

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Hokkaido Universität, Sapporo/
Japan (Direktor: Prof. Dr. N. SUWA)

Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie

Klinik und Neuropathologie einer nicht spezifischen Reaktionsform
des zentralen Nervensystems

Von
REIJI IIZUKA

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Januar 1965)

Die atypischen Encephalitiden werden neuerdings als ein zentrales Problem der Neuropathologie immer wieder behandelt. Bisher wurden die Herpesencephalitis und einige andere Virusencephalitiden ausgewählt, und die Erscheinungsformen der Einschlußkörperchenencephalitis, der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis und der akuten nekrotisierenden Encephalitis als Sonderformen abgegrenzt. Ein klinisch perakut verlaufender und neuropathologisch durch lymphocytäre meningoencephale Infiltrate charakterisierter Typ wurde jüngst zur Diskussion gestellt.

In der vorliegenden Abhandlung wird die Frage der Rubrizierung „der akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis“ oder „des lymphocytären Typus der entzündlichen Reaktion“ innerhalb der verschiedenen atypischen Encephalitiden behandelt, und auch das Problem der Beziehungen der klinischen Symptome und ihrer pathomorphologischen Substrate unter Berücksichtigung der Therapie besprochen.

Für die liebenswürdige Überlassung der Materialien sind wir Herrn Prof. Dr. OMARU, Universitäts-Nervenklinik Kurume, Herrn Prof. Dr. TAKEYA, Universitäts-Nervenklinik Kyushu, Dr. KAYABA, Universitäts-Nervenklinik Tohoku, zu bestem Dank verpflichtet.

Fallberichte

Fall 1. 29 jährige Verkäuferin. Familienanamnese: o. B. Gesamtverlauf: 3 Tage.

Am 11. 8. 1952 auf dem Weg zum Dienst starke Kopfschmerzen mit Erregungs- und Angstzuständen, Temperatur 38,6°C, Aufnahme in die Universitätsnervenklinik Kurume (Kyushu). Diagnose: symptomatische Psychose; Behandlung mit Elektroschock.

12. 8. nochmalige Erregung, aber Orientierung erhalten, am 14. 8. morgens Exitus durch Herzschwäche.

Neurologische Untersuchungen. O. B., außer abgeschwächten Sehnen- und Bauchdeckenreflexen. Innervation der Hirnnerven normal, keine Paresen der Extremitäten. Psychomotorische Erregungszustände bis zum 13. 8., dann diffuse subcutane petechiale Blutungen an oberen und unteren Extremitäten, Liquoruntersuchung

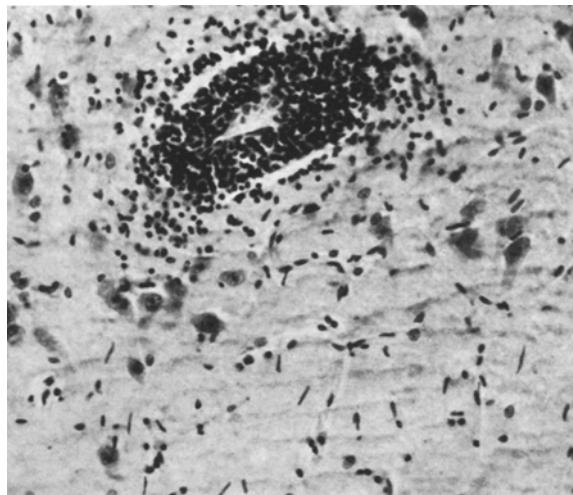


Abb. 1. Fall 1. Ammonshornrinde. Perivasale Lymphocyteninfiltration mit spärlicher mikroglöser Wucherung. Die Nervenzellen sind verschont geblieben. H.-E.

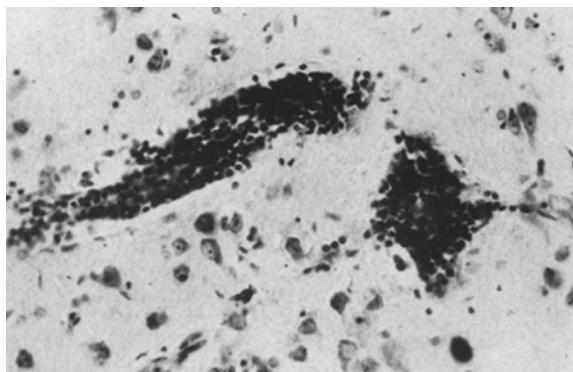


Abb. 2. Fall 1. Rinde der Zentralwindungen. Perivasale Lymphocyteninfiltration. Die Nervenzellen sind nicht versehrt. Nissl

unmöglich. Anatomisch-pathologischer Befund: Abgeflachte Windungen und verstrichene Furchen, Schnittfläche hyperämisch. Perivasale mit spärlichen Plasmazellen vermischt Lymphocyteninfiltrate in Großhirnrinde und Meningen. Leichte diffus-mikroglöse Wucherung und spärliche Gliaknötchenbildung im Großhirnmantel. Nervenzellen noch vorhanden, aber leicht degenerativ verändert (Chromatolyse), keine ischämische Veränderung, weder Erweichungsherde, noch Neuronophagie. Entzündliche Veränderungen hauptsächlich in der Rinde der Zentral-

windungen, des Temporallappens, der Insel, der Ammonshörner und in der Umgebung des 3. Ventrikels; erhebliche entzündliche Reaktionen innerhalb der Frontalrinde, des Schwanzkernes, sowie des Putamen, Pallidum, Thalamus und Hypothalamus (Abb. 1, 2). Teilweise spongiöse Lückenbildung mit deutlicher Erweiterung der perivasalen Räume in der weißen Substanz des Großhirns. Außer leichten meningealen Lymphocyteninfiltraten keine nennenswerten Veränderungen in Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata.

Fall 2. 22-jähriger Student. Familienanamnese: o. B., Gesamtverlauf: 3 Tage. Am 7. 7. 1956 heftige Kopfschmerzen mit Fieber ($39,2^{\circ}\text{C}$) und Erbrechen. Ab 8. 7. delirant mit Harninkontinenz.

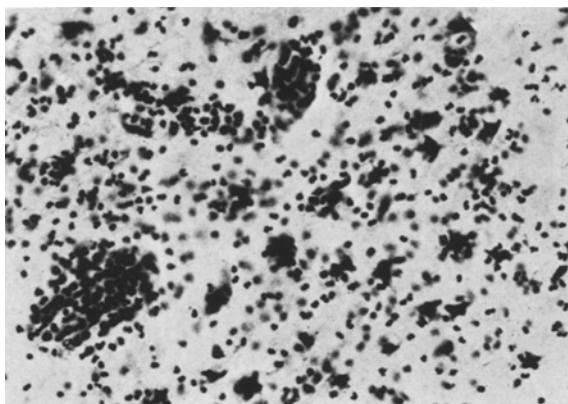


Abb. 3. Fall 2. Zentralwindungen. Perivassale lymphocytäre Infiltrate mit Beimischung von polymorphkernigen Leukocyten; die letzteren wandern frei ins Gewebe aus. Nissl

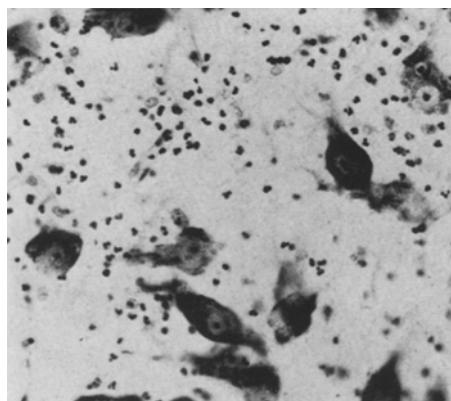


Abb. 4. Fall 2. Pallidum. Auswanderung polymorphkerniger Leukocyten. Die Nervenzellen sind völlig intakt. Nissl

Neurologische Untersuchung. Nackenstarre, positives Kernigsches Symptom, Schluckbeschwerden, Hyperästhesien am Rücken. Lumballiquor: 850/3 Zellen, positive Globulinreaktionen. Am 9. 7. Exitus durch Atemlähmung.

Mikroskopischer Befund. Meningoencephalitis vom Endhirn bis Mittelhirn. Zahlreiche perivasale Lymphocyten- und polymorphkernige Leukocyteninfiltrate

im Parenchym und in den weichen Häuten; zudem diffuse Leukocytenausstreuung im Hirngewebe (Abb. 3, 4). Teilweise perivenöse mikrogliale Wucherungsherde in der Frontalrinde; jedoch weder Gliaknötchenbildung noch diffuse mikrogliale Wucherung. Hochgradige Erweiterung der perivaskulären Räume in der grauen und weißen Substanz. Leichte Veränderung des nervösen Parenchyms: weder ischämische Veränderungen, noch Neuronophagie und Erweichungsherde, nur teilweise Chromatolyse. In der weißen Substanz der Frontalregion etliche Blutungen. Obige Veränderungen waren vor allem in Rinde des Frontallappens und der Insel, im Hypothalamus, weniger deutlich im Thalamus, Linsenkern und Schwanzkern. Brücke und Medulla oblongata verschont.

Fall 3. 30jähriger Beamter. Familienanamnese: o. B., Gesamtverlauf: 15 Tage.

Am 14. 3. 1952 Kopfschmerzen mit Frösteln und Fieber (39°C), Grippeverdacht. 3 Tage später wieder arbeitsfähig. Am 22. 3. plötzlich generalisierte Krampfanfälle, Status epilepticus mit delirantem Erregungszustand.

Neurologische Untersuchung. O. B., Lumballiquor: 59/3 Zellen bei positiver Globulinreaktion. Trotz energetischer antikonvulsiver Therapie Fortdauer der Krampfanfälle. Am 28. 3. Exitus durch Herzschwäche mit Bronchopneumonie.

Sektionsbefund. 1. Beiderseitige katarrhalische Pneumonie, 2. initiale lungen-tuberkulöse Herde im li. Oberlappen, 3. parenchymatöse Degeneration des Herzens, der Leber und der Nieren, 4. akute katarrhalische Bronchitis und Bronchiolitis, 5. bds. fibröse Pleuritis. Hyperämisches Gehirn mit verstrichenen Furchen und abgeflachten Windungen, aber ohne Erweichungs- oder Blutungsherde.

Mikroskopischer Befund. Perivasale Lymphocyteninfiltrate mit Plasmazellen in weichen Häuten und Parenchym. Hochgradig erweiterte perivasale Räume der stark mit Blut gefüllten kleinen Gefäße mit teilweise gelockertem Parenchym. Leichte mikrogliale Wucherung ohne Knötchenbildung; geringe Degeneration einiger Nervenzellen ohne Ausfall und Neuronophagie. Entzündliche Veränderungen in Frontal-, Temporal- und Parietalrinde, in der Insel, etwas weniger intensiv im Nuc. caud., Putamen, Pallidum und Hypothalamus; Thalamus verschont. Vom Mittelhirn caudalwärts keine entzündlichen Veränderungen.

Fall 4. Eine 52jährige Hausfrau. Familienanamnese: o. B. Gesamtverlauf: 80 Tage.

Am 10. 10. 1952 24stündige Fieberperiode bis 40°C mit Kopfschmerzen und Frösteln. Nach 6 tägigem freien Intervall starker deliranter Erregungszustand mit Fieber bis 40°C . Am nächsten Tag komatos. Bewußteinstrübungen von schlaflicher bis komatöser Tiefe bis zum Tode am 28. 12. 1955 durch Atemlähmung.

Neurologische Untersuchungen. Negativ, leicht abgeschwächte Sehnenreflexe der Extremitäten, Lichtreaktion normal, Liquorbefunde am 6. 12. 1955: Zellen 196/3, Nonne +++, Pandy ++, Wassermann -. Blutagarkultur: negativ.

Mikroskopischer Befund. Gehirn an Ober- und Schnittflächen stark hyperämisch mit flachen Windungen und verstrichenen Furchen. In weichen Hirnhäuten und Parenchym lymphocytäre Infiltrate rings um die hyperämischen kleinen Blutgefäße (Abb. 5). Hochgradige Erweiterung der perivasalen Räume, mitunter Chromatolyse in den Nervenzellen, keine Verringerung der Zeldichte, weder Neuronophagie, noch ischämische Veränderungen. Diffuse mikrogliale Wucherungen und Gliafaserwucherung im Ammonshorn ohne Gliaknötchenbildung (Abb. 6). Im Nuc. thalami med. und in der Oliva inf. korngroße Erweichungsherde. Hochgradige entzündliche Reaktionen im Thalamus und im Ammonshorn, weniger stark in Frontal- und Parietalrinde, im Zwischen- und Mittelhirn. Occipitallappen, Brücke und Medulla oblongata nur leicht verändert.

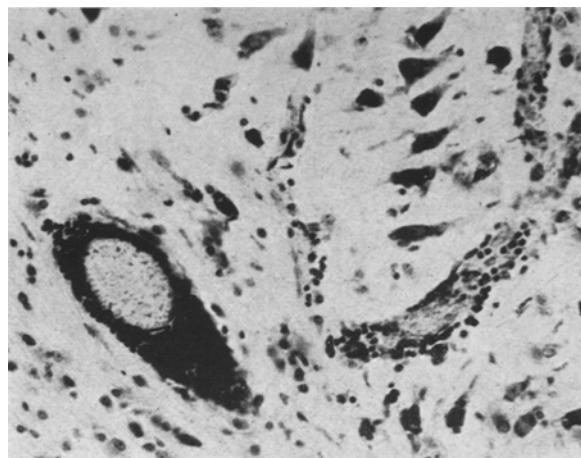


Abb. 5. Fall 4. Lymphocytäre Infiltrate in den weichen Hirnhäuten des Frontallappens. Nissl

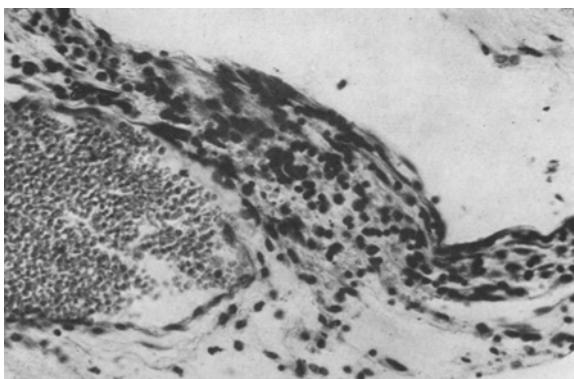


Abb. 6. Fall 4. Perivasale lymphocytäre Infiltrate in Ammonshornrinde und -mark. Nissl

Fall 5. 25jährige Hausfrau. Familienanamnese: o. B. Gesamtverlauf: 52 Tage. Am 31. 12. 1961 heftige Kopfschmerzen mit Kältegefühl, 2 Tage später delirante Bewußtseinstrübung mit starker psychomotorischer Unruhe. Diagnose: Katatonie, Behandlung mit Elektroschock. Trotz Elektrotherapie Fortdauer der Bewußtseinstrübung mit späteren Kaumuskelkrämpfen, bis zum lokalisierten Status epilepticus, ab 13. 1. 1962 komatos, am 22. 2. 1962 Exitus durch Atemlähmung.

Neurologische Untersuchungen. Positiver bds. Babinski, und Blickkrampf nach re. Liquoruntersuchung am 17. 1. 6/3 Zellen, negative Globulinreaktion, Eiweiß 40 mg.-%, Zucker 140 mg.-%, Wassermann —, Elektropherogramm: vermehrter γ -Globulinwert von 18,2%. Blutagarkultur des Blutes und Liquors: negativ, Seroreaktion gegen Encephalitis-Japonica-Virus, Herpes-simplex-Virus, Influenzaviren negativ. Temperatur subfebril.

Mikroskopischer Befund. Volumenzunahme des stark hyperämischen Gehirns mit flachen Windungen und verstrichenen Furchen. Starke Hyperämie der kleinen Blutgefäße in den weichen Häuten und im Parenchym, besonders in der weißen

Substanz. Spongiöse Auflockerung der weißen Substanz des Großhirns mit hochgradiger seröser Exsudation in die perivasalen Räume. Tiefe Marklager diffus aufgehellt mit Aufreibung, knotiger Aufblähung, sowie Zerreißung der Markscheiden (Abb. 7). Dementsprechend Aufreibung und Abknickung der Achsenzylinder

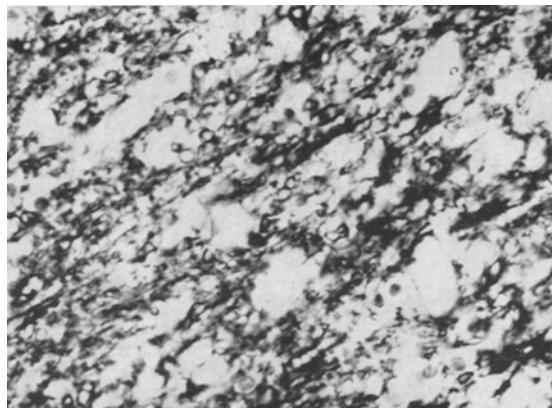


Abb. 7. Fall 5. Aufreibungen, Aufblähung und Zerreißung der Markscheiden. Das Gewebe spongiös aufgelockert. Frontalmark. Heidenhain-Wölke

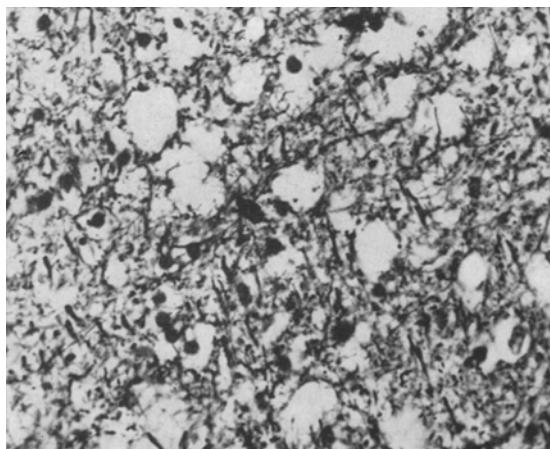


Abb. 8. Fall 5. Bodianpräparat entsprechend zur Abb. 7. Die Achsenzylinder sind abgeknickt und teilweise zerrissen. Akute Schwellung der Oligodendroglia

(Abb. 8), Oligodendrogliazellen stark geschwollen, perivasale lymphocytäre Infiltrate in weichen Häuten und Parenchym. Oben genannte Gewebsreaktionen im Frontal-, Parietal- und Temporallappen, teilweise auch im Occipitallappen. Veränderung des nervösen Parenchyms, überall Chromatolyse und akute Zellveränderung. Kein Nervenzellenausfall, keine Neuronophagie, keine ischämische Veränderung, weder diffuse mikrogliale Reaktion noch Gliaknötchenbildung.

Fall 6. 16jähriger Schüler. Familienanamnese: o. B. Gesamtverlauf: 36 Std.

Am 31.8.1958 nach lebhaft verbrachtem Tage Kopfschmerzen vor dem Schlafengehen. Am 1.9. morgens bereits komatos, nachmittags Einlieferung in die Universitätsnervenklinik Kyushu, Zustand delirant bis komatos, unruhig, blaß, beschleunigter Atem, Puls, frequent und schwach. Temperaturanstieg bis 40,2°C und Exitus durch Atemlähmung am 2.9. 1958 morgens.

Neurologische Untersuchungen. Keine pathologischen Reflexe auslösbar, Pupillen miotisch, lichtstarr, ohne Cornealreflexe, Mundöffnung wegen starken Trismus nicht möglich. Inkontinentia urinae et albi. Liquoruntersuchung: 520/3 Zellen (Lymphocyten) bei negativen Globulinreaktionen, Zucker 59 mg-%.

Mikroskopischer Befund. Gehirn aufgetrieben, Hyperämie der pialen Gefäße. Degenerative Veränderungen des nervösen Parenchyms; totale Chromatolyse mit chromatinarmen Kernen und Zellschattenbildern. Geringere Zelldichte im Frontal- und Parietallappen, besonders in großzelligeren Schichten. Keine perivaskulären Rundzelleninfiltrate und Reaktionen der gliösen Elemente in weichen Hirnhäuten und Parenchym. Auf Markscheidenpräparaten diffuse Entmarkung mit kugeligen Aufblähungen und Zerreißungen der Markscheiden in tiefen Großhirnmarklagen, besonders der Temporalgegend. Dementsprechend partielle Veränderung der Achsenzylinder. Anschwellung der Oligodendroglia in Marknekroseherden. Hirnstamm verschont.

Diskussion

Die hier erwähnten 6 Fälle zeigen folgende neuropathologische Besonderheiten:

1. Abgesehen vom Fall 6, wurden perivasale lymphocytäre Infiltrate mit oder ohne Plasmazellbeimischung in den weichen Hirnhäuten und im Parenchym gefunden.
2. Die pathologischen Veränderungen verbreiteten sich vorwiegend im Bereich der Frontal-, Temporal-, und Ammonshornrinde, an der Wand des 3. Ventrikels, im Hypothalamus und Thalamus.
3. Die gliösen Reaktionen waren im ganzen sehr leichtgradig; diffuse mikrogliale Wucherung und Gliaknötchenbildung waren nicht oder nur ganz spärlich vorhanden. Die Oligodendroglia zeigte regressive Veränderungen, ohne deutliche zellige und faserige makrogliale Wucherung.
4. Die Nervenzellen waren degenerativ verändert, jedoch weder Zellausfall noch Neuronophagien. Typische ischämische Veränderungen der Nervenzellen wurden nicht gefunden.
5. Das Gehirn zeigte Volumenzunahme und starke Hyperämie an den Ober- sowie Schnittflächen. In den mikroskopischen Präparaten fanden sich Gewebsauflockerungen, besonders um die stark erweiterten perivasalen Räume, öfters mit Plasmaaustritt. Die Nekrobiosen der Marksubstanz mit weniger deutlichen Achsenzylinderschädigungen, sowie akuter Schwellung der Oligodendroglia entsprachen Hirnödemschäden in der weißen Substanz.

Das klinische Bild war in Fall 2 und 3 zweiphasig. Zuerst Prodromalerscheinungen, wie Infektionszeichen der oberen Luftwege mit Fieberanstieg, dann nach vorübergehender Besserung plötzlich hohes Fieber

mit Bewußtseinstrübung. Bei den anderen 4 Fällen gerieten die Patienten plötzlich in tiefe Bewußtseinstrübung mit Kopfschmerz und Fieberanstieg. Krämpfe wurden in den Fällen 3, 5 und 6 und Purpura im Falle 1 beobachtet. Der Liquor zeigte Pleocytose mit positiven Globulinreaktionen. Die neurologische Untersuchung sämtlicher Fälle — sie gehören zu der „befundarmen komatösen Form“ — ergab niemals Herderscheinungen. Wenn psychomotorische Erregungen im Vordergrund standen, wurden sie öfters als psychogene Reaktion oder Katatonie diagnostiziert: in 2 Fällen (1,5) wurde sogar eine Elektroschockbehandlung durchgeführt.

Die „akute diffuse lymphocytäre Meningoencephalitis“ (ADLME) stellt einen nicht spezifischen Reaktionstyp dar. Die Bezeichnung wurde zuerst von v. BOGAERT¹ (1950) vorgeschlagen. VAN BOGAERT² und JACOB⁹⁻¹³ haben in der Folge mehrfach derartige Syndrome untersucht. Schon vor 30 Jahren hat von ECONOMO^{5,6} im Umkreis der „Grippenencephalitis“ ein besonderes pathologisches Bild als „diffuse nicht-eitrige Encephalitis mit kleinzelligen Infiltrationen“ oder „kleinzellige Infiltration der Gefäßwand, eventuell auch der Meningen mit Ausbreitung von weißen Blutelementen“ beschrieben. Das dürfte durchaus der ADLME von BOGAERTS entsprechen. v. BOGAERT³ hat zudem in mehreren Fällen bei kleinen Encephalitisepidemien in Europa einige Prozeßbesonderheiten herausgestellt, Beobachtungen, die trotz bunter klinischer Symptome, abgesehen von dem Hirnödem, sowie den lymphocytären Infiltrationen, neuropathologisch sehr befundarm waren. Bei diesen Fällen ist das nervöse Parenchym nur leicht degenerativ verändert, und die gliosen Reaktionen sind geringfügig. Ätiologisch vermutet VAN BOGAERT allerdings keine einheitliche Virusinfektion.

Neuerdings haben RADERMECKER, GUZZI u. HOZAY¹⁸ einen Fall dieses Reaktionstyps mitgeteilt, JELLINGER u. SEITELBERGER¹⁴ beschrieben unter ihren „Encephalitis“-Fällen bei A-Influenzavirusinfektion ebenfalls ein zu dieser Form gehöriges entzündliches Syndrom. Bei einem Fall von primärer Rubeolen-Encephalitis (SEITELBERGER-ZISCHINSKY²¹) wurde ebenfalls eine Tendenz in dieser Richtung gefunden.

JACOB¹⁰⁻¹² hält es für wahrscheinlich, daß diese Reaktionsform eine primäre Encephalitis, oder eine para- bzw. postinfektiöse sekundäre, sehr wahrscheinlich allergische Encephalitis, vielleicht auch eine symptomatische Encephalitis bzw. encephalitische Reaktion sein kann. Eine neuropathologische Differenzierung zwischen primärer virusbedingter und sekundärer allergischer Encephalitis bei dieser Reaktionsform ist nicht immer leicht. Genaue klinische Protokolle sind dafür unbedingt wichtig. Andererseits können „primäre“ Encephalitiden perakut mit verschiedenen Prodromalsymptomen, besonders im Anschluß an Infektionen oder Anginen verlaufen. Auch eine Mischinfektion mit zwei verschiedenenartigen Agenzen ist möglich. Darüber hinaus muß man mögliche

Umstimmungen der Reaktionsweise des Organismus durch verschiedene vorangehende Infektionen bedenken. Außerdem kann der gesamte Krankheitsverlauf mit klinischen Komplikationen wesentlichen Einfluß auf die pathologischen Bilder ausüben.

Verschiedene neuropathologische Besonderheiten bei den hier erwähnten Fällen, z.B. die perivasalen und diffusen Infiltrate von polymorphkernigen Leukocyten (Fall 2), perivenöse mikrogliale Wucherungen nach Art einer perivenösen mikroglialen Herdencephalitis (Fall 1), leichte diffuse mikrogliale Wucherung (Fall 1, 3, 4), spärliche Glia-knöpfchenbildung (Fall 1), kleine Erweichungsherde (Fall 4) könnten als Folge differenter Konstellation solcher komplexen gegenseitigen Beziehungen verstehbar sein. Topische Schwerpunktzmuster hinsichtlich des Entzündungsprozesses ergaben sich in den Fällen 1 bis 4 mehr oder weniger deutlich, nämlich in der Frontal-, Parietal- und Ammonshornrinde, an der Wand des 3. Ventrikels, im Hypothalamus und im Thalamus.

Die Fälle 1 und 2 lassen — bei plötzlichem Beginn, relativ starken entzündlichen Reaktionen mit deutlicher lokaler Akzentuation und diskreten gliosen Wucherungen mit Parenchymdegenerationen — an eine virale Infektion denken. Fall 3 und 4 zeigte zweiphasigen Verlauf mit nicht spezifischen infektiösen Symptomen. Ob dies als Prodromalsymptom eines artgleichen Prozesses angesehen werden müßte, oder ob sich eine zweite Krankheit auf dem Boden der durch die erste Infektion veränderten Reaktionsfähigkeit des Organismus manifestierte, wäre zu fragen.

Im Unterschied zu den primären oder sekundären encephalitischen Veränderungen bei den Fällen 1 bis 4 sind in den Fällen 5 und 6 „toxisch-degenerativ“ zu deutende pathologische Erscheinungen zu vermuten. Das gesamte Bild entsprach hierbei mehr einer Encephalopathie mit nur diskreten encephalitischen Begleitreaktionen im Falle 5. Der Prozeß war hier nicht auf bestimmte Regionen beschränkt. Ob diese mehr „encephalopathischen“ Vorgänge als direkte Folgen irgendwelcher Virus-Einwirkungen auf das Gefäßsystem oder das vasomotorische Zentrum zurückgeführt werden können, oder ob es sich nur um den Ausdruck eines initialen Stadiums primärer Encephalitiden, oder parainfektiöser sekundärer Encephalitiden — der „parainfektiösen Encephalitis serosa“ im Sinne von JACOB — handelt, war nach den mikroskopischen Präparaten nicht zu entscheiden.

Man müßte daher auch an die Möglichkeit eines reinen Kreislaufversagens infolge einer allgemeinen infektiösen Erschöpfung denken. Aus den klinischen Protokollen war kein Anhalt für eine Allgemeinkrankheit, sowie irgendwelche bestimmte virale Infektionen zu finden.

Wie oben erwähnt, kann die ADLME als eine nicht spezifische Reaktionsform des Gehirns, als primäre virusbedingte Encephalitis sowie als sekundäre allergische parainfektiöse Encephalitis vorkommen: sie kann

ohne scharfe Grenzen in das Bild der encephalitischen Reaktion mit mehr oder weniger deutlichen lymphocytären Infiltrationen übergehen. Andererseits kann eine „encephalopathische“ Reaktion im obigen Sinne mit vorwiegend degenerativen und kongestiven pathologischen Bildern, möglicherweise als „Äquivalent“ einer primär virusbedingten oder sekundär allergischen Encephalitis, unter Umständen auch als Folge von allgemeinen schweren Infektionen auftreten.

Die ADLME kann zudem in Zusammenhang mit und am Rande von Encephalitisepidemien auftreten, welche in der Regel zu völlig andersartigen Encephalitistypen führen. So hat v. ECONOMO⁵ zuerst diese Reaktionsform bei der großen Epidemie der Encephalitis epidemica beobachtet, v. BOGAERT³ hat bei der Seroreaktion einiger Fälle der ADLME auf ein der Russisch-Frühling-Sommer-Encephalitis nahestehendes Virus hingewiesen. *Drei der hier erwähnten Fälle (Fälle 1, 2, 6) erkrankten von Juni bis August in der Provinz Kyushu, die ein bevorzugter Ort für Encephalitis Japonica ist.*

Klinische Symptome und Krankheitsverlauf lassen durchaus an eine fulminante Form der Encephalitis Japonica denken. Es wurde seither öfters beobachtet, daß in der Epidemiezeit der Encephalitis Japonica einige atypische Verlaufsformen dieser Krankheit vorkommen^{8,16,22}. Ob eine Encephalitis mit der Reaktionsweise der ADLME auch vom Encephalitis-Japonica-Virus hervorgerufen wird, ist bis jetzt noch offen geblieben. Man muß dabei auch die Modifikation der pathologischen Befunde durch die immer stärkere Ausdehnung der Schutzimpfung gegen Encephalitis Japonica für Mensch und Pferde in Erwägung ziehen.

Wenn man die ADLME als eine nicht spezifische Reaktionsweise betrachtet, müßte die encephalopathische oder encephalitische Reaktion bei verschiedenen Allgemeinstörungen in Rechnung gestellt werden. Allgemeinere Untersuchungen auf breiterer Basis, sei es klinisch oder pathologisch, sind dafür unbedingt nötig; der neuropathologische Befund allein erlaubt nur bedingte Aussagen.

Es lassen sich einige Zusammenhänge zwischen Panencephalitis (PETTE-DÖRING)¹⁷ und ADLME annehmen. Hieran läßt beispielsweise das Vorkommen der Gliaknötchen bei der ADLME denken. Andererseits hat VAN BOGAERT² den Begriff der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis (SSLE) weitergeführt, und die primären mikroglialen Reaktionen als elementare Veränderung dieses Prozesses herausgestellt. In dieser Beziehung haben sich auch Hinweise ergeben, daß manche Fälle von Panencephalitis (PETTE-DÖRING) in die Gruppe der SSLE oder in andere Encephalitisformen, wie z. B. in ADLME übergehen können.

Dadurch würde die Panencephalitis (PETTE-DÖRING) als Krankheitseinheit in ihrer Begrenzung aufgelockert, wenn es auch schwierig sein dürfte, den gesamten Komplex zu zergliedern.

Auch die „Polioclastic encephalitis (GREENFEILD)⁷ umgreift unter Umständen Grenzfälle, deren Prozeßstruktur auch in diejenige der Panencephalitis (PETTE-DÖRING), der ADLME, oder der akuten nekrotisierenden Encephalitis (v. BOGAERT, RADERMECKER u. DEVOS)⁴ hineinreichen kann.

SEITELBERGER u. JELLINGER¹⁴ haben in den Fällen mit encephalitischen Syndromen bei Influenzavirus-Infektion, auch primäre Polioencephalitiden gesehen, die teilweise als ADLME bezeichnet werden könnten. Diese Fälle zeigten zugleich aber auch Kerneinschlüsse in den Nervenzellen, eosinophile Degeneration des Nervenzellenprotoplasmas, und ferner Tendenz zur Nekrose im Temporallappen und Orbitalhirn. SEITELBERGER u. JELLINGER folgerten daraus, daß möglicherweise diese Fälle als eine minimal ausgeprägte Form der akuten nekrotisierenden Encephalitis oder sogar der Einschlußkörperchenencephalitis^{15,20} angesehen werden könnten. Hier wird die Frage aufgeworfen, welche neuropathologischen Merkmale den Unterschied zwischen der ADLME, der akuten nekrotisierenden Encephalitis, sowie der akuten Verlaufsform der Einschlußkörperchenencephalitis bedingen.

Die klinischen Symptome der hier erwähnten Fälle waren sehr einheitlich und einfach; dies unabhängig von den neuropathologischen Unterschieden zwischen den primären Encephalitiden (Fall 1—4) und den encephalitischen bzw. encephalopathischen Reaktionen (Fall 5, 6). Neurologisch waren keine deutlichen Herd- und Ausfallssymptome faßbar; hohes Fieber, Bewußtseinstrübungen bis zum Koma mit oder ohne psychomotorische Erregung, zudem bisweilen generalisierte oder lokalisierte Krampfanfälle verdeckten die befundarmen klinischen Erscheinungen. Die Krankheitsbilder verliefen akut, relativ symptomarm. Diese Symptome wiesen auf eine akut progrediente Desintegration der gesamten physiologischen Gehirnleistungen hin, niemals auf lokalisierte pathologische Herde in irgendeinem Funktionssystem. Das Gehirn reagiert offenbar auf die auslösenden „Noxen“ als ganzes; den klinischen Symptomen entspricht naturgemäß keine bestimmte Prozeßtopik. Eine klinische Differentialdiagnose kann erst möglich sein, wenn der Patient das akute Stadium übersteht, und wenn Reiz- oder Ausfallssymptome jedes Funktionssystems trennend in Erscheinung treten.

In allen hier erwähnten akut verlaufenden Fällen mit möglichem Kreislaufkollaps ist das histologische Bild des Hirnödems manifest gewesen; ob von Fall zu Fall ein „entzündlich-dysorisches“, oder „haemodynamisches“ Geschehen (SCHOLZ¹⁹) zugrunde lag, war nicht immer zu entscheiden.

Auf jeden Fall spielt das Hirnödem mit seinem morphologischen Substrat für die akut komatösen klinischen Symptome eine wichtige Rolle.

Die rationalen therapeutischen Bemühungen, nicht nur für ADLME, sondern auch für die allgemeinen akuten komatösen Encephalitiden oder Encephalopathien, müssen daher zuerst auf die Behandlung des Hirnödems und den damit verbundenen Stoffwechselstörungen des Gehirns gerichtet werden.

Die von uns seither entwickelte Behandlungsweise gegen Hirnödem bei den akut encephalitischen Erscheinungen, und ihre klinischen Erfolge unter elektroenzephalographischer Kontrolle, soll in einer folgenden Arbeit mitgeteilt werden.

Zusammenfassung

Das Problem der *akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitiden* als nicht spezifische Reaktionsform des Gehirns hat neuerdings gebührende Beachtung im Bereich der Encephalitisforschung gefunden. Als neuropathologische Kennzeichen wurden u. a. die folgenden hervorgehoben: 1. lympho-, teilweise auch plasmocytäre perivasale Infiltrate in der Pia und im Parenchym, 2. mehr oder weniger hochgradiges diffuses Ödem in der weißen Substanz, bis zur Ödemnekrose, 3. regressive Veränderungen der Nervenzellen, und 4. nur leichtgradige oder auch fehlende Gliareaktionen.

Diese Reaktionsweise kann als virusbedingte primäre Encephalitis, oder para- bzw. postinfektiöse sekundäre Encephalitis vorkommen. Bei geringeren perivasalen lymphocytären Infiltraten kann demgegenüber Degeneration der Nervenzellen und die Gewebsschädigung durch Hirnödem deutlich im Vordergrund stehen.

Die pathologischen Bilder können offenbar ohne scharfe Grenze in die toxisch-degenerative Encephalopathie übergehen. Für die exakte Diagnose ist nicht nur eine eingehende klinische Untersuchung des zentralen Nervensystems, sondern auch des ganzen Körpers unentbehrlich.

Aus dem eigenen Untersuchungsmaterial von 6 Fällen, wurden 4 Fälle als Encephalitis, und 2 Fälle als entzündliche Reaktion bzw. Encephalopathie diagnostiziert.

Der klinische Verlauf der Fälle war, ungeachtet der obigen genannten Diagnosen, gleichermaßen „unspezifisch“. Hochgradige Bewußtseinstrübung, hohes Fieber wurden immer beobachtet, dazu kamen unter Umständen Krampfanfälle, entzündliche Liquorbefunde, katatonieähnliche psychotische Erregungszustände vor. Es traten keine neurologischen Ausfallssymptome auf. Die klinische Symptomatologie steht nicht im Zusammenhang mit der Lokalisation der pathologischen Veränderungen, sondern dürfte den akuten allgemeinen Stoffwechselstörungen des Gehirns entsprechen; als deren morphologisches Substrat kommt dem Hirnödem eine wesentliche Bedeutung zu.

Literatur

- 1 BOGAERT, L. v.: Postinfectious encephalomyelitis and multiple sclerosis. The significance of perivenous encephalomyelitis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **9**, 219 (1950).
- 2 — Some observations and reservations on the clinicopathological classification of the known encephalitis, p. 693. *Leucomeningoencephalitis and panencephalitis*, p. 706. *Encephalitides*. Amsterdam: Elsevier 1961.
- 3 — Klinik der Meningoencephalitiden unbekannter Ursache (sog. Virus-Meningoencephalitiden) in Westeuropa. *Nervenarzt* **27**, 204 (1956).
- 4 — J. RADERMECKER et J. DEVOS: Sur une observation mortelle d'encéphalite aigue nécrosante. *Rev. neurol.* **92**, 329 (1955).
- 5 ECONOMO, C. v.: Grippeencephalitis und Encephalitis lethargica. *Wien. klin. Wschr.* **32**, 393 (1919).
- 6 — Encephalitis lethargica. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929.
- 7 GREENFIELD, J. G.: Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during the last decade. *Brain* **73**, 141 (1950).
- 8 ISHII, K.: Klinik der Encephalitis japonica. *Saishinigaku* **17**, 1312 (1962) (jap.).
- 9 JACOB, H.: Postvakzinale Encephalitis und Encephalopathie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **24**, 651 (1956).
- 10 — Die postinfektiösen sekundären Encephalitiden und Encephalopathien — Zur Klinik und Neuropathologie — unter Berücksichtigung tierexperimenteller Forschung. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **24**, 244 (1956).
- 11 — Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose zwischen parainfektiösen (und postvaccinalen) Encephalitiden und akuten sporadischen Panleukoencephalitiden. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **197**, 507 (1958).
- 12 — Sporadische, atypische, „primäre“ Encephalitiden, Encephalitis japonica B und parainfektiöse Encephalitiden. *Psychiat. Neurol. jap.* **61**, 311 (1959).
- 13 — Neuropathologie der Viruskrankungen des Zentralnervensystems. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **182**, 472 (1961).
- 14 JELLINGER, K., u. F. SEITELBERGER: „Encephalitis“ bei Grippe. *Wien. med. Wschr.* **109**, 201 (1959).
- 15 KRÜCKE, W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis (Akute, subakute und chronisch-rezidivierende Encephalitis mit Einschluskkörperchen). *Nervenarzt* **28**, 289 (1957).
- 16 NAGAKI, S., u. I. HIRAFUKU: Ein Fall der Encephalitis Japonica mit vorwiegend bulbären Symptomen. *Nipponidishimpo* **1740**, 40 (1957) (jap.).
- 17 PETTE, H., u. G. DÖRING: Über einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Encephalitis japonica. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **149**, 7 (1939).
- 18 RADERMECKER, J., G. C. GUARZZI, and J. HOZAY: A case of diffuse meningoencephalitis of the lymphocytic type affection mainly the grey matter. *Encephalitides*, p. 610. Amsterdam: Elsevier 1961.
- 19 SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. 1. Problemstellung und feingewebliche Situation. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **181**, 621 (1949).
- 20 SEITELBERGER, F.: Die Einschluskkörperchen-Encephalitiden. *Wien. Z. Nervenheilk.* **18**, 115 (1960).
- 21 —, u. H. ZISCHINSKY: Rubeolen-Encephalitis. *Münch. med. Wschr.* **104**, 1681 (1962).
- 22 YOKOTA, M.: Encephalitis japonica und Virusencephalitiden. *Rinshonai-kashonika* **16**, 861 (1961) (jap.).

Assist. Prof. Dr. REIJI IIZUKA,
Psychiatrische u. Nervenklinik der Hokkaido-Universität, Sapporo/Japan