

*Originalarbeiten · Original Investigations · Travaux originaux*

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

**Über Hirnstammencephalitis  
mit eigenartigem chronischem klinischen Verlauf**

**Ein Beitrag zu atypischen, sporadischen, primären Encephalitiden\***

Von

REIJI IIZUKA

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Dezember 1963)

Die atypischen sporadischen primären Encephalitiden stellen ein aktuelles Problem der Neuropathologie dar<sup>1</sup>. Bisher wurden drei Untergruppen — die einheimische Panencephalitis (PETTE-DÖRING<sup>2</sup>), die subakute sklerosierende Leukoencephalitis (VAN BOGAERT<sup>3</sup>), und die Einschlußkörperchen-Encephalitis (DAWSON<sup>4</sup>) — unterschieden, obwohl diese nur einen geringen Teil der atypischen sporadischen primären Encephalitiden umfassen. Ihre nosologischen Beziehungen wurden mehrfach zur Diskussion gestellt<sup>5-7</sup>. Vorschläge für eine ätiologische Klassifizierung dieser Encephalitisformen stammen von KRÜCKE<sup>8</sup> und HAYMAKER<sup>9</sup>. Daneben kommen viele ätiologisch unklare Encephalitiden zur Beobachtung, die sich weder klinisch noch histopathologisch einer der genannten Gruppen zuordnen lassen.

Im folgenden werden drei Fälle von atypischer Encephalitis mitgeteilt, die hinsichtlich ihrer Klinik und Neuropathologie bisher unbekannte gemeinsame Eigenheiten boten.

**Fallberichte\*\***

**Fall 1:** H. N.: 27-jähriger Bankbeamter.

Familienanamnese o. B. Vorgeschichte: Mit 7 Jahren Diphtherie, mit 20 Jahren Lungen-Tbc, mit 24 Jahren Darm-Tbc, im April 1953 Laparotomie in Lumbalanaesthesie. Postoperativ Nackenschmerzen, Harnverhaltung, Paraesthesien an den Extremitäten. Nach 4monatiger Streptomycin- und PAS-Behandlung Ohrensausen. Volle Ausheilung.

Seit Mai 1954 anfallsweise Schwindel mit Erbrechen, später passagere Gangstörungen. September 1954 Abducensparese re. Oktober 1954 Nackenschmerzen, akut auftretende Tetraplegie, Sensibilitätsstörungen an Rumpf und Extremitäten, Schluck- und Sprachstörungen, Doppelsehen und Blasenstörungen. Zunächst subfebrile Temperaturen; bis November 1954 Temperaturen um 38°. Nach vorübergehender Besserung kam es April 1955 neuerlich zu Doppelsehen, Schluck- und Sprachstörungen, Extremitätparesen und Blasenstörungen.

*Aufnahmebefund* (III. Med. Klinik der Hokkaido-Universität, 23. 5. 55): Bewußtsein klar, apathisch, mangelnde emotionelle Reaktion. Gelegentlich Zwangslachen und -weinen. Status neurologicus: Fundi und Visus o.B. Pupille li. weiter als re., träge und unausgiebige Lichtreaktion beiderseits, prompte Konvergenz. Einschränkung der Bulbusbewegungen nach oben.

\* Herrn Prof. Dr. J. HALLERVORDEN zum 80. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

\*\* Für die liebenswürdige Überlassung des Materials sind wir Herrn Prof. Dr. SHIRAKI, Hirnforschungsinstitut der Universität Tokio, Herrn Prof. Dr. TAKEYA, Universitäts-Nerven-klinik Kyushu, zu bestem Dank verpflichtet.

Horizontaler Nystagmus beiderseits. Sensibilitätsstörung für alle Qualitäten an der re. Gesichtshälfte. Cornealreflex beiderseits o.B. Geschmacksstörung an den vorderen  $\frac{2}{3}$  der Zunge li. Schwerhörigkeit re. Tinnitus beiderseits. Würgereflex negativ. Gaumenbogen nicht gehoben. Schulterparese beiderseits. Undeutliche Sprache. Sensibilitätsstörung für alle Qualitäten an der re. Körperhälfte, gering an der li. U.E. Spastische Tonussteigerung, besonders re. Babinski und Rossolimo beiderseits. BDR: in allen Etagen fehlend. Temperatur: 38°.

*Verlauf.* Deutliche Progredienz der neurologischen Ausfälle mit Intensitätswechsel sowie mehr oder weniger langen Remissionen. Auftreten von Spontanmyastagmus und Fehlen der Lichtreaktion. Pat. konnte nicht essen und sprechen. Die Elementarkenntnisse blieben erhalten. Pat. konnte sich bis knapp vor dem Tode mit Hilfe einer Buchstabentafel verständigen. Auftreten von Decubitalulcera und therapieresistenter Cystitis. Nach neuerlicher Fieberperiode mit Somnolenz Exitus am 3. 12. 55 durch Atemlähmung. Krankheitsdauer: 20 Monate.

#### *Untersuchungsergebnisse*

*Blut.* Eryth. 4200000, Hb. 87%, H.I. 1. Leuko. 10100 (Eosino. 2,5%, Stab. 3%, Seg. 71%, Lympho. 23%, Mono. 0,5%). Wa.R. negativ.

#### *Liquor*

	9. 5. 55	23. 6. 55	27. 9. 55	7. 10. 55	20. 10. 55
Anfangsdruck	130 mm H <sub>2</sub> O	125	180	120	160
Entnahme	10 cm <sup>3</sup>	10	12	5	5
Enddruck	70 mm H <sub>2</sub> O	60	80	60	100
Aussehen	wasserklar	wasserklar	wasserklar	wasserklar	wasserklar
Zellen	8/3	11/3	22/3	3/3	0/3
Nonne	—	—	+	+	++
Pandy	+?	+	+	++	++
Eiweiß	1/2 T. s. Nissl	—	0,26%	0,68%	—
Wassermannsche Reaktion	—	—	—	—	—

#### *Mikroskopischer Befund des ZNS*

*Cervicalmark.* Einzelne Lymphocyten in den weißen Häuten. Leichte degenerative Veränderungen der Vorderhornzellen ohne Neuronophagien. Diffuse gemischtzellige Gliose mit perivasalen Fettkörnchensäumen sowie diffuse Entmarkungen in beiden Vorder- und insbesondere Seitensträngen. Hinterstränge unversehrt.

*Medulla oblongata.* Leichte lymphocytäre Infiltration der weichen Häute. In beiden Pyramiden diffuse unscharf begrenzte Entmarkung (Abb. 1b), sowie reichliche perivasale lympho-plasmocytäre Infiltration und diffuse Zellgliose (Abb. 1a). Am Olivenhilus beiderseits dichte plasmocytäre Gefäßsäume. Ausbreitung der diffusen Gliawucherung von den Pyramiden bis in die unteren Oliven. Diffuse gemischtzellige, besonders makroglöse Infiltrationen im Corpus restiforme, im Nucleus tractus spin. nerv. V. und im Tractus spin. nerv. V. Perivasale Infiltrate im Bereich des Hypoglossuskerns bei intaktem Parenchymbestand (Abb. 1a).

*Brücke.* Spärliche lymphocytäre Infiltrate in den Meningen. Große kontinuierliche glöse Herde im Brückenfuß, einschließlich Brachium pontis, Fibrae profundae pontis, Pyramidenbahn und Austrittsstelle des Trigeminus. Im Herdzentrum partielle Gewebsweichung mit einzelnen gliogenen Körnchenzellen. Daneben dichte plasmo-lymphocytäre Gefäßmängel (Abb. 2). Diffuse Mikroglia-wucherung und lymphocytäre Gefäßinfiltrate in der Brückenhäute, im Bereich des Fasciculus long. med., des Brachium conjunctivum, der mesencephalen Trigeminuswurzel und des Locus caeruleus, dessen Nervenzellen intakt sind.

*Mittelhirn*: Leichte lymphocytäre Meningitis in der Fossa interpeduncularis. Starke Auflockerung der Hirnschenkel beiderseits, mit fleckförmiger Mikroglia-wucherung, die sich auch zwischen beiden roten Kernen im Tractus rubroolivaris bis zur Gegend der medialen Schleife sowie im Brachium colliculi caudalis erstrecken. Das Zentrum dieser Herde häufig erweicht und



Abb. 1 a und b. Fall 1. Medulla oblongata. a Nissl; b Markscheidenfärbung nach Heidenhain-Woelcke. Lymphocytäre Infiltration der Meningen. Perivasale Lymphocytensäume in Pyramiden und Olivenhilus beiderseits. Diffuse Gliazellwucherung und Gefäßinfiltrate in der dorso-lateralen Haube. Dementsprechend diffuse, unscharf begrenzte Aufhellung in der Markscheidenfärbung

von Fettkörnchenzellen erfüllt. Dementsprechend unscharf begrenzte inkomplette Entmarkungen. Die beiden großen Gliaherde erstrecken sich bis zu den Augenmuskelnkernen, die jedoch keine wesentliche Parenchymschädigung aufweisen. Die Substantia nigra nicht betroffen.

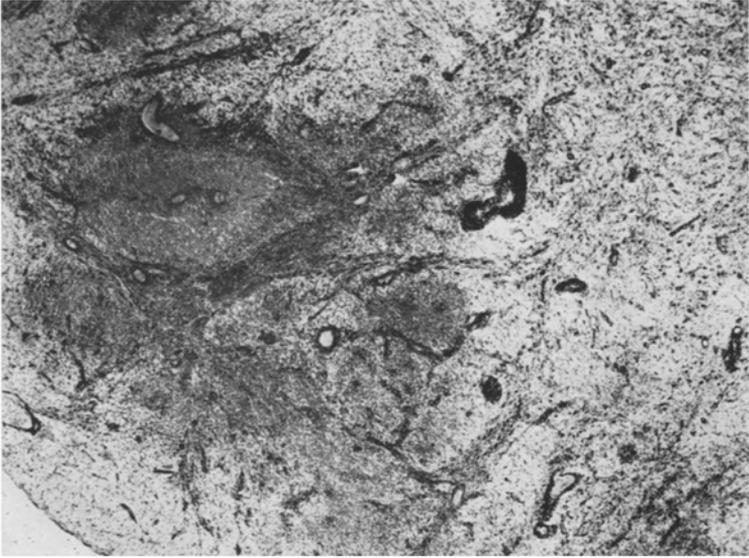


Abb. 2. Fall 1. Brücke. Nissl. Kontinuierliche, herdförmige Gliawucherung mit lympho-plasmocytärer Gefäßinfiltration. Im Herdzentrum Umwandlung der gliösen Elemente in Fettkörnchenzellen und Nekrosetendenz des Gewebes



Abb. 3. Fall 1. Zwischenhirn. Nissl. Diffuse, teilweise fleckförmig akzentuierte gemischtgliöse Wucherung im Bereich des Fasc. mamillo-thalamicus, im Feld H1 und H2, im Nucl. hypothalamicus und medialen Thalamuskern. Lymphocytäre Gefäßinfiltrate

*Zwischenhirn.* Diffuse Gliawucherung im Bereich des Corpus mamillare, des Fasciculus lenticularis, thalamicus und mamillo-thalamicus, des N. hypothalamicus und supraopticus, des medialen und lateralen Thalamuskernes sowie teilweise im Pallidum, bis zur Hirnbasis und in die ventrikelnahen Abschnitte reichend (Abb. 3). Lymphocytäre Gefäßinfiltrate mit Fettkörnchenzellen finden sich auch in der inneren Kapsel. Caudatum, Putamen, Balken und Inselrinde verschont. Im medialen Thalamuskern mehrere Mikrogliaknötchen. Auf Schnitten in Höhe des Chiasma opticum finden sich dichte, gemischtzellige Gliaherde im Pallidum, N. supraopticus und teilweise im Tractus opticus. Im Herdzentrum partielle Nekrosen mit lebhaften Abbauvorgängen. Perivasale Rundzellinfiltrate finden sich ferner in der inneren Kapsel, in den Columnae fornicis, im N. amygdalae und im periventriculären temporalen Mark. Basale lymphocytäre Meningitis.

*Ammonshorn.* Im dorsalen Teil des Pes hippocampi einige Erweichungsherde im Stadium der mesodermalen Organisation mit Capillarsprossung sowie lympho-histiocytären Infiltraten. Im Mark des Subiculum einige lymphocytäre Gefäßsäume. Einzelne Gliarosetten im Pes hippocampi. — Auf Schnitten von Frontal-

Temporal-, Parietal- und Occipitallappen außer leichter diffuser Zellgliose im Temporalmark keine pathologischen Befunde.

Das *Kleinhirn* bietet außer einzelnen Gliaknötchen und spärlichen Gefäßinfiltraten im Mark keine Auffälligkeiten.

**Fall 2: F. K., 36-jähriger Beamter.**

Familienanamnese und Vorgeschichte unauffällig. Im Juli 1952 (36. Lebensjahr) „Erkältung“ mit Fieber. 2 Wochen später undeutliche lallende Sprache und Motilitätsstörung des re. Beines. Im Dezember 1952 Zwangslachen und -weinen. Anfang 1953 Parese der re. O.E.

*Aufnahmebefund* (Nervenklinik des Staatskrankenhauses Chikushi, 1. 12. 53): Anisokorie, träge und unausgiebige Lichtreaktion beider Pupillen. Facialis- und Hypoglossusparese re. Sprache langsam, stockend und monoton. Kraftreduktion beider O.E., re. mehr als li. Reflexe an den O.E. und U.E. beiderseits gesteigert, besonders re. Kein Fasciculieren, keine Sensibilitätsstörungen.

*Verlauf.* Zunahme der Ausfälle, Schwindelgefühl, Unfähigkeit des Mundöffnens und der Zungenbewegungen. Keine sprachlichen Äußerungen; Gedanken nur schriftlich austauschbar. Dabei keine grobe Demenz nachweisbar. Starke Miosis beiderseits, besonders li., mit träger Lichtreaktion. Spastische Paraparese der U.E. mit Reflexsteigerung, besonders re. Keine Pyramidenzeichen. Pat. konnte sich nicht mehr im Bett aufrichten. BDR und Cremasterreflex beiderseits fehlend. Fußklonus und Babinski re. 2 Monate später komplette Zungenlähmung, Kau- und Schluckunfähigkeit. Bei schriftlichen Untersuchungen gute Orientierung. Ausbildung von Decubitus in der Schulter- und Rückengegend. In der Folge ein fast stationärer, kaum progredienter Verlauf. Präterminaler Fieberanstieg auf 39–40°. Exitus am 11.11.57 durch Atemlähmung. Gesamtdauer der Erkrankung: 5 Jahre, 4 Monate.

*Liquorbefund:*

Datum	Nonne	Pandy	Zellen	Wassermann-R.	Mastixreaktion
9. 52	—	—	5/3	—	
12. 52	+	—	170/3	—	
3. 54	++	+++	53/3	—	Normale Kurve

*Mikroskopischer Hirnbefund*

*Rückenmark.* Diskrete Lymphocytinfiltrate in den weichen Häuten. Symmetrische Degeneration der Pyramidenseitenstränge mit Zellgliose, aber ohne Abbaureaktion in allen Höhen. Die Vorderhornzellen mit verstärkter Lipopigmentbeladung.

*Medulla oblongata.* Vereinzelte Rundzellinfiltrate in den Meningen. Die Pyramiden beiderseits stark verschmälert, mit kompletter Entmarkung und dichter Gliose. Markzerfall an den Hili beider Oliven mit Gliose, insbesondere li. Zellparenchym der Oliven, des Hypoglossuskerns, des N. ambiguus nervi vagi und des dorsalen Vaguskernelns intakt. Reichlich Gefäß- und interstitielle Gewebsinfiltrate in den Pyramiden, unteren Oliven, im Corpus restiforme, in den Hinterstrangkernen sowie im zentralen Grau des Bodens des 4. Ventrikels. (Abb. 4). Die Gefäßinfiltrate sind meist periarteriell angeordnet und setzen sich vorwiegend aus Lymphocyten zusammen; vereinzelt finden sich dichte Infiltrate aus polymorphkernigen Leukocyten nach Art kleiner Abscesse. Die Gliaproliferation zeigt durchwegs mikroglöse oder gemischtzellige Knötchen ähnlich der japanischen B-Encephalitis.

*Brücke.* Unschärf begrenzter Markscheidenzerfall mit intensivem mobilen Abbau und Gliose in den Längsbündeln sowie in den Kleinhirnbrückenbahnen (Abb. 5). Zahlreiche perivasale Infiltrate sowie herdförmige und diffuse Mikro- und Oligodendroglia-wucherung mit Knötchenbildung in Brückenfuß und -haube. Unregelmäßiger Nekroseherd, ähnlich der japanischen B-Encephalitis, am Boden des 4. Ventrikels, medial des Locus caeruleus.

*Mittelhirn.* Fast symmetrische Entmarkung des Pyramidentraktes sowie unregelmäßige Marklichtung der fronto-, temporo- und occipitopontinen Bahnen im Hirnschenkel. Entsprechende Gliawucherung und perivasale Rundzellinfiltration. Diffuse und perivasale Gliainfiltration, teilweise mit Knötchenbildung im gesamten Mittelhirn.

*Basalganglien.* Kleine Entmarkungsherde mit Gliose in der vorderen Kommissur. Diffuse und herdförmige Gliawucherung in der inneren Kapsel beiderseits. Gefäßinfiltrate sowie diffuse und knötchenförmige Gliaproliferation unregelmäßig verteilt in Putamen, N. amygdalae, Thalamus und Hypothalamus, besonders nahe der Wand des 3. Ventrikels (Abb. 6 und 7).



Abb. 5. Fall 2, orale Brücke. Markscheidenfärbung Heidenhain-Woelcke: Unscharfe Markscheidenansätze in den Brückenlängsbündel und auch in den Kleinhirnbrückenbahnen. Fleckiger Markzerfall in der Bindearmkreuzung und im Bindearm, glösen Herden entsprechend

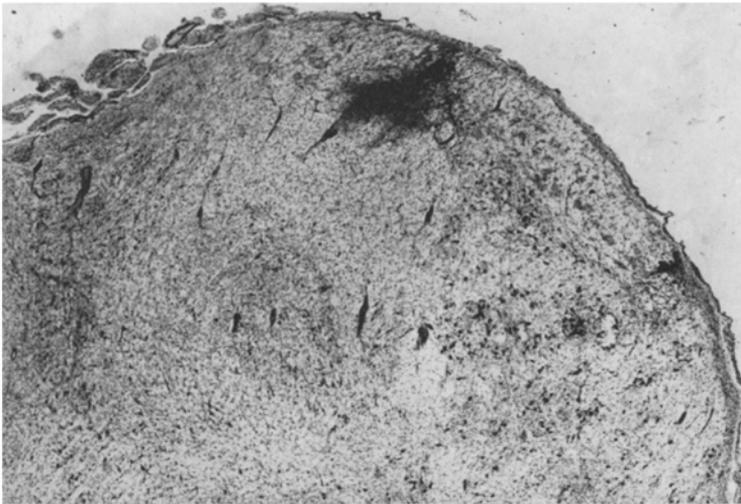


Abb. 4. Fall 2. Medulla oblongata. Nissl. Große, gemischte gliöse Proliferationsherde im Corpus restiforme. Perivassale Rundzellinfiltration in fast allen Regionen. Leichte lymphocytaire Meningitis

*Großhirnrinde.* Auf Schnitten von Frontal-, Temporal-, Parietal- und Occipitallappen keine pathologischen Veränderungen außer geringer herdförmiger Gliawucherung im Ammonshorn. Motorische Region verschont.

**Fall 3:** H. T., 37jährige Hausfrau.

Familienanamnese und Vorgeschichte außer Pneumonie im 25. Lebensjahr unauffällig. Im Februar 1956 akutes Auftreten von Fieber und Kopfschmerzen mit Rückgang nach wenigen Tagen. Hernach monatlich ein- oder zweimal remittierender

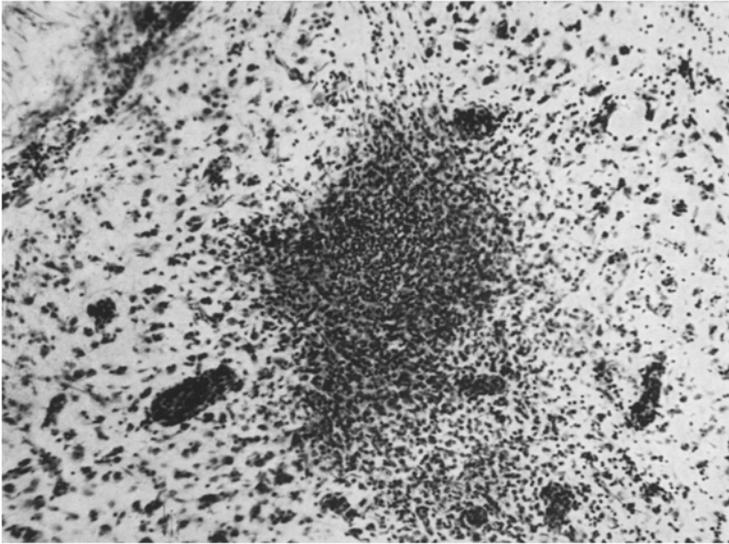


Abb. 6. Fall 2. Putamen. Nissl. Dichte lymphocytäre Gefäßinfiltrate und gemischtglöse Knötchenbildung. Das von zahlreichen polymorphkernigen Leukocyten durchsetzte Herdzentrum zeigt die Tendenz zur Erweichung

Fieberanstieg bis  $38,5^{\circ}$  von zehntägiger Dauer mit Kopfschmerzen und Gangstörungen. In der Zwischenzeit völlige Beschwerdefreiheit. Seit April 1956 unsicherer, breit-spüriger Gang. Während der Fieberattacken Schläfsucht und Desorientiertheit. Im Oktober 1956 Schluckbeschwerden, später undeutliche, lallende Sprache. Anfangs Januar 1957 Somnolenz mit Harninkontinenz, die nach 1 Woche völlig zurückgingen.

*Aufnahmebefund* (Universitäts-Nervenlinik Tokio, 8. 2. 57): Neigung zu Somnolenz, deutliche Merkschwäche und emotionelle Labilität. Sehschwäche beiderseits, Ophthalmoplegie re.; Parinaudsches Syndrom, Ptose li., periphere Facialis- und Oculomotoriusparese re. Schluck- und Sprachstörungen. Spastische Quadriparese mit allseits gesteigerten bzw. klonischen Reflexen, Pyramidenzeichen beiderseits. Pat. konnte sich selbständig im Bett aufrichten und essen, aber nicht selbständig laufen.

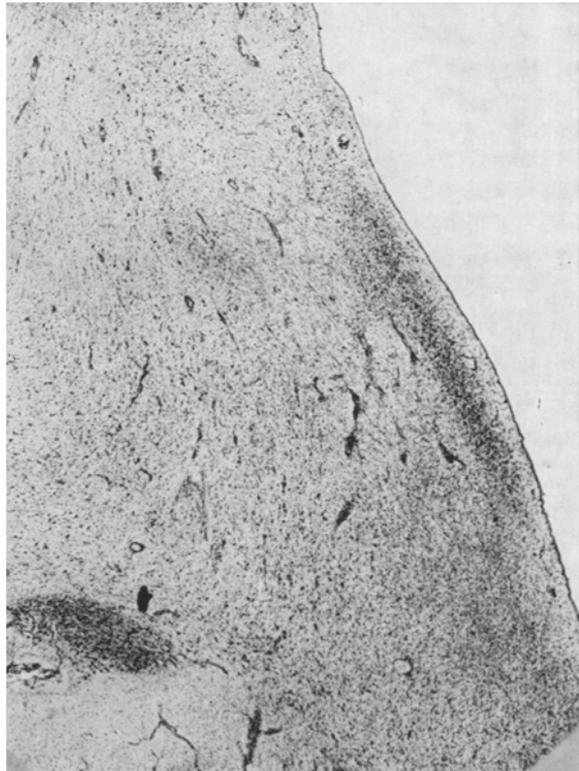


Abb. 7. Fall 2, Hypothalamus. Nissl. Starke diffuse Mikrogliauwucherung und perivasale Rundzellularinfiltrate paraventriculär. Parenchym des Nucl. paraventricularis und supraopticus verschont

*Hilfsbefunde.* Wa.R. (Serum) negativ, Blutbild o.B. BKS 90, Leberfunktion normal, Serum-Eiweiß 8,0 g/dl, A/G = 0,98. Liquor: Druck normal, 128/3—1300/3 Zellen (30—60% Segmentierte), Eiweiß 35 mg-%, Zucker 41 mg-%, Elektropherogramm: vermehrte  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline bei normalen  $\alpha$ -Globulinen. Fundi: o.B.

*Verlauf.* Während des weiteren Verlaufes bis zum Tode (1 Jahr 10 Monate) mehr oder weniger deutliche Remission der neurologischen Ausfälle; zeitweise konnte sich Pat. nicht selbständig im Bett aufrichten, dann sogar wieder laufen. Wechselnder Verlauf der Ophthalmoplegie. Im März 1957 akutes Einsetzen eines rechtsseitigen Brown-Séquardschen Syndroms in Höhe der Mammillen, das nach 2 Monaten spurlos abklang. Die Bewußtseinslage schwankte zwischen fast klarer und leichter Somnolenz. Die Elementarkenntnisse waren gut erhalten. Bakterienkulturen aus Blut und Liquor sowie Übertragungsversuche von Liquor auf Mäusehirne waren negativ. Exitus am 5. 12. 58 an Atemlähmung. Erkrankungsdauer: 2 Jahre 10 Monate.

### *Histologischer Befund des ZNS*

*Halsmark.* Komplette symmetrische Degeneration des Pyramidenseitenstranges und des Tractus Goll (Abb. 8). Perivasale lympho-plasmocytäre Infiltration mit reichlichen Gitterzellen sowie diffuse Gliawucherung in beiden Vorderhörnern und Seitensträngen (Abb. 9). Zahlreiche kleine Blutungen in der grauen Substanz. Die Vorderhornzellen verschont.

*Medulla oblongata.* Einzelne Rundzellularinfiltrate in den basalen Häuten. Dichte perivasale lympho-plasmocytäre, mit Fettkörnchenzellen untermischte Infiltrate in beiden Pyramiden, im Olivenhilus sowie im N. und Tractus spin. nerv. V., geringer verstreut in Tegmentum und Raphe. Starke diffuse und herdförmige gemischtzellige Gliawucherung im Corpus restiforme

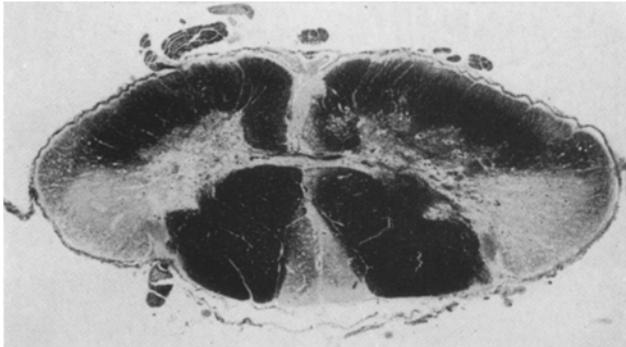


Abb. 8. Fall 3, Halsmark. Markscheidenfärbung nach Sugamo: Symmetrische Degeneration der Pyramidenseitenstränge, der dorsalen spinocerebellaren Bahnen und der Goll'schen Stränge

und im Tractus spin. nerv. V. (Abb. 10a). Im Zentrum dieser Herdbildungen mitunter Gewebnekrose mit Abbauvorgängen nachweisbar. Unscharf begrenzter Markscheidenzerfall in beiden Pyramiden und teilweise im Lemniscus medialis (Abb. 10b). Wurzel des Nervus XII und Nervenzellen des N. term. nerv. V. verschont; die Nervenzellen der unteren Oliven hingegen stark geschädigt.

*Brücke.* Leichte lymphocytäre Infiltrate in den basalen Meningen. Diffuse gemischtzellige Gliose mit Körnchenzellbildung, aber ohne herdförmige Akzentuierung im Brückenfuß, geringer in Brückenhaube und Fibræ pontis profundæ. Diffuse Marklichtung der Pyramidenbahnen und des Brachium conjunctivum. Lymphocytäre Gefäßinfiltration im Brückenfuß stark ausgeprägt. Markfasern des Lemniscus medialis, des Brachium pontis und der Trigeminiwurzel intakt. Locus caeruleus verschont.

*Mittelhirn.* Diffuse Entmarkung des Pyramidentraktes mit Gliazellwucherung und lymphocytärer Gefäßinfiltration. Herdförmige Gliawucherung und Gefäßsäume in der Umgebung der Oculomotoriuskerne; diese selbst intakt.

*Basalganglien.* Einzelne Rundzellularinfiltrate in den basalen Häuten. Verstreute lymphocytäre Gefäßsäume im basalen Pallidum und Putamen. Starke spongiöse Auflockerung und unregel-

mäßige Entmarkungen in der inneren Kapsel, vorderen Commissur und den Columnae fornicis. Diffuse Marklichtung mit leichter perivasaler Lymphocyteninfiltration und zelliger Gliose im Chiasma opticum. Übriges Zwischenhirn unauffällig.

*Endhirn.* Geringe lymphocytäre Meningitis über Temporallappen und Insel. Geringe perivasale Rundzellularinfiltrate und kleine mikroglöse Herdchen in der Temporalrinde. Frontal-, Parietal- und Occipitalregion ohne pathologische Auffälligkeiten.

### Diskussion

Die drei mitgeteilten Fälle von atypischer Encephalitis bieten eine Reihe von gemeinsamen klinisch-morphologischen Befunden. Die übereinstimmenden *klinischen Kennzeichen* sind:

1. Bei den Erkrankten handelt es sich um Erwachsene (27, 36 und 37 Jahre).
2. Es besteht ein chronischer Krankheitsverlauf (1 Jahr und 8 Monate bis 5 Jahre und 4 Monate).

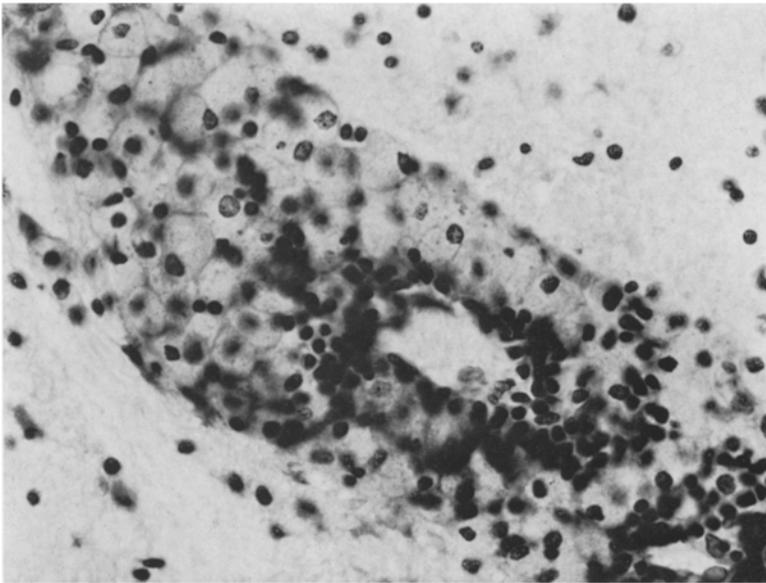


Abb. 9. Fall 3. Rückenmark. Nissl. Dichter Körnchenzellmantel mit geringer Lymphocytenbeimischung um eine kleine Rückenmarksvene

3. Beginn der Erkrankung mit Prodromen, wie Fieberanstieg mit Kopfschmerzen (Fall 2 und 3), Schwindel mit Erbrechen (Fall 1), die jeweils von Remissionen gefolgt waren. Erst nach 1–2 Monaten traten manifeste neurologische Ausfallserscheinungen von seiten des Hirnstamms, insbesondere des Mittelhirns, der Brücke und der Medulla oblongata auf.

4. Schwankend progressiver Krankheitsverlauf, unterbrochen von mehr oder weniger deutlichen Remissionsstadien.

5. Im Vordergrund der klinischen Symptomatik standen nicht extrapyramidale Störungen, sondern Pyramidenbahnzeichen sowie ausgeprägte Hirnstammsyn-drome (Schluckstörungen, dysarthrische Sprachstörungen, Schwerhörigkeit, Sensibilitätsstörungen im Gesicht, Augenmuskellähmungen).

6. Im gesamten Verlauf traten keine extrapyramidalen Bewegungsstörungen oder Krampfanfälle, auch nicht nach Art subcorticaler Anfälle auf.

7. Es bestanden weder Wesensänderungen noch Senkung des Persönlichkeitsniveaus bis zur Demenz oder Verlust der Elementarkenntnisse, obwohl zu Beginn der Erkrankung Affektlabilität und Reizbarkeit auftraten. Sogar im Endstadium

konnten die Kranken noch mit Hilfe einer Buchstabentafel verkehren. Halluzinationen, Wahnbildung und andere psychotische Bilder wurden nicht beobachtet.

8. Es bestanden auch weder ein ausgeprägtes organisches Psychosyndrom, noch hochgradige Bewußtseinstörung oder delirante Zustände, abgesehen vom komatösen Endzustand ante finem sowie amentuellen Syndromen oder Benommenheit bei den Fieberattacken. Keiner der Fälle bot ein „apalisches“ Syndrom.

9. In keinem Fall bestanden Stauungspapillen oder Opticusatrophie.

10. Im Liquor lagen entzündliche Veränderungen im Sinne von Pleocytose und Eiweißvermehrung vor.

Das *neuropathologische Substrat* bot folgende gemeinsame Befunde:

1. Die Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen beschränkte sich vorwiegend auf Hirnstamm und Medulla oblongata mit geringer Zwischenhirnbeteiligung, während Großhirnhemisphären und Klein-

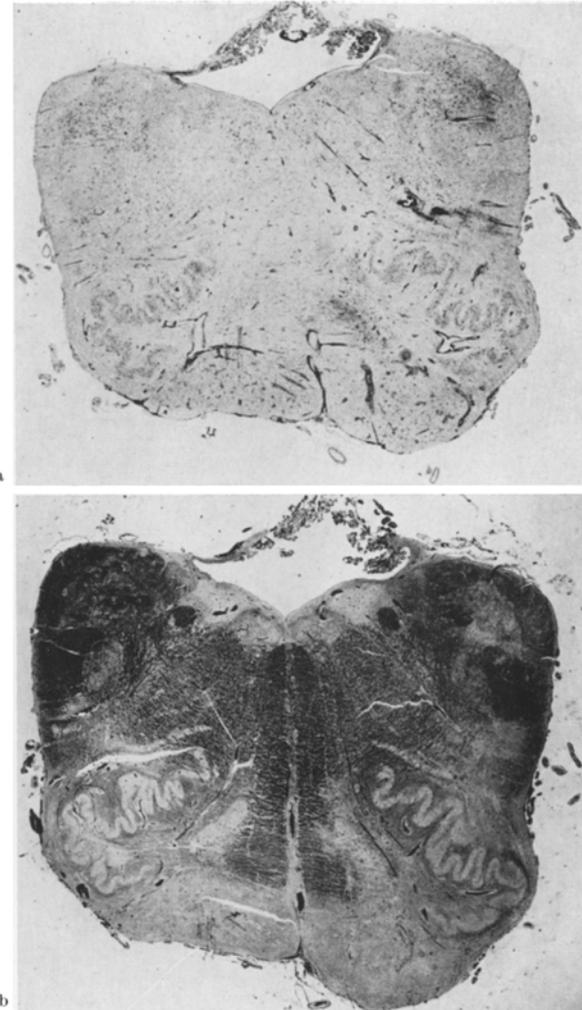


Abb. 10 a und b. Fall 3. Medulla oblongata. a Nissl. b Heidenhain Woelcke: Geringe basale lymphocytäre Meningitis. Diffuse Gefäßinfiltration in beiden Pyramiden und Oliven. Diffuse Markaufhellung im Oblongatafuß

hirn nahezu keine entzündlichen Läsionen außer leichten Veränderungen im basalen Temporallappen und Ammonshorn boten. Es lag somit stets das Bild einer Hirnstammencephalitis vor.

2. Das encephalitische Syndrom ist durch perivasale, besonders perivenöse Zellinfiltrate sowie diffuse herdförmige Gliawucherung mit teilweiser Nekroseneigung

des Parenchyms gekennzeichnet. Die Gefäßinfiltrate werden aus Lymphocyten, Plasmazellen sowie Fettkörnchenzellen und Leukocyten gebildet, wobei ihre Zusammensetzung von Ort zu Ort beträchtlich wechselt. Stellenweise herrschen leuko-lymphocytäre oder lympho-plasmocelluläre Infiltrate oder solche aus Fettkörnchenzellen und Lymphocyten vor. Es finden sich somit gleichzeitig akute und chronische Stadien der Entzündungsreaktion.

3. Die fleckförmigen Gliaproliferationsherde breiten sich meist parallel der Gefäßinfiltration aus, dringen aber mehrfach in diffuser Weise in das Parenchym vor. Die umschriebenen Läsionen entsprechen typischen Mikroglia-knötchen, wie bei der japanischen B-Encephalitis (Fall 2), oder stellen größere diffuse mikroglöse Wucherungen dar (Fall 1 und 2).

4. Diese großen Gliaherde können zu ausgedehnten Herdformationen mit zentralen Nekrosen konfluieren, die keine Beziehung zu vasculären Ernährungsgebieten aufweisen, also keine sekundären Kreislaufschäden darstellen.

5. Die Ausbreitung der Gefäßinfiltration und der Gliawucherungen erfolgt sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz und zeigt keine Ortsselektivität.

6. Neuronophagien werden nicht angetroffen. Degenerative Veränderungen und Ausfälle von Nervenzellen fanden sich in und um die Gliaherde, doch erwies sich die Schwere der Parenchymschädigung als gering.

7. In der inneren Kapsel, am Hirnschenkel, an den Pyramiden sowie an den langen Rückenmarksbahnen fanden sich unscharf begrenzte diffuse Entmarkungen mit Gliose. Sie tragen im Rückenmark die Kriterien sekundärer Faserdegeneration (Fall 3).

Das Einteilungsprinzip der atypischen sporadischen, primären Encephalitiden mit subakutem Verlauf in die drei bekannten Untergruppen — Einschlußkörperchen-Encephalitis (DAWSON), einheimische Panencephalitis (PETTE-DÖRING), und subakute sklerosierende Leukoencephalitis (VAN BOGAERT) (SSLE) — beruht auf klinischen und pathologischen, bis zu einem gewissen Grad als charakteristisch geltenden Befunden. Wie bei den übrigen atypischen sporadischen Encephalitiden ist ihre Ätiologie noch unklar. Die genannten Formen zeigen einen weitgehend ähnlichen klinischen Verlauf. In typischen Fällen zeigt die Erkrankung die bereits von KALM<sup>13</sup> registrierten drei Stadien: Wesensveränderung bis zum Persönlichkeitsabbau, extrapyramidale Unruhebewegungen sowie extrapyramidale Tonussteigerung mit zentraler vegetativer Dysregulation. Die Panencephalitis kann aber auch einen akuten Letalverlauf zeigen (Fall 4 von PETTE u. DÖRING<sup>2</sup>). Jedoch erscheint im allgemeinen die klinische Differentialdiagnose der drei genannten Untergruppen kaum möglich<sup>13</sup>. Ihre pathologischen Beziehungen wurden wiederholt zur Diskussion gestellt<sup>5-7,14,15</sup>. Da die als charakteristisch geltenden morphologischen Veränderungen — Kerneinschlußkörper bei Einschlußkörperchenencephalitis, Gliaknötchenbildung bei einheimischer Panencephalitis sowie diffuse Mikroglia-proliferation mit Gliafaserwucherung bei der SSLE — an sich selbständige Gewebsreaktionen ohne spezielle Kausalbeziehungen darstellen und unter sehr verschiedenen Bedingungen angetroffen werden können, darf man aus dem gleichzeitigen Auftreten dieser elementaren Gewebsreaktion nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß die ihnen zugrunde liegenden Prozesse identisch oder ähnlich sind. Solange die Ätiologie der drei genannten Untergruppen der atypischen

Encephalitiden ungeklärt bleibt, kann über ihre Kausalzusammenhänge nichts Schlüssiges ausgesagt werden.

Ähnliches gilt auch für die akute, subakute und chronische Form der sporadischen atypischen primären Encephalitiden<sup>11</sup>. In diesem Zusammenhang sei nur erwähnt, daß die Bemühungen um den Erregernachweis bei der Herpes simplex-Encephalitis<sup>9,10</sup> sowie der Herpes B-Encephalitis<sup>16,17</sup> gewisse Hinweise für eine künftige ätiologische Klassifikation der atypischen Encephalitiden geben können.

Die beschriebenen drei Beobachtungen boten in ihrem psychiatrisch-neurologischen Gesamtbild deutliche Unterschiede gegenüber der Einschlußkörperchen-Encephalitis, der SSLE und der einheimischen Panencephalitis. Das morphologische Substrat des Entzündungsprozesses war das einer Hirnstammencephalitis, die sich bis zum Zwischenhirn erstreckte, während Großhirnrinde und Mark verschont blieben. Der Ausbreitungsmodus des encephalitischen Syndroms entsprach grundsätzlich dem Typ IV nach SPATZ: der fleckförmigen Polioencephalitis mit Bevorzugung des Hirnstammes, doch lag bei den mitgeteilten Fällen keine Prävalenz der grauen Substanz vor. Die grisealen Läsionen waren eher geringer ausgeprägt als jene der weißen Substanz. Art und Ausbreitung der pathologischen Veränderungen zeigen daher Abweichungen vom typischen Bild der SSLE, der Einschlußkörperchen-Encephalitis und der Panencephalitis PETTE-DÖRING. Die Gliaherde im Hirnstamm zeigen große Ähnlichkeit mit den Befunden bei der japanischen B-Encephalitis<sup>19</sup>. Es wurde bisher jedoch kein chronischer Fall derselben mitgeteilt. Außerdem bestehen bei der Encephalitis japonica durchwegs schwere entzündliche Veränderungen in der Großhirnrinde. Die üblichen Läsionen in Form kleiner reaktionsarmer Nekrosen sowie pseudolaminärer Erweichungsherde durch Kreislaufstörungen lagen in den mitgeteilten Fällen nicht vor. Ob das Virus der japanischen B-Encephalitis auch chronische Verlaufsformen hervorrufen kann ist eine interessante, aber noch offene Frage.

Die von PETERS u. STRUCK<sup>15</sup> beschriebene chronische Verlaufsform des der japanischen B-Encephalitis ähnlichen „basal-caudalen“ Typus der atypischen Encephalitiden (Fall 41/50, 116/53) erscheint klinisch-neurologisch trotz wesentlicher Abweichung des psychiatrischen Krankheitsbildes mit unseren Beobachtungen gut vergleichbar. Von derartigen chronischen Verläufen atypischer Encephalitiden des Schrifttums zeigen die Fälle von PETERS u. STRUCK die größte Ähnlichkeit. Auch die Fälle von KERSTING (Fall 3)<sup>20</sup> sowie die von ALMER u. COLMANT<sup>21</sup> sind unseren Beobachtungen annähernd vergleichbar. Einen wichtigen Hinweis gab KERSTING, daß nämlich bei den adulten Fällen die pathologischen Veränderungen ohne strenge Beziehung zum klinischen Verlauf hauptsächlich im Hirnstamm lokalisiert sind.

Zwei unserer Beobachtungen (Fall 1 und 3) wurden von SHIRAKI als primäre Entmarkungsencephalomyelitiden aufgefaßt<sup>22</sup>. Die Lokalisation der Läsionen zeigt besonders bei Fall 3 eine der Neuromyelitis optica ähnliche Topik. Die Parenchymschädigung ist bei dieser Form der Entmarkungsencephalomyelitiden hochgradiger als bei anderen und kennzeichnet sich durch eine Neigung zur Nekrose. Das Gesamtbild der morphologischen Veränderungen bei unseren Beobachtungen läßt sich jedoch nicht ohne weiteres den Entmarkungsencephalomyelitiden zuordnen. Die Markläsionen der langen Bahnen erscheinen hier nicht primär, sondern es handelt sich um sekundäre Degenerationen, hauptsächlich als Folge der Gewebs-

schäden im Hirnstamm. In Japan wurde bisher noch kein typischer Fall von multipler Sklerose nachgewiesen, obwohl in letzter Zeit Beobachtungen von Neuromyelitis optica sowie entzündlicher diffuser Sklerose mitgeteilt wurden<sup>23,24</sup>. Ob man mit SHIRAKI sagen darf, daß die Entmarkungencephalomyelitiden in Japan eine hochgradige Nekroseneigung gewissermaßen als Charakteristicum aufweisen, bleibt noch völlig ungeklärt.

Die Ätiologie unserer Beobachtungen ist ungeklärt. Nach Art und Ausbreitung der entzündlichen Veränderungen — ähnlich dem Typ IV nach SPATZ — kann man eine Virusinfektion vermuten, doch sind die Schädigungen des nervösen Zellparenchyms nur fakultativ und daher ist das morphologische Gesamtbild von jenen der Encephalitis epidemica, japonica oder der Heine-Medinschen Krankheit zu unterscheiden. Man kann deshalb nur die Vermutung aussprechen, daß irgendein Virus, am ehesten sekundär-neurotroper Art eine Rolle spielen könnte. Ob die drei Beobachtungen dieselbe Ätiologie aufweisen, ist unbekannt. Eine wesentliche Frage ist das Problem der vielgestaltigen Entwicklungsmöglichkeiten encephalitischer Prozesse auf dem Boden verschiedener Reaktionslagen des zentralnervösen Gewebes. Allergische Reaktionen des ZNS können sowohl im Tierexperiment<sup>25</sup> als auch im menschlichen Gehirn<sup>26</sup> bekanntlich ein breites Spektrum der encephalitischen Reaktionen hervorrufen. Nach JACOB<sup>27</sup> können nicht nur allergische Vorgänge, sondern auch direkte Erregereinwirkung verschiedene Gewebsreaktionen des ZNS verursachen. Diese Bedingungen stehen bei den mitgeteilten Beobachtungen — besonders in Anbetracht der tuberkulösen Vorkrankheit in Fall 1 sowie therapeutischer Einflüsse — zur Diskussion.

In jüngster Zeit wurden umfassende klinische und neuropathologische Analysen der sogenannten atypischen primären sporadischen Encephalitiden mehrfach durchgeführt<sup>14,15,28</sup>. Wesentlich erscheint, wie kürzlich von HUBER<sup>28</sup> hervorgehoben wurde, daß die bisher als Subgruppen oder Sonderformen beschriebenen Typen — SSLE, Panencephalitis und Einschlußkörperchenencephalitis — nur einen kleinen Teil der atypischen Encephalitiden ausmachen. Das klinische und neuropathologische Spektrum der unter diesen Begriff zusammengefaßten Fälle ist zu weit, als daß man sie alle unter die bisher bekannten Begriffe einordnen könnte. Ähnlichkeit oder Analogie von Klinik und Morphologie bedeutet selbstverständlich nicht kausale Identität. Andererseits kann bekanntlich ein einziger Erreger mannigfaltige neuropathologische Befunde mit entsprechenden differenten klinischen Verläufen hervorrufen. Da die kausale Ätiologie der zur Diskussion gestellten Beobachtungen noch unklar ist, wird man sie vorläufig auf Grund der klinischen und morphologischen Ähnlichkeiten den atypischen Encephalitiden zuordnen.

### Zusammenfassung

Es werden drei Fälle von atypischer, primärer, sporadischer Encephalitis mit klinisch und neuropathologisch gemeinsamen Besonderheiten unter Vergleich mit den bisher bekannten Formen atypischer Encephalitiden beschrieben. Die chronische, teilweise mit Remissionen verlaufende Erkrankung befällt Erwachsene. Pyramidenzeichen und Bulbärparalyse beherrschen die neurologische Symptomatik, Krampfanfälle und extrapyramidale Unruhebewegungen wurden nicht beobachtet, Wesensveränderungen bis zum Persönlichkeitsabbau sowie endogenpsychotische Syndrome lagen nie vor. Im histologischen Befund ergaben sich

starke entzündliche Veränderungen in Form circumscrippter und diffus herdförmiger Gliawucherungen mit zentralen Nekrosen sowie zellige Gefäßinfiltrationen. Betroffen waren vorwiegend Medulla oblongata und Brücke, geringer das Zwischenhirn; Großhirnmantel und Kleinhirn waren verschont. Das nervöse Parenchym zeigte keinen stärkeren elektiven Befall als die weiße Substanz. Intranucleäre Einschlusskörperchen in den Nervenzellen waren nicht nachweisbar. Es fand sich sekundäre Degeneration der absteigenden Bahnen mit Gliose. Die beschriebenen Fälle lassen sich von den bisher bekannten Untergruppen der atypischen sporadischen primären Encephalitiden sowie auch von der japanischen B-Encephalitis klar abgrenzen. Da die Ätiologie dieser Form der atypischen Encephalitiden unklar ist, wird dafür die Bezeichnung „Hirnstamm-Encephalitis“ vorgeschlagen.

### Summary

Three cases of atypical, primary, sporadic encephalitis with several clinical and neuropathological particularities are reported in comparison with the usual classification of atypical encephalitides.

Adults are mainly affected by this chronic disease, in which sometimes remissions occur. The neurological findings are characterised by pyramidal symptoms and bulbar paralysis. Neither convulsions nor extrapyramidal signs were observed. Mental deterioration to dissolution of personality or any other endogenous psychotic symptoms were not demonstrable.

The histological changes consist in severe inflammatory reactions as circumscribed and diffuse foci of glial proliferation combined with central necroses and perivascular cellular infiltration. Those foci preferably are found in medulla oblongata and pons. Midbrain is less affected. Cerebral pallium and cerebellum remain unaffected. The nervous parenchyma is approximately as much affected as the white matter. No inclusion bodies can be demonstrated in nerve cells. The long ascending and descending pathways show secondary degeneration of nerve fibers with gliosis.

The described cases can be well separated from the known subgroups of atypical, sporadic, primary encephalitides as well as from Japanese B-encephalitis. As the etiology of this disease is unknown, the author would like to propose the term "brain stem encephalitis" for this group of atypical encephalitides.

### Literatur

- <sup>1</sup> PETERS, G.: Aktuelle Probleme der Neuropathologie. Dtsch. med. Wschr. **85**, 2059—2062 (1960).
- <sup>2</sup> PETTE, H., u. G. DÖRING: Über einheimische Panencephalitis von Charakter der Encephalitis japonica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **149**, 7—44 (1939).
- <sup>3</sup> VAN BOGAERT, L.: Une leuco-encéphalite sclérosante subaigue. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **8**, 101—120 (1945).
- <sup>4</sup> DAWSON, J. R.: Cellular inclusions in cerebral lesion of epidemic encephalitis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **31**, 685—700 (1934).
- <sup>5</sup> VAN BOGAERT, L.: Die klinische Einheit und die pathologische Variationsbreite der „subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis“. Wien. Z. Nervenheilk. **13**, 185—203 (1957).
- <sup>6</sup> PETTE, H., u. H. KALM: Neuere Beobachtungen einer ätiologisch unbekanntem, aber klinisch und anatomisch abgrenzbaren Encephalitisform. Dtsch. med. Wschr. **75**, 1173—1176 (1950).
- <sup>7</sup> GREENFIELD, J. G.: Neuropathology. London: Arnold 1958.

- <sup>8</sup> KRÜCKE, W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis (Akute, subakute und chronisch-recidivierende Encephalitis mit Einschlusskörperchen). *Nervenarzt* **28**, 289 bis 301 (1957).
- <sup>9</sup> HAYMAKER, W.: Pathology of viral inclusion encephalitis, acute and subacute. *Psychiat. Neurol. Jap.* **61**, 443—482 (1959).
- <sup>10</sup> VAN BOGAERT, L., J. RADERMECKER, J. HOZAY et A. LÖWENTHAL: *Encephalitides*. Amsterdam: Elsevier 1962.
- <sup>11</sup> IIZUKA, R.: Neuropathologie der subakuten Encephalitiden. *Shinkei Kenkyu no Shinpo* **6**, 95—114 (1962). (jap.)
- <sup>12</sup> KALM, H.: Über die Stellung der Panencephalitis nodosa (PETTE u. DÖRING) zur Leucoencephalite sclérosante subaigue (VAN BOGAERT). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **169**, 89—110 (1952).
- <sup>13</sup> IIZUKA, R.: Klinik der subakuten Encephalitiden. *Clin. Neurology* **2**, 3 (1962) (jap.)
- <sup>14</sup> JACOB, H.: Sporadische, atypische, „primäre“ Encephalitiden. *Psychiat. Neurol. Jap.* **61**, 311—341 (1959).
- <sup>15</sup> PETERS, G., u. G. STRUCK: Zur Klinik und Pathomorphologie sporadisch auftretender spontaner Encephalitiden. *Psychiat. Neurol. Jap.* **61**, 343—370 (1959).
- <sup>16</sup> KRÜCKE, W.: Über Virus-Encephalitiden mit Kerneinschlusskörperchen beim Menschen und die Neuropathologie der experimentellen B-Virus-Infektion. *Wien. Z. Nervenheilk.* **18**, 128—158 (1960).
- <sup>17</sup> THOMAS, E., u. E. HENSCHEL: Über die Herpes-B-Virus-Myelitis und -Encephalitis beim Menschen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **181**, 494—516 (1960).
- <sup>18</sup> SPATZ, H.: Encephalitiden. Bumke's Hdb. der Geisteskrh. **XI**, 157 (1930).
- <sup>19</sup> TAKEYA, S.: Histopathologie der japanischen Sommerencephalitis. *Shinkei Kenkyu no Shinpo* **6**, 75—94 (1962). (jap.)
- <sup>20</sup> KERSTING, G.: Beitrag zur Frage der Panencephalitis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **168**, 464—484 (1952).
- <sup>21</sup> ALMER, G., u. H. J. COLMANT: Beitrag zur „einheimischen sporadischen Panencephalitis“ (Pette-Döring). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **193**, 161—176 (1955).
- <sup>22</sup> SHIRAKI, H.: The present status of demyelinating encephalomyelitis of unknown origin from pathological viewpoint in Japan. *Clin. Neurology* **1**, 107—128 (1961). (jap.)
- <sup>23</sup> SHIRAKI, H.: Pathoanatomical studies on neuromyelitis optica and demyelinating myelitis in Japan. *Psychiat. Neurol. Jap.* **60**, 1121—1157 (1958). (jap.)
- <sup>24</sup> YOKOI, S.: The Study of Diffuse Sclerosis in the Japanese. *Clin. Neurology* **2**, 18—41 (1962). (jap.)
- <sup>25</sup> FERRARO, A., u. L. ROIZIN: Neuropathological Variations in Experimental Allergic Encephalomyelitis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **13**, 60—89 (1954).
- <sup>26</sup> UCHIMUBA, Y., H. SHIRAKI u. CH. HARUHARA: Zur Histopathologie und Pathogenese der Entmarkungencephalomyelitiden mit besonderer Berücksichtigung der Entmarkungsprozesse infolge der Lyssaschutzimpfung. *Psychiat. Neurol. Jap.* **56**, 503—535 (1955).
- <sup>27</sup> JACOB, H.: Die postinfektiösen sekundären Encephalitiden und Encephalopathien. — Zur Klinik und Neuropathologie — unter Berücksichtigung tierexperimenteller Forschung. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **24**, 244—274 (1956).
- <sup>28</sup> HUBER, G.: Zur klinischen Diagnose sporadischer Spontanencephalitiden. *Nervenarzt* **32**, 491—497 (1961).

Asst. Prof. Dr. REIJI IZUKA,

Psychiatrische und Nervenklinik der Hokkaido-Universität, Sapporo/Japan