Primär „etwas zurück, sonderlich, be- schränkt“. Akuter Beginn 7 Tage ante finem mit hoher Temperatur, Kopfschmerz, anfalls- artigem Husten, Erbrechen, Halsschmerzen, Nasenbluten und zunehmendem Schlaf- bedürfnis. Schwer erweckbarer Schlaf „lag wie tot im Bett“. Opistotonus, Lichtscheu, zunehmende Somnolenz, wechselnder Ex- tremitätsrigor und -spasmus, Krampfanfälle und generalisierte Tremorunruhe. Neuritis nervi optici. Subfinal schlaffe Tetraparesen und tiefe Bewußtlosigkeit. Blutleukocytose (12200/21000).	<i>Herdförmige serös-hämorrhagische Leukoencephalitis</i> mit perivasal-lymphocytärer Infiltratbildung. Perivassale fleckförmige plasmadurchtränkte Gewebnekrosen mit nur leichter Gliaproliferation und progressiv-regressiven Zellveränderungen, sowie Purpuranekrosen. Die ent- zündlichen Herdkomplexe liegen vornehmlich im Fron- tal-, Parietal- und Occipitalmark. Occipital greifen sie auf die Rinde, im Kleinhirnmarg auf den Zahnkern und temporal auf Mandelkern und Striatum über; dort ischämische und inkrustierte Nervzellschäden (multi- fokale serös-lymphocytär-hämorrhagische Leukoence- phalitis mit Übergriß auf graue Substanzen) Tracheo- bronchitis. Zerfließliche Milzschwellung. (Abb. 11.)
15 (He. 48a/51)	48	23	Etwa 1 Monat vor Beginn des akuten Krank- heitsbildes eiternde Kopfschwartenvunde und 1 Woche vordem grippler Infekt. An- schließend unruhige Verwirrtheit, Nacken- steife, Muskelhypertonie und positive Py- ramidenzeichen. Unter ansteigender Tem- peratur, erhöhter Blutsenkung und Blut- leukocytose anfallsweise Streckkrämpfe und Blasenlähmung. Lymphocytäre <i>Liquorpleo- cytose</i> (zwischen 18/3 und 76/3) mit Mastix- linkszacke.	<i>Hämorrhagisch-nekrotisierende Encephalitis</i> unter Bevor- zugung der Rinde der basalen Abschnitte des linken Schläfenlappens, der vorderen und mediobasalen Ab- schnitte des rechten Schläfenlappens, der bds. Inselrinde und mediobasalen hinteren Abschnitte des linken Stirn- hirns. Typisches Bild einer stark lymphocytär infil- trierten hämorrhagisch nekrotisierenden Rindence- phalitis mit lymphocytärer Infiltrierung auch in den nicht nekrotischen Rindenpartien. Diffuse Cajalglose im Großhirnmark und Putamen. Glisyncytien und -knötchen in Verbindung mit lymphocytären Infiltraten in Brückenfuß, -haube und Rückenmarksvorderhorn.
16 (Sta. 37a/55)	58	11	Beginn mit Mattigkeit, Nackenschmerzen, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz, Erbrechen, Schlaflosigkeit und psychomotorischer Un-	Ausgeprägte <i>perivenöse-glöse Entmarkungsencephalitis</i> in Rückenmark (Übergriß auf graue Substanz), Nach- hirn, Brücke, Mittelhirn, Hypothalamus, lateralen



Tabelle 2 (Fortsetzung)

17 (Mey. 75a/55)	3 Mon.	2	<p>ruhe. 4 Tage ante finem unter ansteigender Temperatur Nackensteife, rechtsseitige Facialisparesse und Konvergenzschwäche; späterhin Nystagmus und Abducensparese (außerdem: Hypertonie mit Fundus hypertonicus). <i>Liquorpleocytose</i> (541/3) und Blutsenkungserhöhung (31/56).</p>	<p>Thalamus, innere und äußere Kapseln, Clausurum, Corpus genic. lat. In Groß- und Kleinhirnm. hingegen nur stärkere Oligodendro- und leichte Cajalgliose. In den vorwiegend tiefen Rindenschichten protoplasmatische Astrocytenwucherung. In der Kleinhirnmolekularschicht und Bergmannschicht stärkere Glialbaffigkeit. Diffuse Makrogliawucherung im Striatum ohne Zellschädigung. Generalisierte Ganglienzellverfettung und Fetteinlagerung in Endothel- und Adventitialzellen. Kein stärkerer Abbau zu Neutralfetten in den perivascularon Säumen.</p>
18 (Ju. 4930/56)	23	29	<p>In der Vorgeschichte rezidivierende rheumatisch-myalgische Beschwerden; deshalb Tonsillektomie und Rheumakuren. Akuter Krankheitsbeginn mit Fieberanstieg unter akut psychotischem Bild, das zunehmend exogene Züge gewinnt; schließlich hirnorganische Krampfanfälle, Dauerhyperkinesen und vielgestaltige Extrapyramidalmechanismen. <i>Liquorpleocytose</i> (30/3) und -zuckererhöhung (96 mg-%) sowie pathologische SCR.</p>	<p><i>Lymphocytäre Meningitis</i> und leichtes <i>lymphocytäres Reizsyndrom</i> in Groß- und Kleinhirnm. Diffuser Myelinabbau zu Neutralfetten an einzelnen Stellen des Großhirnmarkes.</p> <p>Leichte <i>diffuse Meningitis</i> und diffus lymphocytäre Gefäßinfiltrationen in Stammganglien, Brücke, Nachhirn und Kleinhirnm., geringer im Großhirnm. Vereinzelte glöse Sneyten in Brücke und innerer Kapsel. Vereinzelte Sträuchwerkbildungen mit kernpyknotischen und geblähten abgeblähten Purkinje-Zellen. (<i>Diffuse lymphocytäre Encephalitis</i>.)</p>

HURST) (parainfektios: Fall 14). Einmal fand sich postvaccinal eine fleckförmige lymphocytär-gliös-syncytiale Herdenzephalitis (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 betroffenen 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 dem 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 Elektrokampf (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 derjenigen 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 anzuzeigen braucht.

Der Vergleich unserer postvaccinalen Beobachtungen (Fälle 2, 3, 8) mit jenen parainfektösen, 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 Hirnnervnlähmung verbundenen subakuten Meningealsymptomatik. 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 5tägigem akuten Verlauf (Fall 3) mit der parainfektösen 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 parainfektösen Beobachtung (Fall 16) mit meningitischer Initialsymptomatik und Hirnnervenparesen bei 11tägiger 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 Prozeßentfaltungen, 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 profilierteren 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 Charakteristicum herausgestellt.

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

Aber auch ohne derartige Komplikationen können solche ausschließlich lymphocytären Syndrome akut verlaufen, wie bei unseren parainfektiosen 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 hämorrhagischen 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 Marksubstanz 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 *Nervzellischämien* geführt hatte (Abb. 11).

Der letztgenannte Fall stellt seiner Struktur und Lokalisation nach offenbar einen entzündlich, hämorrhagisch-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 hämorrhagisch 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 parainfektösen „encéphalmyélite disséminée aigue“ (LHERMITTE) können also recht unterschiedliche Encephalitisformen zugrunde liegen.*

#### **Zur Abgrenzung parainfektöser, 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 jeher lebhaftes, frisches lebhaftes, immer lachendes Kind.

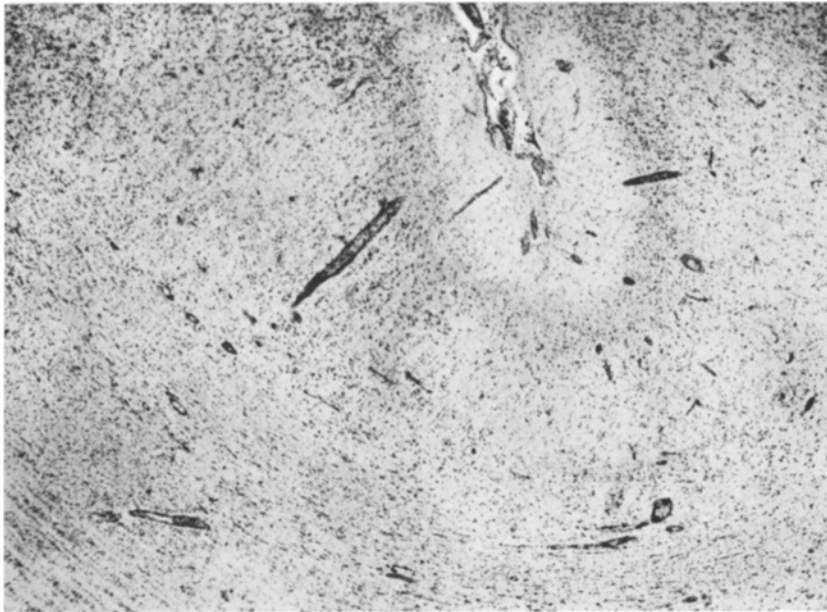


Abb. 1a. Unterschiedlich intensive Rindennekrosen mit begleitenden lymphocytären Infiltraten (Fall 7)

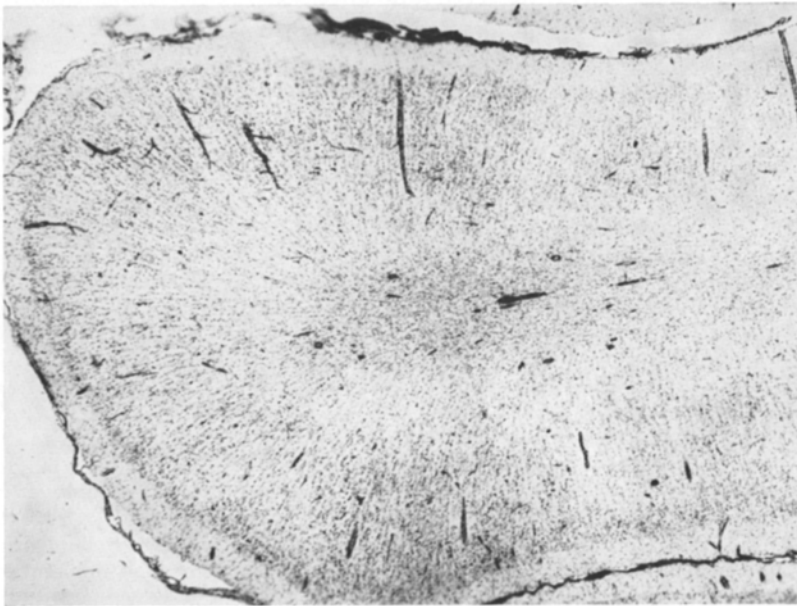


Abb. 1b. Rindennekrose mit lymphocytären Gefäßinfiltraten in Rinde, Mark und weichen Häuten und diffuse Gliaproliferation im Mark (Fall 7)

*Erstimpfung am 6. 5. 1956.* Die Impfung wurde wie von einem normalem Kinde getragen, 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 Kinde, das auf einer Matratze in einem Gitterbett saß, mit Gummiring und Holzpferdchen 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 „schief“, 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, lebhaft 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* 38 800, 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 46 800 bei *erhöhter Blut-senkung* (42/73). Der *Liquorzucker* betrug 43,4 mg, Nachweise auf *Vaccinevirus* verliefen negativ. *Urin*: o. B. Therapie: Cortison, Antibiotica, Traubenzuckerinfusion, Cardiacia. 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 Häute im Gebiet der Basis beider Frontallappen; dort vermutlich auch hämorrhagische Nekrotisierungen der Rinde.

*Neuropathologischer Befund* (Abb. 1—3). Neben einer vorwiegend fleckförmigen lymphocytären Meningitis findet sich in diffuser Ausbreitung ein wechselnd ausgeprägter lymphocytär-perivascular encephalitischer Prozeß, welcher vornehmlich die Marksubstanzen betrifft, stellenweise aber auch auf die grauen Substanzen übergreift. Im Bereich der schon makroskopisch konsistenz auffälligen 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 Rindenschicht relativ verschont. Das unter den Nekrosen liegende Mark zeigt zumeist eine oft ausgeprägte Wucherung von Makro- und Oligodendroglia. Der lymphocytäre Gefäßprozeß ist innerhalb und stellenweise auch innerhalb der Rindennekrosen 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 perivascularen Lymphocytinenfiltraten durchsetzt; hier finden sich auch fleckförmige Makro- und Mikroglia wucherungen. Die Ganglienzellen sind ischämisch verändert, homogenisiert



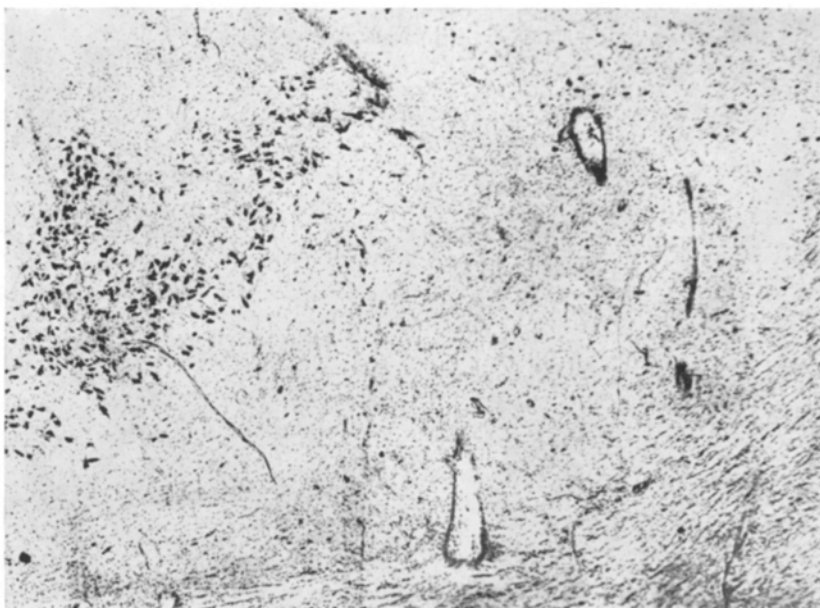


Abb. 2. Lymphocytäre Infiltrate und fleckförmige Gliazellproliferationen im Mittelhirn-Brückengebiet (Fall 7)

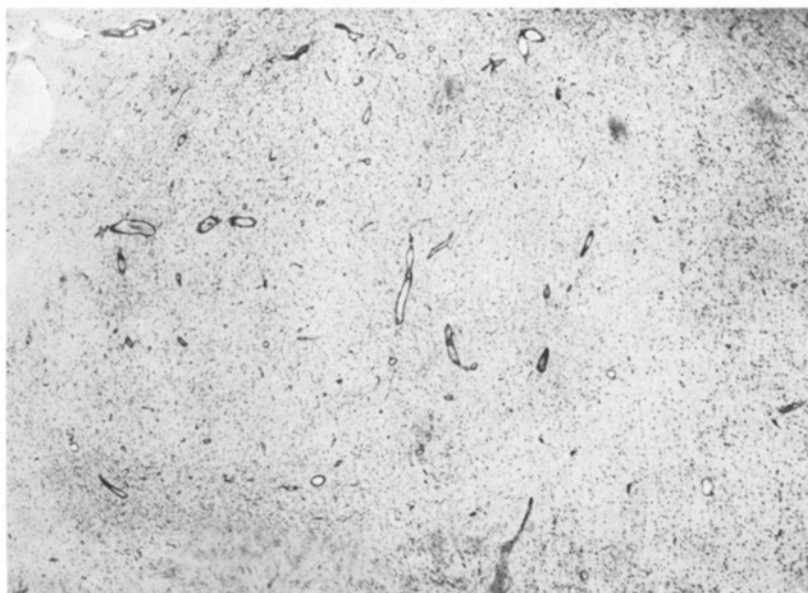


Abb. 3. Lymphocytäre Gefäßinfiltrate im lateralen Thalamuskern (Fall 7)

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

*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 Einschlußkörperchenencephalitis charakterisiert sein können. Unser Fall weist also darauf hin, daß in diesem Sinne verwandte Prozeßformen auf recht verschiedenen ätiologisch-pathogenetischen Wegen möglicherweise auch „neuroallergisch“ zustande kommen können.

Nach ganz anderer Richtung ist unsere Beobachtung 6 mit 7tägigem 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* (Scu. 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 hirnnorganische 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 ödematös 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.

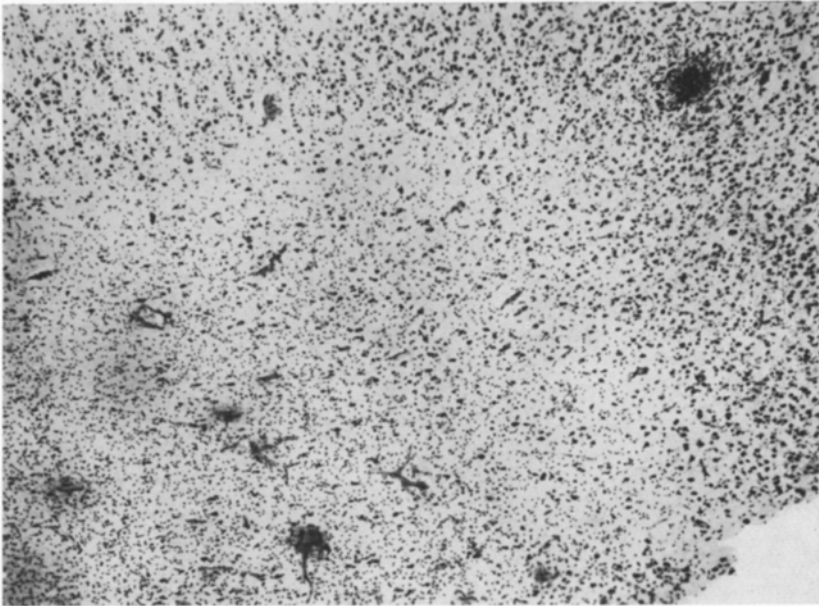


Abb. 4. Gliaknötchen in den unteren Schichten der Inselrinde und begleitenden lymphocytären Gefäßinfiltraten im subcorticalen Mark (Fall 6)

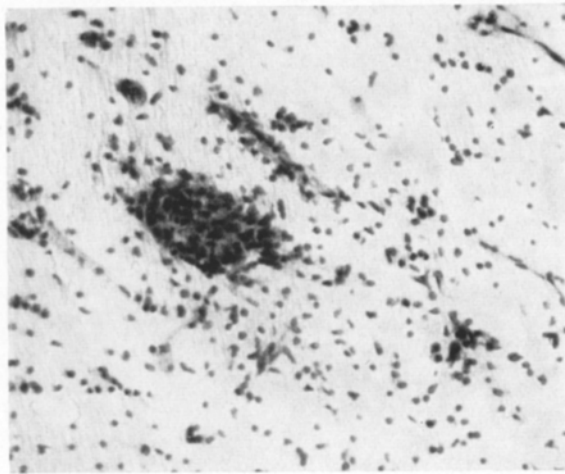


Abb. 5. Granulomähnliches Gliaknötchen innerhalb der Capsula externa (Fall 6)

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

zusammensetzen. Mitunter sind mehrere auseinanderliegende Gliasyncytien in Form von flächenförmigen mikrogliösen Wucherungen verbunden und von lymphocytär infiltrierten Gefäßen 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 post-vaccinal encephalitische Reaktionen entstehen können, welche nach Art eines fleckförmig akzentuierten lymphoplasmocytären Reizsyndroms mit*

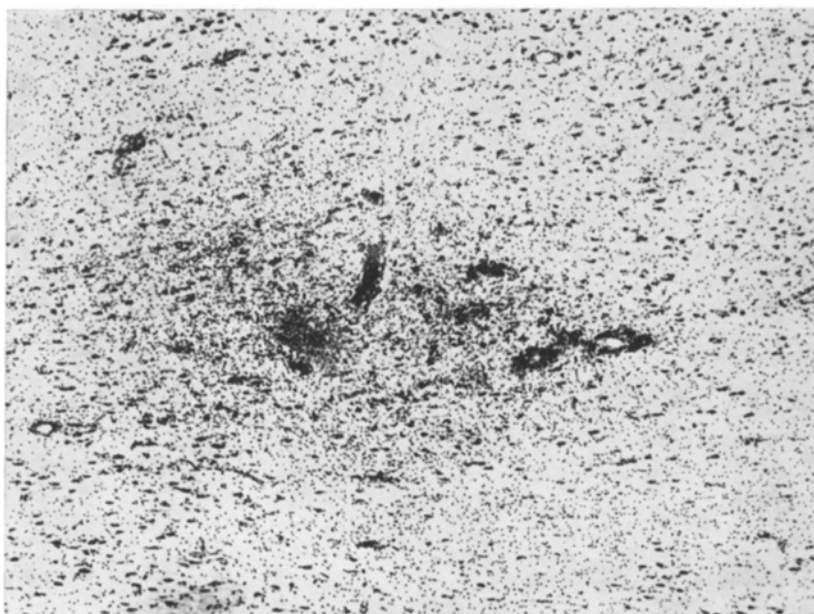


Abb. 6. Herdförmige gliös-syncytiale Gliaproliferation mit Verdichtungen zu Gliaknötchen und lymphocytären Gefäßinfiltraten innerhalb der Capsula externa (Fall 6)

*Bildung komplexer Gliasyncytien und -knötchen verlaufen.* Jedenfalls haben sich im vorliegenden Falle keine anderen pathogenetisch-ätiologischen Faktoren erkennen lassen, insbesondere etwa keinerlei septisch-eitrigre 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 OSSENKOPF (1930) veröffentlichten Falle [Bog. 156 a/30; 48 ♀, Krh.dauer: 8 Monate mit *Liquorpleocytose* (216—248/3 Z.) und *-eiweißvermehrung* (2,5—4,0)], welcher im einschlägigen Schrifttum gewöhnlich als subchronische Panencephalomyelitis rubriziert wird, eine ebenfalls fleck- bzw. gruppenförmige Verteilung der lymphoplasmocytären 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.

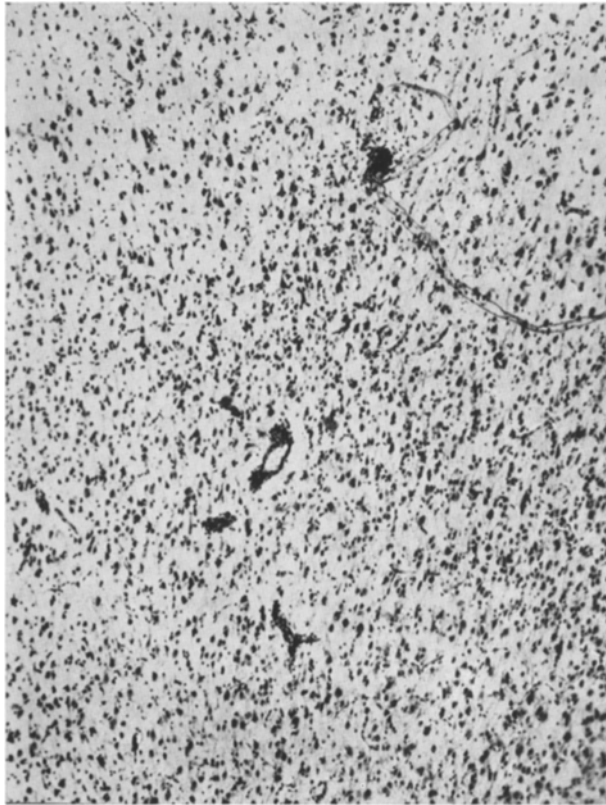


Abb. 7. Herdförmige lymphocytäre Gefäßinfiltrationen in der Hirnrinde (Fall 6)

Im Falle WERNER handelte es sich um einen nur 4tägigen hochfieberhaften komatösen Verlauf mit *Liquoreiweißvermehrung* und *leichter -pleocytose* (30/3 Z.) sowie einer *Blutleukocytose* bei einer 20jährigen. Hier fand sich ein zweifelsohne führendes *diffus plasmocytär-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 45jährigen eine *auffallend hohe Liquorpleocytose* (840—1080 Z.) und *-eiweißvermehrung* (3,2—5,5) mit ebenfalls erheblicher *Blutleukocytose* (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 BONNHOF (1948), F. 4, KERSTING (1952), F. 3 und KALM (1952), F. 1 mitgeteilten Beobachtungen mit akutem 6—8tägigem 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 Mikrogliawucherungen 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 parainfektösen Encephalitiden imitiert 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 35jährigen mit 18tägigem Krankheitsverlauf hingewiesen.

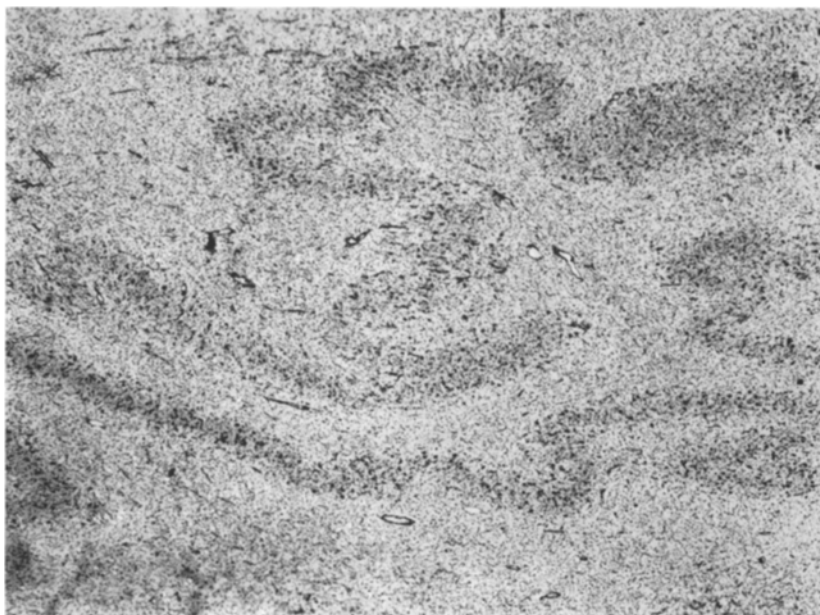


Abb. 8. Herdförmige lymphocytäre Gefäßinfiltrationen innerhalb eines umschriebenen Bereiches des Kleinhirnzahnkerns (Fall 6)

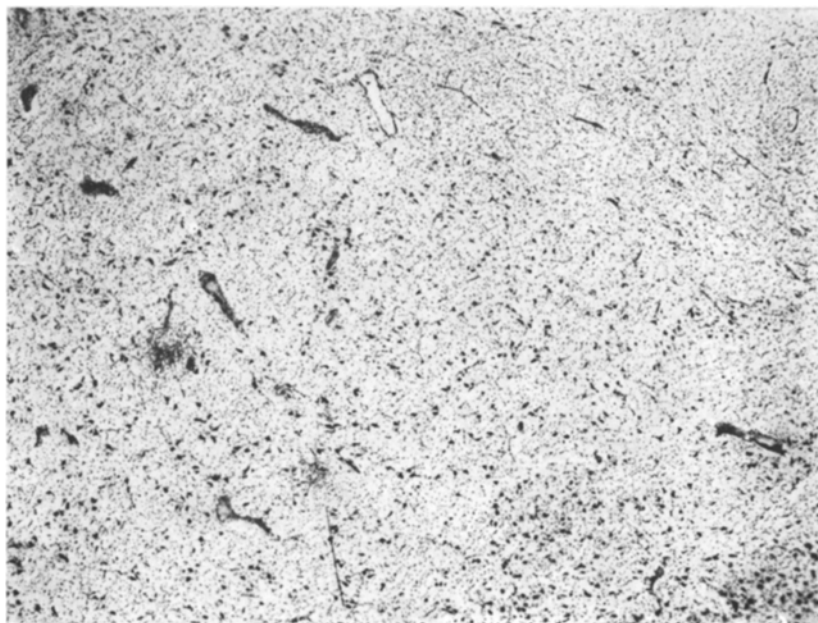


Abb. 9. Lymphocytäre Gefäßinfiltrationen und Gliazyncytien im lateralen Thalamuskern (Fall 6)

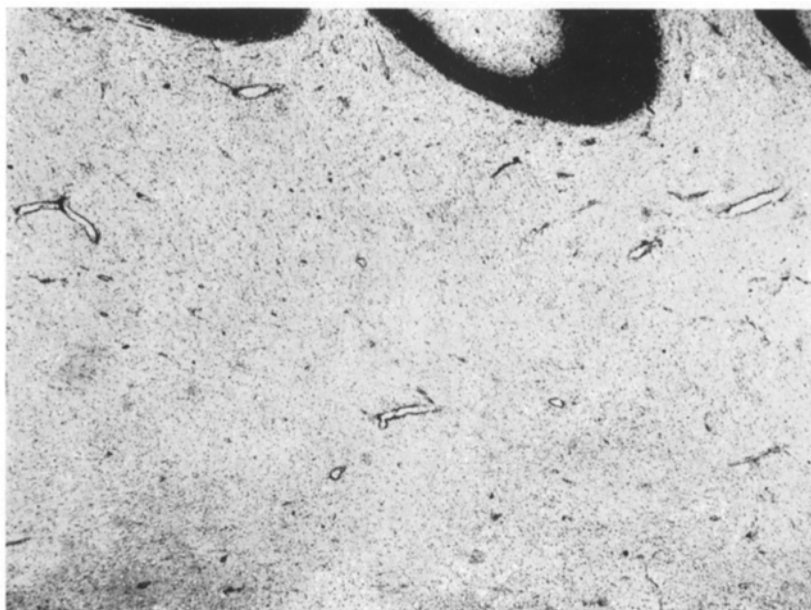


Abb. 10. Diffuse lymphocytäre Encephalitis des Kleinhirnmakes (Fall 13)



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



Hier fanden sich — neben einer lymphocytären Meningitis und einem diffus ausgebreiteten lympho-plasmocytären Gefäßsyndrom — diskrete perivasale Zellgliosen, diffuse Gliazellwucherungen und capillargebundene Gliaknötchen 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 5tägigem foudroyantem Krankheitsverlauf erscheint dem gegenüber in anderer Richtung prozeßheterogen.

Neben sehr vereinzelt 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 parainfektöser Encephalitiden ergab folgende Befunde:

1. Die Prozeßform der perivenös-gliösen Entmarkungsencephalitis fand sich in der Hälfte der postvaccinalen und einem Drittel der parainfektösen Beobachtungen. Fünfmal wurden diffus-lymphocytär encephalitische Prozesse unter Bevorzugung der Marksubstanz mit meningitischer Beteiligung erkannt; viermal handelte es sich um hämorrhagisch-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 betroffenen 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-gliössyncytialen 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 parainfektösen 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 parainfektösen Sekundärencephalitiden und sporadischen Primärencephalitiden oder Virusencephalitiden von besonderer Bedeutung.

### Literatur

Bezüglich der Literatur über parainfektöse 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 postinfektösen 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). — LIHERMITTE, 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 Häute. 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 électroencéphalographie 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 parainfektöse 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 périventriculaire aiguë. Rev. neurol. 80, 742 (1948). — VRIES, E. DE: Is postvaccinal encephalitis an entity, as seen by a 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