

## BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE DER PANENCEPHALITIS NODOSA

B. Horányi

(Eingegangen am 11. Mai, 1954)

Seit dem Abklingen der grossen Epidemien kommen typische Fälle epidemischer Encephalitis in Europa nur selten vor. Im Verlaufe der letzten anderthalb Jahrzehnte vermehren sich jedoch jene Arbeiten, die von atypischen, von der lethargischen Encephalitis sowohl im klinischen Ablauf, als auch im pathohistologischen Bild abweichenden Encephalitis-Fällen berichten. Aus den atypischen Encephalitis-Fällen kristallisierten sich langsam zwei, einander nahe stehende oder vielleicht identische Encephalitis-Formen aus: die *Pette-Döringsche* Panencephalitis und die von *van Bogaert* und Mitarbeitern in mehreren Arbeiten beschriebene Leukoencephalitis sclerotisans subacuta. Die Ätiologie dieser Krankheitsformen ist derzeit noch unbekannt. Deshalb wird auf Grund des klinischen und pathohistologischen Bildes nur darüber gestritten, ob die unter dem erwähnten Namen beschriebenen Fälle zwei verschiedene Krankheitsformen bedeuten, oder ob es sich nur um zwei verschiedene Erscheinungsformen ein und derselben Krankheit handelt.

Die Debatte ist natürlich bis zur Klärung der Ätiologie eher mehr rein theoretischer Natur. Die Sammlung der anatomisch genau beobachteten Fälle wird jedoch selbst noch nach Klärung der Ätiologie von Wichtigkeit sein, weil die Entwicklung der klinischen Symptome, die Verschiedenheiten des Ablaufs, das Wesen des Krankheitsprozesses, nur auf Grund eingehender pathohistologischer Kenntnisse zu verstehen sind. Dies ist der eine Grund, der uns veranlasst im Folgenden von vier, auch anatomisch verifizierten Fällen zu berichten. Unser zweiter Grund ist in jener Befürchtung zu suchen, dass die Zahl der Fälle von Panencephalitis nodosa in den letzten Jahren in Ungarn wahrscheinlich im Ansteigen begriffen ist. Es ist nämlich sonst keine andere Erklärung dafür zu finden, dass im Ablauf von zwei Jahren 10 solche Fälle beobachtet wurden. Vier Fälle konnten auch histologisch bearbeitet werden, in den anderen sechs Fällen glauben wir auf Grund des klinischen Bildes die Diagnose wagen zu können.

Aus Ungarn wurde bisher nur ein einziger Fall veröffentlicht: *Környey* beschrieb im Jahre 1943 den pathohistologischen Befund eines achtjährigen Mädchens (Erg. Pathol. 1943. 36.). Bei der Patientin traten Gehstörungen,



Ungeschicklichkeit in den Händen auf, dann zeigten sich, nach 2—3 Monaten tonischklonische Krämpfe, linksseitige Hemiparese, linksseitiger positive, Babinski, in den Füßen Tremor. Anlässlich der histologischen Untersuchung waren sowohl in der grauen, als auch in der Marksubstanz lympho- und plasmazytäre Infiltrationen, eine diffuse Vermehrung der Mikroglia, hauptsächlich aus Mikrogliazellen bestehende lockere Gliaknötchen zu beobachten, in erster Reihe in der Rinde des Grosshirns. In der subkortikalen Marksubstanz waren an einer Stelle viele Lipoidkörnchen verschiedener Grösse, ohne Bildung von Körnchenzellen, zu finden. Marklichtungen waren nicht vorhanden. Obwohl *Környey* Gliafasernpräparate nicht erwähnt, ist es dennoch wahrscheinlich, dass dieser Fall sozusagen einen Übergang zwischen den *Pette—Döringschen* und *van Bogaertschen* Formen bildet. *Fényes* und *Révész* veröffentlichten im Jahre 1946 zwei Fälle von Erwachsenen, doch können wir in diesen keine Panencephalitis sehen. In beiden Fällen gesellte sich das Syndrom des Nervensystems zu einer schweren Tonsillitis, ja wahrscheinlich sogar zu einem peritonsillären Abszess. Es fehlt also der primäre Charakter der neurologischen Symptome, was jedoch eines der wichtigsten Kriterien der neurotropen Encephalitis ist. Der zweite Fall wurde histologisch bearbeitet. In den Hirnhäuten, in der Grosshirnrinde, in den subkortikalen Ganglien, in der Brücke, in dem verlängerten Mark waren keine Veränderungen festzustellen. In der Wand der III. Hirnkammer, weiters in der sog. Mauthnerschen Region und in der Substantia nigra waren einige Gliaknötchen zu finden. Der Prozess lokalisierte sich also auf ein verhältnismässig umschriebenes Gebiet des Nervensystems d. h. es handelte sich um keine Panencephalitis. Die Verfasser vermuteten darum eine Panencephalitis weil die Gliaknötchen ihrer Ansicht nach für diese Krankheitsform pathognomisch sind. Doch ist die knötchenartige Vermehrung der Glia an sich für keinerlei Krankheitsbild charakteristisch, sondern bedeutet die nicht spezifische Reaktionsform des Gliaapparates. Für eine Panencephalitis ist nur das *ganze* pathohistologische Bild (entzündliche Infiltrationen in allen Teilen des Nervensystems, sowohl in der Mark-, als auch in der grauen Substanz, Gliaveränderungen in der ganzen Ausdehnung des Nervensystems sowohl diffus, als auch in Knötchen usw.) charakteristisch.

Weitere Fälle wurden aus Ungarn nicht berichtet. *Környey* führte auf dem Kongress der Ungarischen Pathologen im Jahre 1947, ausser dem im Jahre 1943 bereits veröffentlichten Fall, noch einen weiteren vor. *Pohl*, der an der Debatte im Zusammenhang mit meinem Vortrag im Verein der Ungarischen Kinderärzte im Februar 1953 teilnahm, erwähnte, dass in der Nervenklinik der Budapester Universität im Laufe der letzten zwei Jahre 4 Fälle von Panencephalitis beobachtet wurden. Dieser Umstand bestärkte meine Befürchtung, dass die Panencephalitis in Ungarn, besonders bei Kindern, im Ansteigen begriffen ist. Im Folgenden geben wir nur von zwei Fällen einen eingehenden histologischen Befund.



I. Fall I. R. achtjähriger Knabe, aufgenommen am 3. Oktober 1953. Familien- und persönliche Anamnese enthalten nichts Wesentliches. War ein ausgezeichnete Schüler, mit überdurchschnittlichen Fähigkeiten. Die Eltern bemerkten im Laufe des Sommers zum ersten Male, dass das Kind stiller wurde, sich von seinen Spielkameraden zurückzog, über Müdigkeit klagte, zeitweilig ungeduldig wurde. Das sonst sehr ruhige, friedsame Kind begann oft Streit mit seinen Gefährten. Anfangs August zeigten sich Schwierigkeiten beim Lesen, der Junge konnte längere Wörter nicht zu Ende lesen. Dies zeigte sich anfangs selten, später immer häufiger. Mitte August fiel er von der Schaukel, schlug sich am Hinterkopf an. War angeblich nur einige Sekunden bewusstlos, klagte dann über Kopfschmerzen, doch nach einer Stunde fühlte er sich vollkommen wohl.

Ein paar Tage nach dem am Schädel erlittenen Trauma verschlechterte sich plötzlich der Zustand. Die Schwierigkeiten beim Lesen nahmen rapid zu, auch beim Sprechen zeigten sich Störungen, als ob er stottern würde, dann traten im ganzen Körper blitzartig «Muskelspannungen» auf: das Kind spannte plötzlich Hände und Füße aus, bog das Genick nach hinten. Der ganze Anfall dauerte kaum 1—2 Sekunden. Auch das Auffassungsvermögen nahm rapid ab, der Junge entwickelte sich — nach Aussage des Vaters — innerhalb einiger Wochen um 4 Jahre zurück. Zeitweise lachte er unbegründet auf, ein andermal schrie er ohne jede Ursache. Die Bewegungen wurden ungeschickt, konnte die Hände nicht gut benutzen. Auch das Gehen wurde ungeschickt. Fieber trat nicht auf. Im Schlafe zeigten sich die erwähnten Muskelspannungen nicht.

Am 15. September wurde der Junge auf die I. Kinderklinik gebracht. Aus dem Status der Klinik sei das Folgende mitgeteilt. In der linken Hand Tremor. Vollführt stereotype Bewegungen. Beim Gehen Ataxie. Zeitweise (ungefähr nach je 2—3 Minuten) treten Beugungssynergismen in der Rumpfmuskulatur auf: beugt die Füße plötzlich in der Hüfte, derartig, dass die Schenkel der Brustkasten berühren, den Kopf jedoch beugt er nach hinten. Zwischen den einzelnen ausgedehnten Muskelzuckungen sind in beiden Händen choreiform-athetoide Bewegungen zu beobachten. Der Muskeltonus ist in allen Extremitäten gesteigert. Eigenreflexe auslösbar, nicht gesteigert, pathologischer Reflex nicht vorhanden. Bauchdeckenreflexe auslösbar. Augenbewegungen frei, nur die Konvergenz fiel aus. Pupillen reagieren gut. Auf der Röntgenaufnahme des Schädels zeigt sich nichts pathologisches. Senkung der roten Blutkörperchen 7 mm. Liquor: Pándy: negativ; Gesamteiweiß: 17 mg%; Zellenzahl: 0; Zucker: 32 mg%; bakteriologische Untersuchung negativ. Resultat der vier Tage später, am 22. September durchgeführten Liquoruntersuchung: Pándy: negativ; Gesamteiweiß: 10 mg%; Zucker: 47 mg%; Zellenzahl: 0; bakteriologische Untersuchung: negativ; Zahl der roten Blutkörperchen: 4 420 000, der weisen 7 400. Hgb.: 80%; Lymphozyten: 31%; Eosinophilen: 3%; Monozyten: 4%; Serum Calcium: 11,7 mg%; Serumphosphor: 5 mg%. Blutzucker nüchtern 78 mg%. 17-Ketosteroid: 15,5 mg. Otologische Untersuchung: negativ. Encephalographie zeigt normale Kammerverhältnisse. Im Urin keine pathologische Bestandteile. — Bekam Transfusionen, Threomycin.

Wurde am 3. Oktober auf unsere Abteilung gebracht. Status: das Kind reagiert auf keinen äusseren Reiz, doch aus den Bewegungen der Augen, aus dem Blick, sowie aus den zeitweise (besonders in Gegenwart der Mutter) spontan gesprochenen paar Worten ist zu schliessen, dass das Bewusstsein — wenigstens zeitweise — erhalten war. Die oberen Extremitäten sind in Flexions-, die unteren in Extensions-Hypertonie, der Kopf stark nach hinten gebeugt fixiert. In welche Lage auch immer der Kopf gebracht wird, in den Tonusverhältnissen der Extremitäten ist keine Veränderung zu beobachten. Nach je 5—10 Sekunden sind bei dem Kind folgende Bewegungssynergismen zu beobachten: der Kopf beugt sich plötzlich nach vorne, die Flexion in den Armen wird noch stärker, gleichzeitig aber abduzieren sich die flektierten Arme, die unteren Gliedmassen beugen sich — bei extendierter Lage — in der Hüfte, wodurch die unteren Extremitäten in senkrechte Lage gelangen. In diesem Zustand verharren die Extremitäten 1—2 Sekunden, kehren dann plötzlich in die ursprüngliche Lage zurück, um nach 5—10 Sekunden den ganzen Ablauf zu wiederholen. Durch Licht-, Geruch- und Geschmack-Reizungen konnten diese Muskelzuckungen nicht aktiviert werden, mit kalorischen vestibulären Reizungen hingegen ja. Die Augenbewegungen sind — nach den spontanen Bewegungen zu urteilen — frei, Nystagmus ist nicht vorhanden. Pupillenreflexe: Konvergenz und Akkomodation können nicht untersucht werden. Eigen-Reflexe in Ordnung, pathologischer Reflex nicht vorhanden, Klonus weder im Knie, noch in den Knöchel auszulösen. Augenhintergrund intakt. Bauchdeckenreflexe in Ordnung, obwohl die Bauchwand sehr starke Hypertonie aufweist. Palmomentale, palmolabiale Reflexe nicht auszulösen. Schlucken in Ordnung, Ernährung genügend. Liquor: Zellenzahl:  $\frac{1}{3}$ ; Gesamteiweiß: 29 mg%; Pándy: negativ; Benzoeurve: 54 140 100; Wassermann-Reaktion sowohl im Blut, als auch im Liquor negativ. Blutbild, Urin, Senkung zeigen keine Abweichung. Zwei Tage nach der Aufnahme nimmt die Zahl der beschriebenen Bewegungssynergis-



men beim Beugen ab, hingegen bleibt jene der choreiformen und athetoiden Bewegungen unverändert. Es werden Aureomycin, Penicillin, Threomycin und Chinin verabreicht. Am 10. Tage nach der Einlieferung, am 13. Oktober, Exitus infolge von Bronchopneumonie. Krankheitsdauer: ungefähr drei Monate.

Bei der *Sektion* zeigte sich in den inneren Organen nur in der Leber eine fettige Degeneration. In den Lungen Bronchopneumonie.

Im Gehirn waren über den frontalen und parietalen Regionen die weichen Hirnhäute zu beiden Seiten ein wenig verdickt. Ansonsten war mit freiem Auge keine andere Veränderung festzustellen.

*Histologische Untersuchung.* In den frontalen und parietalen Regionen war die Arachnoidea infolge der Vermehrung der Kollagenfasern bedeutend verdickt. Die Kollagenfasern waren teils in den Trabekeln des subarachnoidealen Bindegewebsnetzes, teils — und in grösserer Zahl — in die Wand der Arachnoidea gelagert. In den Lücken des subarachnoidealen Netzes wurden in bedeutender Menge verschieden grosse, der Kernstruktur nach ziemlich mannigfaltige Makrophagen, Histiocyten gefunden. Die Makrophagen phagozytierten stellenweise mit Hämatoxylin dunkelblau, mit Kresylviolett lila färbende Stoffe. In den Makrophagen waren nur hier und da in geringer Zahl Lipoidkörnchen nachzuweisen. Die Genese der in den erwähnten Makrophagen befindlichen Substanzen war nicht festzustellen. Besonders in der Tiefe der Furchen, aber auch anderswo, waren, teils ringsum die Gefässe, teils aber in den Lücken des subarachnoidealen Netzes frei Lymphocyten, viel weniger Plasmazellen zu finden. Leucocyten waren nicht zu beobachten. Auf den weichen Hirnhäuten der okzipitalen Region zeigt sich keine Verdickung. Die Zahl der Makrophagen ist hier gering. In der Adventitia der Gefässe und in den Lücken des Bindegewebes sind sowohl Lymphocyten, als auch — in geringer Menge — Plasmazellen zu finden. Leucocyten sind auch hier nicht anzutreffen. (Oxydase-Reaktion wurde nicht vorgenommen.) Die weichen Hirnhäute der Hirnbasis zeigen, besonders über der Brücke, eine adventitielle, lymphocytaire Infiltration. Zwischen die Lymphocyten mengen sich einige wenige Plasmazellen, doch viele Histiocyten. Über dem verlängerten Mark sind, eher nur in den die lateralen Teile bedeckenden weichen Hirnhäuten, derartig zusammengesetzte Infiltrationen zu finden, wie in der Brücke. Die weichen Hirnhäute des Rückenmarks weisen nur ganz selten eine aus einigen Lymphocyten bestehende adventitielle Infiltration auf.

Überall, sowohl in der grauen, als auch in der weissen Marksubstanz, besonders jedoch in der okzipitalen Rinde, bzw. in der subkortikalen Marksubstanz, sowie in den basalen Teilen des verlängerten Marks, am allerwenigsten im Rückenmark, in der Adventitia der Gefässe, in erster Reihe der postkapillaren Venulen sind verschiedenartig zusammengesetzte entzündliche Infiltrationen zu beobachten. Stellenweise umgeben die Infiltrationen mantelartig das Gefäss (siehe Abb. 1 und 2). Die Infiltrationen werden in erster Reihe von Lymphocyten gebildet, doch sind neben ihnen auch Plasmazellen und Histiocyten zu finden. Leucocyten waren nirgends zu beobachten. Auf ein und demselben Gebiete zeigt die Adventitia nebeneinander liegender Gefässe verschiedenartig zusammengesetzte Infiltrationen: in der Adventitia des einen Gefässes sind Lymphocyten vorherrschend, in der anderen Plasmazellen und Histiocyten. Die Bestandteile der entzündlichen Infiltrationen durchbrechen im allgemeinen die Membrane perivascularis gliae nicht, nur ganz selten wurden im Nervengewebe selbst Zellen angetroffen, die mit Sicherheit als Plasmazellen auszusehen sind. Es konnte nicht entschieden werden, ob hier und da einige Lymphocyten oder Histiocyten nicht auch extraadventitiell anzutreffen waren. Es gab Zellen, deren Genese mit den von uns angewendeten Färbungsverfahren nicht zu bestimmen war. Es verdient erwähnt zu werden, dass ringsum die Venen Gliavermehrungen nicht zu beobachten waren, doch sei gleich hinzugefügt, dass auch keine perivenöse Demyelinisation gefunden wurde.

Die entzündlichen Infiltrationen zeigten eine gewisse Parallelität mit den proliferativen Veränderungen des Gliapparates: die Infiltration war dort am stärksten, wo die Zahl der Gliaknötchen am grössten und die diffuse Gliavermehrung am intensivsten war (in der Rinde und in der subkortikalen Substanz des okzipitalen Lappens, sowie in den basalen Teilen des verlängerten Marks und der Brücke). Doch gab es auch an solchen Stellen Gliaknötchen, wo entzündliche Infiltrationen nicht bestanden (z. B. Ammonshorn) und umgekehrt, wurden Infiltrationen an solchen Stellen beobachtet, wo seitens der Glia keine proliferativen Symptome zu finden waren (z. B. in der Rinde des Kleinhirns). Ebenso besteht auch keine Parallelität der infiltrativen Erscheinungen mit den Veränderungen der Nervenzellen. In den einzelnen Teilen der Rinde des Grosshirns waren kaum Veränderungen der Nervenzellen zu beobachten und dennoch bestanden nicht unbedeutende entzündliche Infiltrationen in der Adventitia der Venulen in der Rinde und in der subkortikalen weissen Substanz.

*Gefässveränderungen.* Die kapillaren, aber auch die präkapillaren Arteriolen und die postkapillaren Venulen sind überall im Nervensystem, am intensivsten jedoch im Rückenmark



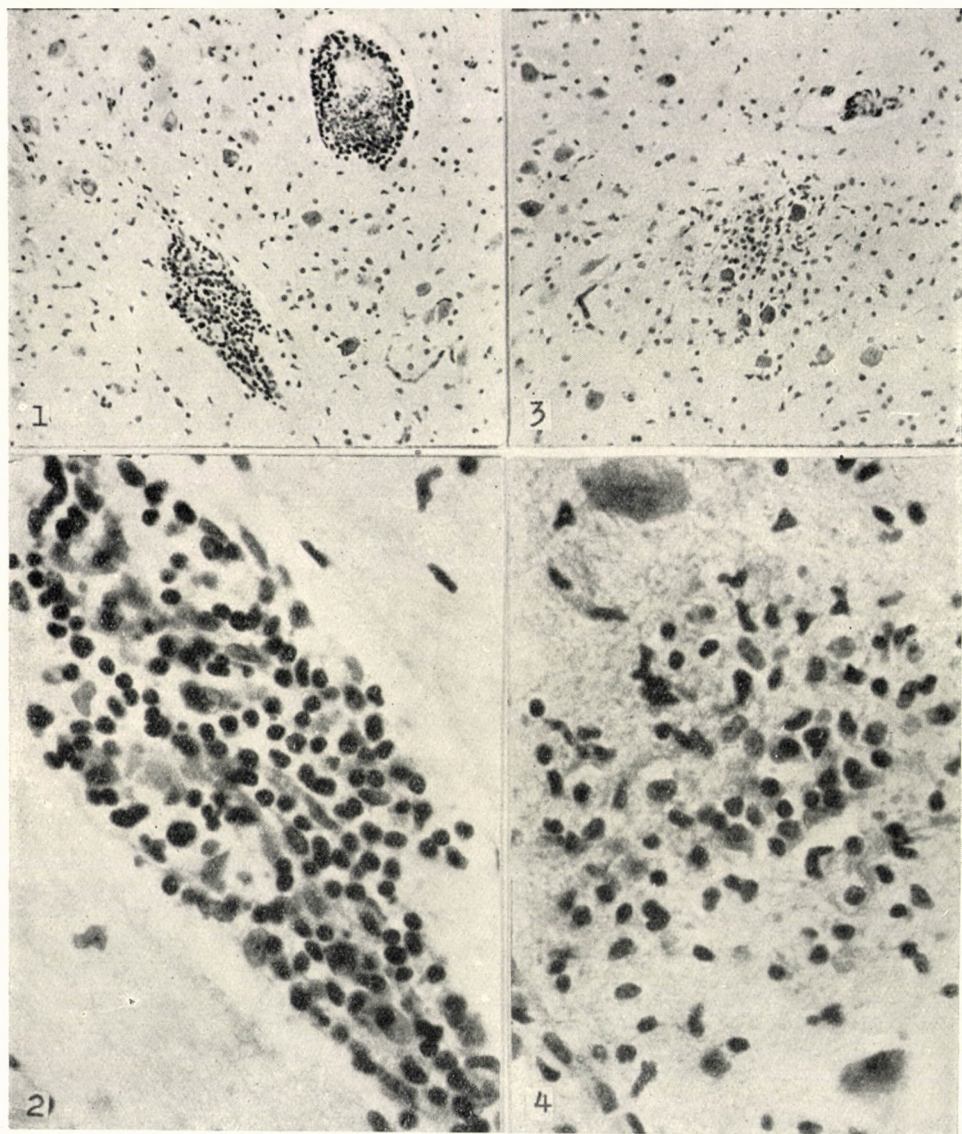


Abb. 1. Entzündliche Infiltrationen in den Randteilen der Oliva inferior. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Fall 1

Abb. 2. Adventitielle Infiltration in einem Rindengefäss der Area striata, in stärkerer Vergrößerung. Die Infiltration besteht hauptsächlich aus Lymphozyten. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Fall 1

Abb. 3. Gliaknötchen im rechtsseitigen Nucleus dentatus der ersten Falles. Kresylviolett-Präparat

Abb. 4. Grösseres Gliaknötchen in der Oliva inferior des ersten Falles. Das Knötchen wird von Mikro-, Oligo- und Makrogliazellen gebildet. Hämatoxylin-Eosin-Färbung



und in der Rinde des Grosshirns, an der Grenze des Marks und der Rinde (auch hier in erster Reihe in der okzipitalen Rinde) erweitert und mit roten Blutkörperchen gefüllt. Thrombotische Prozesse waren nirgends zu beobachten. Das Endothel der Gefässe war hier und da aufgedunsen. Gefässwand-Nekrosen wurden nirgends gefunden. Ringsum die Gefässe (und zwar nicht nur um die Kapillaren, sondern auch ringsum die Arteriolen und Venulen) ist ein mit Eosin blass rosa-farben, mit van Gieson gelblich braun, mit Kresylviolett metachromatisch lila färbendes, teils homogenes, teils aus kleineren-grösseren Körnchen und Klumpen bestehendes Exsudat gelagert, welches auf Grund der beschriebenen Eigenschaften wahrscheinlich eiweissreich ist. Das Exsudat reicht auch — stellenweise auseinandergezogen, vielleicht sogar die Gewebsbestandteile zerstörend — in die Lücken des umgebenden Bindegewebes hinein (Histiolyse). Im Exsudat sind an einzelnen Stellen rote Blutkörperchen, hier und da auch einige weisse, zu finden. Die beschriebenen Erscheinungen sind die Charakteristika der serösen Entzündung. Die Retikulinfasern der Gefäss-Adventitia in der subkortikalen Marksubstanz sind bedeutend vermehrt.

*Die Veränderungen der Nervenzellen.* In den Nervenzellen wurden überall, am intensivsten jedoch in der okzipitalen Rinde, verschiedenenartige Veränderungen wie sog. schwundähnliche Formen, Zellsklerose, an die akute Schwellung erinnernde Erscheinungen, ausnahmsweise auch als Anfangsstadium der Nisslschen schweren Veränderung zu betrachtende Bilder beobachtet. All diese Veränderungen der Nervenzellen lösten von Seiten des Gliapparates kaum reaktive Veränderungen aus. Es wurden zwar perizellulär Mikro- und Oligodendroglia-Zellen angetroffen, doch waren solche Nervenzellen normal, oder fast normal, die perizelluläre Gliavermehrung war also nicht als eine reaktive, sondern als eine primäre Erscheinung zu betrachten. Es ist anzunehmen, dass es sich hier um in Entstehen befindliche Gliaknötchen handelt, worauf der Umstand weist, dass auch in grösseren Gliaknötchen oftmals normale, oder fast normale Nervenzellen anzutreffen waren (s. Abb. 5). Auch *Pette* und *Kalm*, *Bonhoff* lenkten die Aufmerksamkeit darauf, dass in den Gliaknötchen normale Nervenzellen zu beobachten sind. Ähnliche Feststellungen machte *Spielmeyer* bei Flecktyphus, *Wohlwill* im Falle postmorbillärer Encephalitis. Auch *Környey* sah in seinem Falle keine echte Neuronophagie, während *Myle* und *van Bogaert*, sowie *Kalm* (Fall 1) davon berichten.

*Veränderungen des Gliapparates.* Drei Arten von Veränderung waren im Gliapparat festzustellen: 1. Im allgemeinen zeigte die Glia überall im Nervensystem, obwohl nicht mit gleicher Intensität, sog. progressiv-aktive Erscheinungen: die Zahl der Gliakerne ist überall, z. B. selbst noch im Vorderhorn des Rückenmarks, grösser, als sonst bei Kindern ähnlichen Alters. Diese diffuse, nicht umschriebene, sozusagen allgemeine Gliaktivität bezieht sich in erster Reihe auf die Oligodendrogliazellen, doch auch die Zahl der Mikro- und Makrogliazellen ist grösser. Die Zellen weisen daneben sog. progressive Veränderungen auf: der Protoplasmakörper zeichnet sich in Nissl-Bildern schärfer ab, der Kern ist vielleicht grösser, weist eine schöne Chromatinstruktur auf. Spezielle Gliafärbungsmethoden wurden nicht angewendet. Riesengliazellen, mehrkernige Zellen, wie sie z. B. *Kalm* beschrieben hat (Fall 1), oder *Alzheimersche* Gliakerne, wie sie z. B. *Bonhoff* beobachtete, wurden von uns nicht festgestellt.

2. Der bezeichnendste Bestandteil des pathohistologischen Bildes wurde von den umschriebenen Gliavermehrungen, von den Gliaknötchen gebildet. Diese waren in allen Teilen des Nervensystems zu finden, doch in der grössten Menge wurden sie in der okzipitalen Rinde, in der Oliva inferior, im Nucleus dentatus (siehe Abb. 3 und 4), sowie in den basalen Teilen der Brücke angetroffen. In beträchtlicher Zahl waren sie noch im medialen Kern des Thalamus, im Nucleus amygdaleus, in der parietalen Rinde, im Corpus geniculatum laterale, im Tectum der Brücke zu finden. Nur selten wurden sie in der Rinde des Kleinhirns, sowie in den hypothalamischen Zellgruppen angetroffen, (am allerwenigsten im Nervus supraopticus und paraventricularis). Gliaknötchen waren nicht nur in der grauen, sondern auch in der Marksubstanz zu finden, besonders in der subkortikalen Marksubstanz. Im Rückenmark wurden Gliaknötchen in grösserer Zahl in der weissen, als in der grauen Substanz gefunden (siehe Abb. 6). Interessant ist, dass *Spielmeyer* in bezug auf das Rückenmark bei Flecktyphus ähnliche Beobachtungen machte. Die Grösse der Knötchen ist sehr verschieden: die Zahl der in ihnen befindlichen Zellen kann von einigen wenigen bis zu mehreren hundert betragen (in Serienschnitt untersucht). Die kleineren waren nur durch ein — zwei  $10\ \mu$  Schnitte zu verfolgen, doch war in der Oliva inferior auch solch ein Knötchen vorhanden, welches durch neun  $10\ \mu$  Schnitte zu verfolgen war, d. h. die Breite des Knötchens betrug ungefähr  $90\ \mu$ . Obwohl in dem überwiegenden Teil der Fälle ein oder mehrere Kapillaren durch jedes Gliaknötchen laufen, was bei der grossen Kapillarität des zentralen Nervensystems nur natürlich ist, wurden in der weissen Substanz solche kleinere Knötchen angetroffen, die, in Serienschnitt untersucht, keinen topographischen Zusammenhang mit den Kapillaren aufwiesen. Die in den Gliaknötchen befindlichen Kapillaren zeigten niemals erwähnenswerte Wandveränderungen, adventitielle Zellvermehrungen, entzündliche Infiltrationen. Die Gliaknötchen entstanden also nicht als reaktive Proliferation nach Gefässveränderungen, wie



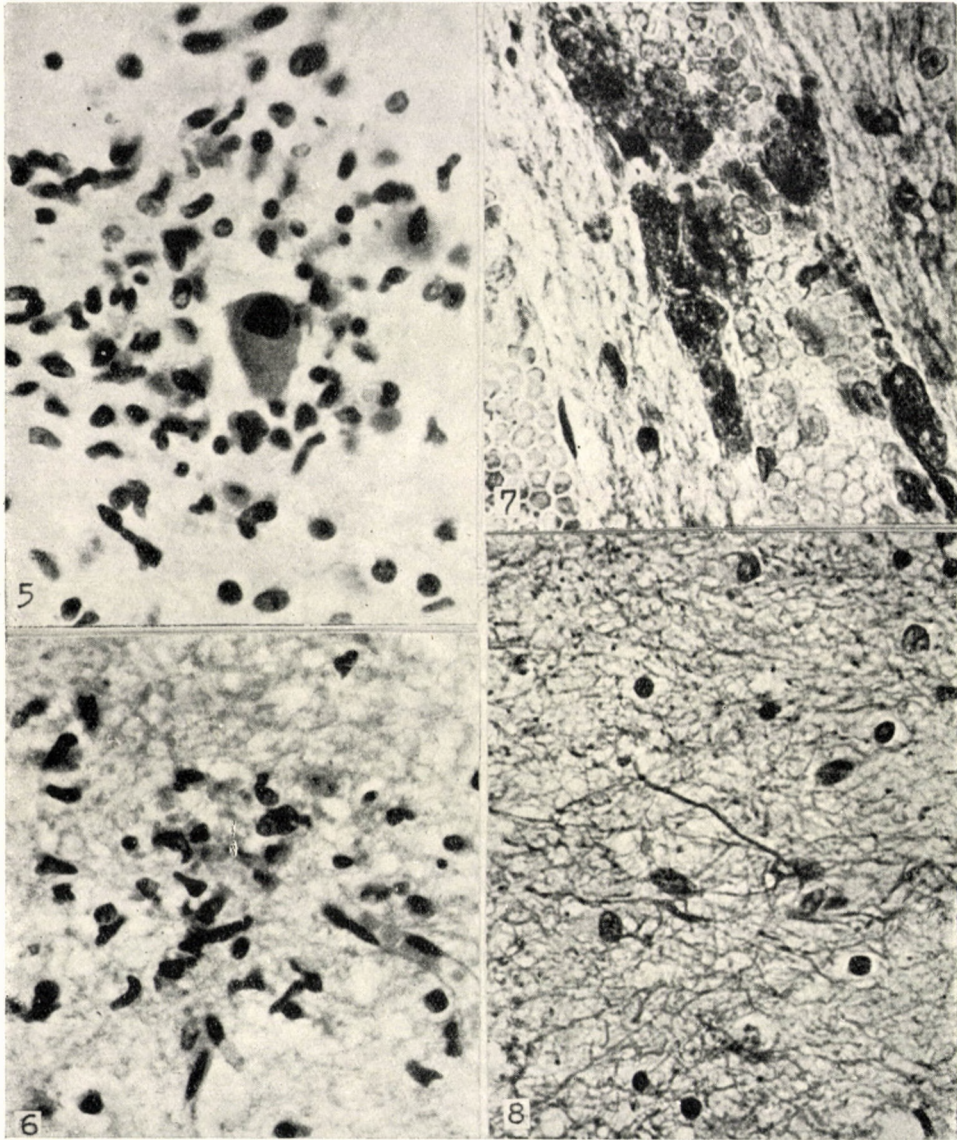


Abb. 5. Nervenzelle mit fast normaler Struktur in einem der Gliaknötchen der Oliva inferior.  
Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Fall 1

Abb. 6. Ein hauptsächlich aus Mikrogliazellen bestehendes Gliaknötchen im Seitenstrang  
des Rückenmarks aus dem ersten Fall. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Abb. 7. Mit Lipoidkörnchen gefüllte Zellen in der Adventitia. Fall 1. Tractus olfactorius.  
Sudan-Färbung

Abb. 8. Gliafasernvermehrung an der Rinden-Markgrenze der Area striata aus dem ersten Fall.  
Holzersche-Färbung



dies z. B. in bezug auf Flecktyphus von einigen Autoren behauptet wird. In der Umgebung der Gliaknötchen waren jedoch bereits nicht unbedeutende Infiltrationen zu beobachten (z. B. in der Oliva inferior, bzw. in der Umgebung derselben. Siehe Abb. 1). Im allgemeinen zeigten also die entzündlichen Infiltrationen, wie bereits früher erwähnt, einen gewissen Parallelismus mit der Topographie der Gliaknötchen. Ihre Zusammensetzung war verschieden. Ein Teil der Knötchen besteht fast ausschliesslich aus Mikrogliazellen, in einem anderen Teil sind auch zahlreiche Oligo- und Makrogliazellen zu finden, manche Knötchen hingegen enthalten hauptsächlich Makrogliazellen. Auch auf ein und demselben Gebiet können nebeneinander liegende Gliaknötchen verschiedene zytologische Zusammensetzung aufweisen. Im Tractus olfactorius besteht jedes Gliaknötchen fast ausschliesslich aus Makrogliazellen. Es ist anzunehmen, dass die fast ausschliesslich aus Mikrogliazellen bestehenden Gliaknötchen jüngeren Ursprungs sind, als die Makrogliazellen. Trifft diese Annahme zu, so war der Ablauf in unserem Falle fast überall im Nervensystem verschiedenen Alters und auch noch zum Zeitpunkt des Todes in processu (es waren auch ganz frische Gliaknötchen zu finden). Im Tractus olfactorius erfolgte also demnach kein neueres Aufflammen des Prozesses. Die die Gliaknötchen bildenden Gliazellen weisen progressive Erscheinungen auf: Sie besitzen einen sich gut abzeichnenden Protoplasmakörper, fliessen meistens ineinander über, sodass man mit Berechtigung von einem Gliasyncytium sprechen kann. Neben den progressiven Erscheinungen sind bei einem Teil der Kerne auch regressiv genannte Veränderungen festzustellen: Es wurde Hyperchromatic, stellenweise sogar auch Kernzerfall beobachtet. In den Gliaknötchen wurden zahlreiche amitotische Teilungsformen angetroffen. Es war nicht zu entscheiden, ob sog. hämatogene Elemente (in erster Reihe Lymphozyten), sowie Histiozyten an dem Aufbau der Gliaknötchen beteiligt sind. Mehr als einmal wurden im Gebiet der Gliaknötchen solche Kerne angetroffen, bei denen nicht zu entscheiden war, ob diese degenerierte Oligozytenkerne oder Lymphozyten sind, bzw. auch solche Kerne, bei denen die Möglichkeit nicht auszuschliessen war, dass es sich um fibroblastartige Elemente handelt (grössere, ovale Kerne mit schöner Chromatinstruktur und gut erhaltener Kernmembran). Scharlachpositive Körnchen wurden in den Zellen der Gliaknötchen nur in ganz wenigen Ausnahmefällen angetroffen. Die Markscheiden und Nervenfasern sind im Gebiet der Gliaknötchen im allgemeinen gut erhalten. Dies verhält sich wahrscheinlich nicht in allen Fällen so. Im Falle von Höra z. B. zerfielen die Markfasern in den Gliaknötchen. Nach Spielmeier gehen bei Flecktyphus im Gebiet der Gliaknötchen sowohl die Markfasern, als auch die Nervenfasern zugrunde. Vielleicht sind diese Unterschiede durch die Intensität, durch das Tempo des Prozesses bedingt. Die Gliaknötchen traten in unserem Fall nicht reaktiv, nach Zerfall von Elementen des Nervensystems auf, sondern als primäre Erscheinungen. Bei Untersuchung der Frage in Schnittserien wurde festgestellt, dass im Gebiete von zahlreichen Gliaknötchen überhaupt keine Nervenzelle, ja nicht einmal ein Nervenzellenrest anzutreffen ist. Bei den in der weissen Substanz beobachteten Knötchen wurde auch in Schnittserien keine Nekrose der Marksubstanz festgestellt. — Die Gliaknötchen zeigen auch darin eine Abweichung von den bei den nekrotischen Prozessen des Nervensystems zu beobachtenden Gliavermehrungen, dass in ihnen niemals eine Bildung von Gliafasern festzustellen war, d. h. die Gliaknötchen gehen in keine Gliavermehrung über. Es sei noch erwähnt, dass in den Gliaknötchen auch mesenchymale, argyrophile Fasern nicht anzutreffen waren, die Adventitia der durch sie laufenden Gefässe wies keine Faservermehrung auf. Über das weitere Schicksal der Gliaknötchen war kein Bild zu gewinnen. Auf Grund unserer Befunde erscheint es wahrscheinlich, dass sich die Zusammensetzung der Knötchen mit der Zeit ändert und diese endlich fast ausschliesslich aus Makroglia bestehen. Was aber später mit den Makrogliazellen geschieht, ist unbekannt. Es ist möglich, dass sie verschwinden, worauf die beobachteten Degenerationserscheinungen in den Gliakernen hinweisen.

3. *Die dritte Veränderung des Gliapparates:* Auf grösseren Gebieten diffuse Vermehrung der Mikro-, Oligo- und in geringerem Masse der Makrogliazellen. Besonders an der Grenze der Rinde und der Marksubstanz, vor allem in der okzipitalen Rinde, wurden solch grössere ausgedehnte Gliavermehrungen angetroffen, welche sich stellenweise auch auf die unteren Rindenschichten erstreckten. Diese diffusen Gliavermehrungen standen topographisch grösstenteils mit den später zu erwähnenden Marklichtungen und Gliafaservermehrungen in Verbindung. Der Zusammenhang ist jedoch nur ein lockerer, denn Gliavermehrungen waren auch an solchen Stellen zu finden, wo keine Marklichtung zu beobachten war. Hingegen wurde nicht eine einzige Stelle gefunden, wo eine Marklichtung ohne Gliavermehrung bestanden hätte. Die zahlenmässige Vermehrung der Gliazellen steht jedoch in gar keinem Verhältnis zum Masse der Marklichtung. Eben darum halten wir auch diese diffusen Gliavermehrungen für überwiegend primärer Natur.

*Die Veränderungen der Markfasern.* An der Grenze der Marksubstanz und der Grosshirnrinde sind, in erster Reihe im Gebiete der U-Fasern, an zahlreichen Stellen, aber am intensivsten in der okzipitalen Rinde kleinere und grössere, unregelmässig geformte, in die Umgebung sozusagen unbemerkt übergehende, feine, um den Ausdruck *van Bogaerts* zu gebrauchen, schleierartige Marklichtungen zu beobachten. Bei stärkerer Vergrösserung sind in diesen Gebieten an



einzelnen Markfasern zwar lokale Anschwellungen, ab und zu ein Zerfallen in kleine Stücke zu beobachten, doch ist die Zahl all dieser Veränderungen in den gelichteten Regionen kaum grösser, als in dem benachbarten, welche bei einer weniger starken Vergrößerung normalen Eindrucks erwecken. In Markscheidenbildern ist der Ablauf der Marklichtung nicht festzustellen. Dennoch spricht jener Umstand für einen Markzerfall, wonach in den erwähnten Gebieten und in deren unmittelbarer Umgebung, teils frei, ausserhalb der Zellen, teils rings um die Oligozytenkerne, aber wahrscheinlich in Oligodendrogliazellen eingeschlossen, teils jedoch in gut entwickelten, verschiedenartig geformten adventitiellen Abbauzellen eine nicht unbedeutende Menge von scharlachaffinem Lipoid zu finden ist. Besonders gross ist die Menge des adventitiellen Lipoids in der Marksubstanz der Area striata, sowie im Tractus olfactorius (siehe Abb. 7). — In den übrigen Teilen des Nervensystems wurde keine Marklichtung gefunden.

Im okzipitalen Lappen ist an der Grenze der Mark- und Rindensubstanz eine intensive, aber mit Sicherheit als pathologisch zu bewertende Gliafibrose zu beobachten (siehe Abb. 8). Die Gliafasern verlaufen nicht parallel mit den Neuriten, sondern völlig unregelmässig. Die Zahl der faserbildenden Makrogliazellen ist unbedeutend. Es besteht ein Missverhältnis zwischen der Zahl der Gliafasern und jener der fibrillären Astrozyten. — In den übrigen Teilen des Nervensystems wurde keine als pathologisch zu bewertende Gliafaservermehrung vorgefunden.

II. Fall. Zs. H. 5jähriges Mädchen. Wurde am 10. Dezember 1952 in die Kinderabteilung eines Budapester Krankenhauses gebracht. Seit zwei Monaten krank. Im linken Arm traten Zuckungen auf, wankte beim Gehen nach links. Vor einigen Wochen änderte sich die Redeweise des Kindes, spricht seit paar Tagen überhaupt nicht, in den Armen und Füssen bestehen ständig «Krämpfe». Erbrechen zeigte sich nicht, über Kopfschmerzen wurde nicht geklagt. Neurologischer Status: Meningeale Erscheinungen nicht zu beobachten. Augenbewegungen auf Grund der spontanen Bewegungen beurteilt, frei. Kornealreflexe auslösbar. An allen vier Extremitäten sind, besonders in den oberen, selten um den Mund, sowie auch in der Halsmuskulatur tic-artige, mit grossen Bewegungseffekten verbundene Hyperkinesen zu beobachten, die in den oberen Gliedmassen hauptsächlich Abduktions- und Flexions-Charakter haben. Daneben ist in den Händen, besonders bei Intendierung von Bewegungen, ein kleinwelliger Tremor hoher Frequenz zu beobachten. In den Fingern sind oft auch choreiforme Zuckungen zu bemerken. Der Tonus der Muskulatur ist überall gesteigert. Zeitweise hört die Hypertonie plötzlich auf und im Gegensatz dazu tritt eine Zeit lang völlige Atonie ein. — Ab beiden Seiten positiver Hoffmann- und Trömerreflex, Mayerreflex fehlt beiderseits. Pathologischer Reflex nicht vorhanden. Auf einem wo immer vorgenommenen Nadelstich erfolgt Schmerzreaktion. Versteht, nach den Bewegungsantworten zu urteilen, die an sie gerichteten Fragen, doch ist das ganze Sprechen auf einige Worte beschränkt. Augenhintergrund intakt. Senkung, Blutbild negativ. — Bei dem Kind trat hohes Fieber auf, welches weder internistisch, noch otologisch zu erklären war. Nach einer Krankenhausbehandlung von 2 1/2 Monaten Exitus inmitten unstillbarer Fieberanfälle. Streptomycin, Penicillin und Vitamine wurden verabreicht. Das Diencephalon wurde mit Röntgen bestrahlt, da man in dem Fall längere Zeit ein Diencephalon-Spongioblastom vermutete.

Die Sektion ergab keine erwähnenswerte pathologische Veränderung der inneren Organe.\*

Der histologische Befund des Nervensystems wird, da er im wesentlichen mit dem des I. Falles übereinstimmt, nur kurz wiedergegeben. Die cerebralen weichen Hirnhäute zeigten überall intensive lymphozytäre-plasmozytäre Infiltrationen. Die Zahl der fibroblastartigen Histiocyten ist wesentlich geringer, als im I. Falle. Die intensivste Infiltration zeigt sich über der okzipitalen Rinde, doch ist sie auch über der Brücke und über dem verlängerten Mark sehr ausgesprochen. Die Hirnhäute des Rückenmarks weisen kaum einige Lymphocyten auf. In dem Nervensystem ist auch in diesem Falle überall eine adventitielle lymphozytäre und Plasmazelleninfiltration festzustellen. Die Zusammensetzung ist auch in diesem Falle verschieden. Am stärksten ist die Infiltration in der okzipitalen Rinde und in der Marksubstanz, sowie in der Gegend der Oliva inferior. Die Entzündungsercheinungen sind in der okzipitalen Rinde bedeutender, als in der subkortikalen weissen Substanz. Im ganzen Nervensystem sind auch in der weissen Substanz adventitielle Infiltrationen vorhanden. An etlichen Stellen sind auch einige Leukozyten anzutreffen. Hier und da wurden nicht nur in der Adventitia der Gefässe, sondern auch ausserhalb der Membrana perivascularis gliae einige Plasmazellen gefunden, (ob sich auch Lymphocyten im Gewebe befinden, war nicht zu entscheiden). — Ringsum die Gefässe ist auch in diesem Fall ein eiweisreiches Exsudat festzustellen, dessen Menge an der Grenze der Rinde und der Marksubstanz am grössten ist. — Die Nervenzellen zeigten verschiedene Veränderungen, welche in der okzipitalen Rinde am bedeutendsten sind, doch selbst hier keinen nachweisbaren Zellschaden verursachten. Die Reaktion der Glia auf die Veränderungen der Nervenzellen ist gering, perizelluläre Gliavermehrungen sind selten. Echte Neuronophagie wurde nicht angetroffen. — Die

\* Für die Überlassung des Falles sind wir Chefarzt Dr. P. Antal zu Dank verpflichtet.



Zahl der Gliaknötchen ist in der Oliva inferior und im Nucleus caudatus, sowie in den medialen und lateralen Kernen des Thalamus am grössten. Die Zusammensetzung der Gliaknötchen ist auch hier verschieden. Im Tractus olfactorius sind nur wenige Knötchen zu finden, diese bestehen auch in diesem Fall fast ausschliesslich aus Makrogliazellen. In der Marksubstanz waren sowohl in der frontalen, als auch in der parietalen und okzipitalen Rinde diffusere und ausgedehntere Marklichtungen mit ganz verschwommenen Grenzen anzutreffen. Auf diesen Gebieten färbten sich die Markfasern blasser, zeigten stellenweise lokale Anschwellungen. An den übrigen Stellen waren an den Markfasern keine Veränderungen zu beobachten. An der Rinden-Markgrenze, aber auch tiefer in der Marksubstanz, waren in der Adventitia der Gefässe Körnchenzellen zu finden, doch wurden auch frei im Mark scharlachpositive Körnchen festgestellt. Mit scharlachpositiven Körnchen gefüllte Zellen waren auch in solchen Teilen des Nervensystems anzutreffen, wo auf Markscheidenbildern gar keine Veränderungen festzustellen waren (z. B. Ammonshorn, Thalamus, basale Teile der Brücke, usw.). An der Rinden-Markgrenze, besonders in der okzipitalen Rinde ist eine geringe Gliafibrose zu beobachten.

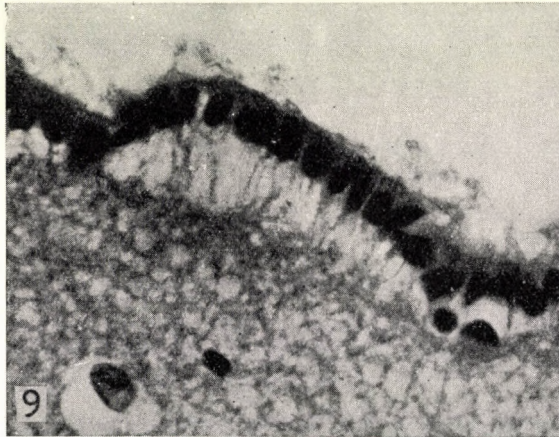


Abb. 9. Hydropische Veränderung in den Zellen des Ependyms.  
Fall 1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Es wurden weder zytoplasmatische, noch intranukleare Inklusionen gefunden. Spezielle Inklusionsfärbungsverfahren kamen nicht zur Verwendung, doch viele Autoren sind der Ansicht, dass die Inklusionen auch mit der üblichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung gut dargestellt werden können. — Nekrosen, wie sie von *Pette* und *Kalm*, *Döring*, sowie von *Bonhoff* und *van Bogaert* beobachtet wurden, sahen wir in keinem unserer Fälle. — Die Plexus chorioidei, sowie das Ependym waren in unseren beiden Fällen frei von entzündlichen Infiltrationen; auch im Corpus pineale wurden keine entzündlichen Erscheinungen festgestellt. Die Epithelzellen des Ependyms zeigten im ersten Fall eine eigenartige Veränderung: Die basalen Teile der Zellen färbten sich ganz blass, der Kern wurde in den der Kammer zu fallenden Zellenteil gedrängt, die Zellgrenzen waren verschwommen (s. Abb. 9). In dieser Veränderung könnte man vielleicht ein lokales Ödem vermuten.

*Die Pathogenese der Veränderungen.* Wir versuchten vor allem die Frage zu beantworten, welche der beobachteten Veränderungen mit dem Grundprozess, also mit dem Krankheitserreger selbst in Zusammenhang gebracht werden können und welche jene sind, die auf Komplikationen, z. B. auf die Einwirkung von komplizierenden Blutkreislaufs-, allergischen oder anderweitigen pathologischen Faktoren zurückzuführen sind. Kurz: Die Feststellung der primären und der sekundären Veränderungen. Die Beantwortung



der Frage ist nicht einfach. Die neurotrophen Viren verursachen im allgemeinen in den Nervenzellen und zwar in erster Reihe in den Desoxyribonucleinsäuren-Systemen Veränderungen, es handelt sich also um einen neurozytär-interzellulären Prozess (*Burnet*). Eine allgemeine toxische Wirkung wird von den neurotrophen Viren wahrscheinlich nicht ausgeübt, obwohl im Laufe der letzten Jahre die Ansicht verfochten wurde, dass auch bei den Viren eine allgemeine Toxinwirkung anzunehmen ist. In neurotrophen Prozessen löst die Zerstörung der Nervenzellen in erster Reihe eine lokale, perizelluläre reaktive Gliaproliferation aus.

In unseren Fällen zeigen jedoch die Nervenzellen nicht die bei den neurotrophen Erkrankungen üblichen Veränderungen. Diese erstreckten sich diffus, wenn auch nicht mit gleicher Intensität auf das ganze Nervensystem. In den Veränderungen konnten die verschiedensten Formen beobachtet werden und sie verschwinden — dies ist das Wesentliche — nicht durch Neuronophagie, sondern — falls es überhaupt ein Verschwinden von Nervenzellen gibt — unabhängig von der Gliareaktion. Die geringe Reaktion der Glia ist um so auffällender, weil die Glia hier ausgesprochen suffizient-aktive, nicht unbedeutende Proliferationen aufweist. Nicht darum, weil die Glia zu einer reaktiven Proliferation unfähig ist besteht keine Neuronophagie, wie dies z. B. im Falle intensiver Vergiftungen zu sehen ist. Wird die neurotrophe Virus-Genese der Krankheit angenommen — und es bestehen nicht viele Gründe daran zu zweifeln —, dann handelt es sich hier um eine besondere neurozytotrope Wirkung, welche wesentlich von den bei den mehr lokalisierten neurotrophen Virusencephalitis-Fällen zu beobachtenden Veränderungen abweicht. Im allgemeinen muss die relativ geringe Schädigung der Nervenzellen hervorgehoben werden, die überhaupt in keinem Verhältnis zu den aktivproliferativen Erscheinungen des Gliapparates steht. Darauf lenkten zahlreiche Autoren die Aufmerksamkeit. (*Pette und Döring, Kalm, van Bogaert* und Mitarbeiter, *Bonhoff*.)

Es konnten weder Pathogenese und Entstehungsmechanismus der diffuseren, mehr ausgedehnten Gliosen, noch die der Gliaknötchen geklärt werden. In Schnittserien war festzustellen, dass die Gliaknötchen, ohne Zerstörung auch nur eines einzigen Parenchymbestandteiles (Nervenzelle, Markfaser, Nervenfasern), oder Wandveränderung der darin verlaufenden Kapillaren, entstehen. Auch in den diffuseren Gliavermehrungen grösserer Ausdehnung waren intakte Nervenzellen, Markfasern und Gefässe zu beobachten. Die diffusen und herdartigen Gliavermehrungen sind also keine reaktiven Veränderungen, sondern primäre Erscheinungen. Es wäre denkbar, dass diese Gliavermehrungen nach den Veränderungen der interzellulären, bzw. interfazikulären «Grundsubstanz» («nervöses Grau») reaktiv zustande kommen, da aber die Pathologie der Grundsubstanz derzeit noch völlig unausgearbeitet ist, steht uns keine einzige Angabe zur Verfügung, die eine solche Annahme berechtigen würde. Am einfachsten wäre es anzunehmen, dass all diese Gliavermehrungen



eine allgemeine, nach der Ansicht von *Aschoff* defensiv-entzündliche, aktive Reaktion des Gliapparates bedeuten. Gegen diese Möglichkeit spricht jedoch der Umstand, dass die Zahl der Knötchen in den einzelnen Teilen des Nervensystems recht verschieden ist. In unseren Fällen war sie in der *Oliva inferior* und im *Nucleus dentatus* am grössten, in den Fällen von *Környey*, *Paarman*, *Höra* jedoch in der Rinde des Grosshirns. Deshalb müsste daran gedacht werden, dass der Gliapparat in den einzelnen Fällen in seinen einzelnen Teilen auf allgemeine Einwirkungen verschiedenartig reagiert. Das wäre jedoch nur schwer zu verstehen. — Auch daran könnte gedacht werden, dass es sich vielleicht um den Glizellen gegenüber affine Viren handelt. Das ist um so eher möglich, da ja *Haymaker* und Mitarbeiter bei der sog. Inklusions-Encephalitis nicht nur in den Nervenzellen, sondern auch in den Kernen der Glizellen Inklusionen vorfanden. In diesen Inklusionen aber sahen die meisten Autoren Viruskolonien, oder zumindest eine mit der Anwesenheit von Viren verbundene Zellreaktion. Dagegen spricht aber, dass die Gliknötchen nicht nur bei dieser Form der Encephalitis, ja sogar nicht nur bei allen durch neurotrope Viren verursachten Erkrankungen (z. B. bei epidemischer Encephalitis, bei Poliomyelitis usw.), sondern auch in dem verschiedensten pathologischen Prozessen zu beobachten sind.

Es könnte sich nun die Frage ergeben, ob in den Gliknötchen nicht der Ausdruck von pathergisch-allergischen Mechanismen zu sehen ist? Dafür würden folgende Umstände sprechen: Die sich auf Monate erstreckende Dauer des Prozesses, die sich im Ablauf zeigenden temporären Besserungen (worauf besonders *Pette* die Aufmerksamkeit lenkte), die serösen Entzündungserscheinungen im histologischen Bilde, schliesslich die Beobachtung von *Friedberger* und *Schröder*. Es wäre also denkbar, dass der Gliapparat auf die allergischen Einwirkungen mit einer herdartigen Proliferation reagiert, wie z. B. das Bindegewebe mit den *Aschoffs*chen Knötchen. Trotz alledem erscheint uns der allergische Ursprung der Gliknötchen nicht wahrscheinlich. Für die experimentellen allergischen Prozesse des Nervensystems sind in erster Reihe die Demyelinisationsgebiete der weissen Substanz charakteristisch, mit der fibrinoiden Nekrose der Gefässwand, mit den perivenösen Gliavermehrungen, mit den für alle Gewebsbestandteile gültigen Nekrosen. Solche Erscheinungen gehören nicht zur Pathohistologie der Panencephalitis.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Entstehungsmechanismus der Gliknötchen derzeit nicht geklärt ist. Am wahrscheinlichsten erscheint der nicht spezifische reaktive Mechanismus allgemein defensiven Charakters, doch auch die allergische Genese ist nicht auszuschliessen.

Viel beschäftigt sich die Literatur mit den an der Grenze der Rinden-Marksubstanz, in erster Reihe im Gebiete der U-Fasern, am intensivsten gewöhnlich im okzipitalen Lappen (*van Bogaert*) auffindbaren «schleierartigen» (*van Bogaert*) Marklichtungen, sowie mit den auf denselben Gebieten zu beobachtenden Gliafibrosen. Im allgemeinen wird von allen Autoren der geringe Grad



des Markzerfalls, das Missverhältnis zwischen der Marklichtung und der Intensität der Gliafibrose hervorgehoben: Die Bildung der Gliafasern ist bedeutend intensiver, als man es nach allgemeiner Erfahrung bei einer derartigen Marklichtung erwarten würde. Dieser Umstand veranlasste *van Bogaert* und Mitarbeiter im erwähnten histopathologischen Detail das Wesentliche zu sehen. Von da stammt die Benennung: Leukoencephalitis subacuta sclerotisans. Die Gliafibrose selbst kann aber auch nach *van Bogaert* «très limitée» sein, sie kann sogar auch ganz fehlen (Acta Neur. et Psychiat. Belg. 1949. 49.811.), was offensichtlich im Widerspruch mit der Benennung steht.

In unseren beiden Fällen wurden an der Rinden-Markgrenze in erster Reihe im Gebiete der U-Fasern, doch auch etwas tiefer, feine, schleierartige Marklichtungen angetroffen, mit einer distinkten aber trotzdem mit Sicherheit als pathologisch zu bewertenden Gliafibrose (siehe Abb. 8). Die Veränderungen waren am ausdrücklichsten im okzipitalen Lappen vorhanden. Ausserdem wurden teils extrazellulär, teils in den zwischen den Fasern liegenden, der Kernstruktur nach zu urteilen, wahrscheinlich überwiegend Oligozyten, in nicht geringer Zahl mit Sudan sich in verschiedenen Nuancen, doch im allgemeinen lebhaft rot färbende Lipoidkörnchen gefunden. Im adventitiellen lockeren Bindegewebe von Gefässen wurden in ziemlich grosser Menge auch gut entwickelte Körnchenzellen festgestellt. Die Intensität der Gliafibrose übertraf wahrscheinlich das Mass der nach den sehr feinen Marklichtungen reaktiv zu erwartenden Gliafasernvermehrung. Die zwei Arten der Veränderung fallen nicht völlig zusammen: Es wurde auch an solchen Stellen eine Vermehrung der Gliafasern festgestellt, wo eine Marklichtung nicht zu erkennen war. Diesbezüglich konnte unsererseits kein Urteil gebildet werden, ob die Lipoidspeicherung im Verhältnis zum Grad des Markzerfalls steht. In der Literatur ist in dem weit überwiegenden Teil der Fälle die Marklichtung mit einer kaum wahrnehmbaren Lipoidspeicherung verbunden. In dieser Hinsicht weichen unsere Fälle von der allgemeinen Erfahrung ab. Bei der sog. Inklusionsencephalitis, die wahrscheinlich nahe zur Panencephalitis steht, sind ebenfalls Marklichtungen zu beobachten und nach *Malamud*, *Haymaker* und *Pinkerton* können die Marklichtung, die Gliafibrose und die Lipoidspeicherung verschiedene Ausbreitung zeigen. So war in ihrem ersten Fall die Marklichtung gering, die Gliafibrose mässig, hingegen die Zahl der Körnchenzellen sehr gross. Im zweiten und dritten Fall jedoch waren die Markzerstörung und die Gliafibrose gleichmässig, aber die Lipoidspeicherung gering. Vielleicht wird das Ausmass der drei Faktoren von derzeit noch nicht übersehbaren Umständen bedingt. (Siehe weiter unten.)

Bezüglich der Pathogenese der Marklichtungen und der Gliafibrosen sind die Ansichten verschieden. *Lhermitte jun.* vermutet in seiner unlängst erschienenen Monographie eine toxische Genese. Nach Ansicht des genannten Autors üben auch die neurotropen Viren toxische Wirkung aus, was selbst



noch in den letzten Jahren bezweifelt wurde. Nach *Pette* und *Kalm* «stellen die Marklichtung und die Gliafibrose möglicherweise komplikatorische kreislaufbedingte Defekte dar». Nach *Krücke* sind die Marklichtungen und Gliafibrosen die Folgen einer serösen Entzündung. «Die gliöse Sklerose der Marksubstanz wäre ebenso zu deuten, wie die von *Rössle* beschriebene mesenchymale Organsklerose oder die Sklerose der peripheren Nerven bei neuraler Muskelatrophie und hypertrophischer Neuritis.» *Paarman* sieht in der Marklichtung und in der Gliafibrose Folgen eines entzündlichen Ödems: darauf weisen die eigenartige Form des Markzerfalls (kaum mit der Entstehung von Lipoiden verbunden), sowie das die parenchymale Zerstörung überschreitende Ausmass der Gliafasernbildung.

Auf Grund unserer eigenen Befunde schliessen wir uns der Ansicht von *Krücke* und *Paarman* an und sehen in der Marklichtung, nicht minder auch in der Gliafibrose, die Folgen einer serösen Entzündung. Solche seröse Entzündungserscheinungen waren überall im Nervensystem am ausdrücklichsten jedoch im okzipitalen Lappen, in den Gefässen an der Rinden-Markgrenze zu beobachten: es wurden bedeutend erweiterte Kapillaren, prä- und postkapillare Gefässe, ringsum die Gefässe (auch um die Arteriolen und Venulen), ein mit Eosin blass rosafarben, mit van Gieson gelblichbraun, mit Kresylviolett metachromatisch färbendes, feinkörniges, stellenweise in rohen Klumpen ausgefälltes, auf Grund der Beschreibung wahrscheinlich eiweissreiches Exsudat gefunden, welches sich auf das benachbarte Gewebe erstreckte und dort eine Histiolyse verursachte. Im Exsudat waren einige Histiocyten, Lymphocyten und rote Blutkörperchen zu finden. Die Gefässwände waren, von geringen Endothelveränderungen abgesehen, normal. Es handelt sich also um eine Permeabilitätsstörung mit jener Erscheinung, welche *Schürmann* Dysorie benannte. Das stimmt gut mit unserer Erfahrung überein, wonach nicht nur ringsum die Kapillaren, sondern auch um die grösseren Gefässe, ein Exsudat vorhanden war. Das beschriebene Bild umfasst alle Kriterien der serösen Entzündung. Das entzündliche Ödem kann, nach den Untersuchungen von *Haller-vorden*, *Scholz*, *Krücke*, *Jakob*, ohne Entstehung von lipoiden Substanzen mit Zerstörung der Marksubstanz verbunden sein. Im entzündlichen Exsudat vermehren sich dann die Gliafasern, wahrscheinlich unabhängig von der Markzerstörung. Möglichkeit dazu bietet jene Erfahrung, wonach die Gliafasern extrazellulär und extraplasmatisch dadurch entstehen können, dass «bestimmte Eiweisskörper aus der Blutbahn austreten und im Zusammenwirken chemischer und mechanischer Bedingungen zu Gliafasern werden können.» (*Wilke* und *Kircher*). Nach *Rössle* können als Folge von serösen Entzündungen «ohne Mitbeteiligung eines eigentlichen Granulationsgewebes» Organsklerosen entstehen. Analog damit ist jene unsere Beobachtung, wonach im Gebiete der Gliafibrose fibrilläre Astrozyten zwar gefunden wurden, doch bei weitem nicht in dem Masse, wie dies bei einer Gliafibrose ähnlichen Grades, doch anderen



Ursprungs üblich ist. Es ist anzunehmen, dass in unseren Fällen die Fasern der an der Mark-Rindengrenze beobachteten Gliafibrose, wenigstens zum Grossteil, auf Grund des oben beschriebenen extrazellulären Mechanismus entstanden.

Der Grad der Gliafibrose ist in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Es wäre wichtig, die Ausbreitung der serösen Entzündung in allen Fällen zu untersuchen und mit der Gliafibrose zu vergleichen. In der Literatur wurde dieser Frage nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Es ist möglich, dass das Ausmass der Gliafasernbildung nicht nur von der Menge des entzündlichen Exsudats, sondern auch von den chemischen Eigenschaften desselben abhängt. *Törő* und *Jeney* brachten den Nachweis, dass in Gewebekulturen — durch Zugabe von Ascorbinsäure — die Bildung der Kollagenfasern gesteigert wird. Während Desoxycorticosteron dieselbe Wirkung ausübte, verhinderte Testosteron die Fasernbildung. Versuchsweise durchgeführte Untersuchungen ergaben, nach einer länger anhaltenden Temperaturerhöhung, eine Steigerung der Gliafasernbildung (*Horányi*). Die jetzt mitgeteilten Angaben könnten darauf hinweisen, dass die Intensität der Gliafasernbildung, auch bei ansonsten gleichen Bedingungen, durch den allgemeinen Zustand des Organismus, durch dessen chemisches Milieu, beeinflusst werden können. Mehrere Autoren (*Döring*, *Pette*, *Környey*) wiesen darauf hin, dass die Vorbedingungen für eine mit Gliafasernbildung verbundene Markzerstörung in Kindesalter wahrscheinlich eher gegeben sind. So kommt z. B. die diffuse Sklerose fast ausnahmslos nur im Kindesalter vor.

Auf Grund des oben Gesagten sehen wir unsererseits keinen unmittelbaren Zusammenhang der Marklichtung und der Gliafibrose mit dem Gewebsgrundprozess. Beide sind Folgen der komplizierten serösen Entzündung. Eben darum scheint uns, ähnlich wie *Haymaker*, *Malamud* und *Pinkerton*, die Benennung Leukoencephalitis nicht zutreffend. Wir haben deshalb in unseren Fällen — obwohl diese die Kriterien der *van Bogaertschen* Leukoencephalitis restlos aufweisen — nicht die Benennung Leukoencephalitis, sondern Panencephalitis nodosa verwendet. Diese Benennung betont die beiden — unserer Ansicht nach — wichtigsten Grundzüge des histologischen Prozesses: 1. die diffuse Ausbreitung der Veränderungen auf alle Teile des zentralen Nervensystems, 2. die wesentliche Rolle der Gliaknötchen im histologischen Prozess. Wir sind übrigens nicht in der Lage uns *Bonhoff* anzuschliessen, der jede auf Grund eines histologischen Bildes vor sich gehende einheitliche Zusammenfassung für verfehlt hält. *Bonhoff* beruft sich u. a. darauf, dass der Prozess durch die Bildung von Gliaknötchen nicht charakterisiert ist, da sie in den Fällen von *Werner*, sowie von *Hasenjäger* und *Lenz* nicht vorhanden waren. Dem gegenüber wurden in dem im 113. Band des Archivs für Psychiatrie mitgeteilten Fall von *Hasenjäger* und *Lenz* Gliaknötchen nicht nur festgestellt, sondern auch in einer Abbildung veröffentlicht. Es ist mir nicht bekannt, dass *Hasenjäger*



und *Lenz* auch einen anderen Fall veröffentlicht hätten. So bleibt also in der Literatur nur ein einziger Fall ohne Gliaknötchen (nämlich der von *Werner*), gegenüber den in der Literatur bisher veröffentlichten 40 Fällen dürfte es nicht begründet erscheinen, dieses Negativum als wesentlich hervorzuheben.

Die an der Rinden-Markgrenze, in geringerem Grade auch an anderen Stellen beobachteten diffusen Vermehrungen von Mikro- und Oligodendrogliazellen, betrachten wir unerseits als primäre Veränderungen defensiven Charakters und bringen sie in keinen ursachlichen Zusammenhang mit den Marklichtungen. Dies wird schon dadurch bestätigt, dass auch an solchen Stellen derartige diffuse, sich auf ein grösseres Gebiet ausbreitende Mikro- und Oligodendrogliosen festzustellen waren, wo ein Markzerfall überhaupt nicht bestand. Laut *van Bogaert* sind diese diffusen Gliosen entweder Vorläufer der adventitiellen plasmozytären und lymphozytären Infiltrationen, oder treten gleichzeitig mit diesen auf.

In unserem ersten Fall wurden der intensivste Markfasernerzerfall, die grösste Lipoidspeicherung (s. Abb. 7) und die ältesten Gliavermehrungen (soweit man aus der Zusammensetzung der Gliaknötchen auf ihr Alter schliessen kann) in den Tractus olfactorius gefunden. Im Nervus opticus, sowie in den übrigen Gehirnnerven (es konnten nur die unmittelbar aus der Hirnsubstanz heraustretenden Teile der Gehirnnerven untersucht werden) waren keine derartigen Veränderungen zu beobachten. Die den Tractus olfactorius bedeckenden weichen Hirnhäute zeigten gar keine Veränderung. Die so sehr im Vordergrund stehenden Veränderungen des Tractus olfactorius zeigen vielleicht an, dass das Virus auf diesem Wege in das Nervensystem gelangte. In den übrigen Teilen des Nervensystems waren die Veränderungen (entzündliche Infiltrationen, Gliaveränderungen) verschiedenen Alters; innerhalb des Nervensystems waren also auf eine weitere Ausbreitung hinweisende Erscheinungen nicht anzutreffen. In der Literatur wurden bezüglich des Tractus olfactorius — im Falle von Panencephalitis — keine Angaben gefunden. — Es dürfte nicht uninteressant sein, sich daran zu erinnern, dass *Smith* in zwei Fällen von Herpes-Encephalitis die intensivsten Veränderungen in dem Tractus olfactorius feststellte, woraus er folgert, dass sich die Einbruchsstelle des Virus dort befand.

Das Bindegewebe der Plexus chorioidei zeigte in keinem unserer Fälle Veränderungen. Auch die Epithelzellen der Plexus waren geschont. (Bezüglich der Ependymzellen siehe weiter unten.) Denselben Befund ergaben all jene Fälle, wo die Plexus untersucht wurden (z. B. die Fälle von *Bonhoff, Höra*).

An den Zellen des Ependyms wurde in einem unserer Fälle eine hydro-pisch zu bewertende Veränderung vorgefunden (siehe Abb. 9). Das Bild war nicht zu klären. Es kann auf nicht vaskuläre Einwirkungen zurückgeführt werden, denn in den subependymalen Gefässen war gar keine Veränderung zu finden. Es könnte eventuell an eine unmittelbare Liquorwirkung gedacht werden, doch die Intaktheit des Plexusepithels spricht gegen diese Annahme.



In unseren Fällen wies auch das Corpus pineale normale Verhältnisse auf. Im Bindegewebe waren keine entzündlichen Infiltrationen zu finden. Ähnlich verhielt es sich in all jenen Fällen, wo das Corpus pineale untersucht wurde (z. B. im Falle von *Höra*).

### Zusammenfassung

1. In Ungarn ist die Zahl der Fälle von Panencephalitis nodosa wahrscheinlich im Ansteigen begriffen. Der Autor beobachtete in zwei Jahren 10 Fälle. Von diesen wurden vier Fälle histologisch bearbeitet, in den übrigen sechs Fällen kann die Diagnose, auf Grund des klinischen Bildes, als wahrscheinlich angenommen werden.

2. Die Veränderungen der Nervenzellen waren gering, doch zeigten sie eine diffuse Ausbreitung. Erwähnenswerter Zellausfall war nirgends festzustellen. Bilder echter Neuronophagie waren nicht zu sehen. Die Pathogenese der Veränderungen in den Nervenzellen war nicht zu entscheiden.

3. Die in allen Teilen des Nervensystems vorgefundenen, umschriebenen Gliavermehrungen (Gliaknötchen) bedeuten wahrscheinlich die nicht spezifische, allgemein defensive Reaktion des Gliaapparates, doch auch der allergische Ursprung ist nicht auszuschliessen. Die Gliaknötchen waren in grösster Zahl in der okzipitalen Rinde, in der Oliva inferior, im Nucleus dentatus, sowie in den basalen Kernen der Brücke anzutreffen.

4. Die entzündlichen Infiltrationen zeigen höchstens teilweise reaktiv-symptomatischen Charakter, zur grösseren Teil bedeuten sie die allgemein defensive Reaktion des mesodermalen Systems. Die entzündlichen Infiltrationen waren in der okzipitalen Rinde, sowie in der Oblongata am intensivsten. Die diffusen entzündlichen Infiltrationen und die in allen Teilen des Nervensystems vorgefundenen Gliaknötchen bilden die wesentlichsten Bestandteile des histologischen Prozesses.

5. Die an der Rinden-Markgrenze, in erster Reihe in der okzipitalen Rinde beobachteten Marklichtungen und Gliafibrosen sind wahrscheinlich Folgen einer serösen Entzündung, eines eiweissreichen entzündlichen Ödems und hängen mit dem Grundprozess nicht unmittelbar zusammen. Deshalb drückt die Benennung: Leukoencephalitis sclerotisans nicht den wesentlichen pathohistologischen Grundzug des Prozesses aus. Richtiger wäre vielleicht die Benennung Panencephalitis nodosa (*Pette und Döring, Müller*).

6. Das Virus gelangt vielleicht durch den Tractus olfactorius in das Nervensystem. Dafür könnte der Umstand sprechen, dass im Tractus olfactorius die ältesten Veränderungen zu finden waren.

7. Die Plexus chorioidei und das Corpus pineale zeigten in allen vier Fällen normale Verhältnisse.

### LITERATUR

1. **Bieling, R.:** (1952) Die Biologie der Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenh. 148, 243. —
2. **van Bogaert, L.:** (1949) Étude des manifestations neurales, reactionelles et inflammatoires chez infant. Acta Neur. Psych. Belg. 49, 733. — 3. **van Bogaert, L.:** (1949) Les encéphalomyélites européennes actuelles. Acta Neur. Psych. Belg. 49, 811. — 4. **van Bogaert, L.:** (1950) Postinfectious Encephalomyelitis. J. Neuropath. exp. Neur. 9, 219. — 5. **Bonhoff, S.:** (1948) Über atypische Encephalitis-Fälle mit Gliaknötchenbildung. Arch. f. Psychiatr. 181, 421. — 6. **Döring, G.:** (1952) Pathologische Anatomie des Zentralnervensystems bei Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenh. 167, 482. — 7. **Dubois, R. und van Bogaert, L.:** (1949) Deux nouvelles observations de leucoencéphalite sclérosante subaiguë. Acta Neur. Psych. Belg. 49, 762. — 8. **Fényes, I. und Révész, Gy.:** (1946) Panencephalitis esetek Magyarországon. (Panencephalitis-Fälle in Ungarn) Orvosok Lapja (ung.). 21. — 9. **Friedberger und Schröder:** zit. nach *Gross*. — 10. **Gross, W.:** (1923) Zur Encephalitis-Frage. Virchows Arch. 242, 452. — 11. **Hasenjäger, Th. und Lenz, H.:** (1941) Multiple Encephalitis bei einem Kinde. Arch. f. Psychiatr. 113, 404. — 12. **Haymaker, W. und Sabin, A.:** (1947) B-Encephalitis. Arch. Neur. Psych. 57, 673. — 13. **Horányi, B.:** (1935.) Über die Wirkung der experimentellen Hyperthermie auf das normale Nervengewebe. Arch. f. Psychiatr. 104, 256. — 14. **Höra, J.:** (1939) Encephalitis japonica. Beitr. path. Anat. 103, 280. — 15. **Kalm, H.:** (1952) Über die Stellung der Panencephalitis (*Pette-Döring*) zur Leukoencephalite sclérosante subaiguë (*van Bogaert*). Dtsch. Z. Nervenh. 169, 89. — 16. **Kersting, G.:**



(1952) Beitrag zur Frage der Panencephalitis. Dtsch. Z. Nervenhe. 168, 464. — 17. **Környey, St.:** (1943) Acut, nichtspezifische, nicht-eitrige entzündliche Krankheiten des Gehirns und Rückenmarks. Erg. Pathol. 36, 96. — 18. **Krücke, W.:** (1952) Seröse Entzündung und Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenhe. 168, 322. — 19. **Lhermitte, Fr. jun.:** (1950) Les Leucoencéphalites. Paris. — 20. **Malamud, W., Haymaker, W. und Pinkerton, H.:** (1950) Inclusion-Encephalitis. Am. J. Path. 26, 133. — 21. **Myle, G. und van Bogaert, L.:** (1949) Des hypercinésies cloniques dominant le tableau neurologique de la leucoencéphalite sclérosante subaiguë. Acta Neur. Psych. Belg. 49, 787. — 22. **Paarmann, H. F.:** (1953) Beitrag zur Frage der Leukoencephalitis. Arch. f. Psychiatr. 190, 83. — 23. **Pette, H.:** (1939) Über das Vorkommen einer Encephalitisform nach Art der Encephalitis japonica in Deutschland. III. Internat. Neur. Kongr. — 24. **Pette, H.:** (1950) Die Pathogenese der Kinderlähmung. Mschr. Kinderh. 98, 100. — 25. **Pette, H.:** (1952) Die Klinik der Viruskrankheiten. Dtsch. Z. Nervenhe. 167, 459. — 26. **Pette, H. und Kalm, H.:** (1950) Neuere Beobachtungen einer ätiologisch unbekanntem, aber klinisch und anatomisch abgrenzbaren Encephalitisform. Dtsch. med. Wschr.: 75, 1173. — 27. **Spielmeier, W.:** (1919) Zur Histopathologie des Flecktyphus. Z. Neur. 47, 1. — 28. **Törő, E. und Jeney, A.:** (1936) Die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Faserbildung in Fibroblastenkulturen. Virchows Arch. 298, 87. — 29. **Volland, W.:** (1948) Zur Frage der parainfectiösen (perivenösen) Encephalitis. Virchows Arch. 315, 173. — 30. **Weingarten, K. und Seitelberger, F.:** (1952) Über die subakute sklerotisierende Leukoencephalitis. Wiener Z. Nervenhe. 6, 65. — 31. **Wilke, G. und Kircher, H.:** (1952) Über ultraviolett-mikroskopische Untersuchungen zur Frage der Feinstruktur der Gliafasern. Dtsch. Z. Nervenhe. 167, 529. — 32. **Wohllwill, F.:** (1928) Über Encephalitis bei Masern. Z. Neur. 112, 20.

## ДАНИЕ К ПАТОЛОГИИ PANENCEPHALITIS NODOSA

Б. ХОРАНЬИ

1. В Венгрии число случаев panencephalitis nodosa по всей вероятности возрастает. В течение двух лет автор наблюдал 10 случаев, из которых четыре были гистологически обработаны, а в шести случаях диагноз был подтвержден на основании клинических картин.

2. Изменения нервных клеток были небольшого размера, но наблюдалось диффузное распространение. Значительного выпадения клеток нигде не было обнаружено; картин истинной невронефазии не было. Патогенез изменений нервных клеток не был выяснен.

3. Обнаруженные во всех частях нервной системы описанные разрастания невронефазии (глиозные узелки) представляют, по всей вероятности, неспецифическую, общую, защитную реакцию аппарата глии, однако, возможность аллергического происхождения также не исключена. Наибольшее число глиозных узелков было обнаружено в затылочной коре, в нижней оливе, в зубчатом ядре и в базальных ядрах моста.

4. Воспалительные инфильтрации имеют только отчасти реактивно-симптоматический характер, они в большей своей части представляют общую, защитную реакцию системы мезодермы. Воспалительные инфильтрации были интенсивнее всего в затылочной коре, также как и в продолговатом мозгу. Диффузные воспалительные инфильтрации и обнаруженные во всех частях нервной системы глиозные узелки представляли важнейшие элементы гистологического процесса.

5. Обнаруженные на границе между корой и мозгом, в первую очередь в затылочной коре, поредения мозгового вещества и глиозные фиброзы являются, по всей вероятности, последствиями серозного воспаления, богатого в белках воспалительного отека, и не связаны непосредственно с основным процессом. Поэтому название: leucoencephalitis sclerotisans не выражает существенного гистологического элемента процесса. Более правильным кажется название: panencephalitis nodosa (П е т т е и Д ё р н г, М ю л л е р).

6. По всей вероятности вирус попадает в нервную систему через обонятельный тракт. За это говорит и то, что в обонятельном тракте были обнаружены самые старые изменения.

7. В каждом из исследованных четырех случаев сосудистые сплетения и шишковидная железа оказались невредимыми.

Prof. Béla *Horányi*, Budapest, V., Dimitrov tér 2. Ungarn.