

# Wiener Medizinische Wochenschrift

13

Separatabdruck aus 108. Jahrg., 1958, Nr. 1 (Seite 1 bis 3)

Alle Rechte vorbehalten. Verlag Brüder Hollinek. Wien

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik der Universität Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. H. Hoff)

## Klinischer Bericht über Enzephalitis nach Grippe

Von F. Gerstenbrand, H. Hoff und K. Weingarten

Seit dem Spätsommer dieses Jahres macht sich eine deutliche Häufung von Enzephalitisfällen und anderen entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems auf unserer Klinik bemerkbar. Über diese Fälle bestehen noch keine Ergebnisse der virologischen Untersuchungen. Auch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Todesfälle sind nicht beendet. Es läßt sich daher bisher nichts über die Ätiologie dieser Erkrankungsformen aussagen, ja wir sind nicht einmal imstande nachzuweisen, ob in allen Fällen die gleiche Ätiologie vorliegt. Hat doch *Bieling* in einer kleinen Epidemie von Enzephalitisfällen nachweisen können, daß mehrere Viren beteiligt waren.

Das Gemeinsame unserer Fälle war aber, daß die akuten neurologischen Symptome ausnahmslos nach einem grippösen Infekt einsetzten und daher erscheint es notwendig, die derzeitige Grippepidemie kurz näher zu analysieren.

Die sogenannte asiatische Grippe wurde am 3. Mai 1957 offiziell aus Hongkong gemeldet, wo 20% der Bevölkerung erkrankt war. Ihr Verlauf stellte sich als sehr benign heraus. Am 4. Mai kam die erste Meldung von ähnlichen Erkrankungen nach Singapur und am 9. Mai wurde dort ein Virus isoliert. Erst später stellte sich heraus, daß bereits in der 2. Aprilhälfte in Hongkong die ersten Fälle aufgetreten waren. Wie man annimmt, kommt die Epidemie aus dem kontinentalen China, obwohl genauere Berichte von dort fehlen. Die Krank-

heit zeigte eine rasche Ausbreitungstendenz. Noch im Mai waren die Philippinen, Kambodscha, Indonesien, Borneo und Thailand ergriffen. Zur selben Zeit bereits kamen Meldungen von Krankheitsfällen auf Schiffen und Flugzeugen. Die weitere Ausbreitung erfolgte rasch in Richtung Japan, Australien, Indien und schließlich in die Vereinigten Staaten und Europa, wo die ersten Fälle in Holland festgestellt wurden. In der ersten Junihälfte hatte die Krankheitswelle schon viele Tausende Personen erfaßt. Ihr Charakter blieb jedoch weiterhin benign und es traten nur wenige Todesfälle auf. Im Juli, August breitete sich die Erkrankung rasch in Südamerika und Afrika aus. In dieser Zeit wurden gehäufte Fälle in Europa sowohl vom Süden als auch vom Norden her berichtet. Erst in letzter Zeit scheint die Epidemie etwas abzuflauen, nachdem verschiedentlich mehr als ein Drittel der Bevölkerung von der Krankheit befallen worden war.

Die jetzige Grippeinfektion zeigt auch in Europa fast durchwegs einen gutartigen Verlauf. Die Symptome beginnen mit akut einsetzendem Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen und einem starken subjektiven Krankheitsgefühl. Ein großer Prozentsatz der Patienten hat Zeichen einer Tracheitis. Als Komplikation kann sich eine Pneumonie anschließen, die zum Teil in Form einer sekundären Bronchopneumonie, hervorgerufen durch Staphylokokken, Streptokokken und Haemophilus influenzae, verläuft. Die Erkrankung erstreckt sich über zirka 1 Woche.

Die Krankheit befällt alle Altersgruppen, nach *Fry* und *Hume* allerdings zum Unterschied gegen frühere Epidemien meist Kinder zwischen 11 und 16 Jahren. Die Komplikationen, insbesondere die bakteriellen Superinfektionen der Lunge, sind bei älteren Menschen häufiger. Die Infektiosität ist ausgeprägter als bei anderen Epidemien, wodurch die größere Verbreitung erklärt wird.

Das Virus war bereits im Mai dieses Jahres in Singapur isoliert und den Grippe-A-Virusstämmen zugeordnet worden (*Hale*). Allerdings hatte, wie erst nachträglich bekannt wurde, *Chu* in Peking das Virus bereits Wochen vorher gefunden. Nach Vereinbarung erhielten die jetzt isolierten Virusstämme die Bezeichnung A/Asia/57. Der Stamm hat keine Antigenähnlichkeit mit anderen Stämmen des A-Typus.

Aus den Grippeepidemien größeren Ausmaßes, die in den letzten Jahrzehnten mit ezephalitischen Bildern zur Beobachtung kamen, sollen nur 2 Gruppen erwähnt werden, weil wir auf diese im Zusammenhang mit unseren jetzigen Fällen später noch eingehen wollen. Die eine war die Epidemie aus dem Jahre 1890, die in Oberitalien, in Dalmatien und Bulgarien als Nona, aber auch im übrigen Europa, darunter in Deutschland, auftrat. Nach der Beschreibung von *Leichtenstern* handelte es sich um eine Großhirnenzephalitis. Die von *Mulder* festgestellten Antikörper bei 70- bis 80jährigen gegen das jetzige Grippevirus könnten nach Meinung des Autors auf eine durchgemachte Infektion bei der damaligen Epidemie zurückgeführt werden.

Die zweite Gruppe wäre die Grippeepidemie von 1918, mit den Fällen der Enzephalitis lethargica *Economio*, deren klinisches Bild uns noch in Erinnerung ist und bei der ein Virusnachweis ebensowenig gelungen war wie bei der vorangegangenen Grippeepidemie derselben Jahre.

Über neurologische Komplikationen nach der jetzigen Grippeepidemie liegen vorläufig nur wenige Berichte vor. Nach *Edmundson* und *Hodgkin* besteht bei 2% der Erkrankten ein meningeales Zustandsbild. *Lippelt* und *Mannweiler* zitierten einen Fall *Menons* aus Indien, der eine Enzephalitis nach Influenza mit tödlichem Ausgang beobachten konnte. Auch *Höring* führt als Komplikation bei Grippe Enzephalomenigitiden an. Nach einer persönlichen Mitteilung *Radermeckers* konnten auch in Belgien postgrippale Enzephalitiden beobachtet werden, davon 2 mit letalem Ausgang. Genauere Berichte fehlen.

Nachstehend soll kurz über die an unserer Klinik beobachteten 17 Fälle berichtet werden, von denen vier letal verliefen. Nach der Beschreibung der vorangegangenen fieberhaften Erkrankung handelt es sich um bis dahin komplikationslos verlaufene Fälle der sogenannten asiatischen Grippe. Dazu trägt die Feststellung bei, daß bei einigen Fällen in der nächsten Umgebung des Patienten ähnliche Grippeerkrankungen bestanden. Der grippöse Infekt verlief durchwegs benign und dauerte kaum länger als eine Woche. Fast alle Patienten waren zur Zeit des Einsetzens der neurologischen Erscheinungen von der Grippe weitgehend genesen. Zwischen 2 und 14 Tagen, meist

jedoch am 3. bis 4. Tag nach dem Abfiebern kam es unter neuerlichem Temperaturanstieg zum Auftreten der neurologisch-psychiatrischen Bilder.

Aus unserem Krankengut seien zunächst 4 typische Fälle eingehender beschrieben, die gleichzeitig charakteristisch für die ganze Symptomatologie und den Verlauf dieser neurologischen Komplikationen sind und die deutlich das Bestehen von zwei wesentlich voneinander verschiedenen Verlaufsformen in symptomatischer und prognostischer Hinsicht erkennen lassen.

*Fall 1:* H. H., 49jährige Frau. In der Anamnese war ein Alkoholismus zu erheben. 5 Tage vor der Aufnahme an die Klinik traten hohe Temperaturen und Kopfschmerzen, starke Müdigkeit und eine leichte Bronchitis auf. 2 Tage zuvor waren der Gatte und der im gleichen Haushalt lebende Bruder an einer benign verlaufenden Grippe erkrankt. Die Patientin war durch 3 Tage bettlägerig. 2 Tage nach dem Aufstehen traten plötzlich Erbrechen, Schwindelzustände und eine rasch einsetzende Benommenheit auf, die in einen Verwirrheitszustand mit ausgeprägter motorischer Unruhe in Form eines trivialen Delirs überging. Es bestanden vereinzelte Myoklonien, neurologische Herdausfälle lagen nicht vor. Die Temperatur war auf 40° C gestiegen. Eine Lumbalpunktion ergab 384/3 Zellen, davon 55% segmentiert, bei 101 mg% Eiweiß nach *Brandberg*. Nach 2 Tagen klangen der Verwirrheitszustand und die Somnolenz ab, nach 5 Tagen ist Patientin ansprechbar, weitestgehend orientiert, jedoch noch deutlich verlangsamt. Das EEG war abnorm mit generalisierten höheren Gruppen im Alpha-Theta-Bereich mit einzelnen Spitzenkomponenten besonders fronto-parietal beidseits. Eine Luftfüllung war unauffällig. Nach 3 Wochen ist Patientin fast beschwerdefrei, eine Kontrolllumbalpunktion ergab 51/3 Zellen bei normalem Eiweiß. Zucker und Chloride waren stets im Rahmen der Norm.

*Fall 2:* J. O., 53jährige Frau. 14 Tage vor der Aufnahme trat eine Grippe mit hohen Temperaturen und leichter Bronchitis auf. Nach wenigen Tagen war Patientin wieder fast völlig gesund. 9 Tage darauf trat Schwindelgefühl und leichte Benommenheit auf. Der Zustand der Patientin verschlechtert sich rasch, es kommt zu einer Verwirrtheit und schließlich zum Stupor. Bei der Aufnahme ist sie stark somnolent, mitunter schreit sie laut, stöhnt. Es bestehen unkoordinierte Abwehrbewegungen und myoklonische Zuckungen, die sich besonders heftig nach mechanischen Reizen zeigen. Der neurologische Befund ist sonst o. B. Die Lumbalpunktion ergibt 292/3 Zellen und 160 mg% Eiweiß nach *Brandberg*. Das unter Schwierigkeiten durchgeführte Schlaf-EEG war abnorm. Nachdem die Temperatur auf 41° C anstieg, kam es nach 3 Tagen zum Exitus.

*Fall 3:* H. Z., 36jähriger Mann. 6 Tage vor der Aufnahme grippöser Infekt mit leichten Temperaturen und Kopfschmerzen. Die Aufnahme erfolgte wegen einer Blickparese nach oben und unten, welche 4 Tage nach Einsetzen des fieberhaften Zustandes aufgetreten war. Bei der Untersuchung wurde festgestellt, daß eine Divergenzstellung der Bulbi besteht und daß Doppelbilder im Sinne einer Rectus-internus-Parese beidseits vorhanden waren. Außerdem fanden wir noch geringe Halbseitenzeichen. Die Temperatur

war subfebril. Die Lumbalpunktion ergab 11/3 Zellen bei normalem Eiweiß. Das EEG war gering abnorm. Innerhalb einer Woche begannen sich die Ausfälle zurückzubilden, bei der Entlassung nach 20 Tagen bestand lediglich eine leichte Konvergenzschwäche.

*Fall 4:* J. H., 61jähriger Mann. 7 Tage vor der Einweisung erkrankte der Patient an Fieber, Kopfschmerzen und bronchitischen Symptomen. Nach 5 Tagen Abklingen der Beschwerden. 2 Tage danach stellten sich schlagende Unruhebewegungen in der linken Hand ein, die nach weiteren 3 Tagen den gesamten Arm, aber auch das Bein sowie die Gesichts- und Bauchmuskulatur links ergriffen. Die Unruhebewegungen wiesen typisch ballistischen Charakter auf. Der sonstige neurologische Befund war unauffällig. Der Liquor zeigte eine Zellvermehrung von 23/3 Zellen bei 34 mg% Eiweiß. Das EEG war leicht abnorm. Innerhalb von 4 Tagen nach der eingeleiteten Therapie nahmen die ballistischen Unruhebewegungen an Intensität ab und waren nach weiteren 2 Tagen fast völlig verschwunden. Derzeit ist der Patient beschwerdefrei. In der Vorgeschichte ist ein Diabetes mellitus erwähnenswert.

Bei den anderen Fällen, deren Krankheitsverlauf dem der genauer beschriebenen durchaus ähnelte, konnten außerdem noch folgende uns erwähnenswert erscheinende Befunde und Tatsachen erhoben werden: 2 Patienten wiesen in der Anamnese einen nennenswerten Alkoholabusus auf. Bei 2 Patienten handelte es sich um gravide Frauen in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft. Die eine dieser Patientinnen zeigte das Bild der trivialen Verwirrtheit, die Patientin kam trotz sofort eingeleiteter Therapie und Interruptio ad exitum, während die andere mit einem typischen zerebellaren Syndrom nach der Interruptio genesen ist. In einem Fall beobachteten wir neben einem Mittelhirnsyndrom leichte parkinsonistische Züge. In einem anderen Fall von Mittelhirnsyndrom mit Myoklonien haben wir klinische Zeichen einer Vorderhornzellläsion im Lumbalmark feststellen können.

Wenn wir versuchen die charakteristischen Züge dieser Fälle hervorzuheben, so kann folgendes gesagt werden: Die psychiatrisch-neurologischen Komplikationen der aktuellen Grippeepidemie traten wie bereits vorher erwähnt, in 2 deutlich voneinander unterscheidbaren Formen auf. Eine Gruppe von Patienten bietet als Leitsymptom die Somnolenz und Verwirrtheit, begleitet von hohem Fieber. Diese Patienten kamen ausnahmslos auf die Psychiatrie mit der Diagnose akuter Verwirrheitszustand. Diese Verwirrtheit war trivial so wie bei Alkoholismus chronicus, bei hypothalamischen Schädigungen und nicht eine phantastische Verwirrtheit, wie wir es bei fieberhaften Erkrankungen sonst zu sehen gewöhnt sind. Ihre Pro-

gnose war ungünstig. Alle Fälle, die zum Exitus führten, stammen aus dieser Gruppe. Wenn überhaupt neurologische Symptome vorhanden waren (wie leichte Halseitenzeichen, myoklonische Zuckungen und einmal ein Mittelhirnsyndrom), sind diese nicht im Vordergrund des Krankheitsbildes gestanden. Diese Fälle hatten immer einen hochpathologischen Liquor mit gleichmäßiger Zell- und Eiweißvermehrung, die Chlorid- und Zuckerwerte im Liquor waren normal. Das EEG immer diffus pathologisch.

Solche Fälle haben wir jedes Jahr, auch in den grippefreien Perioden, auf der Klinik gesehen. Wir haben sie als Enzephalitis unklarer Genese diagnostiziert. Die Prognose war trotz sofort eingeleiteter Therapie ebenso ungünstig wie bei den vorhin erwähnten Fällen. Man kann aber sagen, daß auch diese schweren Enzephalitiden während der jetzigen Grippeperiode gehäuft auftraten.

Ganz außergewöhnlich gehäuft scheinen aber die Fälle der zweiten Gruppe zu sein. Diese hatten nach der vorhin beschriebenen Erkältungskrankheit im Gegensatz zur ersten Gruppe ausgeprägte neurologische Symptome. Der Verlauf war benign, die Liquorveränderungen immer nur in Form einer leichten Zellvermehrung. Die Temperaturen waren niedrig, das EEG praktisch normal oder geringst pathologisch. Psychiatrische Veränderungen fehlten. Wir können sagen, daß in dieser Häufung solche neurologischen Krankheitsbilder nach Grippe in den letzten Jahren nicht zur Beobachtung kamen. Die vorangegangene Grippe war in allen diesen Fällen ebenso harmlos und kurzdauernd wie bei den Fällen der ersten Gruppe. Die neurologischen Syndrome können in folgende Gruppen eingeteilt werden: 1. nur Augenmuskellähmungen, 2. Fälle mit zerebellaren Symptomen, 3. Fälle mit Halbseitenzeichen, mit oder ohne passagere Beteiligung peripherer Hirnnerven, 4. Fälle mit extrapyramidalen Syndromen, hauptsächlich Myoklonien und verschiedene Unruhebewegungen, 5. Fälle mit Mittelhirnsyndromen, d. h., kurzdauernde Blickparese, Konvergenzparese und Doppelbilder.

In manchen Fällen ist die Ähnlichkeit mit Krankheitsbildern, die wir zur Zeit der Epidemie der Enzephalitis lethargica gesehen haben, in die Augen springend. Das Fehlen der Herabsetzung des Liquorzuckers und der Chloride spricht ein-

deutig für eine virale Infektion. Wenn wir auch keineswegs eine absolute Parallele zu den Encephalitis lethargica-Fällen der Jahre 1918 bis 1920 ziehen wollen, so möchten wir doch auf gewisse semiotische Ähnlichkeiten mancher Fälle hinweisen. Wir denken da besonders an die Bilder mit Somnolenz und trivialer Verwirrtheit, Mittelhirnsyndrom, Myoklonien und extrapyramidalen Symptomen. Nur nebenbei sei erwähnt, daß bereits *Economo* Veränderungen im akuten Zustand der Encephalitis lethargica im Lumbalmark beschrieben hat und daß wir diesen Befund auch in einem unserer Fälle beobachten konnten. Auch in den Jahren 1918 bis 1920 bestanden keine Beweise des direkten Zusammenhanges zwischen der Grippe und der Enzephalitis. Die virologische Technik der damaligen Zeit erlaubte keine sichere Differenzierung des Erregers. Es ist zu hoffen, daß die virologischen Untersuchungen bei der jetzigen Epidemie klare Ergebnisse bringen werden.

Die ebenfalls in diesem Jahr festgestellte Aufeinanderfolge von grippeförmigem Infekt und Nervenkomplikationen läßt die alte Streitfrage wieder aufleben, die seinerzeit auch zu lebhaften Kontroversen Anlaß gegeben hat: Ist die Erkrankung des Nervensystems bedingt durch das Eindringen des Grippevirus in dasselbe oder bahnt die Grippe einem anderen neurotrophen Virus den Weg? Für die Encephalitis lethargica kann diese Frage wohl im letzteren Sinn als gelöst gelten, weshalb auch die Bezeichnung „Kopfgrippe“ für sie abgelehnt werden muß (*Stern*). Im gleichen Sinne könnte die Tatsache sprechen, daß irgendeine andere Infektion zur Änderung der Reaktionsweise des Gewebes führt, was sich vielleicht in einer vermehrten Infektionsbereitschaft des Zentralnervensystems bemerkbar macht. Es muß keineswegs sein, daß dieser erste Virus in direkten Kontakt mit dem Zentralnervensystem kommt. Wir wissen ja, wie *Silberstein* und der eine von uns zeigen konnten, daß sogar Erkrankungen der Leber im Tierexperiment zu einer Herabsetzung der Widerstandskraft des Gehirns gegenüber dem Herpes-Virus führen.

Bei der jetzigen Gruppe unserer Fälle konnten wir — wie erwähnt — 2 Fälle von Gravidität, 2 Fälle von Alkoholismus chronicus und 1 Fall von Diabetes finden, was wir bei vorläufigem Fehlen der viralen Befunde gleichfalls als dispositionelle Faktoren auffassen zu können glauben, die zum Auf-

treten der neurologisch-psychiatrischen Komplikationen zusätzlich zur Grippe Vorschub geleistet und besonders schwere Krankheitsbilder hervorgerufen haben. Bei einer statistischen Bearbeitung der Encephalitis lethargica-Fälle aus den Jahren 1916 bis 1923 konnte einer von uns die Gravidität auch damals als prädisponierendes Moment aufzeigen.

#### *Zusammenfassung*

Wir versuchten, einen rein klinischen kurzen Überblick über die Ausbreitung, Symptomatologie und Prognose der neurologischen Komplikationen der sogenannten asiatischen Grippe zu geben. An Hand von 17 Fällen konnten wir die verschiedenartigen psychiatrischen und neurologischen Syndrome aufzeigen, die anschließend an einen grippösen Infekt bei uns zur Beobachtung kamen. Obwohl wir noch keine virologischen Nachweise haben, erscheint uns der ätiologische Zusammenhang zwischen Grippe und Enzephalitiden bzw. anderen neurologischen Komplikationen wahrscheinlich.

#### *Literatur*

*R. Bieling*: Wiener Med. Wschr. 102 (1952): 106. — *Chu*: Zit. nach *H. Lippelt* und *E. Mannweiler*: Deutsche med. Wschr. 39 (1957): 1692. — *K. v. Economo*: Die Encephalitis lethargica. Urban & Schwarzenberg, Wien 1920. — *Ph. Edmundson* und *K. Hodgkin*: Brit. med. J. 2, 11 (1957): 1058. — *J. Fry* und *E. M. Hume*: Brit. med. J. 2, 11 (1957): 1057. — *Hale*: Zit. nach Mitteilungen der WHO-Weltinfluenzazentrale. Rep. 2/242/2. — *H. Hoff*: Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 43 (1924): 41, 83. — *H. Hoff* und *F. Silberstein*: Zschr. f. d. ges. Exp. Med. 44, H. 3/4 (1925): 268. — *K. Leichtenstern*: Zit. nach *F. Stern*: Die epidemische Enzephalitis. J. Springer, 1928. — *H. Lippelt* und *E. Mannweiler*: Deutsche med. Wschr. 39 (1957): 1692. — *Menon*: Zit. nach *H. Lippelt* und *E. Mannweiler*: Deutsche med. Wschr. 39 (1957): 1692. — *J. Mulder*: Lancet 273, 2 (1957): 334. — *J. Radermecker*: Persönliche Mitteilung. — *F. Stern*: Die epidemische Enzephalitis. J. Springer, 1928.