Über Encephalitis epidemica.

Von
W. Gross.

(Aus dem Pathologischen Institut in Heidelberg.)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. November 1920.)

Eine kleine Epidemie der von Economo als Encephalitis lethargica beschriebenen Krankheit mit einer Reihe von Todesfällen gab Gelegenheit zur histo-pathologischen Untersuchung dieser Erkrankung des Zentralnervensystems. Economo hat diese Krankheit nicht nur klinisch, sondern auch pathologisch-anatomisch eingehend geschildert, so daß seiner Beschreibung nichts grundsätzlich Neues zuzufügen ist. Trotzdem sind noch eine Reihe von Fragen teils umstritten, teils noch unbearbeitet, die mehrfaches Interesse auch in allgemein pathologischer Hinsicht bieten.

Zunächst ist der von Wiesner als Erreger dieser epidemischen Krankheit beschriebene Streptococcus pleomorphus noch nicht allgemein anerkannt. Es war zu entscheiden, ob er regelmäßig gefunden wird und ob er tatsächlich als der Erreger betrachtet werden darf, ferner ob wir in diesem Streptokokkus einen neuen, bisher nicht bekannten, Krankheitserreger anerkennen müssen. Unentschieden ist auch, auf welchem Weg der Erreger ins Gehirn gelangt und welches seine näheren Beziehungen zu den gefundenen histologischen Veränderungen sind. Damit hängt zusammen die Frage, ob wir diese Encephalitis lethargica als eigenartiges ätiologisch, klinisch und histo-pathologisch deutlich abgrenzbares Krankheitsbild in der vielfach noch unklaren Gruppe der nicht eitrigen herdförmigen Hirnentzündung absondern können. Umstritten und unklar sind endlich die Beziehungen dieser Encephalitis zu der vorausgegangenen Grippeepidemie.

Nach dem Vorschlag von Strümpell u. a. ist die Erkrankung vielleicht besser als Encephalitis epidemica zu bezeichnen, um nicht ein bestimmtes, anscheinend nicht entscheidendes, klinisches Symptom zu sehr hervorzuheben. Zweckmäßig wäre auch in der Benennung gleich die ausgesprochen herdförmige Art der Erkrankung zu betonen.

Zu genauerer Untersuchung kamen 10 Fälle, von denen 9 aus hiesigen Kliniken, hauptsächlich der medizinischen Klinik, stammten und

im pathologischen Institut seziert wurden, so daß mir die Krankengeschichten und Sektionsprotokolle zugänglich waren; nur ein Gehirn war ohne nähere Angaben von auswärts eingesandt worden. Die Krankheitsdauer dieser Fälle schwankte von 8 Tagen bis zu 2 Monaten, vollkommen abgelaufene, ausgeheilte Fälle, deren Untersuchung zur Ergänzung und Vervollständigung sehr wünschenswert wäre, standen mir leider nicht zur Verfügung.

Die Schwierigkeit der Untersuchung beruht zunächst einmal darauf, daß bei der Sektion die Herde mit bloßem Auge nicht erkannt werden können. Man muß die Stückchen zur mikroskopischen Untersuchung also auf gut Glück herauschneiden und ist nie sicher, ob man nicht gerade Stellen zur Untersuchung entnommen hat, an denen sich nichts findet, denn die Erkrankung ist nicht gleichmäßig über das Zentralnervensystem verteilt, sondern tritt in kleinen, zerstreuten Herden auf, die durch ausgedehnte, völlig unveränderte Gebiete getrennt sind. Deshalb kann man die Zahl der doch mehr oder weniger zufällig gefundenen Herde in den verschiedenen Fällen nicht ohne weiteres vergleichen und etwa mit der Schwere und Art der beobachteten Krankheitserscheinungen in Beziehung setzen. Besonders mißlich ist dieser Umstand für die Großhirnrinde, in der auch noch keine Stellen bekannt sind, wo sich regelmäßig oder auch nur besonders häufig Herdchen finden lassen.

Das makroskopische Aussehen des Zentralnervensystems ist uncharakteristisch; nur ausnahmsweise war das Gehirn sehr blutreich, manchmal waren Rinde und Stammganglien sogar ausgesprochen blaß, hellgrau und blutarm, meist ließ sich gar nichts Besonderes mit bloßem Auge erkennen. Auch Veränderungen der Pia mater sind nicht regelmäßig zu beobachten und es ist deshalb durchaus fraglich, ob die manchmal erhobenen Befunde von Ödem und leichter weißlicher Trübung an der Konvexität überhaupt mit der Erkrankung in Beziehung stehen, zumal gerade diese Veränderungen nur an dem Gehirn älterer Leute gefunden wurden.

In Übereinstimmung mit den Angaben anderer Untersucher, besonders auch Economos, hat auch diese Untersuchung gezeigt, daß die Herde vorzugsweise an bestimmten Stellen des Nervensystems zu finden sind, allerdings war in einzelnen die Verteilung bei meinen Fällen nicht ganz genau dieselbe wie Economo sie angibt. Man könnte im allgemeinen sagen, die Ausbreitung der Herde erstreckte sich noch mehr caudalwärts in das verlängerte Mark und ins Rückenmark hinein, als es bei den Beobachtungen von Economo der Fall war.

Von den 10 Fällen muß einer, dessen Befund durch das Vorwiegen einer paralytischen Veränderungen verwickelt und schwer zu deuten war, zunächst ausscheiden. Dann fanden sich unter den verbleibenden 9 Fällen im Rückenmark

4 mal deutliche Herde, 2 mal waren sie recht ausgedehnt, besonders in der Halsanschwellung, einmal fanden sich schwerere Veränderungen auch in der Lendenanschwellung. Leider war in 4 Fällen das Rückenmark nicht herausgenommen worden. Im verlängerten Mark fanden sich in allen untersuchten Fällen mehrfache Erkrankungherde, 4 mal waren diese Herdchen nur sehr klein und zerstreut, 5 mal waren sie recht groß und ausgedehnt und müssen in diesen Fällen wohl als die eigentliche Todesursache angesehen werden, besonders wenn die Vaguskerne oder ähnliche lebenswichtige Stellen befallen sind. Vor allem finden sich im verlängerten Mark die Herde oft vorzugsweise in bestimmten Hirnnervenkernen, so daß in manchen Fällen hier im einzelnen die anatomischen Grundlage für bestimmte Lähmungserscheinungen nachgewiesen werden kann; aber auch hier liegt die Schwierigkeit der Beziehung darin, daß die Herdchen oft sehr klein sind und nur kleinere Teile eines Hirnnervenkernes einnehmen, also keineswegs zur Ausschaltung des ganzen Kernes führen. In der Brücke, allerdings immer nur in der Brückenhaube, fanden sich 8 mal deutliche Veränderungen, darunter 6 mal sehr große und ausgedehnte Herde; nur in einem Fall, der zum Schlusse noch besonders zu besprechen sein wird, fanden sich hier nur meningitische Veränderungen. Auch in der Regio subthalamica, der Substantia nigra und im Thalamus selbst fanden sich fast ausnahmslos deutliche Veränderungen, die in einzelnen Fällen sehr groß und ausgedehnt, überhaupt die größten Herde bildeten, die in dem betreffenden Falle gefunden wurden. Dann nimmt nach vorn zu die Zahl und die Ausdehnung der gefundenen Veränderungen ab. Im Corpus striatum fanden sich nur 5 mal deutliche Herde und auch diese waren dann sehr klein und unbedeutend. Das Kleinhirn war immer frei und auch in der Großhirnrinde wurden nur selten deutliche und sichere Erkrankungherde gefunden, auch waren hier die gefundenen Veränderungen immer wenig umfangreich. Gerade bei der Untersuchung der Rinde muß man sich aber immer bewußt bleiben, daß die anatomischen Veränderungen bei dieser Erkrankung ausgesprochen herdweise auftreten, daß es sich um sehr kleine zerstreute Herdchen handelt, die überall in der sonst normalen Rinde liegen, daß man also auch bei Untersuchung vieler Rindenstückchen unter Umständen die Hauptmenge der Herde übersehen kann. Trotzdem möchte ich betonen, daß ich in meinen Fällen auffallend selten Veränderungen in der Großhirnrinde gefunden habe. Die Pia mater war 7 mal deutlich infiltriert, allerdings auch nur stellenweise und sehr verschieden stark, schließlich sind dann in manchen Fällen die zerstreuten, hier und da gefundenen Infiltrate so unbedeutend, daß man nicht entscheiden kann, ob alle diese kleinen Ansammlungen einzelner Rundzellen wirklich durch die frische Erkrankung bedingt sind oder nicht schon vorher bestanden haben. In einem Falle, bei dem auch klinisch die meningitischen Erscheinungen im Vordergrund gestanden hatten, war die Infiltration der Pia mater sehr stark und bei weitem die wesentlichste der gefundenen Veränderungen, so daß nur der bakteriologische Befund und der Nachweis einzelner zerstreuter Gliaknötchen im verlängerten Mark, der Regio subthalamica, dem Thalamus und der ersten Schicht der Großhirnrinde die Zuteilung dieses Falles zur Encephalitis epidemica rechtfertigt.

Im besonderen lagen die Herde vorwiegend in der grauen Substanz, vor allem die eigentlichen Veränderungen des nervösen Gewebes waren mit wenigen Ausnahmen auf die graue Substanz beschränkt und nur adventitielle Infiltrate fanden sich öfter auch im Mark. Auch im Rückenmark sah ich die schwerste Erkrankung, wie ich gegenüber Economos Befunden für meine Fälle hervorheben möchte, im Vorderhorngrau; allerdings waren auch die Hinterhörner nicht immer frei. Die Anord-

nung der histologischen Veränderung ist hier dieselbe wie bei der Poliomyelitis anterior acuta, bei der ja auch die graue Substanz der Vorderhörner die schwersten Zerstörungen aufweist, während Hinterhörner und Mark weit weniger betroffen, aber keineswegs frei sind (Abb. 2). Ebenso ist weiter frontal die Lage der Hauptveränderung eine recht eigenartige. Im verlängerten Mark finden sich die Herde

Abb. 1. Herd am Boden der Rautengrube. Gliawucherung. Adventitielle Infiltrate. Vergr. 1:32.

am häufigsten in den Hirnnervenkernen, in der Umgebung des Zentralkanals oder weiter vorn, dicht unter dem Ependym (Abb. 1), sehr oft auch im Locus coeruleus (Abb. 4), viel seltener sind die Hinterstrangkerne und die Oliven ergriffen, obwohl sie auch nicht immer und regelmäßig verschont bleiben (Abb. 8). Man sieht hier aber nur seltener und dann ganz kleine Herde im Gegensatz zu der oft recht beträchtlichen Ausdehnung der Erkrankung an den anderen Stellen des verlängerten Markes. Die Erkrankung der Brücke, die in allen Fällen,

wenn auch sehr verschieden stark, gefunden wurde, beschränkte sich immer auf die Brückenhaube, während die eigentlichen Brückenganglien regelmäßig frei blieben. Auch im Thalamus und dem Corpus striatum sind die eigentlichen Veränderungen des nervösen Gewebes auf das Grau beschränkt.

Abb. 2. Herd im verlängerten Mark; Höhe der Py-Kreuzung. Erkrankung vorwiegend im Vorderhorn; adventitielle Infiltrate auch in der weißen Substanz. Vergr. 1:27.

Im allgemeinen findet man nun zwei Arten von Veränderungen im Nervensystem, erstens eigentliche Herde des nervösen Gewebes mit Gliawucherung, Wanderzellen und teilweise Untergang von Nervenzellen und dann adventitielle Infiltrate, Ansammlung von Zellen in der Adventitia besonders der Venen, gelegentlich, wenn auch seltener, außerdem Blutungen in die Gefäßscheiden. Auf die Veränderungen der Pia mater will ich zum Schluß im Anschluß an den einen Fall mit besonders schweren meningitischen Veränderungen näher eingehen.

Die beiden erwähnten Befunde im Nervensystem, die eigentlichen Herde der nervösen Substanz und die adventitiellen Infiltrate, stehen gewöhnlich in einem räumlichen Zusammenhang etwa so, daß die Infiltrate mitten in den Herden oder häufiger am Rand wohl auch in der nächsten Umgebung der Herde gefunden werden (Abb. 1, 2, 3). Diese räumliche Beziehung scheint aber keineswegs notwendig, manchmal sieht man adventitielle Infiltrate ohne Herde der nervösen Substanz und kleine Herdchen von Gliawucherung mit Untergang von Ganglienzellen können auch ohne Veränderungen der Gefäßcheiden vorkommen

Abb. 3. Herd in der Substantia nigra. Gliawucherung. Adventitielle Infiltrate. Vergr. 1:32.

(Abb. 8 u. 9). Die beiden Befunde sind demnach nicht immer miteinander verknüpft und für das Verständnis des histo-pathologischen Vorganges wäre es sehr wichtig zu entscheiden, wieweit diese beiden Zustände sich gegenseitig bedingen und wieweit sie unabhängig voneinander entstehen.

Zunächst sollen sie einmal getrennt und einzeln besprochen werden.

Das Aussehen der Herde im nervösen Gewebe ist recht verschieden, je nach der angewandten Färbemethode. Am deutlichsten und besten kann man die Herde zur Anschauung bringen durch die Zellfärbung mit basischen Anilinfarben. In einem solchen Zellpräparat fallen die erkrankten Stellen auf durch ihren sehr starken Kernreichtum (Abb. 1, 2, 3). Wir finden Stellen, die bei schwacher Vergrößerung dicht mit Zellen erfüllt erscheinen, die Abgrenzung nach außen ist ganz unscharf, allmählich verliert sich der Kernreichtum und es läßt sich nicht genau eine Grenze feststellen, wo der Herd aufhört und das normale nervöse Gewebe wieder beginnt. Man kann auch nicht in der unmittelbaren Umgebung der Herde noch eine

Reaktionszone anderer Art, etwa eine Erweichung feststellen, sondern ganz allmählich und unmerklich geht die veränderte Stelle in den normalen Zustand der Umgebung über. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, daß der Kernreichtum der Herde vorwiegend bedingt ist durch eine Vermehrung der Gliakerne, und zwar handelt es sich um eine Zunahme der Gliakerne von normaler Größe (Abb. 4), die teils rund erscheinen wie die normalen Gliakerne, sehr häufig aber recht eigentümliche Formen aufweisen, gebuchtet, gedreht, gewunden, lang ausgezogen. Diese Kerne sind umgeben von einem schmalen Saum färbbaren Protoplasmas, das aber nicht als runder regelmäßiger Zelleib den Kern umgibt, sondern nur aus unregelmäßigen Ausläufern und Fortsätzen besteht, die untereinander zusammen-

Abb. 4. Herd im Locus coeruleus. Vorwiegend Vermehrung der kleinen Gliakerne. Gut erhaltene Nervenzellen. Vergr. 1 : 245.

hängen, oft ein deutliches Netz bilden, allmählich ihre Färbbarkeit einbüßen und anscheinend in das allgemeine gliöse Syncytium übergehen. Dieser Plasmasaum ist unregelmäßig krümelig, körnig und sieht wie zerfallen aus; seltener sind die Kerne umgeben von einem mehr rundlichen, gleichmäßig gefärbten, deutlich abgegrenzten Zelleib. Man sieht dann in manchen Fällen reichlich, in anderen nur spärlich deutliche Mitosen der Gliakerne, die allerdings öfter auch Störungen aufweisen — Verklumpungen oder Abspaltung der Chromosomen u. dgl. — und oft Bilder, die gewöhnlich als amitotische Teilung gedeutet werden (Getschowa). Ein Teil der in die Länge gezogenen und eingeschnürten Kerne kann so aufgefaßt werden und ebenso der Befund von 2 Kernen in einem gemeinsamen Plasmaleib. Man sieht nur selten die sonst bei allen möglichen reaktiven Gliawucherungen so gewöhnlichen großen Gliakerne, Gliarassen und nie faserbildend gewucherte Gliaelemente mit großem Zelleib und deutlicher scharfer bogenförmiger Begrenzung.

Es handelt sich also in diesen Herden offenbar in erster Linie um eine Wucherung der Glia, die allerdings in ihrem Aussehen abweicht von den gewöhnlichen Bildern der Gliawucherungen; vermehrt sind fast nur die kleinen Gliakerne, bei denen mitotische und amitotische Teilung nachweisbar ist und die Bildung eigentümlich unregelmäßiger Kernformen, eine Faserbildung liegt nach dem Zellpräparat nicht vor. Das Gliaprotoplasma erscheint stellenweise gequollen und zerfallen; dem entspricht, daß man in vielen Herden an den gewucherten Gliakernen auch ausgesprochene Entartungserscheinungen nachweisen kann. — Kleine geschrumpfte, pyknotische und eckige Kerne, Chromatinvermehrung, Kernzerfall mit Zerstreuung des Chromatins. Viele der eigentümlichen und ungewöhnlichen Kernformen sind sicher nicht Ausdruck der Amitose, sondern einer Zellschädigung.

Zur Untersuchung des Gliaprotoplasmas gab mir in diesen Fällen die Alzheimersche Methylblau-Eosinfärbung am Gefrierschnitt noch die besten Ergebnisse, obgleich gerade die Erkrankungsherde, die offenbar weich und gequollen sind, sich mit dem Gefriermikrotom nicht gut schneiden und leicht ausfallen. Die Methode hat aber für diese Zwecke den großen Vort il, daß sie nicht ausschließlich die faserige Glia zur Darstellung bringt. Man erkennt auch bei dieser Färbung die Herde zunächst an ihrem Kernreichtum und kann auch mit dieser Methode recht gut die Gliamitosen nachweisen. In der Hauptsache aber zeigt sie, daß die Mehrzahl der Kerne noch im glösen Syncytium liegt, umgeben von einem vergrößerten und verbreiterten Plasmaleib, der nach allen Seiten mit dem Glianetz im Zusammenhang steht. Das Gliaprotoplasma selbst sieht in den Herden unregelmäßig, unscharf gefärbt, zerfallen aus; eine Faserbildung war in keinem der Herde nachweisbar, es scheint im Gegenteil, als seien vorhandene Gliafasern zugrunde gegangen. In der Umgebung der Herde, besonders da, wo sie auf die weiße Substanz übergreifen, erkennt man dann deutlich scharf gefärbte Gliafasern und bei einzelnen anscheinend älteren Herden auch ziemlich reichlich Astrocyten, z. T. mit deutlichen Gliafasern im Rand der Zelleibfortsätze. In manchen Herden finden sich teilweise verklumpte, offenbar geschädigte Astrocyten in ziemlich großer Anzahl ohne Faserbildung. Die Befunde können vor allem an Randteilen erhoben werden, die dicht unter dem Ependym liegen. Wahrscheinlich liegt teilweise eine Vermehrung der Gliafasern in der Umgebung der Herde vor; sehr deutlich und hochgradig ist diese Faserbildung aber nicht und sehr oft handelt es sich sicher nur um die normale faserige Glia der weißen Substanz, die die Herde umgibt. Nun sieht man aber gelegentlich gerade mit der Methylblau-Eosinfärbung in den erkrankten Stellen auch kleine Zellen mit rundem Kern und deutlich abgegrenztem Zelleib, die keinen Zusammenhang mit dem glösen Syncytium mehr zeigen, sondern im Präparat sehr oft durch einen freien Schrumpfraum von der Umgebung abgetrennt sind. Es finden sich also auch einzelne Zellen frei im Gewebe und es handelt sich darum, zu entscheiden, ob es sich hier um eingewanderte, aus dem Blute oder vom Bindegewebe stammende Zellen handelt, oder um Abkömmlinge der Glia, die sich aus dem Verband gelöst haben und zu freien Zellen geworden sind. E c o n o m o sieht in diesen Zellen hauptsächlich eingewanderte hämatogene Elemente und nennt deshalb die Erkrankungsherde Infiltrate. Er fand stellenweise auch Leukocyten, teilweise sogar mikroskopisch kleine Abscesse. Eine Beteiligung gelapptkerniger Leukocyten konnte ich in meinen Fällen nur ganz ausnahmsweise (höchstens ein Leukocyt in einem Herd) mit Sicherheit nachweisen. Die Deutung vereinzelter

Kernbilder wird bei den starken Entartungserscheinungen der Gliakerne gelegentlich zweifelhaft bleiben müssen. Dagegen sieht man im Zellpräparat, wie auch schon *Economo* beobachtet hat, nicht selten Plasmazellen, die keine Beziehung zu einer Gefäßwand mehr erkennen lassen (Abb. 5). Falls man mit der überwiegenden Mehrzahl der Untersucher in den Plasmazellen ausschließlich Abkömmlinge der Lymphocyten oder Lymphoblasten sieht, wäre ihr Vorkommen in den Herden ein Beweis für eine Beteiligung aus den Blut- oder Lymphgefäßen ausgewanderter Zellen an der Zusammensetzung der Herde, und man wird dann auch andere freie Zellen, die nicht die Merkmale der Plasmazelle aufweisen, als ihre Vorstufen, also als Lymphocyten betrachten. Rein nach dem Aussehen ist eine sichere Unterscheidung vor allem pyknotischer Gliakerne von Lymphocyten nicht immer möglich. Dann wäre in diesen Herden die Nisslsche biologische Grenzscheide, die im Zentralnervensystem mesodermale und ektodermale Elemente streng trennt, durchbrochen. Im allgemeinen wird nach *Nissl*s Anschauungen diese Grenzscheide nur bei schweren Zerstörungen und in der Regel nur von gelapptkernigen Leukocyten überschritten. Auch ist die Lösung von Zellen aus dem gliösen Syneytium und die Bildung gliogener Wanderzellen auch sonst ein geläufiger Vorgang, nur entstehen dann in der Regel Zellen mit anderen Merkmalen, vor allem Gitterzellen oder Abräumzellen, Makrophagen gliöser Abstammung. Die Entscheidung wird also wesentlich von der Beurteilung der deutlich erkennbaren und unterscheidbaren Zellen, also von der Beurteilung der Plasmazellen abhängen. Wenn die bekannten Merkmale der Plasmazellen beweisend sind für ihre Abstammung, dann haben wir in den Herden zweifellos neben der Vermehrung der Gliazellen auch Elemente mesenchymaler Herkunft vor uns. Möglich ist aber immer noch, daß die Umwandlung einer Zelle zu einer Plasmazelle nichts über ihre Abstammung aussagt, sondern nur Folge ist bestimmter, uns noch nicht näher bekannter Einwirkungen, also Ausdruck für den Einfluß der Umgebung oder des Schicksals der Zelle, und daß also unter bestimmten Bedingungen die verschiedensten Wanderzellen das Aussehen der Plasmazellen annehmen können. Diese für das Verständnis aller entzündlichen Vorgänge wichtigen und entscheidenden Fragen können so lange nicht mit Sicherheit beantwortet werden, als es noch nicht gelingt, einwandfrei festzustellen, welche morphologischen Merkmale einer Zelle unter allen Umständen bezeichnend sind für ihre Abstammung und Herkunft und welche Merkmale durch die Einwirkung der Umgebung, also durch das Schicksal der Zelle ausgebildet werden. Jedenfalls aber spielen diese fraglichen Zellen nur eine verhältnismäßig geringfügige Rolle, in der Hauptsache haben wir es bei der Kernvermehrung in diesen Herden zu tun mit einer Wucherung der Glia.

Sehr auffällig ist, wie auch schon *Economo* betont, daß wir in den Herden keine Gitterzellen und entsprechend im Fettpräparat keine Fettkörnchenzellen finden. Diese entweder mesodermalen oder gliogenen Abräumzellen, die sonst bei rasch verlaufenden Schädigungen nervösen Gewebes im Vordergrund des histologischen Bildes stehen, fehlen hier, wenigstens in den frischen Fällen vollständig. *Economo* konnte in einem älteren Fall, der im Zustand der Heilung 5 Monate nach Ausbruch der Erkrankung an Lungenentzündung gestorben war, reichlich Körnchenzellen nachweisen. Ich sah in meinen Fällen nie Gitterzellen, auch nicht nach zweimonatiger Dauer der Erkrankung. Noch spätere Stadien konnte ich nicht untersuchen.

Das Fehlen der Gitterzellen mußte Veranlassung sein, besonders darauf zu achten, ob die gewucherte Glia in den Herden teilweise die Kennzeichen der Alz-

heimerschen amöboiden Glia aufwies, da nach Alzheimers Mitteilung die amöboide Glia besonders in den Fällen raschen Unterganges nervösen Gewebes gefunden wird, in denen Gitterzellen fehlen. Ich konnte mich aber auch mit der Methylblau-Eosinfärbung nicht davon überzeugen, daß die hier beobachteten Formen der Glia zu dem gehören, was Alzheimer als amöboide Glia beschrieben hat.

Diese auffällige Tatsache des Fehlens von Gitterzellen hängt wohl mit der Art des Unterganges des eigentlichen nervösen Gewebes zusammen.

Abb. 5. Nervenzellerkrankung ohne Umklammerung durch Glia. Brücke. Plasmazellen außerhalb der Gefäßcheiden. Verg. 1 : 680.

Die unmittelbar nachweisbare Zerstörung nervösen Gewebes ist in diesen frischen Fällen auf Ganglienzellen beschränkt und ist dem Grad und der Ausdehnung nach recht verschieden stark. Es sind keineswegs alle in einem Herde liegenden Nervenzellen nachweisbar von der Erkrankung ergriffen, sondern man findet im Gegenteil nicht selten die Mehrzahl der auch in dichten Herden liegenden Ganglienzellen ganz unverändert in ihrem Aussehen (Abb. 4). Dazwischen kann man unregelmäßig verteilt die verschiedensten Grade von Zellschädigung beobachten. Zunächst eine Vakuolisierung des Zelleibes, der große helle Lücken aufweist bei wohlerhaltenem Kern, dann eine Auslaugung der Nervenzellen; die basisch färbbaren Zelleibsbestandteile werden kleiner und spärlicher, liegen weiter auseinander, bestehen schließlich nur noch aus einer Anzahl kleiner runder, blauer Punkte, während Größe und Form der Zelle erhalten bleiben, oder sogar eine Auftreibung des Zelleibes und besonders der Fortsätze zustande kommt (Abb. 5). Der blasser werdende Kern ändert seine Lage nicht. Schließlich bleibt von der

Abb. 6. Nervenzelluntergang. Umklammerung durch wuchernde Glia. Vorderhorn.
Halsanschwellung. Vergr. 1:850.

Abb. 7. Nervenzelluntergang. Umklammerung durch wuchernde Glia. Brücke. Vergr. 1:850.
N Nervenzelle.

ganzen Zelle nur noch ein blasser Schatten übrig, der aber manchmal noch vollständig die Größe der normalen Zelle haben kann. Schrumpfung von Nervenzellen sieht man nicht, ebensowenig Inkrustationen. Die genannten Entartungen der Nervenzelle können sich abspielen, ohne daß irgendeine Wucherung der unmittelbar anliegenden Glia, besonders der Trabantkerne zu bemerken wäre (Abb. 5). Bei meinen Präparaten fehlt eine derartige Gliareaktion bei der Mehrzahl der zugrunde gehenden Nervenzellen. Daß die Glia auch hier nicht ganz unbeteiligt bleibt, erkennt man am besten in den Herden des Locus coeruleus oder der Substantia nigra, in denen regelmäßig das Pigment der untergehenden Nervenzellen durch die gewucherten Gliaelemente des Herdes aufgenommen und schließlich

Abb. 8. Gliknötchen in der Olive. Vergr. 1:168.

bis in die adventitiellen Lymphräume verschleppt und dort dann ebenfalls von den Infiltratzellen aufgenommen wird. In anderen Fällen dagegen sieht man — und darauf hat besonders *Economo* bei seiner Schilderung großes Gewicht gelegt — die Ganglienzelle dicht umgeben, umklammert von einem Mantel gewucherter Glia, die sich dann nicht selten schalenartig der Zelle anschließt (Abb. 6 u. 7). Die so eingeschlossenen Zellen können alle Grade des Unterganges aufweisen und sind von allen Seiten so dicht von Gliakernen und dem zwischen ihnen liegenden Plasma umgeben, daß es oft schwer fällt, zu entscheiden, ob die Gliakerne der Ganglienzelle nur dicht anliegen, oder ob sie in ihrem Leib eingedrungen sind. Das sind die Bilder, die neben anderen im allgemeinen als *Neuronophagie* beschrieben werden und die auch *Economo* in seiner Schilderung der Encephalitis so bezeichnet hat. Nun hat kürzlich *Spielmeyer* darauf hingewiesen, daß man unter *Neuronophagie* verschiedene Dinge zusammengefaßt hat, die besser auseinandergehalten werden; einmal das selbständige Eindringen von Wanderzellen in den Leib von

Nervenzellen und die Zerstörung des Nervenzelleibes durch die eingedrungenen Zellen — die eigentliche Neuronophagie — und dann die Umklammerung untergehender Nervenzellen durch wuchernde Gliaelemente. Bei der Encephalitis findet sich nach meinen Präparaten vorwiegend die von Spielmeyer so genannte Umklammerung. Schließlich ist von den Nervenzellen nichts mehr zu sehen und wir finden in den Erkrankungsherden zerstreut kleine Häufchen dicht beisammenliegender Gliakerne, verbunden durch ein feinkrümeliges Protoplasma sehr oft zweifellos an Stellen, wo früher eine Nervenzelle gelegen hatte. Besonders deutlich ist das zu erkennen, wenn diese kleinen Gliaknötchen eine regelmäßige Ganglienzellanordnung unterbrechen, z. B. das Band der Oliven (Abb. 8). oder wenn wir

Abb. 9. Zwei Gliaknötchen in der Brückenhaut; in dem rechten noch eine stark entartete Nervenzelle. Vergr. 1:143.

in einzelnen dieser Knötchen noch Reste der Ganglienzellen nachweisen können (Abb. 9). Dann kann kein Zweifel darüber sein, daß wir in diesen Häufchen kleiner Gliakerne „Nervenzellgräber“ vor uns haben, wenn die Knötchen auch meist den Raum überschreiten, der ursprünglich von den Nervenzellen eingenommen war. Diese „Nervenzellgräber“ liegen nun entweder als geschlossene Knötchen in der lockeren Gliawucherung größerer Erkrankungsherde, oder wir treffen sie auch nicht selten ganz allein in sonst durchaus normaler Umgebung in der Olive, in den Hinterstrangkernen, im Thalamus und an anderen Stellen (Abb. 8 u. 9). Besonders in älteren, nicht in den ersten Tagen oder Wochen der Erkrankung verstorbenen Fällen scheinen mir diese allein vorkommenden Gliahäufchen in normaler Umgebung ohne adventitielle Infiltrate häufiger zu sein, als bei ganz frischen Fällen. Wahrscheinlich stellen sie die einzigen Reste vor, die von nicht zu ausgedehnten Erkrankungsherden übrigbleiben, und zeigen uns sehr oft die Stelle,

wo eine oder mehrere Nervenzellen zugrunde gegangen sind. Auf diesen sehr bezeichnenden und eigenartigen Befund hat schon Economo mit Nachdruck hingewiesen. Er legt meines Erachtens mit Recht für die histologische Feststellung der Encephalitis lethargica großen Wert gerade auf diese Knötchen. Wir finden also auch hier dieselben Verhältnisse, auf die Spielmeyer hingewiesen hat; bei derselben Erkrankung und derselben Art des Nervenzellunterganges, Umklammerung der Nervenzellen durch wuchernde Glia oder das vollkommene Fehlen dieser Erscheinung, ohne daß wir bis jetzt feststellen können, warum einmal diese Beteiligung der Glia zustande kommt und das andere Mal ausbleibt. In den Knötchen finden sich recht häufig Gliamitosen (Abb. 10) und dann die

Abb. 10. Gliaknötchen im Marklager der Rinde. Gliamitosen (M). Vergr. 1:850.

eigenartig gedrehten, gewundenen und lang ausgezogenen Kerne, neben pyknotischen Kernen und anderen Zeichen der Zellentartung. Gliafaserbildung läßt sich in den Knötchen nicht nachweisen. Nicht immer aber stehen diese Gliahäufchen im Zusammenhang mit dem Untergang von Nervenzellen. Man findet sie nicht ganz selten auch ganz für sich liegend in der ersten nervenzellfreien Schicht der Hirnrinde und kann sie, allerdings nur ausnahmsweise, auch im Marklager der Rinde beobachten (Abb. 10). In der ersten Rindenschicht bieten diese kleinen Knötchen gelegentlich ein etwas abweichendes Aussehen gegenüber den Nervenzellgräbern. Die Gliakerne, die sie zusammensetzen, sind etwas größer, sehr regelmäßig rund mit zartem feinem Chromatingerüst und umgeben von einem etwas breiteren Protoplasmasaum. Zur Beurteilung dieser Gliaknötchen sehr wichtig erscheint mir, daß beim Fleckfieber solche Knötchen in noch viel größerer Anzahl auch vorwiegend in der grauen Substanz gebildet werden, und daß dort offenbar nicht

der Untergang von Nervenzellen den Anstoß zur Bildung dieser Gliawucherung gibt [vgl. Spielmeyer¹⁾].

Schließlich beobachtet man dann umschriebene Rindenveränderungen, die nur aus einer Ansammlung reichlicher Stäbchenzellen bestehen, ohne daß eine Zerstörung nervösen Gewebes nachweisbar wäre (Abb. 11).

Die übrigen Bestandteile des nervösen Gewebes, Markscheiden und Achsenzylinder, leiden offenbar zunächst sehr wenig bei dieser Erkrankung. Im Markscheidenpräparat sind die Herde kaum zu finden,

Abb. 11. Rindenherd. Umschriebene Ansammlung von Stäbchenzellen. Kein Untergang in Nervenzellen, keine Störung im Aufbau der Rinde. Plasmazellen in der Scheide des einen Gefäßes. Vergr. 1 : 190.

sie sind nur kenntlich an den adventitiellen Infiltraten. Man hat bei größeren Herden manchmal den Eindruck einer leichten Lichtung der Markscheiden, die aber auf einem einfachen Auseinanderdrängen der Markscheiden beruhen kann, einen deutlichen Ausfall konnte ich nie nachweisen. Auch im Bielschowsky-Präparat sind die Herde nur mit Hilfe der adventitiellen Infiltrate aufzufinden. Man sieht dann wohl bei starker Vergrößerung auch die Vermehrung der Gliakerne und gewinnt den Eindruck, daß jedenfalls bei vielen Herden Achsenzylinder

¹⁾ Ich verdanke der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Spielmeyer eine Anzahl seiner Fleckfieberpräparate, die ich mit den Bildern der Enc. ep. vergleichen konnte.

und Neurofibrillen in ungeminderter Anzahl den Herd durchziehen; leichtere Ausfälle, besonders die Schädigung oder Zerstörung feinerer Neurofibrillenarrangements nachzuweisen oder auszuschließen, erlauben ja unsere histo-pathologischen Methoden noch nicht. Dem entspricht die schon erwähnte Tatsache, daß sich keine Gitterzellen oder Fettkörnchenzellen in den Herden oder ihrer Umgebung nachweisen lassen. Nun müssen ja wohl die Nervenfasern wenigstens der motorischen Kerne, die aus den untergegangenen Nervenzellen entspringen, auch der Entartung verfallen, und wenn diese Entartung in den frischen Fällen noch nicht zur Beobachtung kommt, müßte man sie doch bestimmt erwarten, wenn zwischen dem Ausbruch der Erkrankung und dem Tode mehrere Wochen verstrichen sind. Aber auch in meinem ältesten Falle von 2 Mon. Dauer konnte ich nichts davon auffinden. Das rührt wohl sicher daher, daß in den Herden nie geschlossene Häufchen von Nervenzellen, ganze Kerne, unheilbar erkranken, sondern daß immer nur einzelne zerstreut liegende Zellen tatsächlich zugrunde gehen. Der langsame Abbau einzelner entarteter Markscheiden- und Achsenzylinder entzieht sich dann wohl dem Nachweis.

Der zweite Befund, der bei dieser Encephalitis immer erhoben werden kann, sind Zellanhäufungen in den Gefäßscheiden, besonders der Venen und recht häufig, allerdings nicht regelmäßig sehr verschieden starke Zellansammlungen in der Pia mater.

Diese Infiltrate in den Gefäßscheiden gehören ebenso wie die beschriebenen Herdchen der nervösen Substanz zu den kennzeichnenden Veränderungen der Encephalitis epidemica. Sie bieten aber an sich keine Besonderheiten und unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denselben Infiltraten, wie sie bei vielen, vor allem chronischen, Erkrankungen des Nervensystems gefunden werden (Abb. 1, 2, 3, 11). Die Zellen, die die Gefäßscheiden erfüllen, bestehen aus Lymphocyten, Plasmazellen, losgelösten Adventitialzellen und großen runden, einkernigen Zellen umstrittener Abstammung. Diese Zellen finden sich im wechselnden gegenseitigen Mengenverhältnis vor. Sie liegen in der Wand größerer Gefäße zwischen den aufgesplitterten Bindegewebsfasern der Adventitia und liegen bei Capillaren dem Endothel dicht an. Oft sind diese Zellmäntel, besonders bei größeren Gefäßen sehr dicht aus vielen Zellreihen zusammengesetzt und bestehen dann vorwiegend aus kleinen runden lymphocytenartigen Zellen, oft sind sie, besonders bei kleinen Gefäßen nur eine Zellage stark und werden dann vorwiegend durch größere, längliche, eckige Plasmazellen gebildet, die sich dem Verlaufe der Gefäße genau anschmiegen und immer wieder die Annahme der Entstehung dieser Plasmazellen aus Gefäßwandzellen nahelegen. Auch diese Zellanhäufungen in den Gefäßscheiden finden sich nicht gleichmäßig über das Nervensystem ausgebreitet, sondern sie sind im allgemeinen an die Erkrankungsherde gebunden, liegen entweder mitten im Herd, oder an seinem Rand oder wenigstens in seiner näheren Umgebung. Von einem Herd in der grauen Substanz können diese Gefäßwandveränderungen gelegentlich auch auf die benachbarte weiße Substanz übergreifen. Ziemlich selten findet man sie ohne nachweisbare Beziehung zu einem Herd; daneben kommen nicht selten dann noch infiltrierte Gefäßtrichter vor, die von Infiltraten der weichen Hirnhaut ausgehen. Immer ist die Zellanhäufung streng auf die Adventitia be-

schränkt, ein Übergreifen auf die anliegende Hirnsubstanz kommt nicht vor. Auch in diesen Infiltraten sehen wir nie typische Körnchenzellen; nicht ganz selten sind einzelne Gefäßendothelien verfettet oder einzelne Infiltratzellen enthalten feine Fetttropfen, aber mit großen Fetttropfen beladene Abräumzellen werden durchaus vermißt.

Außer diesen fast immer auf die Erkrankungsherde und ihre nähere Umgebung beschränkten adventitiellen Infiltraten, sieht man nun noch häufig, besonders in der Hirnrinde, Verfettung von Endothelien nicht-infiltrierter Gefäße, oder Anhäufung von Pigment in den Gefäßwandzellen, und öfter besonders reichliche Ansammlung fetthaltigen Pigmentes in den Nervenzellen, Veränderungen, wie sie bei vielen akuten Infektionskrankheiten gefunden werden und die teilweise doch wohl auf feinere, nicht unmittelbar nachweisbare Abbauvorgänge im Nervensystem hinweisen. Hin und wieder, aber im allgemeinen ziemlich selten, kann man eine Mitose in diesen Zellen der adventitiellen Infiltrate finden. Sehr viel häufiger sieht man Entartungserscheinungen an den Zellen der Infiltrate besonders auch an den Plasmazellen; vor allem Pyknose, Zerknitterung der Kerne und Zerfall zu Chromatinbröckelchen kommen zur Beobachtung.

Außer diesen Infiltraten finden sich dann auch noch Blutaustritte, die sog. Ringblutungen. Economo, der für die Unterscheidung und Kennzeichnung dieser Encephalitis meines Erachtens mit Recht auf diese Blutungen keinen großen Wert legt, gibt an, daß sie immer zu finden seien, und in anderen Schilderungen dieser Erkrankung wird auf diese Blutungen mehr Gewicht gelegt, aber auch Oberndorfer erwähnt, daß er diese Blutungen nur selten gesehen hat. Nun finden sich solche kleine Blutungen bei allen möglichen Erkrankungen des Gehirns und auch in Fällen, bei denen keine besondere Erkrankung des Zentralnervensystems bestanden hat, als agonale Erscheinung infolge von Gefäßwandschädigungen der verschiedensten Ursachen. Daß hier diese Blutungen meist agonale sind, erkennt man aus dem Fehlen jeder besonderen Reaktion auf die Blutung, aus dem wohlerhaltenen Aussehen der roten Blutkörperchen, besonders an dem Fehlen jeder Bildung von Hämosiderinpigment.

In meinen Fällen waren diese Blutungen recht selten, fanden sich nur gelegentlich und durchaus nicht in jedem Fall. Sie waren entweder auf die Gefäßscheide beschränkt, oder hatten zu einer kleinen Zertrümmerung der unmittelbar anliegenden Hirnsubstanz geführt. Fast immer wurden diese Blutungen beobachtet an Gefäßen, deren Adventitia infiltriert war. Meist handelt es sich also um agonale Blutungen aus Gefäßen, deren Wandungen durch die Infiltration geschädigt waren. Diese kleinen Blutungen stellen demnach jedenfalls keine Besonderheit dieser Form von Encephalitis dar. Sie sind sekundäre Ereignisse, die für die Auffassung von der Entstehung der ganzen Herde nicht entscheidend sind und auch für die Abgrenzung gegenüber anderen herdförmigen Erkrankungen des Gehirns nicht ins Gewicht fallen. Nur im unmittelbaren Zusammenhang mit einer solchen Blutung

in die erste Rindenschicht fanden sich auch ein einziges Mal Gitterzellen, die sonst, wie schon erwähnt, in den Herden keine Rolle spielen.

Als letzter Befund ist dann eine Infiltration der Pia mater festzustellen, die nach Economo oft sehr gering, aber immer nachweisbar ist.

In dreien meiner Fälle war sie unbedeutend, auf einige wenig ganz kleine Ansammlungen von Rundzellen beschränkt. Sonst waren immer ziemlich beträchtliche Zellanhäufungen vorhanden, allerdings nicht gleichmäßig über die Pia mater von Gehirn und Rückenmark ausgebreitet, sondern fleckweise angeordnet, unterbrochen durch normale Gebiete. Die Stärke der Zellansammlung war sehr wechselnd,

Abb. 12. Fall mit vorwiegend meningitischen Veränderungen. Infiltration der Pia mater des Kleinhirns. Infiltration der Wandungen der pialen Gefäße. Vergr. 1:32.

stellenweise ganz unbedeutend, manchmal stärker und dichter. In einem Fall stand der meningitische Prozeß klinisch und anatomisch im Vordergrund des Krankheitsbildes (Abb. 12). Hier finden sich im nervösen Gewebe selbst nur kleinste Gliaknötchen in der grauen und manchmal weißen Substanz des verlängerten Markes, einzelne Infiltrate zentraler Gefäße, im Thalamus kleinste Gliaknötchen und einzelne Blutungen, etwas größere Herde mit adventitiellen Infiltraten in der Regio subthalamica und einzelne Gliaknötchen in der ersten Rindenschicht. Dafür sind dann die Pia mater des verlängerten Markes — nicht des Rückenmarkes — der Brücke, der Hirnschenkel, und stellenweise der Groß- und Kleinhirnhälften auf das dichteste infiltriert, und zwar besteht das Infiltrat aus Lymphocyten, Histiocyten und großen einkernigen Zellen, während Plasmazellen sich nur sehr spärlich finden. Im Gegensatz zu den pialen Infiltraten der anderen Fälle, die sonst die gleiche Zusammensetzung aufwiesen, fand sich hier nun außerdem sehr häufig eine ausgesprochene Arteriitis und Phlebitis, d. h.

eine Infiltration sämtlicher Schichten der Gefäßwand mit Rundzellen (Abb. 12) und manchmal Leukocytenanhäufungen in den kleinen Pialarterien; an anderen Stellen enthielt das Arterienlumen sehr viele Lymphocyten und große einkernige Zellen.

Histo-pathologisch stellt sich diese epidemische Encephalitis also dar als eine zerstreute, herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems mit eigenartiger Bevorzugung der grauen Substanz bestimmter Hirnabschnitte (Brückenhaube, verlängertes Mark, Regio subthalamica, Thalamus, Rückenmark und Corpus striatum, zuletzt Großhirnrinde).

Die Herde bestehen aus 1. einer Gliawucherung ohne Faserbildung, wenigstens in den frischen Fällen, mit Neigung zur Entartung der gewucherten Glia zusammen mit einem Untergang von Ganglienzellen mit und ohne Umklammerung der untergehenden Ganglienzellen durch Glia und Bildung kleiner Gliaknötchen, während das übrige nervöse Gewebe wenigstens zunächst nicht nachweisbar geschädigt ist. Der nachweisbare Untergang nervösen Gewebes ist recht geringfügig im Vergleich zur Ausdehnung der Gliawucherung. 2. Adventitiellen Infiltraten, vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen, wie sie sonst besonders bei langdauernden, langsam sich entwickelnden Erkrankungen zu finden sind. 3. Fleckweisen Infiltraten der Pia mater, die ganz geringfügig sein, ausnahmsweise aber auch ganz im Vordergrund stehen können.

Offenbar können sich sowohl die zerstreuten lockeren Gliawucherungen, wie auch die adventitiellen Infiltrate zurückbilden, so daß dann nur noch die kleinen Gliaknötchen als einzige Reste der Erkrankung übrigbleiben (Abb. 8 u. 9). Welche Veränderungen diese Knötchen später eingehen, ist vorerst ebensowenig bekannt, wie bei den ähnlichen Knötchen des Fleckfiebers (Spielmeier).

Zum Verständnis der Entstehung und der Bedeutung dieser Veränderungen und für die Frage der Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern und des Zusammenhanges mit der Grippe erscheint zunächst wichtig die Abhängigkeit der histologischen Veränderungen von der Ausbreitung und der Ansiedelung des Erregers und das Verhältnis der Herde in nervösem Gewebe zu den adventitiellen und pialen Infiltraten.

Als Erreger dieser Encephalitis hat Wiesner einen *Streptococcus pleomorphus* beschrieben, der bei der Sektion seiner Fälle meist in Reinkultur aus dem Gehirn gezüchtet werden konnte, auch bei anderen Erkrankungen mit hämorrhagischer Diathese konnte dieser Erreger nachgewiesen werden, so daß Wiesner in dem *Streptococcus pleomorphus* einen Erreger besonderer Art sieht, der im Bilde der Grippe, die durch hämorrhagische Encephalitis, hämorrhagische Diathese und Muskelerkrankung charakterisierten Veränderungen setzt. Zu dieser Wirkung soll die Sensibilisierung durch vorausgehende oder gleichzeitige Wirkung anderer Erreger notwendig sein. Im Gewebe zeigt der *Streptococcus pleomorphus* eine große Neigung zur Entartung; er konnte in den Schnitten nur spärlich und nur

in der Pia mater gefunden werden. Impfung eines Affen mit Gehirnemulsion von einer menschlichen Encephalitis erzeugte eine rasch tödliche hämorrhagische Encephalitis, während das Filtrat der Emulsion nicht mehr wirksam war, so daß ein invisibles Virus danach ausgeschlossen wird. Die bakteriologische Untersuchung am Lebenden war meist ergebnislos, was auch den hiesigen Erfahrungen entspricht (Reichert, Dreyfus, Goebels). Economo fand den Erreger einmal im Liquor und Cohn und Lauber einmal im Blute. Von anderer Seite wird dieser Erreger entweder als Pneumokokkus bezeichnet (Speidel) oder die Encephalitis als eine ätiologisch nicht einheitliche Erkrankung aufgefaßt, die durch verschiedene Bakterien erzeugt werden kann (Bernhard und Simmonds, Oehmitz.) Auf Grund von Agglutinationsuntersuchungen nehmen Bieling und Weichbrodt an, daß auch der sonst bei dieser Epidemie von Encephalitis nie nachgewiesene Pfeiffersche Bacillus eine bedeutsame Rolle spiele und daß Grippe und Encephalitis epidemica zusammengehörten.

Alle hier sezierten Fälle wurden von Herrn Dr. Reichert, der darüber an anderer Stelle ausführlich berichtet hat, bakteriologisch untersucht. Im ersten Fall wurden nur aus Herzblut und Liquor Kulturen angelegt, die steril blieben; in allen späteren Fällen konnte aus der Hirnsubstanz selbst der Diplo-Streptokokkus gezüchtet werden, während das Herzblut zweimal steril gefunden wurde und viermal entweder aus dem Blut oder der Milz ebenfalls die Erreger gezüchtet werden konnten, zweimal war leider das Blut nicht untersucht worden. Der Diplo-Streptokokkus fand sich also im Gehirn immer, auch in dem Falle von zweimonatiger Dauer der Erkrankung, im Herzblut dagegen nicht regelmäßig und zwar war das Blut vorwiegend in den Fällen steril, die sehr rasch nach dem Tode seziert werden konnten.

In Ergänzung dieser Ergebnisse der Züchtung konnte ich diesen Diplo-Streptokokkus auch in meinen Gehirnschnitten teils als Diplokokkus, teils in Tetradenform meist vereinzelt, nur selten in ganzen Häufchen und dann auch kurze Ketten bildend auffinden. Die Erreger fanden sich sowohl in den Infiltraten der Pia mater, besonders des Falles mit vorwiegend meningitischen Erscheinungen, als auch in den adventitiellen Infiltraten auch der zentralen Gefäße, z. B. des Thalamus usw. Außerhalb der Gefäßcheiden konnte ich nur einmal Kokken auffinden, und zwar in einem kleinen Gliaknötchen der ersten Schicht bei dem Falle mit starker Meningitis. Hier bestand aber gleichzeitig eine kleine frische Blutung, so daß die Kokken vielleicht durch die Blutung aus der Gefäßscheide ausgeschwemmt waren. Die Kokken lagen teils frei, teils waren sie durch Zellen aufgenommen. Sie finden sich nun nicht gerade häufig und keineswegs regelmäßig etwa in der Mehrzahl der Infiltrate; auch wo sie zu finden sind, treten sie immer nur spärlich auf. Man kann sie nicht entfernt in der Menge nachweisen, in der man etwa andere Kokken bei kleinen frischen metastatischen Hirnabscessen auffinden kann.

Es scheint also in der Tat, als wenn die Erreger im Gewebe sich nicht, oder nur wenig vermehrten und bald zugrunde gingen. Das wäre vollständig in Übereinstimmung mit dem histologischen Aufbau der Herde, die ja auch keine Neigung zu raschem Wachstum und ausgedehnter Zerstörung des nervösen Gewebes erkennen lassen.

Außer diesen spärlichen, deutlich erkennbaren, scharf begrenzten Kokken sieht man in den Infiltraten regelmäßig zahlreiche kleine, unregelmäßige, runde und

eckige Körnchen und Krümel, etwa von Kokkengröße, die auch nicht selten in Diplokokkenform beisammen liegen. Ein großer Teil dieser Körnchen hat sicher mit Kokken nichts zu tun, sondern es sind allerlei Abbauprodukte, Kern- und Plasmatrümmer, die man in solchen Infiltraten fast immer findet und auf die besonders Alzheimer hingewiesen hat, als Ausdruck einer Beförderung aller möglichen Abbaustoffe durch die Glia in die adventitiellen Lymphräume. Bei der Encephalitis finden sich stellenweise trotz geringen Untergangs des nervösen Gewebes diese Körnchen in den adventitiellen Infiltraten besonders reichlich, so daß die Annahme naheliegt, wenigstens ein Teil dieser Gebilde seien entartete, im Untergang begriffene Kokken; eine sichere Entscheidung ist aber nicht möglich.

Diese Lagerung der Kokken in den Schnitten (nur in den Infiltraten der Pia und der Gefäßscheiden, nicht in den eigentlichen Herden des nervösen Gewebes) spricht dafür, daß die Erreger auf dem Lymphwege ins Zentralnervensystem gelangen, und die Grenze mesodermalen Gewebes nicht überschreiten. Diese Annahme wird unterstützt durch die bakteriologischen Befunde ~~der am raschesten nach dem Tode seziierten~~ Fälle, bei denen sich die Erreger nur im Gehirn und nicht im Blute fanden. Für die anderen Fälle muß man die Annahme machen, daß die Kokken nachträglich aus den Gefäßscheiden in das strömende Blut übergetreten sind, oder daß zum Teil wenigstens der Übertritt der Erreger ins Blut erst agonal oder postmortal stattgefunden hat. Nicht ohne weiteres verständlich sind dann die Erkrankungsherde des nervösen Gewebes, deren Entstehung auf eine Diffusion von Toxin zurückgeführt werden müßte. Vorausgesetzt, daß nicht der Angabe ausländischer Autoren entsprechend, doch ein invisibles Virus als eigentlicher Erreger in Betracht kommt und die Diplo-Streptokokken nur das Begleitbakterium darstellen; aber auch dann wäre die Wirkung dieser Kokken wohl von entscheidendem Einfluß auf die Entwicklung der Herde. Bei einer Verschleppung der Erreger auf dem Blutwege müßten sie an den Stellen ihrer ersten Ansiedelung im nervösen Gewebe vollständig zugrunde gegangen sein und nur die von da aus in die Lymphbahnen gelangten Kokken wären in den adventitiellen und pialen Infiltraten noch aufzufinden. Eine doch recht gezwungene Annahme.

Eine sichere Entscheidung der Frage aus den vorliegenden Befunden ist deshalb so schwer, weil die Präparate nichts über die erste Entstehung der Herde erkennen lassen. In den frischen und älteren Fällen sehen die Veränderungen ungefähr gleich aus. Man kann nur feststellen, daß später die adventitiellen Infiltrate allmählich verschwinden, ebenso wie die lockere Vermehrung der Gliakerne und nur die Gliaknötchen übrigbleiben. Es läßt sich aus dem Material aber nicht erkennen, was zuerst entsteht: Die adventitiellen Infiltrate oder die Gliawucherung und die Erkrankung der Nervenzellen und welches die gegenseitige Abhängigkeit der beiden Veränderungen ist. Man kann nur feststellen, daß die Infiltrate nicht Anhäufung von Abräumzellen sind, daß sie

offenbar nicht zustande kommen, einfach durch das Wegschaffen der Trümmer untergegangenen nervösen Gewebes.

Dieser von Wiesner zuerst als Erreger der Encephalitis epidemica beschriebene Streptococcus pleomorphus ist nach seinen morphologischen und kulturellen Eigenschaften offenbar derselbe Erreger, den zuerst Bernhardt bei der verflorenen Grippeepidemie als Diplo-Streptokokkus beschrieben hat (Reichert). Ich selbst habe ebenso wie viele andere bei der ersten Welle der Grippe Juni bis September 1918 bei der bakteriologischen Untersuchung des Sektionsmaterials von Grippe diesen Diplo-Streptokokkus allerdings meist zusammen mit anderen Eitererregern gerade bei den schwersten, raschest verlaufenden Komplikationen der Grippe gefunden, besonders bei hämorrhagischen und eitrigen Lungenentzündungen und einmal auch bei eitriger Meningitis nach Grippe. Man war gewohnt, diese Kokken als Erreger besonders schwerer und bösartiger Entzündung zu finden, während sie bei der Encephalitis epidemica die Ursache kleiner, nicht eitriger Herde sind, die geringe Neigung zum Wachstum zeigen und adventitielle Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen aufweisen, also Veränderungen, die meist bei mehr schleichend beginnenden, langsam verlaufenden Erkrankungsvorgängen auftreten (z. B. multiple Sklerose, Paralyse und dgl.).

Das könnte daher rühren, daß hier diese Diplo-Streptokokken in Reinkultur gefunden werden, nicht vergesellschaftet mit anderen Erregern. Die Ursache kann aber auch in einer Änderung der Eigenschaften entweder der Erreger oder des befallenen Organismus liegen. Die meisten bakteriologischen Untersucher neigen zu der Anschauung, daß die vorausgehende oder gleichzeitige Wirkung anderer Eitererreger die Grundlage für die bösartigen Entzündungsformen bei der Infektion mit Diplo-Streptokokken abgebe (Reichert, Wiesner). Dem widerspricht teilweise die Beobachtung, daß sich gelegentlich auch diese Kokken bei schweren hämorrhagischen oder eitrigen Entzündungen, z. B. in Hirnabscessen in Reinkultur finden (Reichert). Das am Ende der Grippeepidemie die hauptsächlichsten Erreger ihrer schwersten Komplikationen an Virulenz eingebüßt haben sollten, erscheint nicht gerade wahrscheinlich, ist jedenfalls in keiner Weise belegt. Die Beobachtung, daß bei dieser Encephalitis epidemica, im Gegensatz zu den eigentlichen Komplikationen der Grippe, die Kokken im Gewebe offenbar rasch zugrunde gehen und Entzündungserscheinungen hervorrufen, die nur durch ihren Sitz nicht aber durch ihren histologischen Charakter bösartig und gefährlich sind, legt die Vermutung nahe, daß der Ablauf der Infektion wesentlich dadurch beeinflusst ist, daß die Erreger sich in einem Organismus mit erhöhter Widerstandskraft gerade gegen diese Art der Infektion angesiedelt haben. Diese erhöhte Widerstandskraft

müßte durch das Überstehen einer Infektion während der Grippe-epidemie erworben sein. Irgendeine Entscheidung darüber läßt sich aus den Untersuchungen menschlichen Materials noch nicht treffen, weil wir noch nichts Sicheres darüber wissen, wie die histologisch erkennbaren Reaktionen, also die Entzündungserscheinungen sich ändern, wenn eine bestimmte Infektion in einem teilweise immunisierten Organismus abläuft (vgl. dazu Rössle).

Mit dieser Unsicherheit hängt auch zusammen die schwankende Auffassung über die Beziehungen der Encephalitis zur vorausgegangenen Grippeepidemie und die Abgrenzung oder Unterordnung unter die Leichtensternsche Influenzaencephalitis. *Economo* hat seine Fälle vor der Influenzaepidemie beobachtet, ebenso lagen 3 Fälle von *Reinhart* vor dem Ausbruch der Grippe. Am entschiedensten sprechen sich *Economo* selbst und *Strümpell* gegen eine Unterordnung der Encephalitis epidemica unter die Influenzaencephalitis aus, ebenso lehnen *Dreyfuss*, *Moritz*, *Göbels*, *Reinhard*, *Höstermann*, *Siemering* die Gleichstellung ab, oder betrachten den Zusammenhang als zweifelhaft, während *Wiesner*, *Hein*, *Oehmig*, *Cohn* und *Lauber*, *Spiegel*, *Diemitz* einen Zusammenhang mit der Grippe für wahrscheinlich oder erwiesen ansehen.

Die Unklarheit ist bedingt einmal durch die Unsicherheit über den Erreger und dann durch die Betonung des hämorrhagischen Charakters der Entzündung, die auch sonst in der Frage der herdförmigen, nicht eitrigen Encephalitis viel Verwirrung gestiftet hat. Ich glaube, man muß auseinanderhalten, daß einmal zahlreiche kleine Blutungen in der Umgebung von Gefäßen bei vielen Erkrankungen des Nervensystems vorkommen, die nicht entzündlich sind, wie z. B. bei der sog. Polioencephalitis sup. (*Wernicke*), von der *Spielmeyer* und *Schröder* gezeigt haben, daß sie keine entzündliche Erkrankung darstellt, oder bei der CO-Vergiftung, daß andererseits bei manchen herdförmigen entzündlichen Erkrankungen mit Infiltration und Schädigung der Gefäßwände sekundär meist agonal kleine Blutungen zustande kommen können, die für die Auffassung des ganzen Krankheitsvorganges nicht entscheidend sind (Encephalitis epidemica, die von *Spielmeyer* beschriebene Form der Encephalitis, und Fleckfieber [*Spielmeyer*]), und daß es endlich echte hämorrhagische Entzündungen im Zentralnervensystem gibt, die metastatisch durch auf dem Blutwege verschleppte Erreger verschiedener Art hervorgerufen werden können (vgl. dazu auch *Homén*). Der Befund kleiner Blutungen, der bei Betrachtung mit bloßem Auge sehr oft allein festgestellt werden kann, kann also zur Einteilung, Trennung oder Vereinigung verschiedener Erkrankungsformen nicht verwendet werden.

Ich habe persönlich über die Leichtensternsche Influenzaencephalitis

keine Erfahrungen; nach den Ausführungen Vogts und Strümpells und nach den Schilderungen, die Markus und Economo von eigentlichen Äußerungen der Grippe am Nervensystem entworfen haben, scheint es mir nicht zweifelhaft, daß einerseits die eigentliche, hämorrhagische Grippeencephalitis und andererseits eine Reihe anderer, im Zusammenhang mit der Grippe auftretender Schädigungen des Nervensystems pathologisch-anatomisch sich gut und sicher von Encephalitis epidemica abgrenzen lassen. Die toxischen Schädigungen geben kaum zu Zweifeln Anlaß, bei der Influenzaencephalitis ist unterscheidend außer dem histo-pathologischen Befund der Herde und ihrem Sitz (vorwiegend oder mindestens ebensooft weiße Substanz wie graue und hauptsächlich die Großhirnhälften) auch das Auftreten im unmittelbaren Anschluß an eine Grippeerkrankung (Markus). Außerdem haben Spielmeier und Markus darauf aufmerksam gemacht, daß auch nichtentzündliche durch toxische Gefäßschädigungen entstandene Blutungen nicht selten als Influenzaencephalitis bezeichnet worden sind.

Wenn demnach die Encephalitis epidemica von der eigentlichen sog. Influenzaencephalitis deutlich unterschieden ist, dann sind ihre Beziehungen zur Grippe überhaupt sehr fraglich. Eine unmittelbare Beziehung besteht schon zeitlich nicht, eine mittelbare Beziehung in dem Sinne, daß die Diplo-Streptokokken, wenn sie auf dem Lymphwege in das Gehirn eindringen, diese besondere im ganzen milde Form der Entzündung nur bei solchen Menschen erzeugen, die schon im Zusammenhang mit der Grippe eine Infektion mit diesen Kokken überstanden haben, ist möglich, läßt sich aber nach den bisherigen Erfahrungen noch nicht genügend stützen.

Economo hat eine möglichst vollständige Einteilung aller nicht eitrigen, diffusen und herdförmigen Encephalitiden aufgestellt und darin auch der Encephalitis epidemica ihre besondere Stelle angewiesen. Mir scheint nach meinen Befunden in Übereinstimmung mit der Anschauung Economos, daß die Encephalitis epidemica in der Tat eine durch den histologischen Aufbau der Herde und den regelmäßigen Befund der Diplo-Streptokokken gut charakterisierte und von anderen Entzündungen des Nervensystems abgrenzbare Erkrankung darstellt. Ich könnte mir nur vorstellen, ohne darüber eigene Erfahrungen zu haben, daß die Unterscheidung älterer, abgelaufener Fälle, die nur noch Gliaknötchen aufweisen, von manchen Befunden bei Fleckfieber ernstliche Schwierigkeiten machen könnte, oder daß vereinzelte frische Fälle mit starker Beteiligung des Rückenmarks besonders auch der Lendenanschwellung von einer Heine-Medinschen Krankheit, bei der ja auch Herde im Hirnstamm beschrieben sind, rein histologisch schwer zu unterscheiden wären. Die Befunde im Rückenmark können jedenfalls bei beiden Erkrankungen sehr ähnlich sein. Man wird sich natürlich

immer bewußt bleiben, daß durch eine solche Einteilung für das Verständnis der Entstehung dieser Erkrankung und ihrer Besonderheit gegenüber anderen herdförmigen Gehirnerkrankungen noch nichts gewonnen ist. Die auffälligste Tatsache der Bevorzugung der grauen Substanz und unter der grauen Substanz wieder ganz besondere Hirnabschnitte bleibt immer noch völlig unverständlich.

Die klinischen Erscheinungen werden natürlich mindestens ebenso sehr vom Sitz, wie von der Art der herdförmigen Veränderungen abhängen und so kann man bei der Encephalitis epidemica je nach der Lage der Hauptherde Fälle mit vorwiegend bulbären Erscheinungen und Fälle unterscheiden, bei denen die Erkrankung vorwiegend die Brückenhaube, die Umgebung des Aquaeductus oder die Stammganglien ergriffen hat. Ganz reine Fälle der einen oder anderen Art habe ich aber nicht beobachtet. Immer finden sich wenigstens kleine Herdchen auch in den weniger betroffenen Gebieten, außerdem ist auch die Pia mater mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen. So kann wohl die anatomische Untersuchung in der Erkrankung bestimmter Hirnnervenkerne die Unterlage für manche klinischen Ausfallserscheinungen und nicht selten die eigentliche Todesursache nachweisen, dagegen sind die Beobachtungen wohl nicht geeignet, klaren Aufschluß zu geben über die Störungen nach Ausfall bestimmter Hirnabschnitte oder darüber wie die eigentümliche Schlafsucht zustande kommt. Dazu sind die Herde zu klein und zu zahlreich und es sind immer die verschiedensten Gebiete, wenigstens teilweise befallen, so daß nie eindeutige Verhältnisse vorliegen. Ich glaube besonders ein Vergleich mit den von Spielmeyer bei dem Fleckfieber beschriebenen Knötchen, die dort in noch viel größerer Anzahl auch vorwiegend im Grau und auch neben anderen Stellen in den Stammganglien und dem zentralen Höhlengrau gefunden werden, wird zur Vorsicht mahnen bei dem Versuch, die beobachteten klinischen Erscheinungen ausschließlich auf die gefundenen Herdchen zu beziehen.

Dagegen kann sehr oft die histologische Untersuchung die Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern ermöglichen, die beim Auftreten von kleinen Herden anderer Art an den Stellen, die sonst auch von der Encephalitis epidemica befallen werden, klinisch ähnliche Erscheinungen machen.

So hatte ich z. B. Veranlassung, einen Fall von Sepsis eingehender zu untersuchen, der während der Encephalitisepidemie zur Beobachtung kam und Erscheinungen darbot, die stark an die Encephalitis epidemica erinnerten. Die bakteriologische Untersuchung ergab Staphylokokken im Herzblut und Gehirn und die Schnitte zeigten neben einer allgemeinen, nicht sehr schweren Ganglienzellveränderung in der Rinde einzelne kleinste, nur mikroskopisch sichtbare Abscesse in der Rinde und in der Vierhügelplatte. Diese Herdchen waren noch ganz klein, bildeten aber schon deutliche Abscesse mit umschriebener Einschmelzung

nervösen Gewebes und einer Ansammlung von Leukocyten, die vollgestopft waren mit aufgenommenen Kokken. Sehr viel mehr Schwierigkeiten machte ein anderer Fall aus der psychiatrischen Klinik, der dort nach einer Beobachtung von nur wenigen Tagen starb. Das klinische Bild war nicht ganz klar, es wurde eine Paralyse angenommen, irgendeine andere akute Erkrankung des Gehirns konnte aber nicht mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden. Bei der Sektion, die 3 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, fand sich eine mäßige Arteriosklerose der großen Gefäße, eine Aortitis luetica, Trübung und Verdickung der Pia mater, an der Konvexität und Basis des Gehirns und Ependymgranulationen im 4. Ventrikel. Aus dem Gehirn konnten Diplo-Streptokokken gezüchtet werden, während das Herzblut steril war. Die histologische Untersuchung ergab eine ausgesprochene Paralyse mit diffus verteilten, zahlreichen, adventitiellen Infiltraten in ausgedehnten Gebieten des Großhirns, eine bindegewebige Verdickung der Pia mater mit nicht unerheblichen Rundzelleninfiltrationen, eine sehr dichte Rundzellenanhäufung in der Pia mater besonders der Brücke und der Hirnschenkel, auffallend zahlreiche und dichte adventitielle Infiltrate, vor allem im Thalamus, teilweise auch der Vierhügelgegend und der Brückenhaube, aber keine eigentlichen Herde wie bei der Encephalitis und keine Gliaknötchen. Außerdem fand sich eine Verkalkung kleiner Arterien im Thalamus. Ohne den bakteriologischen Befund würde man das Bild wohl als eine Paralyse mit etwas ungewöhnlicher Verteilung der ergriffenen Stellen auffassen und nur die ausgesprochene Meningitis der Basis wäre vielleicht auffallend. Ich kann in dem Fall nicht mit Bestimmtheit entscheiden, ob wirklich ein Zusammentreffen von Paralyse mit Encephalitis epidemica vorliegt, da die hauptsächlich charakteristischen Herde fehlen. Man wird natürlich nicht eine einfache Addition der beiden Krankheitsbilder erwarten dürfen. Ein durch die Paralyse verändertes Gehirn, bei dem die meisten adventitiellen Lymphbahnen durch die paralytische Infiltration schon verlegt sind, wird bei der neuen Infektion vermutlich anders sich verhalten, wie ein gesundes. Es scheint mir aber nicht möglich, aus der einen Beobachtung schon weitergehende Schlüsse zu ziehen.

Aus dem Vergleich der älteren mit den jüngeren Fällen und auch nach meinen Beobachtungen bei frischen und abgeheilten Fällen von Poliomyelitis ant. acut. scheint mir sicher, daß die lockeren Gliawucherungen der Herde und die adventitiellen Infiltrate wieder restlos verschwinden können ohne schwerere bleibende Zerstörungen der nervösen Substanz zu hinterlassen. Über das weitere Schicksal der Gliaknötchen ist, wie erwähnt, noch nichts bekannt.

Von allgemeiner Wichtigkeit für die Histo-Pathologie zunächst des Nervensystems scheint mir zu sein, daß uns die frischen Fälle von Encephalitis zeigen, in wie kurzer Zeit beträchtliche adventitielle Infiltrate aus Lymphocyten und Plasmazellen entstehen und offenbar auch wieder verschwinden können. Denn man findet auch in den frischen Fällen hin und wieder nur Gliaknötchen ohne die anderen Entzündungserscheinungen, Befunde, die darauf hindeuten, daß auch bei Fällen von kurzer Dauer schon einige Herde in Rückbildung sind, daß die Erkrankung also in Schüben auftritt, neue Herde sich bilden, während gleichzeitig ältere zurückgehen. Diese Beobachtung weist also auch wieder darauf hin, daß lymphocytäre und plasmacytäre Infiltrate nicht

nur bei chronischen Entzündungen vorkommen, daß sie der Ausdruck sind einer andersartigen Reaktion des infizierten Organismus wie eine Infiltration mit Leukocyten, daß aber diese Reaktion nicht notwendig langsamer sich entwickelt als eine Leukocyteninfiltration. Wie diese oft recht beträchtlichen Infiltrate in so kurzer Zeit entstehen können, ist eine viel umstrittene Frage (vgl. Verhandl. Dtsch. path. Ges. Marburg 1912, Referate und Aussprache), die sich wohl sicher nur durch experimentelle Untersuchungen entscheiden läßt. Hier fanden sich, wenn auch spärlich, so doch manchmal Mitosen in den Infiltratzellen und es scheint mir nicht unmöglich, die Infiltrate von einer Auswanderung der Lymphocyten zusammen mit einer Vermehrung der ausgewanderten Zellen an Ort und Stelle abzuleiten.

Literaturverzeichnis.

- Alzheimer, Histolog. u. histopath. Arbeiten über die Großhirnrinde, Bd. 3. 1910, S. 401. — Bieling u. Weichbrodt, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1183. — Cohn u. Lauber, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 680. — Dimitz, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 163. — Dreyfuss, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 538. — Economo, Neurol. Centralbl. **36**, 866. 1917.; Jahrb. f. Psych. **38**, 253. 1917; Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 393. — Getzowa, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **51**, 366. 1918. — Göbels, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 131. — Homén, Arbeiten aus d. path. Inst. Helsingfors 1919, Bd. 2. — Höstermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 707. — Hein, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 663. — Hirsch, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 420. — Kötschau, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 542. — Moritz, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 711. — Markus, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **54**, 166. 1920. — Nonne, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**. 1918. — Oehmig, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 660. — Reichert, Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1920. — Reinhardt, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 514. — Rössle, Verhandl. d. path. Ges. 1914. — Schröder, Hist. u. hist.-path. Arbeiten über die Großhirnrinde Bd. **2**. 1908, S. 145. — Siemerling, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 505. — Speidel, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 630. — Spielmeyer, Arch. f. Psych. **35**, 676. 1902; Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. **15**, 673. 1904; Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **47**, 1919; **54**, 1920. — Spiegel, Wien. klin. Wochenschrift 1919, S. 258. — Strümpell, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 705. — Sohlern, Med. Klin. 1920, S. 523. — Vogt, Lewandowskys Handb. d. Neurol. — Wiesner, Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1101 und 1919, S. 933. — Quensel, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 319.