

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin. [Leiter: Geh.-Rat Prof. Dr. Lubarsch].)

Zur Pathogenese der Encephalitis lethargica und ihrer Beziehungen zur Grippe.

Von

Dr. H. Dieckmann,

Assistent am path. Institut.

(Eingegangen am 9. April 1921.)

Im Februar und März v. J. waren zwei Fälle von Encephalitis lethargica Gegenstand eingehender histologischer Bearbeitung. Wir gelangten zu dem Ergebnis, daß es sich um einen wesentlich produktiven Prozeß handelt, und sahen die Begründung hierfür in der Bedeutung, die den ausgedehnten Gliawucherungen in dem anatomischen Gesamtbild zukommt, und in der Auffassung der nicht weniger ausgedehnten adventitiellen Infiltrate als Produkte einer Vermehrung von der Adventitia zugehörigen, zelligen Elementen. War damals die Aufmerksamkeit vor allem auf eine Erfassung des anatomischen Bildes in allgemein pathologischem Sinne gerichtet, so standen bei der Untersuchung zweier in diesem Jahr zur Sektion gekommener Fälle pathogenetische und ätiologische Betrachtungen im Vordergrund des Interesses. Was die Morphologie der Erkrankung in dieser Richtung zu leisten vermag, kann nicht hinausgehen über das Bestreben durch Analyse des histologischen Bildes der experimentellen Arbeit Anregung und Rückhalt zu geben. Nicht die Lösung, sondern die Erkennung des Problems ist die äußerste Grenze des Erfolges.

Die von Herrn Dr. Kuczynski vorgenommene bakteriologische Untersuchung ergab in beiden Fällen das Vorhandensein von *Pneumokkus lanc.* in Reinkultur in zahlreichen (nicht allen) entnommenen Gehirnstücken. Im Abstrich aus Trachea und Hauptbronchien fanden sich neben großen Mengen von Pneumokokken und Streptokokken dichte Massen von Influenzabacillen, eine Diagnose, die auch kulturell bestätigt werden konnte; Befunde, welche uns als die bisher bedeutungsvollsten Resultate epidemiologisch-ätiologischer Betrachtung erschienen und die epidemiologische Beziehung der Lethargica zur Grippe und die Invasion von der Gruppe der Streptokokken zugehöriger Keime ins Gehirn aufs Neue zu bestätigen und zu ergänzen vermochten. Dürfen diese beiden Tatsachen als unumstößlich erwiesen

gelten, so ist andererseits zuzugeben, daß damit für das Verständnis der geweblichen Veränderungen zunächst wenig oder gar nichts gewonnen ist. Die überwiegende Mehrzahl der Untersucher ist sich darüber einig, daß das mikroskopisch-anatomische Bild der Lethargica von der typischen Form der encephalitischen Influenzaerkrankung ebenso wie von einer der typischen Streptokokkenerkrankungen des Gehirns in erheblichem Grade abweicht.

Als die beiden Extreme der durch Streptokokken im Gehirn bedingten Veränderungen dürfen wir einerseits die postpneumonische abscedierende Form bezeichnen, andererseits die kulturell, bakteriologisch und histologisch nachweisbare, ohne klinische Erscheinungen verlaufende Gehirnerkrankung, die bereits vor längeren Jahren von E. Fraenkel bei verschiedenen Streptokokkeninfektionen gefunden und beschrieben wurde.

Fraenkel fand eine vorwiegend leukocytäre Reaktion im Lumen der Gefäße, Schwellung von Endothelzellen, miliare Extravasate, circumscripte Gliawucherungen, ab und an lymphoide Zellen in perivaskulären Lymphräumen, und kleinste Nekroseherde. Entsprechend diesen beiden Extremen wäre also eine Steigerung in der Intensität der Streptokokkenerkrankung in der stärkeren Betonung alterativer und exsudativer bei Zurücktreten produktiver Prozesse zu suchen. In ausgesprochenem Gegensatz dazu wurde die Encephalitis lethargica bereits früher als eine produktive Encephalitis bezeichnet. Überlegungen, die es unwahrscheinlich machen, daß die Besonderheiten der anatomischen Verhältnisse in einem besonderen Grade der Keimvirulenz ihre ursächliche Begründung finden könnten. Mit anderen Worten: Die Eigenart der geweblichen Alterationen liegt nicht auf dem Wege von einer leichten zu einer schweren Streptokokkeninfektion, sondern ist in einer durchaus anderen Richtung zu suchen.

Als für die nachstehenden Betrachtungen wesentlich sei noch einmal folgendes aus dem anatomischen Bilde der Encephalitis lethargica erwähnt: Geringe leukocytäre Reaktion im Lumen kleinerer Gefäße, durchaus entsprechend den Fraenkelschen Befunden, Zurücktreten der Extravasation zelliger Elemente aus den Blutbahnen, degenerative Veränderungen in nicht unerheblichem aber doch nicht im Vordergrund stehenden Maße, stärkste Betonung proliferativer Vorgänge [Vermehrung der Endothelkerne, adventitielle Infiltrate durch Vermehrung der Adventitia zugehöriger Zeller, ausgedehnte Gliawucherungen¹⁾]. Nach Durchsicht zahlreicher Schnitte läßt sich dabei in den

¹⁾ Die von Duerk auf dem Pathologenkongreß zu Jena demonstrierten Verkalkungen von Gefäßwänden und Ganglienzellen konnten in unseren Fällen nicht nachgewiesen werden. Nur in einem Fall sahen wir ganz vereinzelt verkalkte Ganglienzellen, ohne örtliche Beziehungen zu entzündlich veränderten Partien. — Anm. b. d. Korrektur.

gegenseitigen Beziehungen dieser Veränderungen feststellen, daß leukocytäre Reaktion und produktive Prozesse insofern in einem gewissen gegensätzlichen Verhältnis stehen, als Orte stärkster leukocytärer Reaktion die produktiven Veränderungen mehr oder weniger vermissen lassen und umgekehrt. Von vornherein wurde auf eine gründliche bakterioskopische Durcharbeitung sämtlicher Schnitte besonderer Wert gelegt. Es ließ sich dabei feststellen, daß Gegenden mit stärkerer intravasaler Ansammlung von Leukocyten bzw. häufigerer Bildung von Leukocyten-Fibrin thromben die günstigsten Aussichten boten, die kulturell nachgewiesenen Kokken im Schnitt in intraleukocytärer Lagerung aufzufinden. Demgegenüber war an Orten vorwiegend produktiver Veränderungen die bakterioskopische Ausbeute eine äußerst geringe. Es fanden sich nur ganz vereinzelt in adventitiellen Zellen Kokkenpaare, die zudem nicht mit voller Sicherheit als solche erkannt werden konnten und reichlich Gelegenheit zur Verwechslung mit den Produkten karyorrhektischer Kernveränderungen boten. Darf man wohl mit Recht Orte auffälligster Vermehrung zelliger Elemente als die in der Erkrankung vorgeschrittenen betrachten, so ergibt sich daraus für die Bewertung der bakteriellen Befunde die wichtige Erkenntnis, daß es in erster Linie die jüngeren Stadien der Erkrankung sind, in denen die Kokken nachgewiesen werden können, daß also mit großer Wahrscheinlichkeit die Annahme einer sekundären Keimansiedlung ausgeschlossen werden kann. Zur Beurteilung kultureller Ergebnisse, sei hier darauf verwiesen, daß die Bedeutung negativer Resultate wesentlich eingeschränkt wird durch die Überlegung, daß ja durchaus nicht jedes entnommene Gehirnstück angehende Kulturen zu liefern braucht. So berichtete Fraenkel über positive neben negativen Befunden an verschiedenen Stücken des gleichen Gehirns, ebenso über Unterschiede zwischen rechter und linker Hemisphäre. Auch dem bakterioskopischen Nachweis können Kokken bekanntermaßen leicht entgehen, besonders wenn nicht eine große Anzahl von Schnitten unter diesem Gesichtspunkt methodisch durchsucht wird.

Bei einem Vergleich der wiedergegebenen histologischen Befunde Fraenkels mit dem histologischen Bilde der Encephalitis lethargica ergibt sich zwar eine gewaltige Differenz in der Quantität, aber auch eine grundsätzliche Übereinstimmung in der Art der geweblichen Veränderungen. Die bei der von Fraenkel beschriebenen Erkrankung nur angedeuteten adventitiellen Infiltrate und Gliawucherungen haben bei der epidemischen Encephalitis eine derartige Steigerung erfahren, daß das histologische Bild völlig von ihnen beherrscht wird.

Von Homén wurde die Einwirkung von Streptokokken auf Nervengewebe experimentell untersucht. Der Autor berichtet darüber: „Ungefähr um die Zeit, wo die Bakterien aus den Nerven verschwinden,

vermindern sich gew. die exsudativen Prozesse oder hören ziemlich auf, meistens auch die destruktiven Prozesse . . . Die bei den etwas späteren Fällen gefundenen Veränderungen, wo keine Bakterien an den resp. Stellen mehr anzutreffen sind, bilden . . . eine natürliche weitere Entwicklungsstufe der erstgenannten, von den Bakterien resp. ihren Giftstoffen mehr oder weniger direkt hervorgerufenen Alterationen. Diese Entwicklung vollzieht sich gewöhnlich in hauptsächlich reparatorischer oder proliferativer Richtung . . .“ Entsprechend den bisherigen Ausführungen wäre also eine großartige Entwicklung der späteren Reaktionsstadien das wesentliche Merkmal der Encephalitis lethargica.

Muß die Steigerung des produktiven Krankheitsstadiums auf dem Boden einer reinen Streptokokkeninfektion unverständlich bleiben, so liegt es nahe, der epidemiologischen Beziehung zur Grippe zu denken und in einer Mischinfektion das eigentliche Wesen des Lethargica-problems zu erblicken. Serologische Untersuchungen vermögen einer solchen Annahme eine weitere Stütze zu geben. Ob eine weitgehende Berücksichtigung auch der oberen Atmungswege die Ergiebigkeit bakteriologischer Untersuchungen in der Richtung einer grippösen Mischinfektion zu steigern vermag, kann nur die Beobachtung frischer Krankheitsfälle lehren. Lethargicaepidemien sind Grippeepidemien vorausgegangen. Veranlassung genug, auch die Bedeutung vor-epidemischer Bacillenträger in den Kreis der Erwägungen zu ziehen. In präziserer Fassung würde man sich die kombinierte Wirkung zweier verschiedener ätiologischer Faktoren in der Weise vorstellen können, daß der Verlauf einer Streptokokkeninfektion durch das Bestehen besonderer immunisatorischer Verhältnisse in nachhaltiger Weise beeinflußt wird. Eine Vorstellung, die sich an Gedankengänge anschließt, wie sie in einer demnächst erscheinenden Arbeit Kuczynskis niedergelegt sind. Würde so die Streptokokkeninvasion den Charakter einer zweiten Infektion besonders vorbereiteter Individuen gewinnen, so vermag auch die Annahme einer eigentlichen Mischinfektion den gegebenen Verhältnissen Rechnung zu tragen. Influenzabacillen sind aus Gehirnen an Encephalitis lethargica Verstorbener bislang nicht gezüchtet worden. Dem Influenzabacillus müßte demnach die Rolle eines toxischen Gewebsschädlings auf Entfernung zugeschrieben werden, der von einer anderen Körperstelle aus seine Gifte an das Zentralnervensystem heranbringt. Darf auch das histologische Bild für Konstruktionen pathogenetischer Zusammenhänge verwertet werden, so läßt sich etwa folgendes sagen: Die topographische Beziehung zwischen den, wie Serienschnitte lehren, pericapillär gelegen Gliawucherungen und den adventitiellen Infiltraten verweisen auf eine Zugehörigkeit der betroffenen Blutbahnen zum gleichen Gefäßgebiet. Ein in den adventitiellen Maschen strömendes Gift könnte den Effekt der mehr ört-

lich zu denkenden Streptokokkeneinwirkung in besondere Bahnen lenken und die bei leichten Streptokokkeninfektionen nur angedeuteten produktiven Prozesse zu einer ungewöhnlichen Höhe treiben. Während in den präcapillären Gefäßen die adventitiellen Schichten einen Übertritt in das Gehirngewebe nicht gestatten, ist die schwache adventitielle Scheide capillärer Gefäße nicht imstande, dies zu verhindern; im erstenen Falle ist das Resultat die adventitielle Infiltration, im letzteren die Glia-wucherung, beides sind also wesensgleiche Prozesse.

Die Lösung des Lethargicaproblems dürfte neben weiterer bakteriologischer Arbeit vor allem eine Aufgabe experimenteller Forschung sein.
