

Aus der Universitäts-Nervenlinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. E. KRETSCHMER) und der Neuropathologischen Abteilung der Universitäts-Nervenlinik Tübingen (Leiter: Prof. Dr. B. OSTERTAG).

Beitrag zur Frage der Leukoencephalitis.

Von

H.-F. und R. PAARMANN.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. September 1952.)

Klinische und anatomische Untersuchungen sporadischer Fälle von Panencephalitis (PETTE und DÖRING) bzw. atypischer Encephalitis sowie sklerosierender Leukoencephalitis (v. BOGAERT) sind bisher nur selten mitgeteilt worden. Erst in jüngster Zeit wird etwas häufiger darüber berichtet, und es gehen daraus die Schwierigkeiten der Abgrenzung einzelner Encephalitisformen hervor.

Eine eigene Beobachtung ist Anlaß, auf diese Krankheitsbilder einzugehen.

Klinischer Verlauf. Der 13-jährige Pat. G. Z. stammt aus einer gesunden Familie. Seine eigene Vorgeschichte war bisher ohne Besonderheiten. Im Frühjahr 1951 fiel den Eltern auf, daß der Junge in der Schule nachließ, daß seine Stimmungslage immer schwankender wurde, daß er sich von seinen Kameraden zurückzog und jetzt viel leichter ermüdete. Anfang Mai 1951 trat plötzlich ein Ziehen im Kopf nach re. hinten mit Fallneigung in dieser Richtung auf. Der Junge konnte sich auffangen und stürzte nur selten hin. Diese Zustände beobachteten die Eltern anfangs etwa 5—6mal täglich. Sie wurden immer häufiger, so daß die Eltern den Jungen in die hiesige Klinik verbrachten.

Am 7. 6. 1951 erfolgte die Aufnahme in die Universitäts-Nervenlinik Tübingen. Die internistische Untersuchung ergab keine krankhaften Befunde, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Urin, Temperatur und Wa.R. im Blut wiesen normale Werte auf; der Blutdruck betrug 125/90 mm Hg, der Puls 96 pro Minute.

Bei der neurologischen Untersuchung waren alle physiologischen Reflexe seitengleich lebhaft auslösbar. Hirnnerven und Sensibilität waren intakt. Kein Meningismus. Die Koordination war nicht gestört. Der Muskeltonus zeigte sich in beiden Armen fraglich etwas erhöht, li. jedoch deutlicher als re. Bei intendierten Bewegungen fand sich ein leichter, feinschlägiger Tremor der li. Hand. Außerdem bestand eine deutliche vegetative Labilität (Akrocyanose, Cutis marmorata und Hyperhidrosis der Hände, Füße und Axillen). Während der Untersuchung traten in Abständen von etwa 3—4 min komplexe Hyperkinesen auf, welche aus einem ruckartigen Zurückwerfen des Kopfes nach re. hinten mit sofort anschließendem Einknicken im re. Kniegelenk und Verlagerung des Körpers nach re. hinten bestanden. Pat. kam nicht zu Fall, sondern konnte sich stets elastisch auffangen. Eine Bewußtseinsstörung trat dabei sicher nicht auf. Im Liegen kam es etwa im gleichen Abstand nur zu einer angedeuteten blitzartigen Drehung des Kopfes nach re. hinten. Die Dauer eines solchen Anfalles betrug nie länger als 1—2 sec.

In psychischer Hinsicht war Pat. zu dieser Zeit unauffällig. Sein Intelligenzniveau war etwa altersentsprechend, er war aufgeschlossen und freundlich, gut zugewandt, allerdings leicht erregbar und reizbar.

9. 6. 1951: Die Röntgenaufnahmen des Schädels ergaben außer einer leichten Wolkenzeichnung der ganzen Kalotte keine Besonderheiten.

16. 6. 1951: Im Liquor fanden sich normale Zellwerte (3/3 Z.). Der Gesamteiweißgehalt war deutlich erhöht (47 mg% bei einem Normwert von 18—25 mg%), was durch eine stärkere Vermehrung ausschließlich der Globuline (31 mg% bei einem Normwert von 2—7 mg%) zustande kam, während die Albuminwerte (16 mg% bei einem Normwert von 15—22 mg%) unauffällig waren. Außerdem zeigte die Normomastixkurve einen tiefen Linksausfall; Pandy ++, Nonne +. Mikroskopisch und kulturell war der Liquor steril.

Therapieversuch: 12 Tage lang täglich 20 cm³ 40%igen Traubenzucker i.v. und 3stündlich 50000 E Penicillin. Liquorkontrolle am 26. 6. 1951: Zellzahl auf 79/3 angestiegen, sonst keine wesentliche Änderung gegenüber dem vorhergehenden Befund. Liquorzucker 48 mg%, Blutzucker 87 mg%. Neurologisch zeigt sich jetzt eine Abschwächung der Bauchdeckenreflexe li., ein beiderseitiger Fußklonus (li. mehr als re.), beim Fingernasenversuch beiderseits ein leichter Tremor, eine deutliche Tonuserhöhung in allen Extremitäten, besonders den Armen, ebenfalls li. deutlicher als re., mit angedeutetem Zahnradphänomen li. Der übrige neurologische Befund war gegenüber der letzten Untersuchung unverändert. Die bereits beschriebenen Hyperkinesen sind jetzt häufiger geworden und treten alle 20 sec auf. Bei affektiver Belastung nehmen sie zu, sind aber im Ablauf noch genau wie bei der ersten Untersuchung.

Therapieversuch mit Chloromycetin, tägl. 9 Kapseln zu je 0,250 mg über 14 Tage.

3. 7. 1951: Elektrencephalogramm: kein eindeutig pathologischer Befund.

9. 7. 1951: Liquorkontrolle: wieder normale Zellzahl (5/3 Z.), sonst keine nennenswerte Änderung des Befundes.

13. 7. 1951: Ophthalmologischer Befund: keinerlei Besonderheiten.

Therapieversuch mit Irgapyrin als unspezifischem Reizkörper über 9 Tage in steigenden Dosen von 5 cm³ täglich auf 10 cm³.

24. 7. 1951: Blutbildkontrolle bisher normal, Blutsenkungsgeschwindigkeit 32/67.

26. 7. 1951: Im Elektrencephalogramm auch heute keine sicher krankhaften Veränderungen, insbesondere keine Anzeichen für Krampfstromabläufe.

2. 8. 1951: Die quantitative Abwehrfermentreaktion (WINKLER-MALL) zeigt einen massiven Ausfall des Hypophysenvorderlappenhormones; Traubenzuckerbelastung und Insulinbelastung ohne Besonderheiten.

7. 8. 1951: Bei der neurologischen Untersuchung fand sich außer den bereits beschriebenen Veränderungen ein Einstellnystagmus beiderseits und ein konstantes, leichtes Abweichen der Zunge nach li. Die epikritische Sensibilität war an beiden Unterschenkeln leicht unsicher. Re. fand sich ein positiver Knipsreflex, der Adductor- und Patellarsehnenreflex li. war gegenüber re. gesteigert, beim Achillessehnenreflex beiderseits kloneiforme Zuckungen, Rossolimo beiderseits auslösbar, re. deutlicher als li., Patellar- und Fußklonus beiderseits rasch erschöpflich. Die Diadochokinese war li. leicht gestört. Der Tonus zeigte sich in allen Extremitäten deutlich erhöht, in beiden Händen fand sich ein Tremor, li. mehr als re.

10. 8. 1951: Liquorkontrolle: Keine Änderungen des Befundes. Mikroskopisch und kulturell steril.

14. 8. 1951: Hals-nasen-ohrenfachärztlicher Befund: Außer kleinen geröteten, zerklüfteten und verwachsenen Tonsillen sowie geringer Vergrößerung der Halslymphknoten kein krankhafter Befund.

17. 8. 1951: In letzter Zeit haben die Hyperkinesen sowohl an Häufigkeit als auch an Stärke zugenommen; sie treten jetzt alle 10 sec auf. Dabei wird der re. Arm bis etwas über die Senkrechte hochgeschleudert, der Kopf nach re. hinten gerissen, die Augen nach re. oben verdreht, der Mund halbgeöffnet, der Rumpf nach re. hinten gedreht, wobei das re. Knie tief einknickt und der re. Fuß, nach außen gedreht, hinter den li. zu stehen kommt, das li. Bein wird nun blitzartig, aber nur ganz leicht, in allen Gelenken gebeugt. Pat. kann sich jetzt nicht mehr auffangen, sondern taumelt hin. Eine sichere Bewußtseinstörung ist auch jetzt nicht festzustellen. Auch im Liegen treten die Hyperkinesen verstärkt auf, und zwar in der gleichen Häufigkeit. Dabei wird der re. Arm ruckartig etwa 25 cm angehoben, der Kopf nach re. hinten und die Augen nach re. oben verdreht, der Mund halb geöffnet. Der Rumpf macht nur eine leichte, ruckartige Bewegung nach re. hinten, während das re. Bein leicht angehoben und im Kniegelenk, das li. aber in allen Gelenken leicht gebeugt wird. Psychisch fällt auf, daß der Junge immer teilnahmsloser geworden ist. Eine Unterhaltung kommt kaum mehr mit ihm zustande. Er spricht nur noch auf Befragen, liegt sonst mit fast leerem, etwas starrem Gesichtsausdruck da. Seine Umgebung und die Situation erkennt er aber vollkommen richtig und gibt sinnvolle Antworten.

31. 8. 1951: Liquorkontrolle: Außer einer noch stärkeren Globulinvermehrung (38 mg%) keine Änderung im Befund gegenüber früher.

1. 9. 1951: Neurologischer Befund: Gegenüber der letzten Untersuchung hat sich der Reflexbefund kaum geändert. Die Dysdiadochokinese li. ist in eine Adiadochokinese übergegangen. Die Koordination ist nicht mehr sicher prüfbar wegen der gehäuften extrapyramidalen Hyperkinesen. Der Tonus ist in allen Extremitäten deutlich gesteigert, Rigor in beiden Armen. Außerdem mittel- bis grobschlägiger Tremor beider Hände, li. mehr als re., sowie leichter Ruhetremor beiderseits.

Die Hyperkinesen sind jetzt auch mit sicherem, aber nur sehr kurzdauerndem (1—2 sec) Bewußtseinsverlust verbunden.

Psychisch fällt jetzt eine flache Euphorie auf. Pat. reagiert auf Anreden nur noch mit stereotypen Redewendungen, wie z. B.: „Mir geht es gut, ich werde schon wieder gesund“, oder „ich bin ja gar nicht so krank“. Eine Krankheitseinsicht besteht nicht. Das Kritikvermögen ist stark herabgesetzt.

1. 9. 1951: Therapieversuch mit Aureomycin (täglich 4 mal 250 mg).

6. 9. 1951: Neurologischer Befund: Außer einer fraglichen allgemeinen Hypästhesie und deutlichen Unsicherheit beim Kniehacken- und Fingernasenversuch keine Änderung gegenüber dem letzten Befund.

8. 9. 1951: Entlassung nach Hause auf dringenden Wunsch der Eltern gegen ärztlichen Rat.

20. 9. 1951: Aufnahme in die neurochirurgische Abteilung des Krankenhauses Stuttgart (Direktor: Dr. BEHREND¹). Der Junge macht einen mäßig benommenen Eindruck. Er muß gefüttert werden, gibt auf Befragen keine Antwort, sondern bringt nur stereotype, unartikulierte Laute hervor. Der neurologische Befund hat sich gegenüber unseren letzten Untersuchungen nicht geändert.

¹Für die freundliche Überlassung des Schlußberichtes möchten wir Herrn Direktor Dr. BEHREND vielmals danken.

21. 9. 1951: Temperaturanstieg auf 38,1. Im Blutbild 11600 Leukocyten, Blut-senkungsgeschwindigkeit 15/44, Blutzucker 90 mg%. Therapieversuch mit Trauben-zucker-Cylotropin-Injektionen und Supronal.

Im Elektrencephalogramm findet sich „eine maximale Störung des Wellen-bildes bei sehr niedrigen Frequenzen. Krampfbereitschaft vor allem auf der re. Seite. Im ganzen spricht der Befund für eine Encephalitis mit besonderer Irritation der re. Hemisphäre“.

22. 9. 1951: Zunehmende motorische Unruhe, Temperatur 38,8, schwerer Sopor.

23. 9. 1951. Temperaturanstieg auf 41,3, Puls 150/min. Völliges Koma. Die bisher als einzige extrapyramidalen Bewegungsabläufe beobachteten, im Abstand von etwa 10 sec auftretenden Kopfzuckungen nach hinten verschwinden. Atmung wird unregelmäßig. Um 16 Uhr Exitus letalis.

Zusammenfassend ist zum klinischen Verlauf zu sagen, daß sich bei einem früher stets gesunden, jetzt 13 jährigen Jungen ein Krankheitsbild entwickelte, welches nach einem über einige Monate gehenden Vorstadium mit leichteren psychischen Veränderungen (Nachlassen in der Schule, Stimmungs- und Affektlabilität, dann Absonderung von den Kameraden und raschere Ermüdbarkeit) durch abruptes Auftreten von extrapyra-midalen Bewegungsabläufen gekennzeichnet war. Diese waren komplexer Natur ähnlich einem Hemiballismus und dauerten ca. 1—2 sec. Sie traten rhythmisch, zuerst alle 12—15 min, dann immer gehäuft und zuletzt im Abstand von 10—12 sec auf und griffen später auch auf die andere Körperseite über. Ein Bewußtseinsverlust war dabei nur im vorgerückten Stadium eindeutig nachzuweisen. Krampfstromabläufe zeigten sich im Elektroencephalogramm erst in den letzten Krankheits-tagen, während eine zunehmende, am Schluß maximale Störung der hirnelektrischen Tätigkeit schon früher nachweisbar war. Aus der sonst stark wechselnden neurologischen Symptomatik hob sich eine allmählich zunehmende, extrapyramidale Tonussteigerung heraus, welche zuletzt alle Extremitäten betraf und dann auch zu verkrampften Haltungen führte, so daß die rhythmischen Hyperkinesen nicht in der Häufigkeit, wohl aber an Stärke nachließen. Pyramidenbahnzeichen waren wechselnd auslösbar, bulbäre Symptome fehlten ganz. In psychischer Beziehung kam es nach den geschilderten anfänglichen Symptomen allmählich zu einem fast völligen Verlust des psychomotorischen und sprachlichen Aus-drucksvermögens, so daß während der letzten Krankheitszeit keine Ant-worten, sondern nur noch stereotype, unartikulierte Laute hervor-gebracht wurden. Auf intellektuellem Gebiet kam es zu einem deutlichen Rückgang mit starkem Nachlassen besonders der Merk- und Urteils-fähigkeit. Dagegen waren die praktischen Fähigkeiten weniger gestört. Noch bei der Entlassung aus der Klinik, also 15 Tage vor dem Tode, war der Junge bezüglich Raum, Person und Zeit orientiert, erkannte die Personen seiner Umgebung und die Situation richtig und zeigte außer einer kritischschwachen Euphorie keine größeren Auffälligkeiten (z. B. Delirien usw.).

Bemerkenswert war der bei mehrmaligen Untersuchungen stets konstante Liquorbefund, nämlich eine geringe bis mäßige Pleocytose, eine starke Vermehrung ausschließlich der Globuline sowie ein tiefer Linksausfall der Normomastix-Kurve.

Therapeutisch wurde versucht, mit Penicillin, dann Streptomycin, Irgapyrin und Aureomycin die ständige Progredienz wenigstens aufzu-

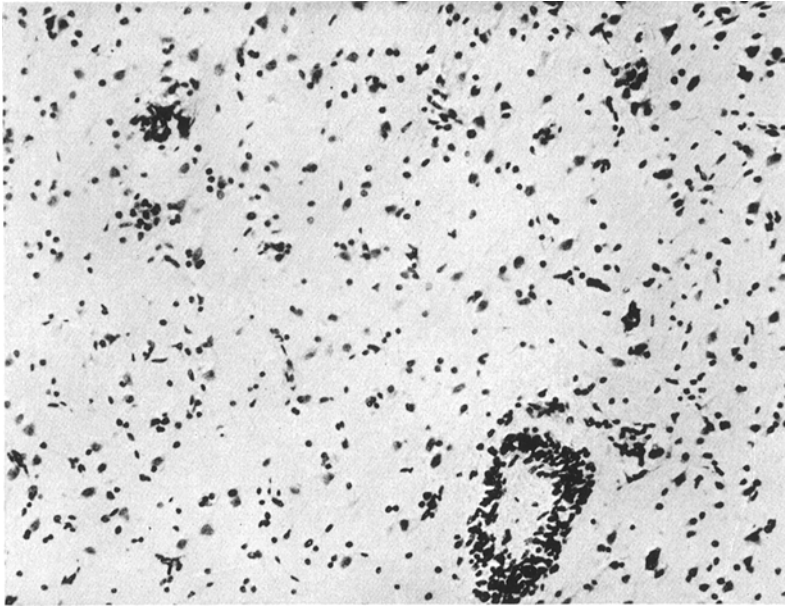


Abb. 1. Vordere Zentralwindung. In den oberen Rindenschichten diffuse Mikrogliauwucherung und kleine Gliaknötchen. Kräftige perivaskuläre Rundzelleninfiltrate. Kresyl-Färbung, 170 mal.

halten. Ein Erfolg konnte bei keinem der Medikamente festgestellt werden.

Nach subakutem, stetig progredientem Verlauf trat 6½ Monate nach dem ersten Auftreten der Hyperkinesen der Tod unter den Zeichen eines akuten Hirnödems auf, welches für die schwere Bewußtseinstörung verantwortlich gemacht werden kann, welche in den letzten beiden Tagen die übrigen Symptome überlagerte.

Anatomische Untersuchung. Makroskopischer Befund: Gehirngewicht 1290 g. Die Meningen sind stellenweise gering weißlich getrübt und über dem li. Frontallappen und dem re. temporo-occipitalen Bereich fleckförmig bräunlich verfärbt. Als Zeichen eines allgemeinen Hirndruckes findet sich eine mäßige Abplattung der Hirnwindungen und ein zirkulärer Druckkonus im Bereich der Kleinhirntonsillen. Die Schnittflächen sind feucht-glänzend. Auffallend ist die Erweiterung und pralle Füllung der Gefäße; die Blutpunkte zerfließen. Abblassung der Substantia nigra. Knapp oberhalb des Splenium corporis callosi im Marklager der re. Hemisphäre

ventrikelnähe ein kleiner, etwa hirsekorngroßer Erweichungsherd. Am Ventrikelsystem keine Besonderheiten, Ependym glatt.

Zur histologischen Untersuchung gelangten zahlreiche Hemisphärenscheiben beider Großhirnhälften sowie Kleinhirn, Hirnstamm und oberes Halsmark. Bei der Untersuchung einzelner Kerngebiete wurden Serienschnitte angefertigt.

Der wesentliche anatomische Befund ist in einer unterschiedlichen, teils diffusen, teils knötchen- oder herdförmigen Gliawucherung bei starken lympho-plasmocytären Infiltrationen der Meningen und Gefäß-

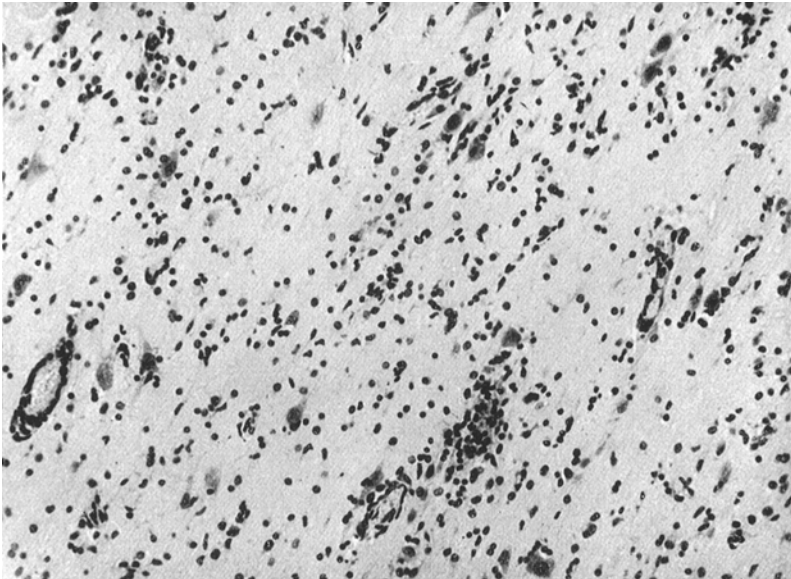


Abb. 2. Thalamus. Starke diffuse Mikroglia-wucherung mit reichlichen Stäbchenzellen und Gliaknötchen. Schwere Ganglienzellveränderungen. Kresyl, 170 mal.

scheiden zu sehen. Diese Veränderungen, welche als selbständige entzündliche Reaktion aufgefaßt werden können (SPATZ), sind ziemlich diffus in grauer und weißer Substanz des Groß- und Kleinhirns sowie des Hirnstammes verteilt.

Bevorzugt ist die *Großhirnrinde* befallen. Hier ist eine von frontal nach occipital zunehmende Verstärkung des entzündlichen Prozesses zu beobachten, wobei die parietalen Abschnitte mit der Zentralwindung sowie die parasagittalen Bezirke der Frontallappen mehr betroffen sind als die lateralen Hemisphärenanteile mit der Insel; stellenweise ist auch die Temporalrinde stärker verändert. Am stärksten ist die Rinde der Occipitallappen ergriffen. Die typischen, vorwiegend mikroglösen Knötchen mit starker Beteiligung von Stäbchenzellen, welche sich überall in der Hirnrinde verstreut finden (Abb. 1), werden hier seltener. In zunehmendem Maße tritt eine Proliferation der Makroglia auf, welche sich häufig an der Bildung größerer, kompakter Gliaherde beteiligt (Abb. 3). Die relativ großen, rundlichen oder ovalen Kerne dieser Zellen sind aufgehellet; teils werden sie bei NISSL-Färbung

von einem breiten Plasmaleib umgeben, teils handelt es sich auch um nackte Kerne. Allgemein wechseln in der Hirnrinde Bezirke mit starken Veränderungen oft unvermittelt mit solchen, in welchen sie nur sehr gering sind oder fehlen. Überall fällt die besondere Bevorzugung der unteren Rindenschichten auf, welche häufig zusammen mit einem Streifen der angrenzenden Marksubstanz am meisten befallen sind.

Auch in der Marksubstanz besteht eine von frontal nach occipital zunehmende Gliavermehrung, welche am stärksten in den subcorticalen Gebieten ist, im ganzen jedoch gegenüber denen in der Rinde zurücktritt. Die Knötchenbildungen sind klein und bestehen vorwiegend aus Oligodendrogliazellen. Markscheidenausfälle

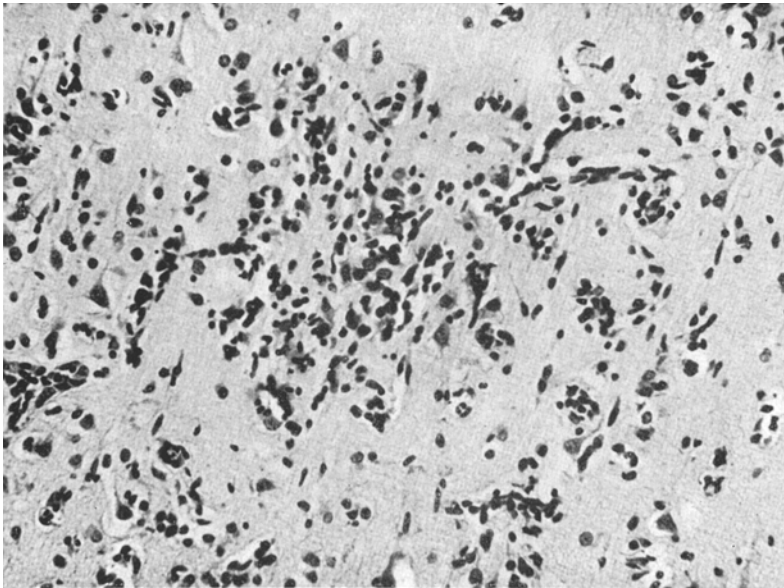


Abb. 3. Occipitallappen. In der Rinde starke Gliawucherung mit Beteiligung von Makroglia; in der Mitte großer kompakter Gliaherd. Kresyl, 220 mal.

und auch Gliafaserbildung fehlen oder sind unbedeutend. Der Fettabbau ist außerordentlich gering. Hiervon weicht lediglich das histologische Bild im Marklager der caudalen Hirnabschnitte ab. Wie in der Rinde findet sich hier auch im Mark neben starken infiltrativ-entzündlichen Veränderungen eine beträchtliche Gliaproliferation, worunter sich reichliche protoplasmatische Elemente finden (Abb. 4). Bei Markscheidenfärbung sieht man hier im Gegensatz zu den übrigen Hirnabschnitten unregelmäßig verwaschene Aufhellungen im Marklager, welche sich ohne Rücksicht auf die U-Fasern ausbreiten, sowie einen periventrikulär gelegenen Herd mit vollständiger Entmarkung (Abb. 6). Die Gliafaserbildung im Marklager kann hier nur als mäßig bezeichnet werden, ist aber doch deutlich (Abb. 5). Auch der Fettabbau ist im Occipitallappen verhältnismäßig etwas stärker als in den übrigen Hirnabschnitten; eine dichte Ansammlung von Fettkörnchenzellen sieht man in dem erwähnten periventrikulären Herd.

In den *grauen Kernen* finden sich prinzipiell gleiche Veränderungen wie in der Rinde; die Gliawucherungen werden hier oft von Stäbchenzellen beherrscht. Ein

Schwerpunkt ist im Thalamus opticus, welcher in allen Teilen sehr stark betroffen ist (Abb. 2). Es folgen Corpus Luys, Nucl. amygdalae und Corpus geniculatum laterale. Gering ist auch der Nucl. ruber betroffen. Die Substantia nigra zeigt nur spärliche Veränderungen. Die Ganglienzellen sind hier teilweise etwas gebläht, freies Pigment findet sich nicht. Die Kerne des Brückenfußes sind ebenfalls gering betroffen, wenn auch gegenüber der Brückenhaube etwas stärker. Das gleiche gilt für die Olive und den Nucl. dentatus, während das Kleinhirn sonst fast völlig verschont ist.

Weiter fallen durchgehend schwere Ganglienzellveränderungen auf, am ausgeprägtesten in der Rinde und im Thalamus; gelegentlich sieht man Neuro-

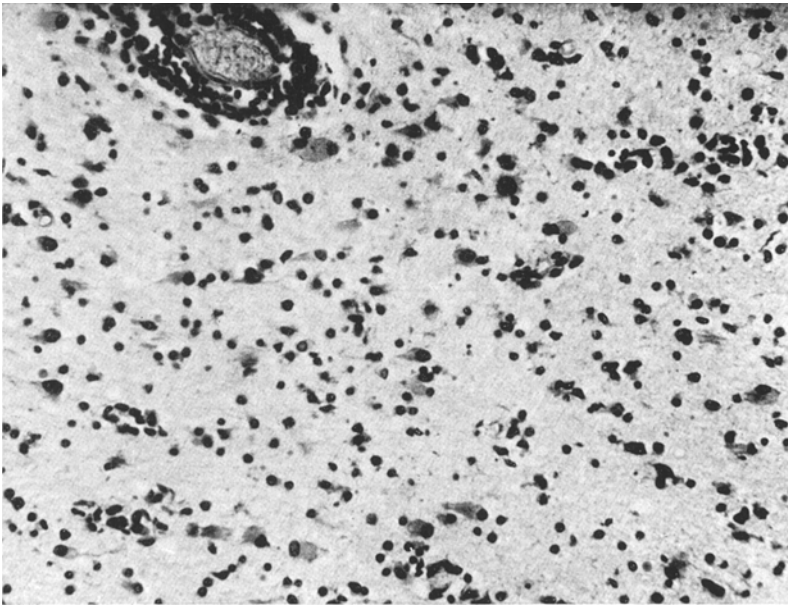


Abb. 4. Diffuse Gliawucherung in der Marksubstanz des Occipitallappens; reichlich protoplasmatische Glia. Kresyl, 220 mal.

phagien. Einschußkörperchen in den Ganglienzellen, wie sie DAWSON (1933/34) bei Encephalitis-Fällen beobachtet hat und wie sie auch in einem Fall von leuco-encephalite sclérosante subaigue (DUBOIS, BOGAERT und LHERMITTE 1949) beschrieben worden sind, konnten nicht festgestellt werden. Gelegentlich sind gefäßabhängige, pseudolaminäre Ausfallsherde zu beobachten. Unter den Infiltratzellen in den Gefäßcheiden und den Meningen finden sich außer Lymphocyten, Plasmazellen und vereinzelt Mastzellen auch verstreute pigmentführende Elemente. Die Eisenreaktion ist negativ. Im übrigen sieht man deutliche proliferative Veränderungen am Gefäßbindegewebe.

Nach Art und Ausbreitung der histologischen Veränderungen, wie auch in klinischer Hinsicht, zeigt die vorliegende Beobachtung unverkennbare Ähnlichkeiten mit den Fällen von sogenannter Knötchenencephalitis, wie sie PETTE und DÖRING 1939 beschrieben haben und welche sie

mit der Encephalitis japonica und der Encephalitis St. Louis in einem besonderen Formenkreis, unter der Bezeichnung Panencephalitis, zusammenfassen. In anatomischer Hinsicht war dafür die panencephale Ausbreitung des mit Knötchenbildung vergesellschafteten entzündlichen Prozesses maßgebend. Bei den bisher bekannten Fällen ist bis auf eine gewisse Bevorzugung der grauen Substanz kein besonderer Verteilungsmodus erkennbar; das Zurücktreten der Veränderungen in der Substantia nigra macht eine Abgrenzung gegenüber der Encephalitis epidemica möglich. Das anatomische Bild der bisher mitgeteilten Beobachtungen ist

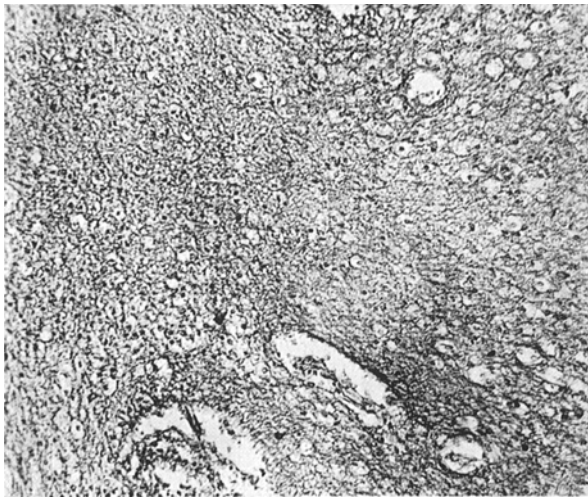


Abb. 5. Occipitallappen, Gliafaserbildung. Holzer, 140 mal.

somit durchaus vielgestaltig, ebenso wie auch die klinische Symptomatologie wenig einheitlich ist, so daß BONHOFF die Bezeichnung atypische Encephalitis bevorzugt hat.

Die Frage, welche Veränderungen in anatomischer Hinsicht als die wesentlichen angesehen werden müssen, entsteht in gewisser Weise auch im vorliegenden Fall, wenn man die Veränderungen in den Occipitallappen betrachtet. Die hier beobachteten Markscheidenausfälle sowie die leichte Gliose im Marklager weichen vom gewöhnlichen Bild der meisten gleichartigen Beobachtungen atypischer Encephalitis (vgl. BONHOFF) ab. Bei einzelnen dieser Fälle standen zwar die Veränderungen der weißen Substanz mehr im Vordergrund; so werden unscharf begrenzte sklerotische Entmarkungsherde von TH. LÜERS und Encephalomyelitisherde von BANNWARTH beschrieben, und auch die Beobachtung von HÖRA zeigte einen stärkeren Befall der weißen Substanz. Gelegentlich werden Erweichungsherde erwähnt (BONHOFF, HASENJÄGER, PETTE u. KALM,

ZANDER). Meist fehlen jedoch Markscheidenausfälle und Gliose und können somit nicht zum eigentlichen anatomischen Bild dieser Erkrankung gerechnet werden. Dagegen bilden sie ein wesentliches Charakteristikum der sklerosierenden Leukoencephalitis (v. BOGAERT). Bei dieser Erkrankung hat v. BOGAERT besonders auf die frühzeitig auftretenden, durch ihre Mächtigkeit und den extensiven Charakter auffallende faserige Gliose im Marklager aufmerksam gemacht, wobei schlecht erkennbare, schleierförmige Aufhellungen ohne glatte Ränder im Markscheidenpräparat auftreten oder auch völlig fehlen können und ebenso der Fettabbau

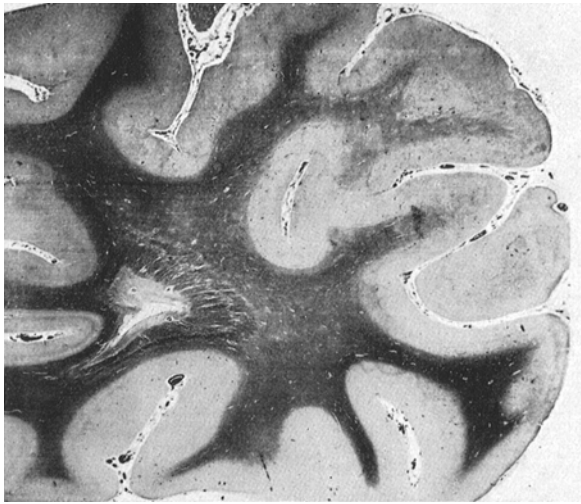


Abb. 6. Occipitallappen, Markscheidenfärbung. Fleckförmige und diffuse Aufhellungen, besonders im Bereiche der Rindenmarkgrenze. Periventrikulär vollständige Entmarkung.

wechselnd ist. Der Unterschied gegenüber den Veränderungen der weißen Substanz in den caudalen Hirnabschnitten unserer Beobachtung kann danach sicher nur als gradueller angesehen werden. Wenn man weiter berücksichtigt, daß das Wesentliche bei der sklerosierenden Leukoencephalitis der entzündliche Prozeß mit lymphoplasmocytären Infiltraten sowie mikro- und makroglösen Proliferationen mit knötchenförmigen Bildungen ist, so wird eine Abgrenzung der vorliegenden Beobachtung unmöglich und sie muß als Übergangsfall aufgefaßt werden. Eine sehr ähnliche Beobachtung hat BONHOFF (Fall Krö.) beschrieben¹.

In differentialdiagnostischer Hinsicht sei noch erwähnt, daß die ana-

¹ Auch der kürzlich von KERSTING mitgeteilte Fall 1 kann hierher gerechnet werden [Dtsch. Z. Nervenheilk. 168, 464 (1952)]. Er zeigt ebenfalls eine Bevorzugung der occipitalen Hirnabschnitte, wie dies bei der sklerosierenden Leukoencephalitis häufig beobachtet wird.

tomischen Veränderungen mit lymphoplasmocytären Infiltraten und dem reichlichen Auftreten von Stäbchenzellen stellenweise ein paralyseähnliches Bild bieten können. Es wäre auch an juvenile Paralysen (vgl. BIELSCHOWSKY, OSTERTAG u. a.) zu denken. Abgesehen davon, daß bei den Eltern Hinweise auf eine Lues fehlten und auch bei unserem Patienten selbst die serologischen Reaktionen negativ waren, spricht gegen diese Erkrankung der negative Ausfall der Eisenreaktion sowie das Zurücktreten stärkerer Parenchymschäden in der Rinde, namentlich in dem bei der juvenilen Paralyse bevorzugt befallenen Kleinhirn.

Beobachtungen fließender Übergänge zwischen Panencephalitis und sklerosierender Leukoencephalitis können ohne Kenntnis der Ätiologie vorerst nur als Zeichen enger Beziehungen beider Krankheiten gewertet werden. Wesentlich für die anatomische Unterscheidung ist die Lokalisation des entzündlichen Prozesses. Wahrscheinlich spielt bei der leucoencéphalite sclérosante subaigue ein entzündliches Ödem im Marklager eine stärkere Rolle. Die meist starke Gliose, welche den Parenchymausfall bei weitem übertrifft (v. BOGAERT), so daß sie in dem geringen Gewebsuntergang keine Erklärung findet, wie auch die Art des Markscheidenunterganges mit spärlichem oder gar fehlendem Fettabbau, sind auch als Auswirkungen verschiedenartiger Ödemzustände beschrieben worden (HALLERVORDEN, SCHOLZ, JACOB u. a.). KRÜCKE hat berichtet, daß er bei Fällen von sklerosierender Leukoencephalitis das Bild der serösen Entzündung gesehen hat¹. Es ist auch hier zu erwähnen, daß nicht selten Papillenödeme bei dieser Erkrankung beschrieben worden sind, wofür in unserem Falle zunächst keine Anhaltspunkte vorhanden waren, lediglich terminal trat ein allgemeines Hirnödem klinisch in den Vordergrund. Exsudationen einer eiweißreichen Flüssigkeit waren nicht nachweisbar.

Auch im klinischen Geschehen bestehen Gemeinsamkeiten unter diesen beiden Krankheitsbildern. MACKEN und LHERMITTE heben als typische „Symptomentrias“ für die leucoencéphalite sclérosante subaigue erstens den subakuten Beginn mit psychischen Veränderungen hervor, die sich durch eine generelle Abnahme aller geistigen und seelischen Fähigkeiten bis zu ihrem völligen Verschwinden kennzeichnen. Sehr häufig werden frühzeitig Sprachschwierigkeiten, Apraxie und Agnosie beobachtet, was v. BOGAERT als wichtiges klinisches Merkmal betrachtet. Als zweite Phase entwickeln sich allmählich verschiedene, häufig komplexe Hyperkinesen, welche oft rhythmischen Charakter tragen und zeitweise das

¹ KRÜCKE hat inzwischen die histologischen Befunde seiner Beobachtungen mitgeteilt und hervorgehoben, daß sich bei einigen seiner Fälle herdförmige oder diffuse Exsudationen eiweißreicher Flüssigkeit in der Marksubstanz fanden, während zellige Infiltrate nur spärlich vorhanden waren [Dtsch. Z. Nervenheilk. 168, 322 (1952)].

Krankheitsbild ganz beherrschen können. Im Endstadium werden sie dann von einer immer zunehmenden, vorwiegend extrapyramidalen Hypertonie der gesamten Körpermuskulatur abgelöst. Auch LEONHARD hat kürzlich in einer Übersicht über 10 klinisch beobachtete Fälle eine ähnliche „Trias von Symptomen“, auf welche sich seines Erachtens die Diagnose stützen kann, hervorgehoben, nämlich Bewußtseinstörung — Zwangshaltungen (besonders Streckstarre, auch das Bild der Enthirnungsstarre) — und unwillkürliche Bewegungen (tikartig, athetoid oder torsionsdystonisch). Auf Grund dieser konstanten klinischen Symptomatik glauben die genannten Autoren, die leucoencéphalite sclérosante subaigue (v. BOGAERT) von den der Panencephalitis (PETTE und DÖRING) angereihten Fällen abgrenzen zu können.

Letztere zeigen, wie BONHOFF hervorhebt, eine große Mannigfaltigkeit der klinischen Symptomatologie. Die *psychischen Veränderungen* bilden hier gewöhnlich nicht, wie bei der leucoencéphalite sclérosante subaigue, ein frühzeitig und oft gesondert auftretendes Leitsymptom. Auch sind sie nicht so charakteristisch, sondern äußern sich mehr als psychomotorische Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien usw., während apathische oder lethargische Bilder nur selten beobachtet werden. Abnahme der intellektuellen Fähigkeiten ist häufig bei beiden Krankheitsbildern beobachtet worden, geht aber nur bei den typischen Fällen von leucoencéphalite sclérosante subaigue bis zum praktisch vollkommenen Verlust aller seelisch-geistigen Fähigkeiten.

Extrapyramidale Bewegungsabläufe sind auch bei der Panencephalitis ein häufig wiederkehrendes, oft ganz im Mittelpunkt stehendes Symptom, wie besonders die von PETTE und KALM mitgeteilten Beobachtungen von „hyperkinetischer Encephalitis“ zeigen. Es werden choreatische, athetische oder ballistische Bewegungen, Myoklonien, Tremor und ähnliches beschrieben; diese können nach Häufigkeit und Art des Auftretens von Tag zu Tag wechseln. Öfters laufen sie, wie bei der leucoencéphalite sclérosante subaigue gewöhnlich, unter dem Bild cerebral-organischer Anfälle ab (Absence bis generalisierter Anfall). Auch im vorliegenden Falle könnte daran gedacht werden, daß es sich bei den anfallsweisen, komplexen Hyperkinesen um atypische epileptische Anfälle handelt, wie sie im Kindesalter nicht selten beobachtet werden. Gegen die Annahme einer genuinen Epilepsie würde aber, außer der übrigen klinischen Symptomatologie, der ausgesprochene Rhythmus der extrapyramidalen Bewegungsabläufe sowie das Auftreten von Krampfstromabläufen im Elektroencephalogramm erst ganz am Schlusse des Krankheitsverlaufes sprechen. Letzteres wurde bei allen Fällen sklerosierender Leukoencephalitis, die elektroencephalographisch untersucht werden konnten, beobachtet und als typisch für diese Erkrankung angesehen [RADERMECKER, MACKEN und LHERMITTE, COBB und HILL (1950)]. Diese Ver-

änderungen bestehen außer einer allgemeinen Störung des Wellenbildes aus oft rhythmisch wiederkehrenden Komplexen spitzer Wellen von hoher Amplitude, welchen die Hyperkinesen gewöhnlich koordiniert sind.

Tonusänderungen werden auch bei der Panencephalitis beobachtet, wobei es ebenfalls fast immer zu einer Hypertonie kommt (selten auch einmal Hypotonie, wie im Falle von FURTADO). Oft ist die Tonussteigerung, wenigstens teilweise, extrapyramidalen Natur und geht mit Muskelrigidität und dadurch bedingten bizarren Haltungen, Spasmus mobilis, psychomotorischer Verarmung usw. einher. Es kommt allerdings nicht zu einer so hochgradigen extrapyramidalen Hypertonie, häufig einhergehend mit tonischer Streckung der Extremitäten oder Kontrakturen, wie sie bei der leucoencéphalite sclérosante subaigue als typisch beschrieben wird (v. BOGAERT u. Mitarb., BODECHTEL u. GUTTMANN, LEONHARD u. a.).

Gewisse Unterschiede scheinen die *Liquorbefunde* zu zeigen. Während bei den Fällen von Panencephalitis häufig eine leichte bis mäßige Pleocytose, ein deutlicher Linksausfall der Kolloidreaktion sowie eine geringe Erhöhung der Eiweißwerte als charakteristisch angesehen werden, finden sich bei der leucoencéphalite sclérosante subaigue (v. BOGAERT) ganz uneinheitliche Werte; meist aber sind die Befunde kaum vom Normbereich abweichend.

Auffallend waren im vorliegenden Falle die *komplexen, ballismusartigen Hyperkinesen*, welche rhythmischen Charakter trugen und fast bis zum Schluß das Krankheitsbild ganz beherrschten. Hier findet sich eine Ähnlichkeit unserer Beobachtung mit den jüngsten Mitteilungen von PETTE und KALM (1950). Diese Autoren haben bei 5 Fällen ebenfalls immer wieder das Bild beherrschende, ähnliche komplexe Hyperkinesen gesehen. Sie weisen auf eine etwas strengere Lokalisation des Prozesses als bei den übrigen Fällen von Panencephalitis (PETTE und DÖRING), und zwar vorzüglich in der Rinde, im Thalamus, Brückenkernen, Olive und Nucl. dentatus hin. Auch hierin besteht im vorliegenden Falle eine gewisse Übereinstimmung insofern, als wir den Schwerpunkt der entzündlichen Veränderungen in der Rinde und im Thalamus fanden und auch im Bereich des Hirnstammes eine gewisse Akzentuierung im Brückenfluß und im Nucl. dentatus bestand, wenn auch in letzteren die Veränderungen verhältnismäßig geringer waren. Welche Bedeutung diesen von PETTE und KALM als „hyperkinetische Encephalitis“ bezeichneten Formen zukommt, werden weitere Beobachtungen zeigen.

In dieser Hinsicht verdient auch das Corpus Luys Interesse. JAKOB stellte auf Grund seiner Beobachtungen wie auch der von O. FISCHER und ECONOMO fest, daß „der LUYSSCHE Körper die Bewegungssynergien ganzer Körperabschnitte regelt mit besonderer Betonung von cerebellaren Gleichgewichtskomponenten“.

In einem Fall zeigte er, daß eine einseitige, akute Verletzung des Corpus Luys einen kontralateralen Hemiballismus auslöste¹.

Neuerdings haben WHITTIER u. METTLER bei Rhesusaffen experimentell Läsionen des Corpus Luys gesetzt, welche in einem Teil der Fälle ähnliche Effekte zeigten, nämlich choreiforme Hyperkinesen, die als Äquivalent des Hemiballismus angesprochen werden. Daraus wird die Hypothese abgeleitet, daß „die Neuronen des Nucl. subthalamicus zu der Organisation neuraler Aktivität im Pallidum beitragen“.

Danach lag auch im vorliegenden Falle die Frage nahe, ob dieses Kerngebiet besondere Veränderungen aufweist. Sicher können wir auf Grund der Untersuchung an Serienschnitten sagen, daß es zusammen mit dem Thalamus zu den am stärksten betroffenen Kernen gehört. Naturgemäß sind wir jedoch bei der diffusen Ausbreitung des entzündlichen Prozesses sicher nicht berechtigt, hieraus lokalisatorische Schlüsse zu ziehen.

Wesentlich erscheint uns noch die Tatsache, daß wir bei der sklerosierenden Leukoencephalitis im Endstadium praktisch in reiner Form das von KRETSCHMER als „*apallisches Syndrom*“ beschriebene Krankheitsbild vorfinden können. Dieses Syndrom wird im wesentlichen durch Verlust der gnostischen, praktischen und sprachlichen Fähigkeiten mit dem Aufkommen von Tiefenreflexen und bei ungestörter Wach-Schlaf-Steuerung charakterisiert und nähert sich dem Bild der „Enthirnungsstarre“. Wie wir auch an eigenen Beobachtungen voll ausgeprägter sklerosierender Leukoencephalitis feststellen konnten, steht diese Gruppe psychischer Störungen schon von Anfang an im Vordergrund. In Form von Ausfällen differenzierter psychischer und intellektueller Leistungen leitet es die Krankheit ein, um bei stufenweisem Abbau der Großhirnfunktionen bis zu einer völligen „psychischen Verödung“ zu führen, wobei sich das Gesamtbild dem einer Enthirnungsstarre nähert. KRETSCHMER hat als Ursache des apallischen Syndromes eine „Außerfunktionssetzung des Palliums in seiner Ganzheitsfunktion“ angesehen und auf das Vorkommen u. a. bei panencephalitischen Prozessen hingewiesen. Einer solchen Auffassung entspricht das anatomische Bild der sklerosierenden Leukoencephalitis, welches im Mark die hauptsächlichen Veränderungen zeigt. Damit sind Beeinträchtigungen der Funktion der Leitungsbahnen erklärbar, was einer mehr oder weniger starken Außerfunktionssetzung der Hirnrinde gleichkäme.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß das Bild zunächst während der ersten Monate mit relativ geringen psychischen Veränderungen, den im Vordergrund stehenden rhythmischen Hyperkinesen, nur sehr geringer Tonussteigerung, wechselnder neurologischer Symptomatik und auf Grund der Liquorveränderungen an eine Panencephalitis, insbesondere die von PETTE und KALM beschriebene hyperkinetische Encephalitis,

¹ Dies wird durch zahlreiche Beobachtungen der Literatur bestätigt, es sind jedoch auch entsprechende Fälle bekannt, welche keine Veränderungen des Corpus Luys aufwiesen (vgl. Zusammenstellung von MACKEN 1951).

denken ließ. Der spätere Verlauf in den letzten Wochen zeigte jedoch eine immer größere Annäherung an das Krankheitsbild der sklerosierenden Leukoencephalitis (v. BOGAERT), nämlich fast völligen Verlust der sprachlichen und gnostischen Fähigkeiten, erhebliche extrapyramidale Hypertonie, welche die Hyperkinesen mehr und mehr unterdrückte. Wir haben also, und dies scheint in praktisch-diagnostischer Hinsicht nicht unwesentlich, eine Änderung des klinischen Erscheinungsbildes mit deutlichem Auftreten von Symptomen, welche für das apallische Syndrom (KRETSCHMER) charakteristisch sind, wenn dieses auch im vorliegenden Falle nicht voll ausgebildet war und in den letzten Tagen von einer zunehmenden Benommenheit auf Grund eines Hirnödems überlagert wurde. Damit sind klinische und anatomische Übereinstimmungen gegeben, die als Übergänge zwischen beiden Krankheitsbildern aufgefaßt werden können. Wenn es in den occipitalen Hirnabschnitten mit einer allgemein zunehmenden Intensität des entzündlichen Prozesses im Marklager zu Veränderungen im Sinne der leucoencéphalite sclérosante subaigue gekommen ist, so zeigt dies, ebenso wie andere Übergangsfälle, daß Intensität und Lokalisation des entzündlichen Prozesses wesentlich das anatomische Bild bestimmen. Nach der Art der histologischen Veränderungen ist hier eine prinzipielle Unterscheidung nicht möglich. Ohne Kenntnis der Ätiologie wird man nach den bisher vorliegenden Beobachtungen nur vermuten können, daß die Reaktionslage im Zusammenhang mit Lebensalter und Krankheitsdauer zur Ausbildung des einen oder des anderen Krankheitsbildes beiträgt und es sich somit um unterschiedliche Reaktionsformen handelt. Ähnliches gilt wahrscheinlich für die Encephalitisfälle, bei welchen Einschußkörperchen in den Ganglienzellen nachgewiesen wurden (DAWSON u. a.). Sie zeichnen sich durch ein recht ähnliches klinisches Verhalten aus und zeigen histologisch außer den Einschußkörperchen einen überwiegenden Befall der grauen Substanz oder auch mit der sklerosierenden Leukoencephalitis weitgehend übereinstimmende Veränderungen (vgl. MALAMUD, HAYMAKER und PINKERTON).

Literatur.

- BANNWARTH: Arch. f. Psychiatr. **117**, 667 (1944). — BIELSCHOWSKY: J. Psychol. u. Neur. **22**, 84 (1916); **45**, 185 (1933). — BODECHTEL u. GUTTMANN: Z. Neur. **133**, 601 (1931). — v. BOGAERT: J. Neurol., London **8**, 1013 (1945). — BONHOFF: Arch. f. Psychiatr. **181**, 421 (1949). — CORSELLIS: J. Ment. Sci. **97**, 570 (1951). — DAWSON: Amer. J. Path. **9**, 7 (1933). — Arch. of Neur. **31**, 685 (1934). — DUBOIS, L. VAN BOGAERT et LHERMITTE: Acta neurol. psychiatr. Belg. **49**, 762 (1949). — ECONOMO, zit. nach A. JAKOB. — FISCHER, O., zit. nach A. JAKOB. — FURTADO, zit. nach BONHOFF. — HALLERVORDEN: Psychiatr.-neur. Wschr. **41**, 25 (1939). — HASENJÄGER: Arch. f. Psychiatr. **113**, 405 (1941). — HÖRA: Beitr. path. Anat. **103**, 280 (1939). — JACOB: Arch. f. Psychiatr. **179**, 158 (1948). — JAKOB, A.: Die extrapyramidalen Erkrankungen. Berlin: Springer 1923. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **84**, 138 (1925). — KRETSCHMER: Z. Neur. **169**, 576 (1940). — KRÜCKE: Zbl. Neur. **112**,

137 (1951). — LEONHARD: Dtsch. med. Wschr. **19**, 607 (1952). — Arch. f. Psychiatr. **186**, 171 (1951). — LÜERS, TH.: Nervenarzt **18**, 87 (1947). — MACKEN et LHERMITTE: Bull. de L'academie royale de Médecine de Belgique **15**, 205 (1950). — OSTERTAG: Msch. Psychiatr. **68**, 430, 441 (1928). — Zbl. Neur. **61**, 141 (1931). — PETTE: Münch. med. Wschr. **1938**, Nr. 30, S. 1137: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Leipzig 1943. — PETTE u. DÖRING: Dtsch. Z. Nervenheilk. **149**, 7 (1939). — PETTE u. KALM: Dtsch. med. Wschr. **75/II** (1950). — RADERMECKER: Revue neur. **81**, 1009 (1949). — SCHOLZ: Arch. f. Psychiatr. **181**, 621 (1949). — WHITTIER and METTLER: J. Comp. Neur., Philadelphia **90**, 281 (1949). — ZANDER: Z. Kinderpsychiatr., Basel **7**, 1.

Dr. H.-F. und R. PAARMANN, (14b) Tübingen, Univ.-Nervenklinik, Osianderstr. 22.