

Beitrag zur „lymphocytären Encephalomeningitis“

M. MINAUF und J. TATEISHI

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie) München

Eingegangen am 17. November 1966

Unter den „ätiologisch unklaren Encephalitiden“, die in letzter Zeit immer mehr Beachtung finden, läßt sich aufgrund des sehr ähnlichen pathologischen Befundes eine Gruppe akut bis subakut verlaufender Infektionen zusammenfassen und deskriptiv als lymphocytäre Meningoencephalitis bzw. Encephalomeningitis klassifizieren. Dabei ist bemerkenswert, daß häufig eine auffällige Diskrepanz zwischen der Schwere des klinischen Krankheitsbildes und den nur sehr geringgradig ausgeprägten pathologischen Veränderungen besteht. Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar; zwei Möglichkeiten werden vor allem diskutiert: einerseits wird sie als „symptomatische“, „Begleitencephalitis“ oder „post- bzw. parainfektöse Encephalitis“ aufgefaßt, zum anderen eine primäre, unmittelbar durch den Erreger bedingte Infektion des ZNS in Erwägung gezogen.

In dieser Mitteilung wird über klinischen Verlauf und pathologischen Befund bei sieben Fällen dieser Art berichtet, die im Laufe der letzten 14 Jahre im Münchener Institut untersucht wurden.

Kasuistik

Fall 1: SN 81/54

22 Jahre alter Patient, Gesamtdauer der Erkrankung einige Tage, Tod bereits 1 Tag nach Auftreten der akuten Symptome. Patient fühlte sich einige Tage nicht recht wohl, war am Morgen des Todestages nicht mehr ansprechbar und führte ständig Drehbewegungen des Kopfes nach rechts aus; später Krampfanfälle, die zum Status epilepticus führten. Tod an Lungenödem. Liquor: 77/3 Lymphocyten.

Körpersektion: Lungenödem, sonst kein wesentlicher pathologischer Befund. Gehirn makroskopisch: Volumenvermehrung.

Mikroskopisch: Minimale lymphocytäre Gefäßinfiltrate im Marklager aller Großhirnregionen; in der Rinde nur ganz vereinzelt; auch in Brücke und Medulla oblongata, sowie im Kleinhirn nur ganz geringgradige Veränderungen; Hyperämie der Gefäße, stellenweise Serundiapedese. — Minimale lymphocytäre Infiltrate in den Meningen.

Fall 2: SN 134/58

39 Jahre alter Patient, Krankheitsdauer 5 Tage; fühlte sich nicht wohl, zeigte am nächsten Tag psychische Veränderungen, Temperaturen bis zu 38° C, plötzlich auftretende tonisch-klonische Krämpfe, zunehmende Nackensteifigkeit und Hirndruckzeichen, anhaltende Bewußtlosigkeit bis zum Tode.

Liquor: 112/3 Lymphocyten, Pandy positiv; EEG: schwere Allgemeinveränderungen, Carotisangiographie rechts o. B.

Körpersektion: Kein wesentlicher pathologischer Befund.

Gehirn makroskopisch: Volumenvermehrung.

Mikroskopischer Befund ähnlich wie Fall 1: Minimale Veränderungen in Form vereinzelter perivaskulärer lymphocytärer Infiltrate in Groß- und Kleinhirn, ganz vereinzelt auch in Medulla oblongata und Rückenmark; Brücke frei von pathologischen Alterationen; keine Gliareaktion, stellenweise Hyperämie und Serumdapedese. Geringe fleckförmige Infiltrate in den Meningen.

Fall 3: SN 54/54

43 Jahre alte Patientin, Krankheitsdauer 6 Tage, Beginn mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit; zunehmende Bewußtseinstörung, so daß die Patientin schon nach 1 Tage nicht mehr ansprechbar war; leichter Meningismus, häufig auftretende Myoklonien und Singultus; Tod unter den Zeichen zentraler Atemlähmung. — Liquor: 48/3 Lymphocyten, keine Eiweißvermehrung.

Körpersektion: Befund liegt nicht vor.

Gehirn: Makroskopisch unauffällig.

Mikroskopisch: Encephalitis mit Betonung des entzündlichen Prozesses im Striatum, in dem sich zahlreiche dichtere perivaskuläre Infiltrate aus Lymphocyten finden; Pallidum weitgehend verschont; geringe Infiltrate auch in den Hemisphären, leichte diffuse Gliavermehrung in der Molecularis und Stäbchenzellen im Striatum; vereinzelt auch Gliasternechen in Brücke, Medulla oblongata und im Kleinhirn; fleckförmige Erbleichungen im cerebralen Rindenband, Reduktion von Nervenzellen im Sommerschen Sektor, ein Einschlußkörperchen in einer Oligodendrogliazelle der Inselrinde. — Geringe Rundzellinfiltrate und fibrotische Verdickung der Meningen.

Fall 4: SN 173/58

46jährige Frau, Krankheitsdauer 6 Tage. Debile Patientin. Erste Symptome unmotivierter Handlungen und psychomotorische Unruhe; wegen Verdacht auf Katatonie am 3. Krankheitstag E-Schock-Behandlung; am Nachmittag desselben Tages zunehmende Bewußtseinstörung, die sich rasch zum Sopor steigerte. Auftreten bizarrer Bewegungen, fragliche tonische Krämpfe; Temperaturanstieg bis zu 40,8° C. — Liquor: Klar, Druck nicht erhöht.

Körpersektion: Bronchopneumonie und Lungenödem.

Gehirn makroskopisch: Volumenvermehrung und Hyperämie.

Mikroskopisch: Befund dem des vorhergehenden Falles sehr ähnlich: Encephalitis mit Betonung des entzündlichen Prozesses im Striatum; perivaskuläre lympho-plasmacelluläre Infiltrate (Abb. 1 und 2) und auch kleine diapedetische Blutungen. Im Endhirn Infiltrate diffus verstreut, vorwiegend in der Rinde; Pallidum weitgehend frei von Veränderungen, ebenso die Substantia nigra, während der Thalamus wieder mittelgradig betroffen ist. Ganz vereinzelt Gliaknötchen in der Medulla oblongata. Meningeale Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen und Makrophagen; Fibrose der Meningen.

Fall 5: SN 16/54

22 Jahre alte Patientin, Krankheitsdauer 7 Tage; akuter Beginn mit Kopfschmerzen und Verwirrtheit, am nächsten Tag zwei generalisierte Anfälle, in der Folgezeit meist verwirrt, beginnende Stauungspapille. Temperaturen 38,5° C,

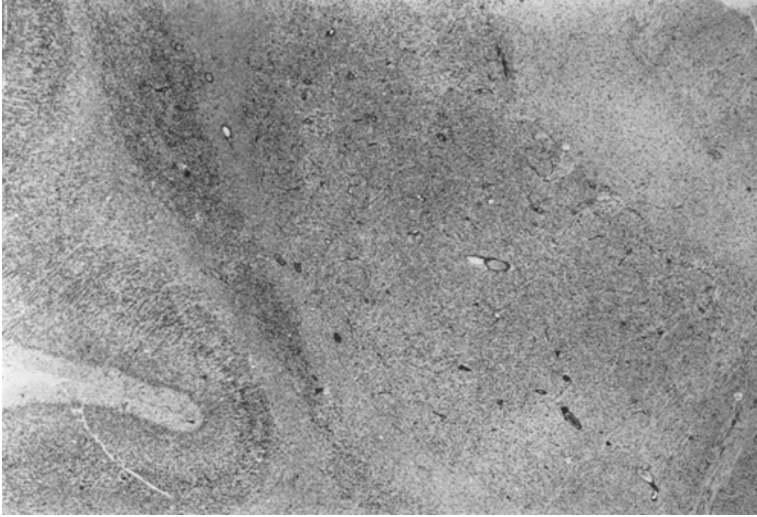


Abb. 1. SN 173/58: Perivascularäre lymphocytäre Infiltrate im Striatum; NiBl 6,5 ×

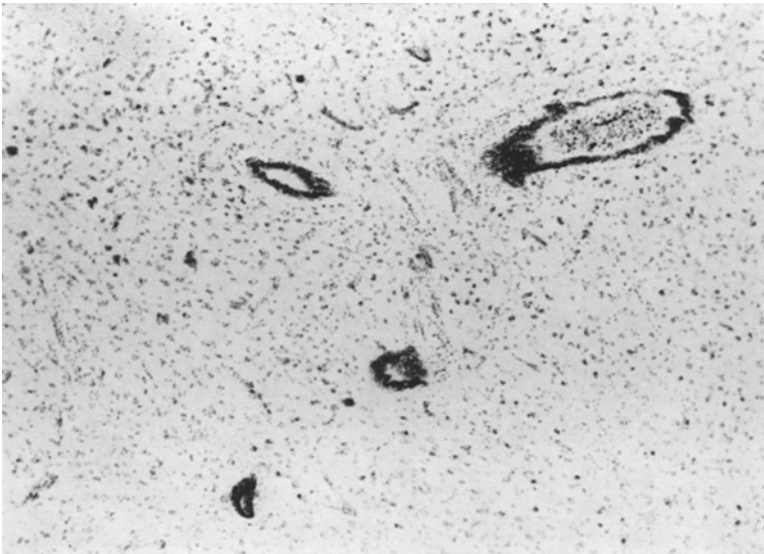


Abb. 2

SN 173/58: Perivascularäre lymphocytäre Infiltrate im Putamen; NiBl 16:1, Nachvergrößerung 3,5 ×

terminal ansteigend bis auf 42° C. — Liquor: 620/3 Zellen, starke Eiweißvermehrung, Meningitiskurve. Verdacht auf Tuberkulose konnte nicht bestätigt werden. Tod an Kreislaufversagen.

Körpersektion: Kein wesentlicher pathologischer Befund.

Gehirn makroskopisch unauffällig.

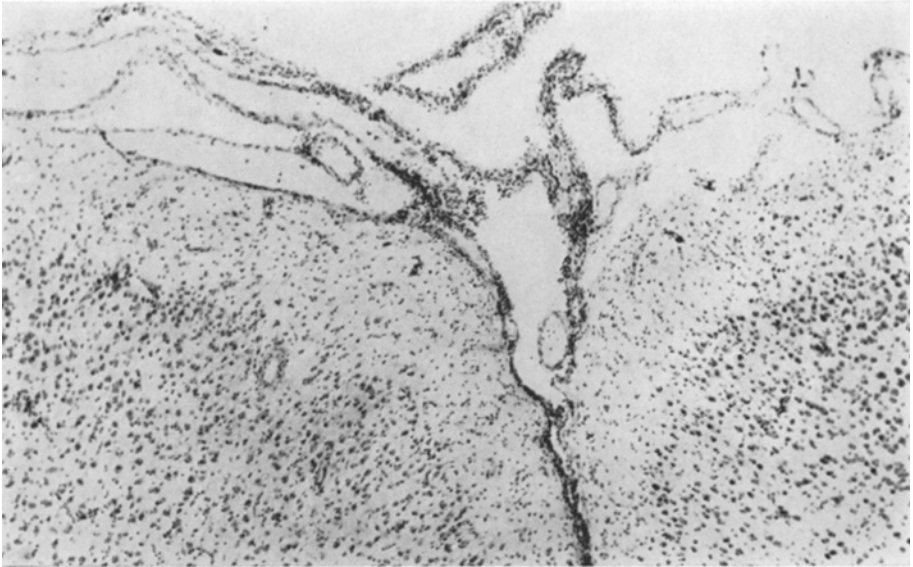


Abb. 3. SN 22/65: Lymphocytäre Infiltrate in den Meningen; NiBl 16:1, Nachvergrößerung 3,5 ×

Mikroskopisch: Perivaskuläre lympho- und plasmacelluläre Infiltrate, akzentuiert im Corpus striatum, Orbitalhirn und in den temporo-basalen Regionen; graue Substanz der Hemisphären stärker betroffen als das Marklager; Vermehrung der Stäbchenzellen. Keine Veränderungen in der Medulla oblongata; im Kleinhirn diffuse Gliavermehrung im Nucleus dentatus. Fleckförmige Meningitis, akzentuiert über den Kleinhirnhemisphären.

Fall 6: SN 175/63

19jähriger Patient, Tod 2 Tage nach akutem Auftreten cerebraler Symptome; Gesamtdauer der Erkrankung etwa 3 Wochen. Beginn mit rasch sich steigenden Kopfschmerzen. Fieber bis zu 40° C, schwere nekrotisierende Angina. 2 Tage vor dem Tod aus relativem Wohlbefinden heraus plötzlich schwerste Krampfanfälle, bis zum Tode anhaltende Bewußtlosigkeit. — Liquor: erhöhter Druck; 160/3 Zellen.

Körpersektion: Eitrig-nekrotisierende Tonsillitis.

Gehirn makroskopisch: Volumenvermehrung und Blutfülle der Markgefäße.

Mikroskopisch: Lymphocytäre perivaskuläre Infiltrate in allen Regionen des Gehirns mit Ausnahme der Medulla oblongata, die außer einer Ependymitis granularis am Boden des IV. Ventrikels keine pathologischen Veränderungen aufweist; minimale Vermehrung der Glia mit einzelnen Sternchen in der Stammganglien- und Inselregion. Nervenzellen im Ammonshorn im Bestand etwas reduziert und teilweise ischämisch verändert; sehr geringe fleckförmige Entmarkung. — Meningeale Infiltrate aus Histiocyten und Lymphocyten.

Fall 7: SN 22/65

25 Jahre alter Patient, Krankheitsdauer 3 Wochen; Beginn mit plötzlich auftretendem Fieber, Unruhe und Zittern, Krampfanfall. Neurologisch o. B. Im weiteren Verlauf Temperaturen bis zu 40° C, zunehmend Anfälle, wobei einmal zu

Beginn klonisch-tonische Zuckungen des rechten Armes beobachtet wurden; uneinsichtiges, ungeordnetes Verhalten; klinisch Verdacht auf raumbeengenden Prozeß. Einige Tage vor dem Tode Bronchopneumonie. — Keine Liquoruntersuchung.

Körpersektion nicht durchgeführt.

Gehirn makroskopisch: Volumenvermehrung und Hyperämie.

Mikroskopisch: Geringe perivaskuläre lymphocytäre Infiltrate in den Meningen (Abb. 3), sowie perivaskulär intracerebral, vorwiegend in den oberen Rindenschichten, temporal etwas betont; Stäbchenzellvermehrung in der Großhirnrinde und ischämische Nervenzellveränderungen im Ammonshorn. Geringgradige perivaskuläre Blutaustritte.

Diskussion

Bei den hier berichteten 7 Fällen „lymphocytärer Encephalitis“ bzw. „Encephalomeningitis“ handelt es sich um Patienten im Alter von 19 bis 46 Jahren. Das klinische Bild war durch schwere cerebrale Symptome (Krampfanfälle, Myoklonien und „bizarre Bewegungen“, psychische Veränderungen, rasch bis zum Coma zunehmende Bewußtseinstörung) und einen sehr akuten Krankheitsverlauf gekennzeichnet: 6 der 7 Patienten verstarben bereits innerhalb der 1. Woche. Nur einmal betrug die Krankheitsdauer 3 Wochen. Anamnestisch war bei 6 Patienten weder eine vorausgegangene Erkrankung bekannt, noch ergab sich während des stationären Aufenthaltes ein Anhalt für eine primäre Allgemeininfektion bzw. eine primäre Erkrankung anderer Organe. Nur 1 Patient war 3 Wochen vor Beginn der akut einsetzenden cerebralen Symptome mit schweren Krämpfen an einer nekrotisierenden Angina erkrankt. Im Liquor fanden sich bei 5 Patienten Zellwerte von 48—620/3, meist Lymphozyten, und einige Male erhöhte Eiweißwerte; einmal war der Liquor als „klar, ohne Drucksteigerung“ berichtet worden; bei einem Patienten wurde keine Punktion durchgeführt.

Das Gehirn zeigte in fünf Fällen eine Volumenvermehrung bzw. Hyperämie. Die im allgemeinen nur geringfügig ausgeprägten entzündlichen Reaktionen in Gehirn und weichen Häuten stehen in auffällender Diskrepanz zur Schwere des klinischen Krankheitsbildes. Diese Tatsache wurde in der Literatur schon des öfteren hervorgehoben (WEICKER, 1951; OSETOWSKA 1962 u. a.). In zwei unserer akut verlaufenen Fälle sind die Alterationen so geringgradig (Fall 1 und 2), daß nur mit Zurückhaltung von einer „Encephalitis“ gesprochen werden kann. In einigen Fällen finden sich geringfügige, wohl als akzessorisch aufzufassende Veränderungen an den Nervenzellen (leichte Zellreduktion, ischämische Zellveränderungen im Ammonshorn und fleckförmige Erbleichungen). Nur in einem Fall konnten wir ein Einschlußkörperchen in einer Oligodendrogliazelle finden.

Dreimal (Fall 3, 4 und 5) lag eine Akzentierung des Prozesses im Striatum vor, besonders betont in zwei Fällen, bei denen klinisch

„bizarre Bewegungen“ beschrieben worden waren (Fall 3 und 4). Bei fast allen Beobachtungen bestand eine leichte Meningitis mit geringgradigen lymphocytären Infiltraten in den weichen Häuten.

Über die „lymphocytaire Meningoencephalitis“ liegt eine reichhaltige Literatur vor (VAN BOGAERT 1950 und 1956; H. JACOB 1956, 1958, 1961; RADERMECKER et al. 1961; OSETOWSKA, 1962; IZUKA 1965; JELLINGER u. SEITELBERGER 1965 u. a.), wobei vor allem auch die Frage ihrer Ätiologie als „sekundäre“ oder „primäre“ Encephalitis diskutiert wird. Mit nur einer Ausnahme (Fall 6, nekrotisierende Tonsillitis) geben unsere Beobachtungen anamnestisch und im klinischen Verlauf keinen Anhalt für die Annahme einer „symptomatischen“ oder „sekundären“, „post- bzw. parainfektösen Encephalitis“. Auch bei der Körpersektion fehlten entsprechende Befunde in vier Fällen, in denen nur als sekundär aufzufassende Veränderungen in den Lungen (Ödem und Bronchopneumonien) festgestellt wurden; in zwei Fällen liegt ein Obduktionsbefund nicht vor. — Diese Daten stimmen weitgehend mit den Beobachtungen OSETOWSKAS (1962) u. a. überein. Bei den von ihr untersuchten 10 kindlichen Fällen hatte ebenfalls nur zweimal ein vorausgehender Infekt (Keuchhusten) bestanden. Der histologische Befund unserer Erwachsenenfälle unterscheidet sich jedoch von ihren Beobachtungen insofern, als wir eine vorwiegend gliose Reaktion nicht feststellen konnten.

Die Tatsache, daß bei 6 der hier berichteten 7 Fälle kein Anhalt für eine Allgemeininfektion oder für einen primären Infekt eines anderen Organs bestand, spricht dafür, daß es sich bei der „lymphocytären Encephalitis“ auch um eine sogenannte „primäre“, direkt durch den Erreger (Virus) bedingte Schädigung des ZNS handeln kann.

Hinsichtlich der Pathogenese sind bei einer solchen Annahme zwei Möglichkeiten zu diskutieren: Eine direkte Schädigung der Nervenzellen durch den Erreger und ein indirekter, durch den Erreger mittelbar ausgelöster Mechanismus.

So könnte man sich bei Fällen mit sehr kurzer Krankheitsdauer vorstellen, daß der Erreger eine schwere funktionelle, zum Tode führende Schädigung bewirkt, noch bevor sich morphologisch faßbare Veränderungen der Nervenzellen entwickeln können. Gegen diese Annahme sprechen aber die tierexperimentellen Untersuchungen mit Virusinokulation von BODIAN (1948) und SIMON et al. Diese Autoren zeigten, daß die durch Polio- und Zeckenencephalitisviren bedingten morphologischen Veränderungen der Nervenzellen früher auftreten als klinisch faßbare Störungen ihrer Funktion. Auch bei Inokulation hoher Dosen neurovirulenter Viren ins Nervengewebe wurde nie ein foudroyanter Verlauf der Infektion ohne morphologische Veränderungen beobachtet. Danach spräche also das Fehlen von Nervenzellveränderungen gegen die Annahme einer direkten Schädigung der Zellen durch das Virus. Dabei muß natürlich offen bleiben,

ob und wie weit die von diesen Autoren experimentell gewonnenen Resultate mit dem Virus der Poliomyelitis und Zeckenencephalitis auf einen unbekannten Erreger mit natürlichem Infektionsweg übertragbar sind.

Den zweiten möglichen Pathomechanismus könnte man in einer vom Virus ausgelösten hyperergischen Reaktion und einer daraus folgenden Gefäß-Hirnschrankenstörung vermuten. Betrachtet man die klinischen Symptome unserer Fälle, so handelt es sich dabei nicht um umschriebene Ausfallserscheinungen, sondern um Symptome, die als Zeichen eines erhöhten Schädelinnendruckes gedeutet werden können. Nicht nur die klinisch rasch sich entwickelnden Hirndrucksymptome, sondern auch der makroskopische Befund des Gehirns mit Volumenvermehrung und Hyperämie würden für die Annahme eines Hirnödems sprechen. — Mikroskopisch sieht man neben einer Blutfülle der Gefäße auch leichte Serumiapedese und mehrmals Mikroblutungen. — Die schwach ausgeprägten perivaskulären Infiltrate könnten als erstes Zeichen einer Reaktion des Gewebes auf das Virus gedeutet werden.

Da die Befunde darauf hinweisen, daß das Ödem einen wesentlichen, rasch zum Tode führenden Faktor darstellt, ergibt sich für die Klinik der Hinweis, bei derartigen Erkrankungen rechtzeitig eine druckentlastende Therapie einzuleiten.

Zusammenfassung

Es wird über klinischen Verlauf und pathologischen Befund von 7 Fällen lymphocytärer Encephalomyelitis berichtet und dabei auf die bemerkenswerte Diskrepanz zwischen der Schwere des klinischen Krankheitsbildes und den nur geringgradigen morphologisch faßbaren Veränderungen hingewiesen. — Die Tatsache, daß nur bei einem Patienten vor Beginn der cerebralen Symptome eine extracerebrale Infektion vorgelegen hatte, unterstützt die Annahme, daß es sich bei dieser „lymphocytären Encephalitis“ auch um eine „primäre“ erreger- (virus-) bedingte Infektion des ZNS handeln kann. Die möglichen Pathomechanismen werden diskutiert; auf die Bedeutung des Hirnödems für den rasch zum Tode führenden Verlauf wird hingewiesen.

Literatur

- BODIAN, D.: The virus, the nerve cell, and paralysis; a study of experimental poliomyelitis in the spinal cord. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **83**, 1—107 (1948).
BOGAERT, L. VAN: Post-infectious encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **9**, 219—249 (1950).
— Klinik der Meningoencephalitiden unbekannter Ursache (sog. Virus-Meningoencephalitiden) in Westeuropa. *Nervenarzt* **27**, 204—211 (1956).
IZUKA, R.: Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie, Klinik und Neuropathologie einer nicht spezifischen Reaktionsform des zentralen Nervensystems. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 705—717 (1965).

- JACOB, H.: Die postinfektiösen sekundären Encephalitiden und Encephalopathien. Zur Klinik und Neuropathologie — unter Berücksichtigung tierexperimenteller Forschung. Fortschr. Neurol. Psychiat. **24**, 244—274 (1956).
- Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose zwischen parainfektiösen (und postvaccinalen) Encephalitiden und akuten sporadischen Panleukoencephalitiden. Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 507—533 (1958).
- Neuropathologie der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **182**, 472—491 (1961).
- JELLINGER, K., u. F. SEITELBERGER: Atypische Encephalitiden, Colloquium on Actual Encephalitis, Warschau. Neuropat. Polska (im Druck) 1965.
- OSETOWSKA, E.: Une encéphalite lymphocytaire aiguë. In: Livre Jubil. L. van Bogaert. Acta Med. Bruxelles 608—615 (1962).
- RADERMECKER, J., G. C. GUAZZI, and J. HOZAY: A case of diffuse meningoencephalitis of the lymphocytic type affecting mainly the grey matter. In: Encephalitis, pp. 610—617. Amsterdam: Elsevier 1961.
- SIMON, J., D. SLONIM u. H. ZAVADOVA: Experimentelle Untersuchungen von klinischen und subklinischen Formen der Zeckenencephalitis an unterschiedlich empfindlichen Wirten: Mäusen, Hamstern und Affen. I. Mitteilung: Acta neuropath. (Berl.) **7**, 70—78 (1966); II. Mitteilung: **7**, 89—100 (1966); III. und IV. Mitteilung (im Druck).
- WEICKER, B.: Einheimische abakterielle entzündliche Erkrankungen des Nervensystems mit herbstlichen Endemien. Dtsch. Arch. klin. Med. **198**, 440—453 (1951).

Dr. M. MINAUF und Dr. J. TATEISHI
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie)
8 München 23, Kraepelinstr. 2