

Wiener  
**Medizinische Wochenschrift**

Separatabdruck aus 115. Jahrg., 1965, Nr. 43 und 44

Alle Rechte vorbehalten · Verlag Brüder Hollinek · Wien

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien  
(Vorstand: Professor Dr. *Hans Hoff*)

**Die entzündlichen Erkrankungen  
des Zentralnervensystems**

Von *H. Hoff, F. Gerstenbrand, P. Prosenz  
und H. Tschabitscher*

*I. Einleitung*

Die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems haben in den letzten Jahren eine Zunahme erfahren. Dies mag nicht nur darauf zurückzuführen sein, daß heute Erkrankungen, die wir bisher in unseren Gebieten nicht kannten oder nur als Seltenheiten beobachten konnten, gehäuft auftreten, sondern hat seinen Grund zum Teil in den Möglichkeiten der modernen Diagnostik, die auch leichte uncharakteristisch verlaufende Erkrankungen aufdeckt und klassifiziert.

Die Fortschritte in der Erforschung der Ätiologie der Infektionskrankheiten des Zentralnervensystems haben es ermöglicht, neue Krankheitsgruppen abzugrenzen und so besser fundierte nosologische Einheiten zu schaffen. Bei einer Reihe charakteristischer klinischer Syndrome konnten entweder der Erreger gefunden oder doch wesentliche pathogenetische Mechanismen aufgeklärt werden. Aber auch in der Therapie der entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems hat sich durch die Einführung der Antibiotika und der modernen Chemotherapeutika ein bedeutender Wandel zum Besseren ergeben. Krankheitsbilder, die noch vor wenigen Jahren als infaust galten, können heute bei rechtzeitigem Eingreifen völlig geheilt werden.

## II. Allgemeine Bemerkungen

Einer Besprechung der einzelnen charakteristischen Krankheitsbilder, die durch Entzündungen des Zentralnervensystems im weitesten Sinn hervorgerufen werden können, sollen zunächst einige allgemeine pathophysiologische Bemerkungen vorangehen.

Unter entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems können mit *Nissl*, *Spielmeier* und *Spatz* solche Krankheiten verstanden werden, bei welchen der sogenannte „enzephalitische Symptomenkomplex“ selbständig in Erscheinung tritt. Die Veränderungen des enzephalitischen Symptomenkomplexes sind gekennzeichnet durch:

1. das Vorhandensein von Exsudation und zelliger Infiltration (Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen) als aktive Veränderungen an den mesodermalen Anteilen des Gefäß-Stützgewebssapparates.

2. Reaktive Veränderungen der Neuroglia: Proliferation der Mikroglia mit Stäbchenzellen.

Dieser enzephalitische Symptomenkomplex stellt die Reaktion auf die zur Krankheit führende Schädlichkeit, z. B. Erreger, Virus, Antigen dar und ist die erste sichtbare morphologische Veränderung im Zentralnervensystem.

3. Die Gewebsschädigung, zu welcher es im wechselnden Ausmaß bei den Entzündungsprozessen kommt, erfolgt meist sekundär. Sie bleibt hinter dem Ausmaß der zum Teil reversiblen entzündlichen Veränderungen zurück.

Wie *Pette* und *Kalm* ausführen, kann aber aus dem Vorhandensein eines entzündlichen Symptomenkomplexes in selbständiger Form nur bis zu einem gewissen Grad auf die weitere Entwicklung und die Verlaufsform eines Krankheitsprozesses geschlossen werden. Denn für alle entzündlichen Prozesse des Zentralnervensystems gilt die Grundregel von der Unspezifität und Variabilität der zentral-nervösen Gewebssyndrome und ihrer Lokalisation.

Immer liegt dem enzephalitischen Geschehen primär eine Störung der Blut-Hirnschranke zugrunde, sei dies nur für proteinreiches Transsudat oder auch für korpus-

kuläre Blutelemente. Das nun folgende, weite morphologische Spektrum kann blande serös-gliöse Reaktionen, lympho-plasmozytäre Infiltrationen, eine Purpura cerebri, hämorrhagisch nekrotisierende und schließlich demyelinisierende Reaktionen am nervösen Parenchym umfassen.

Neben den direkt infektiös-toxischen Noxen kommen hier im wechselnden Ausmaß immun-pathologische Momente an Gefäßsystem und Nervenparenchym zur Wirkung, die von der jeweiligen Reaktionslage des Organismus, nicht aber mehr vom auslösenden Agens determiniert sind.

Nach dem heutigen Stand der Forschung spielen allergische Reaktionsformen sicher eine entscheidende pathogenetische Rolle bei den Entmarkungsenzephalitiden, die auch experimentell ohne Erreger erzeugt werden können, sowie wahrscheinlich bei den perivenösen Herd-Enzephalitiden, die postinfektiös oder postvakzinal auftreten. Weiter liegt die Entscheidung, ob sich eine Affektion des Zentralnervensystems als Partial-Enzephalitis, Pan-Enzephalitis mit Prozeßakzentuierung oder als echte Pan-Enzephalitis entwickelt, neben der Spezifität des Erregers auf immun-pathologischer Ebene (*Jakob*).

Eine weitere Komplizierung erfährt das klinische Bild durch die wechselnde Ausprägung eines *Hirnödems* um jeden entzündlichen Herd. Die ödematöse Durchtränkung betrifft nun im Gehirn nicht wie im übrigen Organismus Bindegewebsstrukturen, da solche um die kleinen intrazerebralen Gefäße nicht vorhanden sind. Es kommt vielmehr zu einer Quellung der um das durchlässig gewordene Gefäß angeordneten Füßchen der Gliazellen. Es handelt sich also um eine intrazelluläre Flüssigkeitsvermehrung, die allerdings nur periphere Zellfortsätze betrifft. Die Existenz der hypothetischen Virchow-Robinschen Räume, in denen sich nach früheren Vorstellungen die Flüssigkeitsvermehrung abspielen sollte, wird heute sehr in Frage gestellt.

Das Hirnödem kann bei rascher Reversibilität flüchtige klinische Symptome, bei längerem Anhalten aber bleibende Herdausfälle und in akutesten Fällen auch Hirnstammeinklemmungen mit letalem Ausgang verursachen.

Die angeführten pathogenetischen Momente — die direkte infektiös-toxische Schädigung und die nachfolgende hyperergische Bindegewebs- und Parenchymreaktion (*Zischinsky*) — greifen ineinander und führen zu dem für die entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems so typischen pleomorphen Erscheinungsbild.

Es erscheint heute kaum mehr berechtigt, den Begriff der Meningitis und der Enzephalitis getrennt aufrecht zu erhalten und klinische Symptomenkomplexe in rein meningitische oder enzephalitische Verlaufsformen zu isolieren. Jede Meningitis zeigt eine enzephalitische Beteiligung und umgekehrt. Die pialen Gefäße versorgen nämlich auch die oberen Hirnrindenschichten, wodurch immer eine gleichzeitige Affektion sowohl der Meningen als auch des Cortex gegeben ist. Nach den heutigen Erkenntnissen sollte daher der Begriff der Meningoenzephalitis bzw. Meningoenzephalomyelitis gebraucht werden.

### III. Einteilung der Meningoenzephalomyelitiden

Bei der Einteilung der entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems scheint die Gruppierung nach der Ätiologie am gegebenensten zu sein, ist doch heute bei der überwiegenden Anzahl der entzündlichen Hirnerkrankungen das auslösende Agens bzw. der Erreger bekannt. Bei den übrigen Krankheitsbildern muß die Einteilung nach der Analyse des morphologischen Substrates und nach der Abgrenzung klinischer Syndrome und pathologischer Faktoren nach dem Vorschlag von *Pette* und *Kalm* erfolgen.

Bei der Klassifizierung der Meningoenzephalomyelitiden muß grundsätzlich zwischen:

- A. Meningoenzephalitiden, die durch Erreger ausgelöst und weitgehend determiniert werden,
- B. Meningoenzephalitiden, die durch Erreger bzw. Agens ausgelöst, aber nicht determiniert werden und
- C. sekundär entzündlichen bzw. Pseudoenzephalitiden unterschieden werden.

Zur Gruppe A, Meningoenzephalitiden durch Erreger ausgelöst und determiniert, sind zu zählen:

1. bakterielle Meningoenzephalitis,
2. Spirochäten-Meningoenzephalitis,
3. parasitäre Meningoenzephalitis,
4. Meningoenzephalitis durch Pilzinfektionen,
5. Protozoen-Meningoenzephalitis und
6. Virus-Meningoenzephalitis.

Zur Gruppe B, Meningoenzephalitiden durch Agens ausgelöst, aber nicht determiniert, sind zu rechnen:

1. akute und subakute Leukenzephalitiden fraglicher viraler Genese,
2. perivenöse Entmarkungsenzephalitiden (postinfektiös, postvakzinal),
3. demyelinisierende Enzephalomyelitiden und
4. akut allergische abortive Formen.

Zur Gruppe C, sekundär entzündliche bzw. Pseudoenzephalitiden, sind zu rechnen:

1. Begleitentzündungen bei Tumoren, Erweichungen, Medikamentenreiz usw.,
2. metabolische Enzephalitiden bzw. toxische Enzephalopathien.

### IV. Besprechung der einzelnen Krankheitsbilder

A. 1. Die bakteriellen Meningoenzephalitiden sind zu unterteilen in:

- a) akute bakterielle Meningoenzephalitiden, vornehmlich Konvexmeningitiden,
- b) subakute bakterielle Meningoenzephalitiden, vornehmlich basale Meningitiden.

#### a) Akute bakterielle Meningoenzephalitiden

Die Krankheitserreger dieser Gruppe sind durchwegs Bakterien. Die bakteriellen Meningoenzephalitiden entstehen in der Mehrzahl auf hämatogenem Weg mit Eintrittspforte an den Plexus- und Meningealgefäßen, ferner durch Fortleitung aus der Nachbarschaft, vor allem aus dem Nasen-Rachenraum und dem Mittelohr sowie durch direkte traumatische Einbringung des Erregers ins Schädelinnere.

Die wichtigsten klinischen Charakteristika der bakteriellen Meningoenzephalitiden sind:

1. Ausgeprägte meningeale Symptome, wie hochgradige Nackensteifigkeit, positiver Kernig und Brud-

zinsky, bei schweren Fällen Jagdhundstellung, Hyperalgesie, schmerzhafter Bulbusdruck.

2. Enzephalitische Symptome, wie Bewußtseinsstörung verschiedenen Grades, epileptische Anfälle, Herdausfälle.

3. Ausfälle von seiten der basalen Hirnnerven, insbesondere des Oculomotorius, durch das Exsudat oder Narbenbildung.

4. Liquorveränderungen mit hochgradiger Zellvermehrung auf mehrere 1000/3, vornehmlich Leukozyten, und starke Eiweißerhöhung auf 200 mg% und darüber (Froissches Syndrom). Nachweis der Erreger im Liquor möglich, Verminderung des Liquorzuckers und der Liquorchloride.

5. Allgemeine Symptome einer Entzündung, wie Fieber, erhöhte Senkung und Leukozytenvermehrung mit Linksverschiebung.

Einer besonderen Bemerkung bedürfen die Meningoenzephalitiden im Kleinstkindesalter. Hier findet man nur schwach oder überhaupt nicht ausgeprägt die klinischen Symptome einer Meningitis, wie Nackensteifigkeit, Kernig usw., und über Kopfschmerzen und Benommenheit ist ebenfalls nicht viel zu erfahren. Setzt aber nicht rechtzeitig eine energische Behandlung ein, kommt es zu bleibenden zerebralen Schädigungen des reifenden Gehirns, die sich in Liquorzirkulationsstörungen mit Hydrozephalus, Paresen, epileptischen Anfällen sowie psychischen Veränderungen wie Schwachsinn, psychopathieähnlichen Bildern usw., äußern.

Bei einem hochfiebernden Kleinkind, das benommen erscheint und eventuell sogar neurologische Ausfälle zeigt, kann nur eine Lumbalpunktion eine diagnostische Entscheidung bringen.

Der *pathologisch-anatomische Befund* der akuten bakteriellen Meningoenzephalitiden ist über die bereits beschriebene Gefäß- und Bindegewebsreaktion hinaus gekennzeichnet durch ein Exsudat verschieden starker Ausprägung im Liquorraum, das vornehmlich kappenförmig über der Konvexität ausgebreitet ist oder auch basal sowie über dem Kleinhirn und Rückenmark und in den Ventrikeln vorhanden ist. Es besteht aus Leuko-

zyten, Lymphozyten und Fibrin. Eine entzündliche Mitbeteiligung des Gehirnparenchyms oder metastatische Herde sind bei den einzelnen Meningitisformen verschieden ausgeprägt. Durch Einschmelzung von Arachnoidealherden kann es zu kleinen Abszessen kommen. Über Thrombophlebitiden der sogenannten Pfeiferschen Markvenen kann durch Aszendierung von Keimen aus den Meningen in die zirkulatorisch gestörten Gehirnabschnitte ein Hirnabszeß entstehen. Mehr oder weniger stark ausgeprägt findet sich ein Hirnödem.

Die *Therapie* der bakteriellen Meningoenzephalitiden hat durch die Einführung der Chemotherapeutika und der Antibiotika eine entscheidende Wendung erfahren. Verliefen diese Erkrankungen früher zu einem hohen Prozentsatz tödlich, so ist heute bei rechtzeitigem Einsetzen der Behandlung mit einer völligen Heilung zu rechnen. Allerdings hat sich in letzter Zeit in zunehmendem Ausmaß eine Resistenz verschiedener Bakterienstämme gegen Antibiotika und Sulfonamide eingestellt. Es ist daher die sofortige Bestimmung der Resistenz der kultivierten Bakterienstämme notwendig. Als therapeutische Grundregeln haben heute Geltung:

1. Nach der Diagnosestellung einer eitrigen Meningoenzephalitis wird sofort eine ungerichtete Antibiotikatherapie einzuleiten sein, wobei entweder eines der modernen Breitbandantibiotika oder auch die heute sehr empfohlene hochdosierte Penicillintherapie (20 bis 60 Millionen Einheiten täglich als Infusion) angewendet werden kann. Nach Eintreffen der Empfindlichkeitsbestimmung ist dann auf das entsprechende Antibiotikum, eventuell in Kombination mit Sulfonamiden, umzustellen.

2. Entwässerungstherapie zur Bekämpfung des Hirnödems mit hypertonen Lösungen, modernen Diuretika (Diamox, Esidrex, Lasix), Humanalbumin, in schweren Fällen Urea pura.

3. Wiederholte Lumbalpunktionen zur Beseitigung des Liquorüberdrucks, eventuell Verabreichung kleiner Luftmengen zur Verhinderung und Beseitigung von Verwachsungen.

4. Allgemeine Behandlungsmaßnahmen, wie Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz, Beachtung regelmäßiger

Stuhl- und Harnentleerungen, Verhütung von Dekubitus, bei tief Bewußtlosen Tracheotomie, bei motorischer Unruhe Sedierung, bei Zeichen vegetativer Dyregulation, hervorgerufen durch dienzepale Störungen, vegetative Dämpfung mit lytischer Mischung, eventuell auch Hibernation.

Es soll nun eine kurze Aufzählung der wichtigsten akuten bakteriellen Meningoenzephalitiden folgen. Eine erschöpfende Beschreibung ist freilich in diesem Rahmen nicht möglich.

Die *Meningokokken-Meningitis* zeichnet sich durch ein epidemisches Auftreten mit jahreszeitlicher Häufung im Frühjahr aus. Es überwiegt der Befall von Kindern und Säuglingen. Bei der akuten Form setzt das hohe Fieber bis 40° mit Schüttelfrösten und zunehmender Benommenheit ein und zeigt den Verlauf einer Continua. Daneben bestehen subakute und chronische Verlaufsformen. Bei der hämatogenen Entstehung im Rahmen einer Meningokokken-Sepsis kann das in der Pädiatrie wohl bekannte schwerste zerebrale Bild des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms mit hämorrhagischer Diathese auftreten.

Die *Pneumokokken-Meningoenzephalitis* zeigt ebenfalls eine Häufung in den Frühjahrsmonaten und eine Bevorzugung von Kleinkindern. Sie produziert die typische Haubenmeningitis mit einer dicken Exsudathaube über den Konvexitäten. Der klinische Verlauf entspricht im wesentlichen der Meningokokken-Meningitis, jedoch besteht eine Neigung zu ausgedehnten Thrombosen der Hirnvenen, wodurch häufiger Komplikationen durch Hirnabszesse und Rezidive zur Beobachtung kommen. Aus diesem Grund ist eine langdauernde Antibiotikabehandlung notwendig. Mit einer Defektheilung ist in vielen Fällen zu rechnen.

Die Meningoenzephalitis durch *Haemophilus influenzae* neigt zu Nekrosen der Arachnoidea mit Einschmelzungstendenz und subduralen Abszessen, ferner zu Sinusthrombosen und sekundären Infektionen. Häufig bleiben Restsymptome.

*Staphylo- und Streptokokken-Meningoenzephalitiden* entstehen häufig fortgeleitet von Prozessen des Ohr-, Nasen- und Nebenhöhlenbereiches. Sie sind häufig

Mischinfektionen. Es besteht eine frühzeitige Tendenz zu eitriger Einschmelzung und Nekrose, die auch das Hirngewebe ergreifen. Ein therapeutisches Problem stellt dabei die häufige Antibiotikaresistenz der Erreger, besonders der Staphylokokken, dar. Trotzdem gelingt es heute meistens, eine Heilung ohne Defekt zu erzielen.

*Gonokokken-Meningoenzephalitis*: Sie ist heute relativ selten und klinisch ähnlich der Meningokokkeninfektion.

Die *Coli-Meningoenzephalitis* hat ebenfalls ähnliche klinische Symptomatik und neigt zur Hirnabszeßbildung. Sie tritt gelegentlich bei langdauernden Geburten hämatogen-metastatisch auf.

Eine *Pyocyaneus-Meningoenzephalitis* kann gelegentlich nach Lumbalpunktionen auftreten.

Meningoenzephalitis durch *Corynebacterium diphtheriae*: Schwere toxischer Verlauf, durch eine direkte Besiedlung der Meningen hervorgerufen. Sie ist von den neurologischen Ausfällen durch das Diphtherietoxin z. B. bei Rachendiphtherie zu trennen.

Meningoenzephalitis durch *Typhusbazillen* kann den intestinalen Krankheitssymptomen vorausgehen und ist wie bei der Diphtherie von den meningealen Reizsymptomen bei Typhus abdominalis zu trennen. Im Liquor tritt gelegentlich Sanguinolenz auf.

Meningoenzephalitiden durch *Brucellainfektion*: Morbus Bang und Maltafieber (sowie die Porzineform in Amerika) treten vermehrt in den letzten Jahren in Erscheinung und haben eine relativ hohe Mortalitätsquote (3 bis 5%). Die neurologischen Ausfälle können äußerst mannigfaltig sein. Sie reichen von Polyneuritiden und Polyradikulitiden über myelitische Bilder bis zu schweren akuten, subakuten und sogar chronischen Meningoenzephalitiden. Die Infektion geht mit einer starken allergischen Reaktion des Gesamtorganismus einher. Klinisch-diagnostisch ist der undulierende Fiebertyp bedeutungsvoll, bei chronischen Formen der Milztumor. Bei der chronischen Verlaufsform kann es auch zu proliferativen Prozessen an der Hirnbasis mit Hirnnervenausfällen kommen, wodurch differentialdiagnostische Schwierigkeiten mit der Meningitis tuberculosa entstehen können. Im Liquor finden sich ebenfalls erhöhte Eiweißwerte mit Spinnwebgerinnsel, die Zell-

vermehrung ist rein lymphozytär. Im Blutbild besteht jedoch eine deutliche Leukopenie. Als Komplikation kann durch Ruptur eines mykotischen Aneurysma eine Subarachnoidealblutung entstehen; auch sind multiple Hirnembolien durch eine brucellöse Endokarditis möglich.

Einer besonderen Erwähnung bedarf der *Hirnabszeß*. Dieser war bis vor kurzem eine absolut lebensgefährliche Erkrankung. Seit der Einführung der modernen Antibiotika und der Sulfonamide hat sich hier jedoch ein grundlegender Wandel eingestellt.

Prinzipiell sind zwei Arten des Hirnabszesses zu unterscheiden:

1. der fortgeleitete Hirnabszeß,
2. der metastatisch-embolische Gehirnabszeß.

Der *fortgeleitete Hirnabszeß* entsteht durch eine Keimaszension in Form einer Durchwanderung bei chronisch entzündlichen Prozessen der Nebenhöhlen, besonders der Stirnhöhlen sowie bei Mittel- und Innenohraffektionen. Eine direkte Fortleitung ist bei Frakturen und oft unerkant bleibenden Fissuren der Schädelbasis gegeben. Zuerst kommt es zu einer lokalen Meningitis bzw. einem Epi- und Subduralempyem, wobei meistens durch den chronischen Reiz entstandene Verklebungen der Meningen den Prozeß begrenzen. Der Einbruch in das Hirngewebe erfolgt über die Pfeifferschen Markvenen, die das Blut aus der Hirnrinde und den obersten Marklayerschichten in die oberflächlichen Hirnvenen ableiten. Durch eine Thrombophlebitis bzw. Thrombose dieser Venen kommt es zunächst zu Zirkulations- und Ernährungsstörungen des Gewebes. Ein geschädigtes Hirngewebe ist aber die erste Vorbedingung für das Angehen einer Infektion. In einem gut ernährten und nicht geschädigten Hirngewebe entwickelt sich praktisch niemals ein Hirnabszeß. Ist diese Bedingung gegeben, kommt es zu Keiminvasionen, leukozytärer Infiltration und Gewebseinschmelzung, wobei meist eine Demarkation durch eine Kapselmembran eintritt. Dies ist der Fall bei den rhinogenen Stirnhirnabszessen und den otogenen Temporallappenabszessen, nicht jedoch bei den ebenfalls meist otogenen Kleinhirnabszessen. Dies ist für die chirurgische Behandlung von Bedeutung.

Die häufigste Quelle der hämatogenen Hirnabszesse stellen eitrige Lungenaffektionen dar. Ebenso wie eine

Endokarditis führen sie zu einer direkten Einschwemmung der infektiösen Mikroembolie ins Hirngewebe. Aber auch aus dem peripheren Venensystem können multiple zerebrale Embolien mit nachfolgenden Hirnabszessen eintreten. Entweder passieren die Emboli infolge ihrer Kleinheit das Lungenkapillarnetz oder es besteht infolge einer Mißbildung ein Rechts-Links-Shunt.

Um jeden Gehirnabszeß herum bildet sich ein Begleitödem. Je nach der Größe dieses ganzen entzündlichen Herdes werden klinisch neben Lokalsymptomen die Zeichen einer Raumverdrängung wie bei einem Hirntumor mehr oder weniger in Erscheinung treten. Die Differentialdiagnose zwischen Hirnabszeß und Hirntumor kann dann trotz Heranziehen der modernen Kontrastmittelmethode sehr schwierig sein.

Auffällig ist, daß Patienten mit einem Hirnabszeß häufig eine deutlich somnolente Bewußtseinslage aufweisen, mehr als es tumoröse Patienten haben. Auch die pathologischen Veränderungen im Elektroenzephalogramm sind bei einem Hirnabszeß weit über die Hemisphäre ausgebreitet und nicht nur über dem durch den Abszeß gebildeten Herd lokalisiert. Dies hat seinen Grund in den toxischen Einwirkungen der Erreger und des zerfallenden Gewebes selbst. Weitere differentialdiagnostische Hinweise liefern erhöhte Temperatur und Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie die Leukozytose. Diese Veränderungen können jedoch fehlen. Diagnostische Klarheit bringen meist die typischen Veränderungen einer bakteriellen Meningitis im Liquor. Zumindest trifft dies im Anfangsstadium zu, bevor der Abszeß eine Abszeßmembran gebildet hat. Elektroenzephalographische Untersuchung, Pneumenzephalographie und Arteriographie müssen weiter zur Verifizierung der Diagnose durchgeführt werden.

Ist einmal die Diagnose gestellt, so ist so rasch als möglich eine intensive *Therapie* einzuleiten. Diese erstreckt sich in zweierlei Richtungen:

1. Eine spezifische, gegen den Erreger gerichtete Therapie in Form von hochdosierter antibiotischer Behandlung, eventuell in Kombination mit Sulfonamiden. Eine Resistenzprüfung des kultivierten Stammes ist dabei unerläßlich.

2. Eine unspezifische symptomatische Therapie mit dem Ziel, Komplikationen durch Sekundärsymptome zu verhindern. Diese sind gesteigerter Hirndruck durch Begleitödem, Störungen des Kreislaufes, des Wasser- und Elektrolytgleichgewichtes und der Atmung sowie Sekundärinfektionen. Es empfiehlt sich daher eine entwässernde Therapie, z. B. mit 100 ml Humanalbumin und 250 mg Diamox täglich intravenös. Elektrolytkontrollen und bei Defizit eine entsprechende Infusionstherapie können notwendig werden. Therapeutisches Augenmerk verlangen Herz und Kreislauf. Von besonderer Bedeutung ist auch, daß die Atemwege frei gehalten werden, um sowohl pulmonale Komplikationen als auch eine zerebrale Hypoxämie mit verstärkter Ödemneigung zu vermeiden. Deshalb erweist sich in schweren Fällen eine frühzeitige Tracheotomie als günstig. Trachealtoilette, Sauerstoffzufuhr und eventuelle Beatmung sind dadurch gesichert. In verzweifelten Fällen wird man noch eine Hibernationstherapie durchführen. Durch medikamentöse vegetative Blockade (derzeit mit Phenergan, Truxal und Hydergin) in Kombination mit physikalischer Unterkühlung wird eine Hypothermie von ca. 30 bis 34° erzeugt. Dadurch wird der gefährliche Kräfteverbrauch hoher Temperaturen verhindert und Zeit im Wettlauf zwischen bakterieller Infektion, antibiotischer Therapie und Körperabwehrreaktion gewonnen.

Auf diese Weise gelingt es heute viel öfter als früher, die Entwicklung eines Hirnabszesses zu verhindern bzw. noch vor Ausbildung einer Zerfallshöhe mit fester Membran die Infiltration zur Resorption zu bringen. In diesen Fällen kann mit einer Restitutio ad integrum gerechnet werden.

Es ist daher heute die operative Therapie des Hirnabszesses in den Hintergrund getreten bzw. unterwirft sich einer wesentlich anderen Indikationsstellung. Eine Operation eines Hirnabszesses ist heute dann indiziert, wenn durch die energische antibiotische Therapie die Zeichen der Meningitis völlig abgeklungen sind und der Liquor saniert ist, die Zeichen der Raumverdrängung, das pathologische Elektroenzephalogramm und die pathologischen Kontrastmitteluntersuchungen jedoch weiter bestehen. Unter antibiotischem Schutz kann dann

der Neurochirurg den ganzen Abszeß mit seiner Membran exstirpieren. Beim Kleinhirnabszeß, der keine Abszeßmembran ausbildet, muß meistens die gesamte Kleinhirnhemisphäre weit im Gesunden entfernt werden.

Wenn auch der Hirnabszeß besondere diagnostische und therapeutische Ansprüche an den Neurologen und den Neurochirurgen stellt, hat er doch durch den Fortschritt in der Medizin seinen Schrecken und seine letale Prognose weitgehend verloren.

#### b) *Subakute bakterielle Meningoenzephalitiden*

##### *Tuberkulöse Meningoenzephalitis*

Der klinische Verlauf der tuberkulösen Meningoenzephalitis ist meistens subakut und wegen der Hauptausbreitung des Exsudates in den basalen Liquorräumen häufig durch die Mitbeteiligung von Hirnnerven, besonders des Nervus oculomotorius, gekennzeichnet. Die enzephalitischen Symptome sind stark ausgeprägt, insbesondere sind Symptome von seiten des Dienzephalon charakteristisch. Besonders im chronischen Stadium sind hypothalamische Regulationsstörungen vorhanden und letztlich die Todesursache. Die Zellzahl mit vorwiegender Lymphozytenvermehrung und die Eiweißwerte sind mittelgradig erhöht, Spinnwebengerinnsel sind nachweisbar. Liquorzucker und Liquorchloride sind stark erniedrigt. Der Nachweis von Tuberkelbazillen im Liquor ist häufig möglich.

Therapeutisch wird eine Kombination von Streptomycin, PAS und INH verabreicht. Die Frühdiagnose dieser Erkrankung ist für eine erfolgreiche Behandlung von Bedeutung. Auch heute noch stellt die Tuberkulose des Zentralnervensystems eine sehr ernste Erkrankung dar, die in Einzelfällen letal und nicht zu selten mit Restschäden endet.

#### A. 2. *Meningoenzephalitiden durch Spirochäten*

##### a) *Die Lues des Zentralnervensystems*

Eine genaue Besprechung der äußerst mannigfaltigen und bunten Erscheinungsformen, die die Lues im Zentralnervensystem hervorzurufen vermag, kann in diesem Rahmen nicht erfolgen. Die Bedeutung der Lues hat trotz vorübergehenden Anstiegs der Infektionszahl während der Kriegs- und Nachkriegsjahre und

alarmierender Meldungen der jüngsten Zeit zweifelsohne an Bedeutung gegenüber früheren Zeiten abgenommen. Auch die Erscheinungsformen des Sekundär- und Tertiärstadiums scheinen jetzt milder zu verlaufen. Trotzdem und vielleicht gerade deswegen werden heute nicht zu seltenluetische Manifestationen übersehen bzw. nicht als solche erkannt.

Die Einteilung der Lues des Zentralnervensystems nach vorwiegend klinischen Gesichtspunkten kann erfolgen in:

1. mesodermale, meningovaskuläre Lues,
2. ektodermale Lues:
  - a) progressive Paralyse,
  - b) Tabes dorsalis und Lues spinalis.

#### 1. Meningovaskuläre Lues

Sie kann in vorwiegend meningitische, vaskuläre oder gummöse Verlaufsformen unterteilt werden, die sich jedoch stets überschneiden. Die *akute Meningitis luica* ist gekennzeichnet durch heftige meningeale Reizerscheinungen, Hirnnervenläsionen, vorwiegend des Nervus facialis, und kortikale fokale Zeichen. Die *subakute bzw. die chronische Form* verläuft weniger dramatisch und zeigt entweder einen vorwiegend basalen Befall mit Hirnnervensymptomatik oder ergreift die Konvexitätsmeningen und führt zu einem Hydrozephalus infolge Liquorresorptionsstörungen. Im weiteren Sinn ist noch die Pachymeningitis cervicalis hypertrophicans hierher zu rechnen.

Die *vaskuläre Lues* befällt die von den basalen Gefäßen abgehenden mittelgroßen Hirngefäße und führt zu herdförmigen Ausfällen meist flüchtigen Charakters, wie Hirnnerven- und Halbseitenparesen, Aphasien und Krampfanfällen. Es ist eine Tatsache, daß die vaskuläre Lues sämtliche neurologische Symptome produzieren und ebenso alle bekannten neurologischen Erkrankungen imitieren kann.

Jede Erscheinungsform der meningovaskulären Lues mit Ausnahme der akuten Meningitis kann schließlich zur Bildung von *Gummen* führen. Diese können sowohl basal als auch in den Konvexitäten auftreten und verschiedene neurologische Symptome nach Art eines raum-

fordernden Prozesses hervorrufen. Eine Differentialdiagnose gegenüber einem Tumor ist oft nur durch den serologisch positiven Liquor gegeben.

Allen Formen der meningovaskulären Lues ist ein relativ frühzeitiges Auftreten, gelegentlich schon im Sekundärstadium, meist aber im Tertiärstadium, gemeinsam, weiter ein sowohl die Zellzahl und die Eiweißwerte betreffend pathologischer Liquor und ein in ca. 50 bis 90% positiver serologischer Liquorbefund.

#### 2. Ektodermale Lues

Zu den Formen der Lues des Zentralnervensystems, die *ektodermale Gewebe* befallen, sind die *progressive Paralyse*, die *Tabes dorsalis* und die *Lues spinalis* als sogenannte Meta-Lues zu zählen. Sie tritt im Quartärstadium, also ca. 10 bis 40 Jahre nach der Infektion, mit psychischen und körperlichen Erscheinungen auf. Stehen bei der meningovaskulären Lues entzündliche Veränderungen im Vordergrund, so sind es bei der Meta-Lues degenerative Vorgänge im Sinne einer diffusen Polioenzephalose am Neuroparenchym selbst. Werden das Sekundär- und das Tertiärstadium ohne neurologische Symptomatik überstanden, so zeigt ein konstant positiver Liquor die Gefahr einer sich anbahnenden Meta-Lues bereits an. Ein weiterer wichtiger diagnostischer Hinweis ist durch die Argyll-Robertson'schen Pupillenstörungen gegeben. Diese bestehen in fehlender Lichtreaktion, aber vorhandener Konvergenzreaktion bei miotischen, entrundeten und ungleich weiten Pupillen. Das typische Argyll-Robertson'sche Symptom wird vorwiegend bei der Tabes beobachtet, während in einem hohen Prozentsatz anderer neurologischer Erkrankungen eine absolute Pupillenstarre besteht.

a) Bei der *progressiven Paralyse* werden die psychischen Veränderungen durch das Achsensymptom der progredienten organischen Demez geprägt. Nach einem uncharakteristischen neurasthenisch-hypochondrischen Vorstadium kommt es schließlich zum Ausbruch der manisch-expansiv, depressiv, delirant, paranoid-halluzinatorisch, jedenfalls aber deutlich dement gefärbten Psychosen. Bei der sogenannten Anfallsparalyse stehen

dabei die verschiedenen flüchtigen Herdsymptome neben den psychischen Veränderungen im Vordergrund; bei der Taboparalyse erstrecken sich die metaluetischen Veränderungen auch auf das Rückenmark und es kommt zu einer Kombination paralytischer und tabischer Symptome.

b) Bei der *Tabes dorsalis* handelt es sich um eine vorwiegend parenchymatöse metaluische Erkrankung, die die Hinterstränge und die Hinterwurzeln ergreift. Trotzdem sind es Veränderungen chronisch entzündlicher Natur an den spinalen Meningen, also an mesodermalen Anteilen, die zumindest teilweise die klinische Symptomatologie der Tabes erklären. Es kommt nämlich zu einer Leptomeningitis im Bereich der hinteren Wurzeln, wobei die in das Rückenmark eintretenden afferenten Fasern abgeschnürt werden und schließlich zugrunde gehen. Nach der Theorie von *Nageotte* stellt diese pathologische Veränderung das primäre Geschehen dar, dem die konsekutive Hinterstrangsdegeneration folgt. *Spielmeier* hingegen bezeichnet die Affektion der Hinterstränge im Sinne einer spezifischen Systemerkrankung als das Primäre in der Tabespathologie.

Klinisch finden wir eine spinalataktische Gangstörung, eine Abschwächung bis Verlust der Sehnenreflexe an den Beinen und schließlich Schwinden der gesamten Tiefensensibilität. Infolge Verlustes der Gelenkschutzreflexe stellen sich tabische Arthropathien in Hüft-, Knie- und Fußgelenken ein und Blasenstörungen im Sinne einer Blasenatonie mit *Ischuria paradoxa*. Ein typisches Symptom stellen schließlich die tabischen Schmerzen ein, die blitzartigen oder lanzinierenden Charakter haben können, oft auch als Gürtelschmerzen imponieren, sowie die bekannten tabischen Krisen im Bereich des Magens, des Larynx, des Ösophagus oder des Genitaltraktes. Weitere diagnostische Hinweise geben anästhetische Zonen und Druckempfindlichkeit der Nervenstämme (Holmessche Maske, Biernatzkysches Symptom). Entscheidend für die Diagnose sind letztlich das bei 70% der Tabiker nachweisbare Argyll-Robertsonsche Pupillenphänomen und der positive Liquorbefund. Häufig kommt es auch durch basale Verwachsungen zur tabischen Optikusatrophie mit röhrenförmiger Einengung des Gesichtsfeldes.

Im klinischen Verlauf sind im allgemeinen zuerst das algetische Stadium, dann das ataktische Stadium und schließlich das pseudoparalytische Stadium zu beobachten.

Unter dem Begriff der *Lues spinalis* wurden von *Hoff* und *Weingarten* degenerative Krankheitsbilder zusammengefaßt, die häufig auf unspezifisch-degenerativer Basis auftreten, aber auch eine spezifisch-luetische Genese haben können. Es handelt sich dabei um das Syndrom der spastischen Spinalparalyse, der progressiven spinalen Muskelatrophie und der myatrophen Lateralsklerose. Auch hier bringt die positive Serum-Wassermann-Reaktion, die nach *Peters* in 73% der Fälle nachweisbar ist, die ätiologische Entscheidung.

Die Behandlung der Lues des Zentralnervensystems erfolgt heute durch wiederholte hochdosierte Penicillinkuren zu je 20 bis 40 Millionen Einheiten. Daneben kommt auch heute noch die Behandlung mit Schwermetallen (Arsen, Wismut, Jod und Quecksilber) zur Anwendung. Bei der progressiven Paralyse werden neben der antibiotischen Behandlung kombinierte Fieberturen durchgeführt. Eine Sanierung des Liquors, sowohl bezüglich der Eiweiß- und der Zellwerte als auch der serologischen Proben, ist unbedingt anzustreben. Ist der Liquor auch bei wiederholten Kontrollen saniert, ist im allgemeinen nicht mehr mit neurologisch-psychiatrischen Erscheinungen der Metalues im Quartärstadium zu rechnen.

#### A. 2. b) Meningoenzephalitis bei *Leptospireninfektion*

Von den zahlreichen bekannten Leptospiren können in unseren Gebieten die Weilsche Erkrankung, die Schweinehüterleptospirose, die Hundeleptospirose und das Schlamm- oder Sumpffieber vorkommen. Die Infektion erfolgt meist durch verunreinigte Nahrungsmittel und verschmutztes Wasser. Jeder Erreger einer Leptospiroseform ist an eine bestimmte Tierart gebunden. Die Prognose ist durchwegs gut, hängt aber von der Ausbreitung der Infektion im Organismus ab.

An klinischen Bildern ist am häufigsten eine lymphozytäre Meningitis zu beobachten, es können aber

auch in seltenen Fällen meningoenzephalitische, myelische, bulbärparalytische und polyradikulo-neuritische Verlaufsformen beobachtet werden. Der Leptospirenachweis bringt erst die sichere Diagnose.

Therapeutisch haben sich Antibiotika bewährt, es besteht jedoch bei den Leptospirosen eine Tendenz zur Selbstheilung.

#### A. 3. Meningoenzephalitiden durch Parasiten

Neben dem in unseren Breitengraden sehr seltenen Befall des Zentralnervensystems im Rahmen einer Trichinose oder einer Bilharziose sind es vor allem die Zystizerkose und der Echinokokkenbefall des Zentralnervensystems, die in unseren Gebieten zur Beobachtung kommen können.

Bei der *Zystizerkose* kann es entweder zu einer chronischen basalen Meningitis mit Hirnnervenbefall und oft ausgeprägten psychischen Störungen kommen oder aber zu Krampfanfällen und Halbseitenzeichen bei multiplen Konvexitätszystizerken. Prognostisch ungünstig ist die Zystizerkose des 4. Ventrikels, die durch Aquäduktstenose unter den Zeichen einer Hirndruck-erhöhung rasch zum Exitus führt. Diagnostische Hinweise sind durch die meist vorhandenen multiplen Haut- und Muskeltumoren, den röntgenologisch nachweisbaren Lungenbefall und schließlich durch die Eosinophilie in Blut und Liquor gegeben.

*Echinokokkuszysten* finden sich gelegentlich sowohl im Gehirn als im Rückenmark als solitäre Metastasen. Fast immer bestehen schon vor dem Befall des Zentralnervensystems Lungen- und Leberzysten. Der Krankheitsverlauf entspricht einem langsam wachsenden Hirntumor mit Herdausfällen, Anfällen und Drucksteigerung oder einem medullären Tumor mit extramedullärer Symptomatik. Eine Sicherung der auf Grund des Differentialblutbildes vermuteten Diagnose kann wie bei allen parasitären Erkrankungen erst durch einen direkten Parasitennachweis, oft erst intra operationem, erzielt werden. Damit ist auch schon die einzige erfolgversprechende Therapiemöglichkeit, nämlich das neurochirurgische Vorgehen, angezeigt.

#### A. 4. Meningoenzephalitiden durch Pilzinfektionen

Diese haben in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme erfahren, was unter anderem auf die Verschiebung des Pilz-Bakterien-Gleichgewichtes als Folge der reichlichen Antibiotikaverwendung zurückgeführt wird. Auch der Cortisonverabreichung wird ein Einfluß zugeschrieben.

a) *Blastomykosen*: Wir unterscheiden die europäische, die nordamerikanische und die südamerikanische Blastomykose. Die europäische Blastomykose, auch Torulose genannt, wird durch die *Torulopsis neoformans*, einen hefeartigen Pilz, hervorgerufen. Klinisch zeigt die Torulose meningoenzephalitische, querschnittsmyelitische und basale subakut-meningitische Verlaufsformen. Es kommen aber auch Bilder, die einem Hirnabszeß ähnlich sind, vor. Die Diagnose wird durch den Nachweis des Erregers im Liquor verifiziert.

Erfolgt ein Befall des Zentralnervensystems im Rahmen einer Blastomykose, so ist das generalisierte Stadium bereits erreicht und die Prognose heute noch als infaust zu stellen, da gleichzeitig bereits andere Organe in fast allen Fällen betroffen sind. Therapeutisch werden Streptomycin bzw. spezifische Antimykotika versucht.

b) Die *Kokzidioidomykose*, die *Aspergillose* und auch die *Aktinomykose* sind für unsere Gebiete kaum von Bedeutung.

#### A. 5. Meningoenzephalitiden durch Protozoen

a) Die *Toxoplasmose* führt in ca. 2% der Infektionsfälle zu einem Befall des Zentralnervensystems. Man unterscheidet folgende Verlaufsformen: die konnatale, die frühkindliche und die Erwachsenen-Toxoplasmose. Außerdem unterscheiden wir bezüglich der Verlaufsform eine akute oder eine chronische Toxoplasmose und schließlich die symptomlose Infektion mit dem Toxoplasma.

Den Ausgangspunkt der Infektion mit dem Nagerpathogenen *Toxoplasma Gondii* stellen verseuchte Tiere dar, die häufig gar keine Krankheitserscheinung zeigen. Insekten oder auch Tierprodukte dienen dabei als Vektoren.

Die konnatale Übertragung erfolgt diaplazentar und führt zu einer nekrotisierenden Enzephalitis, wodurch schwerste Mißbildungen mit Hydrozephalus, oft verbunden mit Mikrozephalie bei weitgehendem Schwund des Gehirns, Chorioretinitis, schwere psychische Störungen, epileptische Anfälle, zerebrale Herdausfälle und intrazerebrale Verkalkungen sowie häufig eine Sehnervenatrophie entstehen. Der Liquor ist xanthochrom und eiweißvermehrte.

Die frühkindliche Toxoplasmose kann als Meningoenzephalitis mit Milz- und Lymphdrüsenanschwellung sowie Liquorveränderungen einhergehen und ebenfalls zu schweren Folgeerscheinungen führen. Die Infektion bei den Erwachsenen führt meistens zu unspezifischen Pneumonien mit Exanthem oder kann völlig symptomlos verlaufen. Sehr selten treten dabei Bilder einer Meningoenzephalitis mit Herdausfällen durch Nekroseherde im Gehirn auf.

Der Nachweis der Toxoplasmose wird durch den Sabin-Feldman-Test sowie andere serologische Methoden erbracht. Therapeutisch werden Antibiotika und Sulfonamide verabreicht; außerdem ist es notwendig, das Erregerreservoir durch Entfernung der verseuchten Tiere zu beseitigen.

#### b) Meningoenzephalitis durch *Listeria*-Infektion

Infektionsquellen sind ebenfalls infizierte Haus- und Wildtiere, die auch das Erregerreservoir darstellen. An zerebralen Verlaufsformen ist die Listeriaenzephalitis des Neugeborenen, des Kindes und schließlich die chronische Verlaufsform der Listeriameningoenzephalitis zu unterscheiden.

Bei den Neugeborenen werden infolge Fehlens der meningitischen Symptome sehr häufig Fehldiagnosen gestellt. Die Prognose ist daher bei diesen unbehandelten Fällen absolut schlecht. Dies trifft auch für die kindliche Listeriose zu.

Der klinische Verlauf entspricht meist einer basalen Meningitis mit Hirnnervenbefall und zerebraler Beteiligung. Die chronischen Verlaufsformen sind im erwachsenen Alter häufiger und bieten ein sehr uncharakteristisches Bild mit Hirnstamm-, Stammganglien- und Zwischenhirnsymptomen. Therapeutisch ist eine sofortige

massive Antibiotikatherapie in Sulfonamidkombination notwendig.

c) Die *Trypanosomenmeningoenzephalitis* hat für unsere Gebiete kaum Bedeutung. Ihre wichtigsten Formen sind die afrikanische Schlafkrankheit und die südamerikanische Chagaskrankheit.

d) Die *Malariaenzephalitiden* sind ebenfalls für Europa kaum mehr von Bedeutung. Enzephalomyelitische Bilder, ähnlich einer multiplen Sklerose, können nach der Tropicaform auftreten.

#### A. 6. Die Virusmeningoenzephalomyelitiden

Die Grundregel von der weitgehenden Unspezifität und Variabilität der zentral-nervösen Gewebssyndrome und ihrer Lokalisation hat vor allem für die Viruskrankungen ihre Gültigkeit (*Jakob*). Das häufige Versagen der klinischen Differentialdiagnostik ist hieraus zu erklären.

Die Klassifizierung der verschiedenen Erregerarten dieser Gruppe ist zudem besonders schwierig und infolge Fehlens eindeutiger Leitlinien problematisch. Es erscheint aber trotzdem gerechtfertigt, das Einteilungsschema mehr nach virologischen Gesichtspunkten auszurichten (*Rhodes* und *van Rooyen*). Versagen diese, muß allein der Morphologie die Klassifizierung überlassen bleiben.

Die Viren sind gekennzeichnet durch ihre geringe Größe. Sie sind in den meisten Fällen durch das Lichtmikroskop nicht erkennbar und passieren ein Bakterienfilter. Zweitens durch ihren strengen Parasitismus, wodurch zur Entwicklung lebendes Gewebe notwendig ist. Drittens durch das Fehlen einer ausgeprägten Zellstruktur sowie eines eigenen Stoffwechsels. Sie existieren durch Teilnahme am Stoffwechsel der Wirtszelle. Nur die größten Virusarten besitzen einen primitiven und unvollständigen Stoffwechsel.

*Sbdanow* teilt die Viren ein in:

1. Viren, die niedere Pflanzen befallen,
2. Viren, die höhere Pflanzen befallen, und
3. Viren, die Tiere und Menschen befallen.

Die letzteren sogenannten „Zoo-Viren“ lassen sich wiederum in drei Hauptgruppen einteilen, die sich auf die Struktur der Viren und ihre Stoffwechselfähigkeit beziehen:

- a) Rickettsien mit primitivem Stoffwechsel,
- b) Chlamydozoen mit primitivem Fermentsystem und
- c) kleinere Viren ohne eigenen Stoffwechsel.

#### a) Rickettsien

Der Hauptvertreter der Rickettsien-Erkrankungen ist das *Fleckfieber*, das aber für unsere Breiten heute keine Bedeutung mehr besitzt. Es kommt dabei sehr häufig zu enzephalitischen Symptomen, wonach mitunter Restzustände mit extrapyramidalen oder diencephalen Symptomen verbleiben. Wegen der relativ häufigen Infektion während des letzten Krieges ist die Erkennung und Beurteilung dieser Ausfälle nicht ganz ohne Bedeutung.

Eine weitere durch Läuse übertragene Rickettsien-Erkrankung ist das *wolhynische oder 4-Tage-Fieber*, das ebenfalls im zweiten Weltkrieg häufig aufgetreten war, jedoch nur selten mit Meningoenzephalitiden verlief.

Von größerem Interesse sind heute das in den Mittelmeerländern auftretende *Qu-Fieber* und das *Marseille-Fieber*. Beide werden vornehmlich durch Zecken, aber auch durch ungekochte Milch übertragen und laufen nicht selten mit Meningoenzephalitiden ab.

Es gibt eine Unzahl von weiteren Rickettsienarten, die über die ganze Welt verbreitet sind.

#### b) Chlamydozoen und Myxobakteriengruppe

Zu ihnen zählen die Psittakose, die Ornithose, die Viruspneumonie und das Lymphogranuloma inguinale. Die Erreger sind relativ groß und besitzen einen primitiven Stoffwechsel. Sie sind daher gegen Breitbandantibiotika ebenso wie die Rickettsien empfindlich. Ihre Neuropathogenität ist gering, sehr selten entstehen Meningoenzephalitiden.

#### c) Kleinere Viren

Sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und sind daher durch Antibiotika in keiner Weise zu beeinflussen.

#### 1. Herpesviren

Das Herpesvirus braucht zur Entfaltung seiner Pathogenität wie viele andere Virusstämme das Zusammenreffen mehrerer begünstigender Faktoren. Dies sind vor allem *Konditionen des Wirtes*, wie Resistenzherabsetzung, Disposition und Organschwäche, sowie *Konditionen des Virus*, wie entsprechende Saison, vorausgegangene Aktivierung usw. Erst wenn diese Konditionen zutreffen, was nur bei einem Bruchteil der Infizierten der Fall ist, kommt es zur klinischen Manifestation und zum Organbefall.

Die Herpesviren unterteilen sich in:

Gruppe A: *Herpes simplex* (*Herpes hominis*). Es verursacht folgende Komplikationen:

1. Lymphozytäre Meningitis.

2. Enzephalitis mit akuter oder subakuter Verlaufsform und Einschlusskörperchen. Die akute nekrotisierende Einschlusskörperchenenzephalitis Van Bogaert-Rademaker wird in letzter Zeit in zunehmendem Maße beobachtet. Das rasch ablaufende schwere Krankheitsgeschehen führt häufig zum Tode. Obwohl sich Einschlusskörperchen vom Typ Coudry-A feststellen lassen und mehrmals eine Isolierung des Herpes-simplex-Virus gelang, ist die Ätiologie noch keineswegs geklärt.

3. Bei der disseminierten Form der Herpesinfektion tritt ebenfalls eine Enzephalitis mit hohem Fieber und Virusbefall anderer Organe auf.

4. Die sogenannten subakuten Leukenzephalitiden, deren Vertreter die Enzephalitiden nach *Pette-Döring*, *Dawson* und *van Bogaert* sind, werden heute als einheitliches Krankheitsgeschehen aufgefaßt und aus morphologischen, aber auch virologischen Momenten mit dem Herpes-simplex-Virus als Erreger in Zusammenhang gebracht. Aber auch hier muß pathogenetisch eine wesentliche neuroallergische Komponente angenommen werden. Die nähere Besprechung soll daher später erfolgen.

Gruppe B: Sogenanntes Affenvirus. Dieses kommt bei 2,3% aller Laboratoriumsaffen vor und wird durch Bisse und Kratzen auf den Menschen übertragen. Diese selten beobachteten Infektionen führten mit paralytischer Verlaufsform zum Tode. Hier zeigt sich die weit-

gehende Anpassungsfähigkeit eines Virus, das unter bestimmten Voraussetzungen die Artspezifität aufgibt und menschenpathogen wird. Ein solcher Wirtswechsel kann häufig mit endemischer Ausbreitung beobachtet werden.

Gruppe C: *Varizellenvirus*. Komplikationen von seiten des Zentralnervensystems sind sehr selten und treten in Form einer Enzephalitis zwischen dem 4. und dem 10. Tag nach dem Exanthem auf. Der Verlauf ist meist schwer und unspezifisch nach Art der postinfektiösen Enzephalitiden, die später besprochen werden sollen. Histologisch zeigt sich das typische Bild einer perivenösen Enzephalitis.

Gruppe D: *Herpes-Zoster-Virus*. Dieses ist nach dem neuesten Stand der Forschung mit dem Varizellenvirus sowohl morphologisch als auch serologisch identisch. Warum es trotzdem zu einem völlig verschiedenen klinischen Bild kommt, ist noch nicht völlig geklärt. Nach *Stockes* bedingt die Erstinfektion mit dem Varizellen-Zoster-Virus im Kindesalter eine generalisierte Infektion in Form der Varizellen. Nach Überstehen der Krankheit mit Ausbildung spezifischer Antikörper kann das Virus latent im Körper bleiben. Beim Herpes Zoster nun kommt es zu einer weiteren Invasion des Virus in den teilweise immunisierten Körper. Dieses Virus kann entweder einer frischen Infektion entstammen oder aber einen neuen Einbruch des im Körper latenten, jetzt frisch aktivierten Virus in die Organe darstellen. Die Reaktivierung kann durch bestimmte Medikamente, Traumen, Blutkrankheiten, Diabetes mellitus sowie maligne Blastome erfolgen. Die Vermehrung des Virus erfolgt dabei vorwiegend in den Spinalganglien.

Gruppe E: *Pseudorabies* (Herpes-Virus suis). Nur äußerst selten erfolgt die Laboratoriumsinfektion vom Tier auf den Menschen in Form der Aujezkyschen Krankheit mit schwerer Meningoenzephalitis und Bulbärparalyse.

### 2. Pockenvirus

Hier existieren viele Virusuntergruppen, die meisten allerdings ohne Neuropathogenität.

Bei Variola kann in seltenen Fällen am 2. bis 8. Tag nach Erscheinen der Bläschen eine postinfektiöse Enze-

phalomyelitis vom typisch perivenösen Typ auftreten. Es stehen dabei die paralytischen Ausfälle im Vordergrund.

Der Vakzinia-Stamm ist als reiner Laboratoriums-stamm eine Mutation des Pocken -oder Kuhpockenvirus und serologisch vom Variolavirus nicht zu differenzieren. Er wird daher zur Impfung verwendet. Die postvaksinale Pockenenzephalitis ist morphologisch mit der postinfektiösen identisch, der Verlauf ist schwer. Diesen Komplikationen soll ein eigenes Kapitel gewidmet sein.

### 3. Masernvirusgruppe

#### 1. Masernvirus

Zwischen 2. und 6. Tag nach dem Exanthem kann eine typisch postinfektiöse perivenöse Enzephalitis mit erstem Verlauf auftreten. Unter 1000 Krankheitsfällen tritt durchschnittlich eine Enzephalitis auf.

#### 2. Rubeolenvirus

Bisher sind über 100 Fälle einer postinfektiösen Enzephalitis nach Rubeolen beschrieben. Typische perivenöse Infiltrate, jedoch kaum Demyelinisation und nicht so schwere Ausfälle charakterisieren das morphologische und klinische Bild.

Ein viel diskutiertes Problem stellt die fötale zerebrale Schädigung bei Rubeoleninfektion im 2. bis 3. Schwangerschaftsmonat dar. Die hochgradigen zerebralen Ausfälle und Mißbildungen der Kinder sollen bis zu 30% der Infektionen bei Graviden komplizieren.

#### 4. Myxoviren

Zu ihnen zählen die *Influenzaviren*. Virologisch ist eine Klassifizierung zu treffen in:

A. 1. *Influenzavirus A*. Es verursacht eine typische Grippe. Hier hinein fallen auch die Typen A 1, die von 1947 bis 1957 vorherrschten, sowie der Typ A 2, der 1957 und 1958 als asiatische Grippe Epidemien verursachte.

2. *Influenzavirus B*. Seit 1940 weniger aktiv, klinisch identisch mit Typ A.

3. *Influenzavirus C*. Es verursacht leichtere Krankheitsbilder.

Eine Grippe ist klinisch charakterisiert durch Fieber, Katarrh der Respirationswege und Konjunktivitis. Oft bestehen Kopfschmerzen. Diese sind als Liquordrucksteigerung infolge einer unspezifischen Reizung des Plexus choroideus aufzufassen und verschwinden meist sofort nach einer Lumbalpunktion. Besteht eine Neurotropie des Virus, können als echte Komplikationen von seiten des Zentralnervensystems polioklastische Virusenzephalitiden, gelegentlich auch von hämorrhagisch-nekrotisierendem Typ, sowie postinfektiöse perivenöse Herdenzephalitiden mit typischer Prozeßlokalisation auftreten.

#### B. *Mumpsvirus*

Ab dem 5. bis 7. Tag nach der Infektion kann eine Meningoenzephalitis mit schweren Herdausfällen auftreten. Gleichzeitig fehlt dabei jede glanduläre Affektion, was differentialdiagnostische Schwierigkeiten mit sich bringt. Bei jeder Mumpsinfektion ist andererseits eine gewisse Mitbeteiligung des Zentralnervensystems vorhanden, der Liquor ist immer leicht pathologisch mit erhöhten Eiweiß- und Zellwerten.

#### 5. *Adenoviren*

Sie sind die typischen Erreger der Respirations-traktinfektionen. Sie sollen in sehr seltenen Fällen poliomyelitisähnliche Zustandsbilder mit günstiger Prognose verursachen.

#### 6. *Arboviren*

##### *Gruppe A*

Hierher gehören die östliche, die westliche und die venezuelanische Pferdeenzephalitis. Sie verursachen zum Teil sehr schwere nekrotisierende Enzephalitiden. Die Mortalitätsrate der EEE (Eastern Equine Encephalitis) beträgt 80%, die der WEE (Western Equine Encephalitis) 15%.

##### *Gruppe B*

1. St. Louis-Untergruppe. Die wichtigsten Vertreter sind hier die St. Louis-Enzephalitis mit einer Mortalitätsrate von 20%, die japanische B-Enzephalitis mit leichterem Verlauf, die besonders 1950 in Korea auf-

trat, und das West-Nil-Virus mit gutartigem Verlauf.

2. Von besonderer Wichtigkeit sind die *Zeckenenzephalitiden*, da sie in unseren Gebieten in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme erfahren haben. Vier klinische Verlaufsformen sind möglich, und zwar in Form eines abortiven meningitischen Zustandsbildes, in Form einer typischen Virusenzephalitis sowie in Form einer Hirnstammenzephalitis mit Hirnnervenlähmungen und sehr ernster Prognose. Differentialdiagnostisch erhebliche Schwierigkeiten macht die paralytische Verlaufsform, die sich von der Poliomyelitis außer der günstigeren Prognose nur durch den vorwiegenden Befall der oberen Extremität und der Schultergürtelmuskulatur unterscheidet.

Als Erreger dieser in der Bezeichnung „russische Frühsommer-Enzephalitis“ zusammengefaßten Krankheitsgruppe sind folgende Virusstämme bekannt:

Frühsommerenzephalitis-Virus  
(europäisch, russisch, malaiisch),  
hämorrhagisches Fieber-Virus,  
diphasisches Fieber-Virus,  
Louping-ill-Virus,  
Powassan-Virus,  
Kyanasur-Waldfieber-Virus.

Die Stämme der *Gruppe C und D*, von denen die bekanntesten Vertreter das Rift-Valley-Fieber und das Colorado-tick-Fieber sind, sind für unsere Gebiete nicht von Interesse.

#### 7. *Rabiesvirus*

Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 2 Monaten nach dem Biß eines tollwütigen Tieres oder Kontakt mit seinem Speichel entwickeln sich über das uncharakteristische Prodromalstadium mit Kopfschmerzen, Müdigkeit, Empfindlichkeit gegen Sinnesreize usw. die Erregungszustände mit Schlingkrämpfen, Hydrophobie und tonisch-klonischen Krämpfen. Überlebt der Patient diese Phase, führt das anschließende paralytische Stadium mit rasch voranschreitenden Hirnnerven- und Extremitätenpareesen fast immer zum Tod. Pathognomonisch im histologischen Befund sind die Negrischen Körperchen sowohl im Gehirn des tollwütigen Tieres wie

des befallenen Menschen sowie das Bild einer Polioenzephalitis. Bei Verdacht auf eine Lyssainfektion muß sofort eine aktive Impfung, z. B. mit dem Hemptimpfstoff, durchgeführt werden. Da der Impfschutz 2 bis 3 Wochen später eintritt, die Inkubationszeit jedoch 1 bis 2 Monate beträgt, kann der Ausbruch der Erkrankung in den meisten Fällen verhindert werden. Eine passive Immunisierung mit Antirabiesvakzine vom Kaninchen ist, wenn überhaupt, nur in den ersten 3 Tagen nach dem Biß aussichtsreich.

#### 8. *Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus*

Dieses stellt ein spezifisches Virus für die aseptische Meningitis dar, die durch einen biphasischen komplikationslosen Verlauf und sterilen Liquor charakterisiert ist.

#### 9. *Enteroviren*

Darunter fallen folgende Untergruppen:

##### 1. *Poliomyelitisvirus* Typ I, II und III.

Dieses kleinste menschenpathogene Virus ist der Erreger der *Poliomyelitis acuta anterior, der Heine-Medinschen Erkrankung*. Mittels diffiziler virologischer Methoden lassen sich dabei die Typen I, II und III unterscheiden, von denen Typ I die häufigsten Infektionen, Typ II jedoch die schwersten paralytischen und bulbären Verlaufsformen produzieren, soweit eine solche Differenzierung möglich ist (*Duncan, Lépine*).

Das Virus ist in der Bevölkerung sehr weit verbreitet, macht jedoch nur in einem geringen Prozentsatz mit jahreszeitlicher Häufung in den Sommermonaten katarrhalische und intestinale Erscheinungen. Von diesen klinisch manifesten Infektionen ist es wieder nur ein geringer Prozentsatz — ca. 1 bis 4% —, der einen Befall des Zentralnervensystems aufweist. Die paralytische Verlaufsform stellt demnach nur eine seltene Komplikation dieser Virusinfektion dar (*Paffenbarger u. Ma.*).

Die Eintrittspforte stellen Mund und Rachen dar, von wo das Virus nach einer Meinung (*Pette, Faber u. Ma.*) entlang der Achsenzylinder von N. glosso-pharyngicus und vagus ins Gehirn gelangen soll. Sicher

kommt es jedenfalls durch Verschlucken zum Befall der Darmschleimhaut, wo es zu einer Virusvermehrung kommt. Der Ort der Vermehrung ist allerdings nicht bekannt, eventuell sind es die Peyerschen Plaques oder die intramuralen Plexus. Bis zu dieser Phase der Virusinvasion bleiben die meisten Fälle stumm, obwohl große Mengen von Virus im Stuhl ausgeschieden werden. Es kann aber auch zu einem Einbruch des Virus in die Blut- und Lymphbahn mit einer nur Stunden bis maximal Tage dauernden Virämie kommen (*Horstmann u. Ma.*). In diesem Stadium stellt sich die erste fieberhafte Vorzacke des „Dromedartyps“ ein. Jetzt kommt es zur wahrscheinlich hämatogenen Aussaat des Virus ins Zentralnervensystem, was sich klinisch nach einer Latenzphase von mehreren Tagen Dauer als paralytisches Stadium manifestiert.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen werden einerseits durch die direkte Zerstörung der Ganglienzellen durch das Virus, andererseits durch die reaktiven entzündlichen Mesenchymveränderungen mit Ernährungsstörungen verursacht. Diese letzte Komponente zeigt auch nach Abklingen der akuten Phase eine gute Rückbildungstendenz. Die Lokalisation des Prozesses ist vorwiegend in den Vorderhornzellen des Rückenmarks, jedoch auch im Seiten- und im Hinterhorn, in der Medulla oblongata, im Mittelhirn, im Kleinhirn, in den großen Kernen des Zwischenhirns und auch im Cortex, vornehmlich in der vorderen Zentralregion (*Baker, Bodian, Kalm*). Der Name „Poliomyelitis“ charakterisiert demnach keineswegs mehr die Heine-Medinsche Erkrankung im vollen Umfang.

Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch das Einsetzen der ersten Phase oder Vorkrankheit nach einer Inkubationszeit von 4 bis 20 Tagen. In dieser Vorkrankheit stellen sich Allgemeinerscheinungen, wie Grippegefühl, Fieber, Kopf-, Hals- und Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit bis Erbrechen und Durchfall ein. Nach einigen Tagen klingen diese Symptome ab und es folgt nun ein beschwerdefreies Intervall von ca. 2 bis 10 Tagen. Dann folgt die zweite Phase des Befalls des Zentralnervensystems. Der Verlauf kann aparalytisch bleiben mit Fieberanstieg, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Myalgien, oft sehr lebhaften Reflexen und

Benommenheit und insgesamt schwerem Krankheitsgefühl. Der Liquor zeigt auch beim aparytischen Verlauf eine Pleozytose mit langsamem Ansteigen der Eiweißwerte. Zum Vollbild der Erkrankung gehört jedoch der paralytische Verlauf mit meist unsymmetrisch beginnenden Lähmungen der Extremitäten, Reflexverlust bei meist intakter Sensibilität und im Vordergrund stehender meningealer Symptomatik. Es besteht heftiger Kopfschmerz, Nackensteifigkeit und positiver Kernig. Oft stellt sich ein schweres Schmerz- und Krampfgefühl in den Muskeln knapp vor der Lähmung ein. Prognostisch ungünstig sind frühzeitige Blasen- und Mastdarstörungen. Kommt es zur Paresen der Atemmuskulatur, muß die spinale Atemlähmung durch die Einschleusung in die eiserne Lunge behoben werden. Wird das Atemzentrum in der Medulla oblongata bei einer aufsteigenden Verlaufsform direkt angegriffen, liegt also eine bulbäre Atemlähmung vor, ist die Prognose trotz eiserner Lunge erfahrungsgemäß sehr schlecht. Nicht sehr häufig kommt es auch zum Befall von Hirnnerven, vornehmlich des Nervus facialis. Das akute Stadium mit zunehmenden Paresen dauert 4 bis 7 Tage. Nur selten kommt es später noch zu schubförmiger Verschlechterung. Es sind aber auch letale Verläufe innerhalb von Stunden bekannt.

Der Liquor zeigt in fast allen Fällen am Beginn der paralytischen Phase eine Pleozytose mit anfänglich reichlich Leukozyten, später nur mehr Lymphozyten. Gleichzeitig setzt auch eine langsam ansteigende Eiweißvermehrung ein, die am Ende der dritten Woche ihr Maximum erreicht. Der Antikörperspiegel steigt knapp vor dem Auftreten der Paresen innerhalb weniger Tage steil an als Zeichen der Reaktion des Organismus auf die Generalisierung der Infektion.

Bezüglich der Therapie haben Versuche mit verschiedenen Medikamenten mit riesigem Aufwand nur die Tatsache bestätigt, daß derzeit kein gegen den Erreger selbst gerichtetes Mittel bekannt ist (*Behrend*). Aus diesem Grund tritt die medikamentöse Therapie gegenüber den pflegerischen Maßnahmen sehr in den Hintergrund. Absolute Bettruhe in einer Stellung, in der der Patient die oft außerordentlich heftigen Myalgien zu ertragen vermag und die andererseits Kontraktionen

vorbeugt, feuchte Dunstwickel oder Wattepackungen, psychologische Betreuung der meist verängstigten Patienten sowie eine ständige Kontrolle von Kreislauf und Atmung sind das Wichtigste. Die medikamentöse Therapie beschränkt sich auf unspezifisch entzündungshemmende, gefäßabdichtende und entwässernde Mittel. Die passive Immunisierung mit Gammaglobulin hat nicht die in sie gesetzten Erwartungen erfüllt und sollte nur in Sonderfällen, etwa bei Personen, die mit manifest Polio-myelitiskranken in Kontakt stehen, bei Einreise in Epidemiegebiete oder bei unaufschiebbaren Tonsillektomien in Epidemiezeiten, durchgeführt werden. Nach Auftreten von polio-myelitisverdächtigen Symptomen ist jedoch die Verabreichung von Gammaglobulin absolut kontraindiziert.

Durch die aktive Immunisierung zunächst mit dem abgetötete Viren enthaltenden Salkimpfstoff zeichnete sich eine Wandlung in der Epidemiologie der Polio-myelitis ab. Aber erst der in letzter Zeit durchgeführten oralen Polio-myelitischutzimpfung mit lebenden, aber avirulenten Viren aller drei Stämme war es vorbehalten, einen entscheidenden Schlag gegen diese Volksseuche zu führen. Seit 1962 kamen in Österreich insgesamt nur mehr 13 Polio-myelitisfälle zur Meldung, darunter nur zwei Todesfälle (*Gerstenbrand* und *Prosenz*). Durch diesen fast unglaublichen Erfolg, der allerdings noch der Bestätigung durch einige weitere Beobachtungsjahre bedarf, wäre die Polio-myelitis mit einem Schlag praktisch zur Bedeutungslosigkeit verurteilt.

2. *Coxsackie-Virus*, Gruppe A mit 24 Typen. Sie verursachen Herpangina, Fieber, Meningitis sowie spinalparalytische Formen mit günstiger Prognose.

3. *Coxsackie-Virus*, Gruppe B mit 6 Typen. Diese verursachen Myalgien, Myo- und Perikarditis sowie Fieber.

4. *ECHO-Viren*, die Meningitis, Exantheme, Fieber sowie spinalparalytische Verläufe produzieren, deren Unterscheidung von der echten Polio-myelitis oft schwierig ist.

10. *MM- und Columbia-SK-Viren*, *Enzephalomyokarditis-Viren*

Diese Erreger sind vornehmlich tierpathogen. Am Menschen verursachen sie in seltenen Fällen poliomyelitisähnliche Bilder. Sie unterscheiden sich serologisch jedoch deutlich von den Enteroviren. Sie produzieren eher gutartige Verläufe von Enzephalitis zusammen mit Myokarditis.

#### 11. Das Salisbury-„Common-Cold“-Virus

ist als Verursacher der „minor respiratory illness“ sehr bekannt, verursacht jedoch keine Komplikationen im Zentralnervensystem.

Nach Abschluß der Besprechung der einzelnen Virusgruppen erscheint es zweckmäßig und vor allem für den praktischen Arzt bedeutsam, alle *poliomyelitisähnlichen Zustandsbilder* zusammenzufassen. Die Pseudopoliomyelitis kann auftreten nach Infektionen mit

1. Coxsackie-Viren,
2. ECHO-Viren,
3. MM-Columbia-SK-Viren und
4. Arboviren, hier insbesondere bei den Zeckenenzephalomyelitiden.

Eine klinische Differentialdiagnose zwischen diesen Krankheitsbildern ist im Einzelfall oft unmöglich. Einen gewissen Hinweis zur klinischen Unterscheidung zwischen Infektionen mit dem Poliomyelitisvirus und dem Zeckenvirus bietet die Erfahrungstatsache, daß bei der Poliomyelitis mehr die unteren Extremitäten, bei der Frühjahrsommerenzephalitis mehr die oberen Extremitäten, vor allem Schulter- und Halsmuskulatur, betroffen sind. Die anderen angeführten Virusstämme weisen im klinischen Verlauf und dem Ausmaß der Atrophien eine deutlich bessere Prognose auf. In sehr seltenen Fällen können jedoch gleichzeitig enzephalitische Symptome mit Mittelhirn- und Hirnstammherden auftreten, die letal enden können. Eine genaue Differenzierung der Erreger ist heute durch serologische und virologische Methoden wohl möglich und epidemiologisch wichtig, vom therapeutischen Standpunkt aus jedoch kaum von Bedeutung.

Das Bild der *aseptischen Meningitis* soll ebenfalls wegen seiner praktischen Bedeutung besonders erwähnt werden. Es ist charakterisiert durch Kopfschmerzen,

Fieber, Benommenheit, Liquordrucksteigerung und eine mäßige Zellerhöhung besonders durch Lymphozyten im Liquor, der jedoch steril ist. Insgesamt verursacht sie nur flüchtige Symptome ohne ernste Komplikationen. Sie kann hervorgerufen werden durch Coxsackie B Typ 2 und 5, Coxsackie A Typ 9 sowie ECHO Typ 2, 4, 6, 9 und 16, weiters durch das Mumpsvirus und durch Leptospiren. Ein spezifisches Virus für diese Meningitis schließlich ist das lymphatische Choriomeningitisvirus.

Die *Therapie der Virusenzephalitiden* ist nach dem heutigen Stand zu unterteilen in:

1. Prophylaxe,
2. Behandlung des akuten Stadiums und
3. Nachbehandlung.

Ad 1. Hier sind zu unterscheiden:

a) Allgemeine prophylaktische Maßnahmen, die sich vor allem auf epidemiologische Überlegungen und Erfahrungen stützen.

b) Die Immunisierung des Einzelindividuums: Die *passive* Immunisierung wird durch Verabreichen von Gammaglobulinen sowie von spezifischen von Tieren gewonnenen Antikörpern an gefährdete Personen angestrebt. Dies ist naturgemäß nur in Einzelfällen rechtzeitig möglich, der Erfolg ist problematisch. Bei der *aktiven* Immunisierung kann ein abgetötetes Virus oder ein abgeschwächtes aber lebendes Impfvirus verwendet werden. Nach den guten Erfahrungen mit dem lebenden Poliomyelitisimpfvirus wird in Zukunft wohl mehr die Impfung mit einem attenuierten Virus vorgezogen werden.

Ad 2. Die Behandlung des akuten Stadiums kann derzeit nur in Form einer symptomatischen Therapie erfolgen. Die Verabreichung von Antibiotika erscheint nur zur Vermeidung einer bakteriellen Superinfektion gerechtfertigt. Ansonsten wird eine abwehrfördernde Therapie mit Vitamin C, Kalzium, Antihistaminen, gefäßabdichtenden Maßnahmen, Pyramidon usw. durchgeführt.

Durch die Entdeckung des *Interferonprinzips* mag sich in naher Zukunft eine grundsätzliche Änderung in der Behandlung der Virusinfektionen ergeben.

Das *Phänomen der Interferenz* basiert auf der Entdeckung, daß einige Zeit nach der Infektion mit einem bestimmten Virusstamm eine Infektion mit einem anderen Virusstamm nicht angeht bzw. keine klinischen Symptome macht. In besonderen Fällen können kurz hintereinander letale Dosen von zwei verschiedenen Virusstämmen inokuliert werden, ohne daß Krankheits-symptome auftreten.

Bei der Suche nach einer Erklärung dieses Phänomens wurde zunächst eine Antigen-Antikörperreaktion angenommen. Die Interferenz ist jedoch schon einige Stunden nach Inokulation des zweiten Stammes nachweisbar, also lange, bevor Antikörper im Serum erscheinen. Auch bei Agammaglobulinämie ist Interferenz in gleichem Ausmaß nachweisbar. Weiter zeigte sich, daß Interferenz auch in reinen Gewebskulturen ohne Fähigkeit zur Antikörperproduktion zustandekommt.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß Interferenz nur zwischen bestimmten Virusstämmen auftritt, daß also dieses antivirale Prinzip eine gewisse Spezifität besitzt. *Isaaks* und *Burke* konnten schließlich nachweisen, daß die Interferenz auf einer intrazellulären Produktion einer Proteinsubstanz mit einem Molekulargewicht von 60.000 beruht, die sie Interferon nannten. Nach Meinung anderer Autoren ist das Interferon eine physiologische Substanz mit Fermentwirkung im Zellkern.

Das Interferon konnte isoliert und gereinigt werden. In vitro zeigt die Substanz eine Blockierung von oxydativen Phosphorylierungen. Auch in vivo konnte dieser Fermentblock nachgewiesen werden. Damit wird das intrazelluläre Sauerstoffangebot reduziert.

Ein Hinweis dafür, daß diese Eigenschaft des Interferon seine antivirale Wirkung bedingt, besteht darin, daß vornehmlich auf Sauerstoffmangel empfindliche Viren angegriffen werden, geringer aber für Sauerstoffmangel unempfindlichere Stämme.

Es existieren bereits Tabellen, in denen interferierende Viren zusammengestellt sind und die praktisch alle pathogenen Stämme umfassen. Von diesen zeigen Herpes- und Adenoviren noch die geringste Interferonempfindlichkeit.

Das Interferon scheint jedoch nur eine Möglichkeit von Interferenz darzustellen. Es wurden bereits durch

andere Proteine bedingte Stoffwechselveränderungen in der Wirtszelle mit ähnlichem Effekt und anderen Virus-kombinationen gefunden.

Für die Therapie der Viruserkrankungen sehr bedeutsam waren die Erkenntnisse, daß es Kombinationen gibt, bei denen ein völlig apathogenes oder abgeschwächtes Virus ein letalpathogenes Virus völlig unterdrückt. Weiter zeigte sich, daß das Interferon nicht artspezifisch ist und z. B. ein von Affen gewonnenes Interferon am Menschen durchaus wirksam ist.

In der Folge konnte noch festgestellt werden, daß Cortison die Interferenzwirkung dämpft und Erhöhung der Körpertemperatur diese steigert.

Nach der Meinung maßgeblicher Sachkenner beruht die Überwindung von Virusinfekten grundsätzlich auf diesem Prinzip. Eine Antikörperwirkung hingegen vermag erst bei einer Zweitinfektion in Erscheinung zu treten.

Zusammenfassend läßt sich über dieses Kapitel sagen, daß das Phänomen der Interferenz zweier Virusstämme ganz neue Wege in der Therapie der Viruserkrankungen eröffnet. Im Interferon ist einer davon besprochen worden, viele stehen noch offen.

Zu Punkt 3, der *Nachbehandlung bei konsolidiertem Defekt*, ist kurz zu sagen, daß durch die modernen Erfahrungen in der Rehabilitationstherapie auch schwerste Restzustände zerebraler bzw. spinaler Form positive Behandlungsergebnisse erwarten lassen.

Nun folgt die Besprechung der Gruppe B, *Meningo-enzephalitiden, durch Agens ausgelöst aber nicht determiniert*.

Ad 1: Zu den Leukenzephalitiden fraglich viraler Genese gehören zunächst *subakut verlaufende* Einschlußkörperchenenzephalitiden, zu denen die einheimische Pan-Enzephalitis Pette-Döring, die Leukenzephalitis Dawson und die subakute sklerosierende Leukenzephalitis van Bogaert zu rechnen sind. Sie stellen nach neuerer Auffassung Synonyma bzw. Varianten ein- und derselben Grundkrankheit dar. Die Variante Pette-Döring scheint eher im höheren Lebensalter aufzutreten. Das Krankheitsbild führt in allen Fällen nach dem

Auftreten typischer komplexer Myoklonien und schwerer Demenz über bizarre Haltungsstörungen zu Marasmus und Exitus. Eine frühzeitige Diagnose wird durch das Elektroenzephalogramm ermöglicht, das in regelmäßigen Intervallen auftretende komplexe Gruppen langsamer Potentiale von sehr uniformem Charakter zeigt. Typisch ist auch eine Erhöhung der Gammaglobulinfraktion im Liquor.

Ein Bindeglied zu den *akut verlaufenden* Formen dieser Gruppe stellt die akute nekrotisierende Enzephalitis van Bogaert-Rademakers dar. Weiter sind hier die diffuse lymphozytäre infiltrierende Meningoenzephalitis und die akute hämorrhagische Leukenzephalitis nach *Hurst* hinzuzurechnen.

Die Differentialdiagnose stützt sich außer geringen klinischen Unterschieden — alle Formen führen nach wenigen Wochen ad exitum — vor allem auf den pathologisch-anatomischen Befund, der Zeichen einer unspezifisch-allergischen Gefäßreaktion mit perivasalen Exsudaten und Infiltraten zeigt. Diese sind in einem Fall vorwiegend lymphozytär und im anderen vorwiegend hämorrhagisch. Bei der akuten nekrotisierenden Enzephalitis van Bogaert-Rademakers sind wie bei der subakut-sklerosierenden Form Einschlusskörperchen nachweisbar. In Einzelfällen wurden tatsächlich Herpes-simplex-Viren aus dem Gehirn isoliert und daher die virale Genese dieser Krankheitsbilder diskutiert.

Nach dem letzten Stand der Untersuchungen ist eine sichere Grenze zwischen den viralen und den postinfektiösen Enzephalitiden weder pathogenetisch noch morphologisch mit Sicherheit zu ziehen. Zwischen den typischen polioklastischen Virusenzephalitiden und den neuroallergischen Entmarkungenzenzephalitiden, über die noch zu sprechen sein wird, stehen die nekrotisierenden bzw. subakut-sklerosierenden Krankheitsbilder. Der perivenöse Typ steht dabei dem allergischen Typ noch näher.

Es scheint, daß dieser Prozeß sowohl postinfektiös nach lokalen oder allgemeinen Infekten, Influenzaepidemien, exanthematischen Erkrankungen usw., als auch durch direkten Virusbefall vorwiegend durch das Herpes-simplex-Virus in Gang kommen kann. Allerdings

können solche „Vorkrankheiten“ auch völlig still, d. h. subklinisch, verlaufen sein. Die morphologische Entwicklung hängt dabei von der immunologischen Reaktionsweise des Individuums ab. Es besteht also keine Determination des Krankheitsverlaufes durch das auslösende Agens.

Ad 2: Eindeutig ist das Bild bei der perivenösen Entmarkungenzenzephalitis, die vornehmlich postinfektiös und postvazinal auftritt, und zwar sowohl nach aktiven als auch nach passiven Impfungen.

Postinfektiös ist sie nach viralen Infektionen verschiedener Art, nach bakteriellen Infektionen wie Scharlach, Pertussis, nach aktiver Immunisierung gegen Pocken, Gelbfieber und Lyssa, sowie nach Serumverabreichung gegen Typhus, Tetanus und Pertussis zur Beobachtung gekommen. Klinisch tritt sie 8 bis ca. 30 Tage nach dem auslösenden Ereignis mit schweren, eher subakut verlaufenden enzephalitischen Bildern in Erscheinung und endet häufig letal oder mit schweren Restzuständen (Übersicht bei *Gerstenbrand und Prosenz*).

Schon aus den verschiedenen auslösenden Faktoren bei gleichen klinischen Bildern geht hervor, daß es sich dabei um eine eigenständige hyperergische Reaktion des Zentralnervensystems handeln muß. Die Theorien der Virusaktivierung und der Virusinvasion stehen heute nicht mehr zur Diskussion.

Morphologisch besteht in allen Fällen das gleiche Bild der perakuten Schrankenstörung auf Grund der entzündlichen Reaktion des Gefäßmesenchyms sowie der Gliaproliferation und nachfolgendem perivenösem Markcheiden- und Axonzerfall. Die perivenöse Enzephalitis stellt dabei nicht die einzige allergische Reaktionsform des Zentralnervensystems dar (*Alvord, Roizin und Kolb*), ebenso gut kann es zur Ausbildung einer Enzephalitis vom akut nekrotisierenden oder hämorrhagischen Typ, aber auch vom echten demyelinisierenden Typ kommen, ja sogar zu polioklastischen Veränderungen, wie sie bei direktem Virusbefall der Ganglienzellen zu sehen sind. Auch die Prozeßlokalisierung kann einerseits eine völlig uncharakteristische Streubreite zeigen (*Jakob, Seitelberger und Jellinger*).

Bei den postvazinalen bzw. den postinfektiösen Meningoenzephalitiden scheint die Schädigung am

Neuroparenchym in Form der perivenösen Nekrose eine sekundäre Erscheinung infolge Einschränkung des Stoffaustausches, also einer Ernährungsstörung, zu sein. Die allergische Reaktion an sich spielt sich dabei am Gefäß-Bindegewebs-Mikroglia-Apparat, dem retikuloendothelialen System des Zentralnervensystems, ab (*Seitelberger* und *Jellinger*). Eine allergische Reaktion am Neuroparenchym selbst, wie sie bei den demyelinisierenden Erkrankungen angenommen wird (*Tschabitscher*), scheint hier nicht vorzuliegen. Es muß daher weiter an der Trennung zwischen perivenösen Entmarkungsenzephalitiden und den diffusen Demyelinisierungsvorgängen festgehalten werden. Diese letzteren sollen im folgenden kurz besprochen werden.

Ad 3: Eine detaillierte Besprechung der *demyelinisierenden Erkrankung* ist in diesem Rahmen nicht möglich. Es sei eine tabellarische Zusammenstellung der in diesen Rahmen fallenden Krankheitsbilder gegeben:

1. Chronische Encephalomyelitis disseminata (multiple Sklerose),
2. akute Enzephalomyelitis disseminata,
3. Encephalitis cerebelli et pontis Redlich,
4. Encephalitis periaxialis diffusa Schilder,
5. Encephalitis periaxialis concentrica Balo,
6. Myelitis optica Devic und Marinesco,
7. Morbus Pelizäus-Merzbacher, Krabbe, Scholz und Ferraro und
8. Experimentelle akute Entmarkungsenzephalitis.

Der pathologisch-anatomisch gemeinsame Befund dieser Erkrankungen besteht in einer entzündlichen Gefäßreaktion mit lymphoplasmoytärer Infiltration, die jedoch gegenüber der Gliareaktion und den fleckförmig disseminierten oder diffusen Entmarkungsherden im Hintergrund steht.

Die Erforschung der Grundlagen dieses neuroallergischen Geschehens hat für die gesamte Neuropathologie einen gewaltigen Fortschritt und wesentliche neue Erkenntnisse gebracht. Insbesondere die Multiple-Sklerose-Forschung leistete hier Pionierarbeit (Überblick bei *Tschabitscher*).

Ohne auf die chronologische Reihenfolge der Fortschritte eingehen zu wollen, sei in Kürze ausgeführt: Aus verschiedenen Gründen kann eine immunpathologisch geänderte Reaktionslage des Organismus bei Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen angenommen werden.

Dafür sprechen die vorwiegend plasmoytären Infiltrationen sowie die deutliche Vermehrung der Gamma-globuline im Liquor (*Schinko* und *Tschabitscher*). Weiter wurden im Sternalpunktat Veränderungen wie bei immunhämatologischen Erkrankungen festgestellt (*Reimer*). Im Serum sind schließlich Antikörper gegen Hirngewebe nachweisbar, die Autosensibilisierungsvorgängen entstammen (*Steffen* u. Ma.). Weiters konnte bei Patienten mit multipler Sklerose eine auffällige Häufigkeit von allergisch induzierten Uveitiden gegenüber der Durchschnittsbevölkerung festgestellt werden (*Tschabitscher*), wobei zwischen Uvealgewebe und Hirngewebe sowohl entwicklungsgeschichtlich als auch immunologisch eine Parallele besteht (*Fog*). Auch der günstige Effekt von Cortison weist in diese Richtung.

Den wichtigsten Beweis stellt jedoch die experimentelle akute Entmarkungsenzephalitis dar, die durch homogenisierten Hirnbrei ausgelöst werden kann und sich morphologisch durch nichts von den demyelinisierenden Erkrankungen unterscheidet. Unikal ist ein Fall am Menschen von *Seitelberger*, *Jellinger* und *Tschabitscher*, bei dem eine Verabreichung von Gewebsextrakten eine histologisch gesicherte Entmarkungsenzephalitis ausgelöst hatte.

Beim Versuch, diese gewonnen Gesichtspunkte für eine Theorie der Entstehung der Encephalomyelitis disseminata zusammenzustellen, muß ein Kontakt mit einem weit verbreiteten, wenig pathogenen bis apathogenen Keim, der jedoch sehr starke immunogene Eigenschaften besitzt, angenommen werden. Verschiedentlich wird dabei an den Tuberkelbazillus gedacht (*Tschabitscher*, *Wanko*, *Schinko*, *Fust*, *Birkmayer* und *Neumayer*). Nach dieser Sensibilisierung führt ein neuerlicher Kontakt mit dem Antigen zu einer hyperergisch-entzündlichen Gewebsreaktion im Zentralnervensystem mit perivaskulärer Exsudation und Infiltration. Dadurch können die präformierten Antikörper in das Gewebe difun-

dieren und an den Myelinscheiden und eventuell auch an den Ganglienzellen sessil werden. Bei weiteren Expositionen könnte sich nun eine Antigen-Antikörperreaktion an den Myelinscheiden abspielen, woraus eine Demyelinisierung resultiert. Eine weitere Möglichkeit für nachfolgende Schübe könnte in dem Anstieg von abgebautem Hirngewebe allein, das im Sinne der anamnestischen Reaktion als Antigen wirksam werden kann, gegeben sein. Es muß jedoch betont werden, daß diese Arbeitshypothese noch keineswegs in allen Punkten experimentell untermauert und als gesichert gelten kann.

#### V. Ausblick

Abschließend kann festgestellt werden, daß durch die Erforschung der ätiologischen Faktoren für viele entzündlichen Erkrankungen im Zentralnervensystem wesentliche therapeutische Fortschritte erzielt werden konnten. Dies trifft vor allem für die bakteriellen Infekte zu. Hier konnte durch eine gezielte spezifische Therapie die Mortalität und das Ausmaß der zurückbleibenden Schädigung weitgehend reduziert werden.

Nicht so günstig konnten die therapeutischen Resultate bei den viral bedingten Erkrankungen gestaltet werden, da bis heute keine wirklich spezifische, gegen das Virus gerichtete Therapie zur Verfügung steht. Vielleicht wird die Interferontherapie in naher Zukunft auch hier eine Änderung ergeben. Sicher könnte das Virus im Stadium der Virämie durch verabreichtes Interferon wirksam bekämpft werden, fraglich jedoch zu einem Zeitpunkt, in dem das Virus bereits die Zelle besetzt hat. Die diagnostische Erfassung des Virämie-stadiums erscheint jedoch derzeit sehr problematisch.

Ein echter Fortschritt in der Bekämpfung der Viruserkrankungen ist jedoch durch groß angelegte Impfaktionen erzielt worden. Ein typisches Beispiel dafür ist das praktische Verschwinden der Poliomyelitis nach der Schluckimpfung mit attenuiertem Virus. Auch die symptomatische Behandlung hat bei ausgebrochener Erkrankung zu einer Besserung der Therapieresultate beigetragen.

Bei den entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems mit unbekanntem Erregern bzw. mit Er-

regern, bei denen der Krankheitsverlauf undeterminiert von statten geht, waren die therapeutischen Bemühungen bisher nicht sehr ermutigend, da auch hier eine spezifische Therapie derzeit noch nicht bekannt ist. Sie hat sich hier auf einen teilpathogenetischen Faktor zu beschränken, nämlich auf den Versuch, die hyperergische Reaktionsweise des Nervengewebes zu vermindern. Ob dies durch die Kortikosteroidtherapie tatsächlich, im Großen gesehen, möglich ist, müssen noch weitere Untersuchungen zeigen.

Der gegenwärtige Stand der Erforschung entzündlicher Vorgänge im Zentralnervensystem ermutigt ohne Zweifel dazu, in naher Zukunft eine wesentliche Verbesserung unseres therapeutischen Rüstzeuges gegen diese Erkrankungen zu erhoffen.

#### Literatur

- E. C. Alvord: In: „Allergic“ Encephalomyelitis, Ch. C. Thomas, Springfield 1959. — A. B. Baker, S. Cornwell und F. Tidy: Poliomyelitis, A. M. A. Arch. Neur. Psych. 71 (1954): 435. — R. Ch. Behrend: Die akute Poliomyelitis; Beiträge zur prakt. Medizin 36. Heft, F. Enke, Stuttgart 1955. — W. Birkmayer und E. Neumayer: Wien. klin. Wschr. 69 (1957): 718. — D. Bodian und M. C. Cumberland: Experimental studies on intraneural spread of Poliomyelitisvirus, Bull. Johns Hopkin Hosp. 68 (1941): 248. — D. Duncan, A. M. Peach und A. J. Rhodes: Typing of 88 Canadian strains of poliomyelitis virus by tissue culture methods, Canad. J. Pub. Health 45 (1954): 396. — H. K. Faber, R. J. Silverberg und L. Dong: Studies on entry and egress of Poliovirus infection, J. Exper. Med. 94 (1951): 455. — T. Fog: Atti I. Congr. Intern. istopath. sist. nerv. 3 (1956): 59. — F. Gerstenbrand und P. Prosenz: Zur Klinik der Impfkomplicationen, Wien. med. Wschr. 115 (1965): 57. — H. Hoff und K. Weingarten: Die Lues des Zentralnervensystems in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn, VI/2, Teil A, S. 830—925, 1962. — D. M. Horstmann, R. W. McCollum und A. O. Mascola: Viremia in human Poliomyelitis, J. Exper. Med. 99 (1954): 355. — A. Isaaks und D. C. Burke: Viral interference and interferon, Brit. Med. Bull. 15 (1959): 185. — K. Jakob: Neuropathologie der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems, Dtsch. Zt. Nervenhk. 182 (1961): 472. — H. Kalm: Zur Topic des anat. Prozesses bei der Heine-Medin-Krankheit, Dtsch. Zt. Nervenhk. 164 (1950): 92. — P. Lépine und A. Nantel: Inactivation par la Chaleur du virus poliomyelitique souche Lansing; Ann. Inst. Pasteur 80 (1951): 231. — P. Nageotte: Pathogénie du Tabes dorsal, Paris 1903; La Lésion primitive du tabes, Bull. Soc. anat. (1894). — F. Nissl: Die Histopathologie der paralytischen

Rindenerkrankungen. Histol. Arbeiten Großhirnrindenfor-  
schung 315 (1904). — R. S. Paffenbarger jr., V. O. Wilson,  
D. Bodian und J. Watt: The spread of poliomyelitis, Am. J.  
Hyg. 60 (1954): 63. — E. Peters: The spinal fluid in Erb's  
syphilitic spinal spastic paraplegia, Amer. J. Syph. 25 (1940):  
72. — H. Pette: Wandlung epidemiologischer und pathogene-  
tischer Gedankengänge bei der Poliomyelitis, Klin. Wschr. 27  
(1949): 321. — A. J. Rhodes und C. E. van Rooyen: Text-  
book of Virology. The Williams and Wilkins, Baltimore 1962.  
— E. E. Reimer: Über das Knochenmarksreticulum bei der  
Multiplen Sklerose, 6. Congr. Europ. Ges. Haematol. Kopen-  
hagen 1957. — L. Roizin und L. C. Kolb: In: „Allergic“  
Encephalomyelitis, Ch. C. Thomas, Springfield 1959. — H.  
Schinko und H. Tschabitscher: Das Gammaglobulin bei der  
Multiplen Sklerose, Wien. klin. Wschr. (1957): 705. — F.  
Seitelberger und K. Jellinger: Die pathologische Anatomie  
der allergischen Erkrankungen des Zentralnervensystems,  
Wien. klin. Wschr. (1963): 475. — F. Seitelberger, K. Jellinger  
und H. Tschabitscher: Zur Genese der akuten Entmarkungs-  
encephalitis, Wien. klin. Wschr. 70, (1959): 453. — W. M.  
Shdanow: Viren bei Mensch und Tier, G. Fischer, Jena 1954.  
H. Spatz: Encephalitis in Bumkes Handbuch der Geistes-  
krankheiten, Bd. 11, spez. Teil VII, S. 157, Berlin, Springer  
1931. — W. Spielmeier: Histopathologie des Nervensystems,  
Berlin, Springer 1922. Über Versuche der anatomischen Para-  
lyseforschung zur Lösung klinischer und grundsätzlicher Fra-  
gen, Z. Ges. Neuro. Psych. 97, (1925): 287. — O. Steffen,  
H. Tschabitscher, Th. Wanko und H. Schinko: Bericht über  
die Verwendung der AHG-Ablenkungsmethode bei Multipler  
Sklerose, Wien. klin. Wschr. 67 (1955): 763. — J. Stokes jr.:  
Zit. aus: Textbook of Virology, Williams and Wilkins, Balti-  
more 1962, S. 152. — H. Tschabitscher: Die klinische und  
experimentelle Forschung bei der Multiplen Sklerose, Wien.  
Z. Nervenheilk. 14 (1958): 4. — H. Tschabitscher, Th.  
Wanko, H. Schinko und B. Fust: Beitrag zur Therapie und  
Ätiologie der Multiplen Sklerose, Schweiz. med. Wschr. 85  
(1955): 556. — H. Zischinsky, O. Pendl, Ch. Kunz und K.  
Jellinger: Tödliche Encephalitis nach Poliomyelitischutz-  
impfung Klin. Wschr. 39 (1961): 638.

Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. H. Hoff, Dr. F.  
Gerstenbrand, Dr. P. Prosenec und Doz. Dr. H. Tschabitscher,  
Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Wien IX, La-  
zavettgasse 14.