

Aus den Neuropathologischen Laboratorien (Prof. Dr. Jacob)  
der Neurologischen Abtlg. des AK Hamburg-Altona (Prof. Dr. H. Jacob) und  
der Psychiatrischen und Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. H. BÜRGER-PRINZ)

## Tuberkulose und Zentralnervensystem (Perivenöse Encephalitis bei tuberkulöser Allgemeinerkrankung)

Von  
**H. JACOB**

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. September 1956)

Es ist seit langem bekannt, daß zentralnervöse Prozesse auf Grund tuberkulöser Allgemeinerkrankungen in wenn auch relativ seltenen Fällen von der statistisch gewöhnlichen und für den Menschen charakteristischen Befallsform nach Art der tuberkulösen Meningitis bzw. Meningoencephalitis erheblich abweichen können. Abgesehen von den möglicherweise früher häufiger angetroffenen Konglomerat- bzw. Solitär-tuberkeln des Zentralnervensystems sind hin und wieder einmal tuberkulös-encephalitische Prozesse ohne oder ohne nennenswerte meningeale Beteiligung (im Sinne der Meningoaltuberkulose) beschrieben worden, welche sich nach dem Strukturtyp der embolisch-metastatischen Herd-encephalitis (H. SPATZ) entwickelt hatten. SPATZ (1930) und jüngst SELBERG (1948/49) berichteten über solche Vorkommnisse.

In dem von SELBERG beschriebenen Falle (1948/49) handelte es sich um ein 21jähriges kräftiges und bis dahin gesundes Mädchen, welches nach 24ständiger fieberfreier Erkrankung mit Erbrechen und allgemeinem Krankheitsgefühl unter tonisch-klonischen Krämpfen ad exitum kam. Es fanden sich ganz vereinzelt miliare Tuberkel in der Leber. Am ZNS war keine diffuse Meningitis tuberculosa erkennbar gewesen. Innerhalb des ödematos geschwollenen Großhirns fanden sich im Mark punktförmige Blutungen und beginnende Erweichungen. Histologisch kennzeichnete sich der Prozeß durch ubiquitäre Granulombildungen, nach Art von Epitheloidzellgranulomen mit breiter Lymphocytenrandzone und im Zentrum stellenweisen Verkäusungen mit LANGHANSschen Riesenzellen. An anderen Stellen fanden sich in diffuser Ausbreitung perivasculäre Lymphocyteneinfiltrationen und -blutungen. Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark waren nicht beteiligt.

SCHERER (1944) hatte mit Recht hervorgehoben, daß in bezug auf metastatische Herdencephalitiden tuberkulöser Natur ein anscheinend artspezifisch erklärabres umgekehrtes Verhältnis zwischen Affe und Mensch besteht. Beim Affen finden sich bekanntermaßen nur außerordentlich selten Meningoaltuberkulosen [KERSTING (1956)] im Gegensatz zu der für den Affen typischen tuberkulös-metastatischen Herd-encephalitis.

Eine andere Erscheinungsform der zentralnervösen Tuberkulose ist mit jenen ebenfalls seltenen Bildern gegeben, welche an die Prozeßstruktur der progressiven Paralyse erinnern und als *diffuse lymphocytär-plasmocytäre Encephalitis*, oft verbunden mit kleinen vasalganglionären Granulomknötchen und glioszelligen Proliferationen, bezeichnet werden kann; auch hierbei kann eine jedenfalls nennenswerte Beteiligung der Meningen fehlen. Schon RANKE (1908) hatte auf solche seltenen Prozeßformen anhand von zwei Beobachtungen hingewiesen. Hier war es zudem zu schweren Parenchymenschäden („völliger Verlust des normalen Zellschichtbildes“) gekommen. Neben einer allgemeinen lymphocytären Gefäßinfiltration fanden sich erhebliche Proliferationserscheinungen an der Glia (protoplasmareiche Glia, Gliarasnibildungen), zudem adventitielle Zellproliferationen mit Gefäßsprossenbildung und Mitosen, außerdem Neuronophagien um untergehende Ganglienzellen. Später hatte KIRSCHBAUM (1921) eine ähnliche Beobachtung mitgeteilt, welche nicht nur klinisch, sondern auch neuropathologisch an das Prozeßbild der progressiven Paralyse erinnerte, jedoch durch histologischen Tuberkelerregernachweis gesichert werden konnte.

RIMBAUD, SERRE u. CAZAL (1941) hatten mit Recht hervorgehoben, daß sich die tuberkulöse Encephalitis sowohl klinisch als neuropathologisch als durchaus in sich geschlossene nosologische Einheit und gewissermaßen als 3. Erscheinungsform neben der tuberkulösen Meningitis einerseits, dem Hirntuberkel andererseits darstellt. Die morphologische Prozeßstruktur solcher Encephalitiden kann sich auch nach diesen Autoren nach verschiedenen Richtungen gestalten. Während im Falle spezifisch tuberkulöser Veränderungen (*l'encéphalite tuberculeuse bacillaire*) die direkte Wirksamkeit der Erreger gesichert erscheint, wird man „unspezifische“ encephalitische Vorgänge — etwa nach Art der Beobachtungen von RANKE (1908) und KIRSCHBAUM (1921) — eher auf diffusible Tuberkeltoxine beziehen müssen (*l'encéphalite tuberculeuse toxinique*). Andererseits kann man mit RIMBAUD, SERRE u. CAZAL unter dem Gesichtspunkt der Prozeßausbreitung eine mehr hämatogene von einer vorwiegend meningogenen Encephalitis trennen. In individuellem Wechsel kann sich das „reine“ Bild tuberkulöser Meningitiden durch toxisch-encephalitische Vorgänge, ebenso wie durch gefäßbedingte Komplikationen, am zentralnervösen Gewebe überlagern [siehe hierzu auch WEIMANN (1930)].

Wenngleich hämorrhagische Reaktionen sowohl bei Meningo-entzündung als auch bei tuberkulöser Encephalitis, insbesondere im Falle klinisch foudroyanter Verläufe, häufig beobachtet werden, so gewinnen — allerdings seltene — Beobachtungen ein besonderes Interesse, in welchen hierbei spezifisch tuberkulöse Granulombildungen vollständig vermißt werden.

In jüngster Zeit hatte SCHEIDECKER (1953) auf eine solche Form „tuberkulöser Encephalitis“ aufmerksam gemacht. Bei einem 33jährigen Manne fand sich eine „starke Purpura cerebri nicht mehr frischer Art, mit Markscheidenuntergängen, Gewebsabbau und Granulomen“. „Es handelt sich dabei um typische gefäßabhängige Granulome mit Intimaproliferationen, sowie Anhäufung von Mikrogliazellen bzw. Hortegazellen. Die Gliazellen hatten wenig Lipoid gespeichert.“ SCHEIDECKER weist jedoch darauf hin, daß man wohl von einem Granulom sprechen könne, „nicht aber von einem spezifischen tuberkulösen Granulom . . . es finden sich häufig Schalenblutungen, Ringwallblutungen, Proliferationen von Gefäßwandzellen und glöse Proliferationen“.

Wenn man die von SCHEIDECKER gegebenen Abbildungen betrachtet, wird nur zu begreiflich, daß er die Granulome mit jenen Knötchenbildung in Beziehung setzt, welche bei Malaria und Fleckfieber typisch erscheinen. Man wird SCHEIDECKER zwar nicht beipflichten können, wenn er generell meint, daß die Tuberkulose „keine echte Encephalitis auslösen“ könne; wohl aber darin ihm Recht geben können, daß die seine Beobachtung kennzeichnenden, im Rahmen einer Hirnpurpura auftretenden Knötchenbildung wohl nicht durch unmittelbare lokale Einwirkung seitens der Erreger erklärt werden können. Die Auffassung, daß es sich um tuberculotoxische Vorgänge gehandelt hat, welche die besondere Art dieser zentralnervösen Prozeßform erklären, dürfte sicherlich mehr Wahrscheinlichkeit für sich haben. Insofern könnte man mit RIMBAUD, SERRE u. CAZAL auch in diesem Falle von einer hämorrhagischen Form der „encéphalite tuberculeuse toxinique“ sprechen.

Das mögliche Spektrum zentralnervöser Prozesse bei allgemeiner Tuberkulose scheint sich aber auch nach anderer Richtung hin verschieben zu können. Das zeigt sich zunächst an einer tierexperimentellen Beobachtung am Affen, über welche kürzlich KERSTING u. KLÖNE (1956) berichtet hatten.

Im Anschluß an eine in drei Einzeldosen durchgeführte Poliomyelitisschutzimpfung an einer Serie von erwachsenen VERVET-Affen wurde in einem Falle die Entwicklung eines akut einsetzenden und progredient verlaufenden cerebrospinalen Krankheitsbildes verfolgt, das innerhalb von vier Tagen zu einem morbiden Zustand führte, in welchem das Tier getötet wurde. In Lungen und Nieren fand sich eine kleinknotige Tuberkulose, während sich der zentralnervöse Prozeß in allen seinen wesentlichen Kennzeichen als perivenöse Encephalitis darstellte.

Diese Beobachtung am Tier gewinnt nicht nur wegen der zentralnervösen Komplikation nach Poliomyelitisschutzimpfung Interesse, sondern auch dadurch, daß die Ausgangslage des Organismus, aus welcher heraus sich der impfausgelöste zentralnervöse Prozeß entwickelte, maßgeblich durch das Vorliegen einer Organtuberkulose bestimmt erscheint.

Angesichts dieser Befundmitteilung halten wir es für angezeigt, eine eigene humanpathologische Beobachtung mitzuteilen, welche bereits vor einigen Jahren zur Untersuchung gelangte. Auch hier handelt es sich um

die Entwicklung einer typischen perivenösen Encephalitis im Zuge einer schweren Lungen- und Peritonealtuberkulose bei einem 2½jährigen Kinde mit einem subchronischen Krankheitsverlauf von insgesamt 3 Monaten und 11 Tagen. Auch hier besteht die Möglichkeit, daß im Verlaufe besonderer medikamentöser Maßnahmen eine Wandlung der allgemeinen Reaktionslage des Organismus einsetzte, welche unter Umständen zu einem Umschlag in der morphologischen Prozeßstruktur innerhalb des Zentralnervensystems geführt hat<sup>1</sup>.

M. E. (Sekt.-Nr. 12a/48), geb. 3. 9. 45, gest. 22. 6. 48. Zur Familienanamnese ergaben sich keine besonderen Hinweise. 1. Kind einer gesunden Mutter, normaler Geburtsverlauf, unauffällige Entwicklung, gut gediehen; bisher keine Kinderkrankheiten, lediglich öfter Erkältungen, vor allem seit einem Jahr vor der tödlich verlaufenden Krankheit.

Am 11. 3. 48 unvermittelt mit zunächst 1—2 mal täglichem Erbrechen erkrankt, zugleich appetitlos, schlief viel, spielte nicht, klagte anfangs über Gesichts-, später Kopfschmerzen und Schmerzen hinter dem re. Ohr.

19. 3. 48 Aufnahme im Allg. Krankenhaus Wandsbek in bewußtlosem Zustand, nachdem sich vorher eine zunehmende Apathie eingestellt hatte. Pat. ließ Urin unter sich, war zeitweise motorisch unruhig; teils etwas Krampfen, leichte Handkrämpfe dabei offene Augen, mit Spontannystagmus. Kopf konstant nach li. gedreht, ebenso die Augen, „leerer Blick“, fehlende Lichtreaktion der Pupillen, leichter Meningismus, Brudzinski positiv, PSR bds. abgeschwächt, ASR normal. Im übrigen gutes Aussehen, altersgemäß entwickelt. Trommelfellrötung bds. Röntgenologisch hatte sich eine Hilustuberkulose feststellen lassen.

Der gesamte Krankheitsverlauf betrug seit Beginn 3 Monate und 11 Tage.

In der ersten Krankheitszeit, welche etwa vom 19. 3. bis 13. 4. — also knapp 4 Wochen — währte, stand die zentralnervöse Symptomatik im Vordergrund. Aus den Verlaufseintragungen ist ersichtlich, daß es vorübergehend (26. 3.) zu einer spastischen Paraparese des li. Armes und Beines kam und daß auch späterhin wechselseitig Pyramidenzeichen sowie athetotische Handbewegungen faßbar wurden. Die Bewußtseinslage schwankte, zeitweise hellte das Bewußtsein deutlich auf. Die spastischen Paresen verschwanden zwar, doch waren am 11. 4. spastischer Gang und choreatisch ateoide Bewegungen deutlich. Dem entsprach der Ablauf der während dieser ersten Episode insgesamt siebenmal kontrollierten Cerebrospinalflüssigkeit. Die Liquorpleocytose betrug am 19. 3.: 228/3 — am 22. 3.: 527/3 — 23. 3.: 547/3 — 25. 3.: 1488/3 — 31. 3.: 80/3 — 6. 4.: 17/3 — am 13. 4.: 14/3. Die Liquorzuckerwerte fielen von anfänglich 100 mg-% auf 50 mg-%. Der höchste Gesamteiweißwert betrug am 25. 3. 2,7, während er im übrigen an der Normalgrenze lag. Der Liquordruck war wechselnd erhöht.

Nach erheblicher, wenn auch vorübergehender Besserung des psychischen Gesamtzustandes — das Kind stand mitunter, kniete sich allein hin, nahm an Gewicht auf, nachdem es anfänglich sehr rasch kachektisch geworden war — setzten neuerlich schwere zentralnervöse Symptome ein. Wenn auch die gleichen Reflexausfälle noch bestanden, ebenso der spastische Gang und lediglich die choreatisch-athetotischen Bewegungen abgeklungen waren, nahm die Reaktionslosigkeit am 26. 4. wieder zu, am 11. 5. wird auf die Aspontaneität und schlechte Reaktionsbereitschaft hingewiesen. Dem entsprach ein neuerlicher Zellanstieg im Liquor. In der Zeit vom 23. 4.—28. 5. wurden neuerlich 5 Untersuchungen vorgenommen: 23. 4.: 24/3 —

<sup>1</sup> Für die freundliche Überlassung danke ich auch an dieser Stelle Herrn Dr. med. THIELING, Chefarzt des Kinderkrankenhauses Hamburg-Rothenburgsort.

7. 5.: 67/3 — 11. 5.: 101/3 — 18. 5.: 52/3 — 28. 5.: 18/3. Der Liquorzucker war jedoch während dieser Zeit gleichmäßig zwischen 50 und 60 mg-% eingestellt gewesen.

Die Gesamteiweißwerte waren hingegen zu dieser Zeit nur bis auf 1,9 angestiegen gewesen. Auch diesmal trat eine Normomastixlinkszacke (3/10) in Erscheinung. Etwa ab 31. 5. — damals bestand ein bds. erschöpflicher Fußklonus, und es setzten neuerlich Erbrechen, dünner Stuhl, verbunden mit aufgetriebenem Leib, ein — verschlechterte sich der Gesamtzustand in Richtung auf eine schwere Kachexie.

Neben der episodisch verlaufenden zentralnervösen und als Meningoencephalitis gedeuteten Symptomatik und neben der röntgenologisch gesicherten Lungen-tuberkulose hatten sich in der Zeit zwischen 5. 5. bis etwa Ende Mai heftige Hustenanfälle eingestellt, welche zunächst als typischer Keuchhusten diagnostiziert worden waren, eine Auffassung, die jedoch später korrigiert wurde, zumal nicht immunisierte Mitkinder auf der gleichen Station keinen Keuchhusten aquiriert hatten.

Anfang Juni hatte sich eine schwere abdominale Symptomatik mit dünnflüssigen Stühlen, vorübergehendem Ascites, Meteorismus, Erbrechen, ausgeprägten Striae bildungen und schließlich rasch zunehmender Kachexie eingestellt. Im Endstadium wird geschildert, daß das Kind nur noch Haut, Knochen und Leib sei. Die Haut war trocken und schilferte ab. Die Sektionsdiagnose hatte die Entwicklung einer schweren tuberkulösen Peritonitis mit Geschwürsdurchbruch, Verwachsungen und Neusbildung gegen Lebensende bestätigt.

Schließlich waren mehrfach recidivierend konjunktivitische Erscheinungen aufgetreten (Keratokonjunktivitis phlyctaenulosa), welche teilweise in unmittelbarem Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen (Tuberkulingaben in starker Verdünnung in Höhe von  $10^{-12}$ — $10^{-15}$ ) standen, jedoch bei Zufuhr noch höherer Verdünnungen in einem zweimaligen Versuch verschwanden.

Zudem war versucht worden, durch mehrfache Pyriphergaben den fieberhaften encephalitischen Prozeß zu beeinflussen. Folgende Dosen wurden verabreicht: Am 25. 3.: 50 E — am 26. 3.: 100 E — am 31. 3.: 150 E — am 1. 4.: 200 E — am 4. 4.: 300 E — am 12. 5.: 50 E — am 14. 5.: 100 E — am 16. 5.: 200 E — am 19. 5.: 300 E — am 22. 5.: 500 E. Unter dem Eindruck der vorübergehenden Besserung der zentralnervösen Symptome, insbesondere auch der Temperaturen und der pathologischen Liquorbefunde, hatte man vermutet, daß die meningoencephalitischen Erscheinungen auf tuberkulotoxisch-hyperergische Vorgänge zurückzuführen seien. Die Fieberbewegungen stellten sich über die Krankheitsmonate derart dar, daß in der Zeit zwischen dem 19. 3. und 8. 4., zwischen dem 3. und 16. 5. und zwischen dem 26. 5.—22. 6. Hyperthermien bestanden, während in den Zwischenzeiten fieberfreie Zustände vorlagen.

Insgesamt 9 über die 3 Monate verteilte Kontrollen des Differentialblutbildes ergaben Schwankungen der Leukocytose zwischen 6800 und 17000, wobei die Höhepunkte der Leukozytenvermehrung zwischen 31. 3. und 20. 4. und zwischen 3. 5 und 12. 6. liegen. Ausgeprägtere Lymphocytosen fielen auf den 27. 4. und 11. 5 (59 und 56).

Schließlich sei erwähnt, daß in den letzten Krankheitswochen eine Schmierkur (vom 7.—20. 6.) und zahlreiche Blut-, Plasma- und Traubenzuckerinjektionen sowie Kochsalzgaben verordnet worden waren.

### Epikrise

Es handelte sich also um ein sehr komplexes Krankheitsbild von einer Gesamtdauer von 3 Monaten und 11 Tagen bei einem 2½jährigen Mädchen. Im Anschluß an eine wenige Tage dauernde unspezifische Allgemeinsymptomatik mit Appetit- und Antriebslosigkeit, vermehrtem

Schlaf und Kopfschmerzsensationen hatte sich ziemlich rasch ein komatös-encephalitisches Bild mit Meningealsymptomatik eingestellt, welches von hohen Temperaturen begleitet war. Zudem hatte man von Anfang an röntgenologisch das Vorliegen eines tuberkulösen Lungenerklasses erkannt. Unter einer kombinierten Therapie von steigenden Pyripher- und hochverdünnten Tuberkulingaben schien die Hyperthermie abzuklingen und die zentralnervöse Symptomatik, welche sich in Richtung eines meningoencephalomyelitischen Bildes entwickelt hatte, in den Hintergrund zu treten. Das ließ sich auch an dem Rückgang der anfänglich hohen Pleocytose, Eiweiß- und Zuckervermehrung und den Mastixlinkszacken ablesen. Innerhalb dieses zentralnervös symptomarmen Intervalls hatten sich auffallende Hustenattacken eingestellt; nach kurzer Zeit stieg die Temperatur neuerlich an. Unter dem Beginn einer rasch fortschreitenden und schweren Abdominalsymptomatik auf Grund einer tuberkulösen Peritonitis rezidierte auch der hirnorganische Prozeß, was sich nicht nur psychiatrisch-neurologisch, sondern auch wiederum am Liquorspiegel ablesen ließ. Unter schwerer Kachexie verstarb das Kind. Man hatte vergeblich versucht, durch neuerliche Pyripher- und Tuberkulingaben, durch eine vorübergehende Schmierkur und durch Transfusionsmaßnahmen verschiedener Art den Zustand zu beheben.

### Klinische Diskussion

Wenngleich die klinische Symptomatik der tuberkulösen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Hämata bekanntlich recht polymorph erscheint, läßt sich doch mitunter aus gewissen klinischen Zeichen und Verlaufssyndromen auf eine zumindest vorwiegend meningeitische oder vornehmlich encephalitische Prozeßgestaltung schließen. So etwa führen nach RIMBAUD, SERRE u. CAZAL (1941) die „formes hémorragiques“ in der Regel zu foudroyanten Verläufen, verbunden mit Krampfanfällen bzw. brüsk einsetzenden Insulten. Eine solche Entwicklung und Symptomatik dürfte durchaus gleichartigen Prozessen im Verlauf parainfektiöser Encephalitiden bzw. Encephalopathien entsprechen JACOB (1956). RIMBAUD, SERRE u. CAZAL stellen diesem Krankheitsbild dasjenige der „formes psychiques“ gegenüber; hier wird die Symptomatik wesentlich durch apathisch-sommolente, teils stuporähnliche Bilder, Verwirrtheitszustände und mnestische Störungen, in Verbindung mit Dysarthrie und Pupillenstörungen bei subakutem bis subchronischem Verlauf bestimmt. Dementsprechend hat man mitunter von paralyseähnlichen Verläufen gesprochen. Schließlich finden sich im Schrifttum zahlreiche, zuletzt von RIMBAUD, SERRE u. CAZAL zusammengestellte Beobachtungen über Krankheitsverläufe, welche an diejenigen bei Encephalitis lethargica denken lassen. Unter ebenfalls subakutem fieberhaftem Verlauf mit Kopfschmerz, Schlafsucht, Augenmuskellähmungen und Doppelbildern,

mitunter Myoklonismen und anfänglich unauffälligem Liquorbefund können solche Erkrankungsformen vorübergehend remittieren, um gewöhnlich anschließend unter schwerer Meningealsymptomatik tödlich zu enden („meningites tuberculeuses atypiques“)<sup>1</sup>. Auf jeden Fall dürften sich die genannten Verlaufsformen bis zu einem gewissen Grade vom üblichen klinischen Bild der tuberkulösen Meningitis abheben.

Das gilt nun auch für die von uns geschilderte Beobachtung, welche sich zweifellos durch ihren subchronischen Verlauf, das wenn auch kurze symptomarme Intervall, die atypische zentralnervöse Symptomatik und das meningoencephalitisch akzentuierte Anfangsstadium kennzeichnete. Speziell im Hinblick auf die passagere choreatisch-athetoiden Bewegungsunruhe kann übrigens auf eine von URECHIA (1932) mitgeteilte Beobachtung verwiesen werden; hier hatte sich die extrapyramidalen Beteiligung in Form einer akuten Chorea gezeigt.

### Sektionsdiagnose

Sehr ausgedehnte Peritonitis tuberculosa. Ausgedehnte Verwachsung der Darmschlingen untereinander. Zahlreiche tuberkulöse Geschwüre im ganzen Dünndarm, schon etwa in der Mitte des Jejunums beginnend und bis zur Ileocöalklappe reichend. Außerdem frische fibrinöse Peritonitis, offenbar durch Perforation eines tuberkulösen Geschwürs. 80 cm<sup>3</sup> dünnflüssiger gelber Darminhalt in der freien Bauchhöhle. Schon alter verkäster tuberkulöser Primärkomplex in den basalen und dorsalen Abschnitten des li. Lungenunterlappens sowie in den zugehörigen intrapulmonalen und linksseitigen tracheobronchialen Lymphknoten. Partielle Verkäusungen auch in den Bifurkations- und rechtsseitigen Halslymphknoten. Hyperämie und Ödem der Lungen. Zahlreiche feine Blutungen in der Pleura visceralis des li. Lungenunterlappens. Kräftiges anämisches und im ganzen dilatiertes Herz. Fleckiger Herzmuskel. Sehr schlaffe, weiche hyperämische Milz. Hochgradige Fettleber. Ziellich normale, etwas anämische Nieren. Lipoidarme Nebennieren. Starke Pseudomelanose der Dünndarmschleimhaut. Enorme Schwellung und Hyperämie des Gehirns. Keine Meningitis. Seröse Otitis media li. Hochgradige allgemeine Abmagerung.

### Zentralnervensystem

Wie aus den beiden Abbildungen 1 und 2 ersichtlich, zeigten die Übersichtsschnitte das typische Bild einer perivenösen Encephalitis, welche im Bereich der Medulla oblongata, innerhalb der Brücken- und Mittelhirnregion und im Kleinhirn (Abb. 1 u. 2) ihren Schwerpunkt hatte. Nach den subthalamischen Gebieten und der Thalamusregion zu verminderte sich die Intensität, wenngleich auch im Großhirnmark entsprechende Veränderungen noch deutlich wurden. Die perivenösgliösen Entmarkungssäume finden sich nahezu ausschließlich innerhalb der weißen Substanz, wenn auch hin und wieder im Bereich der grauen Substanz (z. B. Brückengerne, Subst. reticularis, Thalamus) wenige Herde anzutreffen sind.

Der speziellen Prozeßstruktur nach handelt es sich um vorwiegend locker angeordnete, glioszellige Säume um die Venen, wobei die Mikroglia mit vornehmlich stäbchenförmigen Zellkernen ohne Zweifel führend ist (Abb. 2). Hin und wieder trifft man jedoch auf lymphocytäre Elemente, welche allerdings vornehmlich um

<sup>1</sup> Über eine meningo-diencephale Verlaufsform der zentralnervösen Tuberkulose hatte kürzlich M. RISER (Rev. neur. 93, 309 (1955) berichtet.

jene Venen in Form von diskreten Infiltratmänteln liegen, welche keine oder eine nur geringe glioszellige Saumbildung und keine perivasalen Entmarkungsvorgänge zeigen. Zudem lässt sich innerhalb der Marksubstanzen örtlich wechselnd eine mehr diffuse glioszellige Proliferation erfassen. Die Markscheidenbilder zeigen — der gliosen Wallbildung entsprechend — Entmarkungssäume (Abb. 1). Im JAKOB-MALLORY-Präparat entspricht dem wiederum — jedenfalls an vielen Stellen — ein serös — plasmatischer Transsudationssaum. Übrigens besteht eine generalisierte Gefäßstauung im arteriellen und venösen Gebiet; sowohl innerhalb des Zentral-

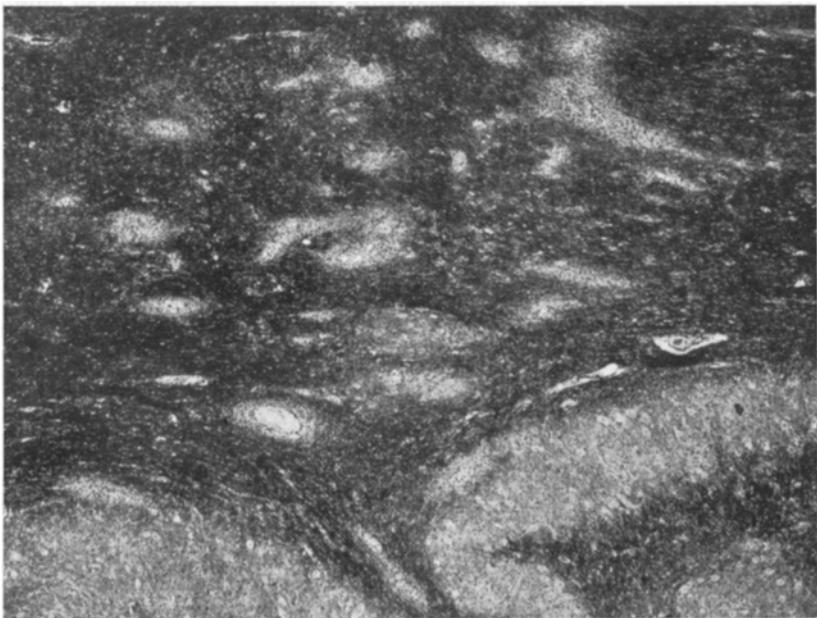


Abb. 1. Perivenöse Entmarkungssäume im Kleinhirnmark zwischen Zahnkern und Kleinhirnrinde (Celloidinpräparat gefärbt nach WÖLKE)

nervensystems als seiner Häute. Mit Fettdarstellungsmethoden zeigt sich eine ausgeprägte Verfettung der Gefäßwandzellen und darüber hinaus Fettspeicherung innerhalb perivasal reihenförmig gelagerter Fettkörnchenzellen.

Innerhalb der weichen Häute finden sich lediglich vereinzelt, fleckförmig und zu meist innerhalb der Furchentäler perivasale lymphocytäre Infiltrationen. Das Gesamtbild stellt sich als eine subchronische, rein lymphocytäre Meningitis dar.

Schließlich erkennt man an verschiedenen Stellen der Hirnrinde auffällig geblähte chromatinarme Makrogliakerne; mitunter hat man den Eindruck einer leichten Makrogliawucherung. Auf Schnitten durch das Ammonshorn der einen Seite zeigt sich ein typischer kompletter Zellausfall im SOMMERSchen Sektor des Ammonshorns mit ischämisch veränderten Restzellen und leichter Gliaaktivierung.

Trotz sorgfältiger Suche an Hand von Übersichtsschnitten war insbesondere auch innerhalb der weichen Häute kein spezifisch tuberkulöser Prozeß faßbar.

*Zusammenfassung.* Perivenös-gliose Entmarkungsencephalitis mit geringer lymphocytärer Infiltratbildung. Leichte diffuse Gliareizung und Proliferation mit

astrocytärer Kernblähung. Krampfschaden im Ammonshorn. Fleckförmige lymphocytäre Meningitis.

Wir haben demnach einen zentralnervösen Prozeß vor uns, der sich eindeutig und vornehmlich als perivenöse Encephalitis kennzeichnet (Abb. 1 u. 2). Es bleibt zu fragen, ob und inwieweit während des mehrmonatigen Krankheitsverlaufes die klinisch vorübergehend ausgeprägten meningitischen Komplikationen auf ausgedehnteren Meningeal-



Abb. 2. Übersicht über die lockeren perivenös-gliosen Säume um die Venen des Kleinhirnmarkes; stellenweise lymphocytäre Gefäßinfiltrate

prozessen beruhten, als dies im Endstadium neuropathologisch noch erfaßbar ist. Auf jeden Fall ergibt sich im Endstadium keinerlei Hinweis auf spezifisch tuberkulöse Prozeßgestaltungen am Zentralnervensystem. Insofern gewinnt die Beobachtung eine besondere Bedeutung. Sie zeigt — in ähnlicher Weise, wie der erwähnte tierexperimentelle Befund von KERSTING u. KLÖNE (1956) —, daß auch im humanpathologischen Bereich zentralnervöse Reaktionsformen im Zuge schwerer Allgemeintuberkulosen in Gang kommen können, welche „spezifische“ Merkmale vermissen lassen und eine Struktur annehmen können, die mit derjenigen post- bzw. parainfektiöser Encephalitiden im allgemeinen völlig übereinstimmt (perivenös-gliöse Entmarkungs-syndrome). Wir hatten eingangs erwähnt, daß sich ein grundsätzlich

ähnlicher Sachverhalt auch in bezug auf die Entwicklung hämorrhagischer Reaktionsformen einschließlich besonderer gliöser Reizerscheinungen (gliöse „Granulome“) (SCHEIDEGGER 1953) ergeben kann. Die Vorkommnisse lymphocytär-infiltrativer und gliös-toxischer Syndrome (RANKE 1908, WOHLWILL 1914, KIRSCHBAUM 1921, WEIMANN 1930) weisen in die gleiche Richtung. Auch hier handelt es sich um weitgehend unspezifische Prozesse, welche auf dem Boden der verschiedensten infektiösen Grundkrankheiten zur Entwicklung gelangen können. Ich darf in diesem Zusammenhang auf meine zusammenfassende Darstellung hierüber (1956) verweisen. Man wird schließen dürfen, daß sich auch bei tuberkulösen Allgemeininfektionen zentralnervöse Syndrome in der gleichen Breite eines Reaktionsspektrums entwickeln können, wie wir es bei der Mehrzahl ätiologisch unterschiedlicher infektiöser Grundkrankheiten zu sehen gewohnt sind (hämorragische, perivenös-gliöse, lymphocytär-infiltrative Encephalitiden bzw. Encephalopathien para-infektiöser Genese). Lediglich in bezug auf die Häufigkeitsverteilung im allgemeinen und hinsichtlich der Wahl der speziellen Reaktionsform zeigt sich ein deutlicher Unterschied insofern, als es im Zuge tuberkulöser Allgemeinerkrankungen anscheinend relativ selten zu solchen unspezifischen zentralnervösen Syndromen in selbständiger Ausprägung kommt. Es bleibt natürlich zu fragen, inwieweit nicht zusätzliche dispositionelle Momente derartige Prozeßausrichtungen bewirken können.

Daran ist im Fall 6 von KIRSCHBAUM (1921) zu denken; der 36jährige Pat. hatte 6 Jahre zuvor eine Lues acquiriert und bot während der Erkrankung eine inkomplette W.A.R. in Blut und Liquor, wenngleich die tuberkulöse Genese des zentralnervösen Prozesses durch positiven Tuberkelbazillennachweis im Gewebe gesichert werden konnte. Möglicherweise beruhen die Besonderheiten eines Falles von BERGERET u. GALLAIS (1939) auf einem ähnlichen Sachverhalt. In der tierexperimentellen Beobachtung von KERSTING u. KLÖNE (1956) dürfte die Konstellation: Allgemeintuberkulose-Poliomyelitisschutzimpfung einen besonders deutlichen Hinweis auf die Summation von Wirkfaktoren geben.

Sicherlich wird man auch therapeutische Maßnahmen als möglicherweise prozeßausrichtende Faktoren nicht unterschätzen dürfen. Gerade im Falle tuberkulöser Menigitiden, welche mit Streptomycin behandelt wurden, sind uns während der letzten Jahre die Besonderheiten in der Umwandlung der Prozeßstruktur recht vertraut geworden. GOZZANO, FLORIS, MERIGLIANO u. MORUTTI (1955) hatten in jüngsten Experimenten am Affen die Wandelbarkeit der Prozeßstruktur zentralnervös-tuberkulöser Prozesse im Zuge besonderer medikamentöser Maßnahmen überzeugend darlegen können. So ist auch in unserem Falle daran zu denken, daß die zitierten therapeutischen Maßnahmen auf Ablauf und eventuelle Wandlung der Prozeßstruktur richtunggebend gewirkt haben können. Es wird darauf ankommen, derartige Beobachtungen anamnestisch besonders sorgfältig zu analysieren. In klinischer Hinsicht dürften sich

derartige Syndrome nicht sonderlich von der Symptomatik und Verlaufsgestaltung der parainfektiösen Encephalitiden und Encephalopathien im allgemeinen unterscheiden. Auf jeden Fall heben sie sich vom Krankheitsbild der tuberkulösen Meningitis im engeren Sinne nach mancherlei Richtung deutlich ab. Für die Frage nach eventueller Spontanheilung sogenannter tuberkulöser Meningitiden dürfte sich gerade von solchen Befunden aus eine spezielle Deutungsmöglichkeit ergeben.

Schließlich gewinnen derart unspezifische encephalitische bzw. encephalopathische Prozesse auf dem Boden tuberkulöser Allgemeinerkrankungen in bezug auf die noch weitgehend strittige Frage nach den Beziehungen zwischen Allergie und Tuberkelbildung ein besonderes Interesse. Bekanntlich ist noch recht ungeklärt, ob die Tuberkelentwicklung eine Voraussetzung für die Entstehung einer Allergie bildet [BALDWIN (1910) KRAUSE (1916/17)], ob umgekehrt der Tuberkel eine allergiebedingte Gewebsreaktion darstellt [RÖSSLE (1932), DIENES (1936)] oder ob die Tuberkelbildung durch bestimmte Lipoide des Tuberkelbacillus bewirkt wird [SABIN 1941], RICH (1946)]. Kürzlich haben v. ALBERTINI, METAXAS und METAXAS-BÜHLER (1956) diesen Fragenkomplex experimentell zu klären versucht (siehe hier einschlägiges Schrifttum). In diesen Versuchen am Meerschweinchen setzte die Tuberkulinallergie gleichzeitig mit der Entwicklung tuberkulösen Granulationsgewebes und zwar unabhängig vom Infektionsmodus und von der Bacillendosis ein. Unsere humanpathologische Beobachtung interessiert innerhalb dieses Fragenkreises deshalb, weil sie zeigt, daß sich bei Allgemeintuberkulose unspezifische zentralnervöse Prozesse entwickeln können, welche bekanntlich auch unabhängig von tuberkulösen Grunderkrankungen auf dem Boden sehr heterogener allergischer Vorgänge beobachtet worden sind.

### Zusammenfassung

Es wird über eine Beobachtung von perivenöser Encephalitis bei schwerer Allgemeintuberkulose (Lungen- und Peritonealtuberkulose) berichtet. Die Verlaufsdauer des zentralnervösen Krankheitsbildes bei einem 2½jährigen Kinde betrug drei Monate und elf Tage. Die Syndromabfolge zeigte eine wechselnde, pyramidale und extrapyramidele Symptomenbildung, verbunden mit verschiedenen Graden von Apathie, Antriebsminderung, sensorischer Einengung und Bewußtlosigkeit. Besonderswert erscheint ein kurzes — auch an den Liquorveränderungen ablesbares — symptomarmes Intervall. Offensichtlich können sich auch im Zuge allgemein tuberkulöser Erkrankungen encephalitische bzw. encephalopathische Prozesse (perivenöse, hämorragische oder lymphocytär-infiltrative Formen) entwickeln, welche nach Art parainfektiöser Encephalitiden bzw. Encephalopathien „unspezifischen“ Charakters verlaufen. Die klinische Symptomatik und der Verlauf pflegen sich dann

nach gewissen Richtungen hin von demjenigen der Meningealtuberkulosen deutlich abzuheben. In ätiologischer Hinsicht dürfte hierbei einer Summation von Wirkungsfaktoren eine entscheidende Bedeutung zu kommen, wobei die Prozeßausrichtung möglicherweise durch jeweilige therapeutische Maßnahmen beeinflußt wird. Die Bedeutung solcher Prozesse in bezug auf die allgemeine Frage nach den Beziehungen zwischen Allergie und Tuberkelbildung wird hervorgehoben.

### Literatur

- ALBERTINI, A. v., M. N. METAXAS u. M. METAXAS-BÜHLER: Über das gleichzeitige Einsetzen von Allergie und Tuberkelbildung bei der Meerschweinchentuberkulose. Schweiz. Z. allg. Path. **19**, 1 (1956). — ASKANAZY, M.: Über Gefäßveränderungen bei der akuten tuberkulosen Meningitis und ihre Beziehungen zu den Gehirnläsionen. Dtsch. Arch. klin. Med. **99**, 333—353 (1910). — BERGERET, H., u. F. GALLAIS: Etude anatomo-clinique d'un cas de tuberculose méningo-encéphalitique à évolution foudroyante chez un malgache syphilitique. Bull. Soc. Path. exot. Paris **32**, Nr. 5, 593 (1939). — BODECHTEL, G., u. O. GAGEL: Die Histopathologie der vegetativen Kerne des menschlichen Zwischenhirns am Beispiel der tuberkulösen Meningitis und Polioencephalitis. Z. Neur. **132**, 755 (1931). — BONNET, H., et L. MARCHAND: Syndrome paralytique déterminé par une encéphalite tuberculeuse non folliculaire. Bull. Soc. Clin. Méd. **6**, 36 (1913). — BOUCOMONT, J., et H. L. GUIBERT: Encéphalite hémorragique tuberculeuse. Soc. Pédiatr. Paris **36**, 717 (1938). — EDWARDS, A. G., and A. W. WHITE: Multiple tuberculous lesions in the brain of a child (tuberculous encephalitis). Amer. J. Dis. Childr. **43**, 396 (1932). — FIEANDT, H.: Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese und Histologie der experimentellen Meningeal- und Gehirntuberkulose. Berlin: Karger 1911. — GOZZANO, M., V. FLORIS, D. MERIGLIANO u. G. MOROCUTTI: Experimenteller Beitrag zum therapeutischen Problem der tuberkulösen Encephalitis. Excerpta med. **8**, 814 (1955). — HÜBSCHMANN, P.: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Springer 435: Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen, Bd. 5 (1928). — JACOB, H.: Die postinfektiösen sekundären Encephalitiden und Encephalopathien. Fortschr. Neur. **24**, 244 (1956). — JOUSSET, A., I. BERTRAND et J. VESLOT: Méningite tuberculeuse larvée simulant l'encéphalite épidémique avec cuti-reaction exceptionnelle. Bull. Soc. med. Hôp. Paris **56**, 846 (1932). — KAUP, M.: Über Gefäßtuberkulose in weichem Hirnhäuten mit tödlicher intrecerebraler Blutung. Frankf. Z. Path. **34**, 117 (1926). — KERSTING, G., u. W. KLÖNE: Perivenöse Encephalomyelitis nach Poliomyelitisschutzimpfung im Tierexperiment. Virchows Arch. **329**, 224 (1956). — KIRSCHBAUM, W.: Über die Tuberkulose des Zentralnervensystems. Z. Neur. **66**, 283 (1921). — KOTORII, K.: Veränderungen des Hirnparenchyms bei der tuberkulösen Meningitis. Fukuoka acta medica **32**, 307 (1939); Encephalitis epidemica und Meningitis tuberculosa. Fukuoka acta medica **31**, 783 (1938). — KUFS, H.: Beitrag des Nervensystems und der Hypophysis und zur Differentialdiagnose zwischen der Tuberkulose und Syphilis des Zentralnervensystems. Arch. f. Psychiatr. **39**, 134 (1905). — LÉON-KINDBERG, M., et J. LERMOYEZ: Méningite tuberculeuse simulant une encéphalite épidémique. Bull. Soc. Hôp. Paris **47**, 838 (1923). — NONNE, M.: Zur Pathologie der nichteitrigen Encephalitis. Dtsch. Zschr. f. Nhlk. **18**, 1 (1900). — ODOBESCO, G. I., et H. VASILESCO: Encéphalite hémorragique chez un épileptique tuberculeux. Encéphale (Paris) **28**, 732 (1933). — PAGNIEZ, Ph., J. CORBY et A. ESCALLIER: Méningite tuberculeuse ayant simulé une encéphalite avec amélioration temporaire considérable par la médication salicyclée intraveineuse. Bull. Soc. Hôp. Paris **49**, 865 (1925). — PÉHU, M., J. BARRÉ et J.

DECHAUME: Encéphalite aiguë hémorragique tuberculeuse. Soc. Méd. Hosp. Lyon, in Lyon Médical **134**, 118 (1924). — RANKE, O.: Beiträge zur Lehre der Meningitis tuberculosa. Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde, herausgegeben von NISSL 1908, 2; Zur Histologie und Histopathologie der Blutgefäßwand, speziell des Zentralnervensystems. Z. Neur. **1915**, 27. — RIBIERRE, P., et P. RENAULT: Tuberkulose méningée à forme myoclonique, diagnostic avec l'encéphalite épidémique. Paris med. **1926**, 430. — RIMBAUD, L., H. SERRE et P. CAZAL: L'éncephalite tuberculeuse. Rev. neur. **73**, 563 (1941). — SCHEIDECKER, S.: Tuberkulöse Encephalitis. Schweiz. Z. allg. Path. **16**, 1012 (1953). — SELBERG, W.: Ein Fall von granulomatöser Encephalitis. Zbl. Path. **1948/49**, 84. — SITTIG, O.: Über herdförmige Destruktionsprozesse im Großhirn und Veränderungen im Kleinhirn bei tuberkulöser Meningitis. Z. Neur. **1914**, 23; Tuberkulöse Erkrankungen des Zentralnervensystems. Handb. d. Neurol. (BUMKE u. FÖRSTER) **12**, 110 (1935). — SPATZ, H.: Encephalitis. In Handb. der Geisteskrankheiten (O. BUMKE). Spezieller Teil; 7. Teil: Die Anatomie der Psychosen. Berlin: Springer 1930, S. 157—288; insbes. S. 212. — STROESCO, G.: Lésions tuberculeuses non spécifiques du système nerveux central. Rev. sanit. milit., Bukarest **36**, 77 (1937). — URECHIA, C.: Le tableau de la chorée aiguë masquant une méningite tuberculeuse. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **56**, 53 (1932). — VILLARET, M., et P. DESCOMPS: A propos d'un cas de méningite tuberculeuse hémorragique. Gaz. d. Hôsp. **86**, 961 (1913). — VILLARET, M., et L. TIXIER: Hémorragies méningées au cours de la méningite tuberculeuse. Revue de la Tbc **4**, 171 (1907). — WOHLWILL, Gr.: Über amöboide Glia. Virchows Arch. **216**, 468 (1914). — WEIMANN, W.: Infektionen. V. Tuberkulose. In Handb. der Geisteskrankheiten (O. BUMKE). Spezieller Teil; 7. Teil. Die Anatomie der Psychosen. S. 130. Berlin: Springer 1930.

#### Nachtrag bei der Korrektur:

Kürzlich hat CUKEV (1955) über Krankheitsformen mit verschiedenen klinischen Syndromen auf Grund einer toxicallergischen Schädigung des Zentralnervensystems tuberkulöser Aetiologie berichtet. Im Gegensatz zur tuberkulösen Meningitis soll es sich um gutartige Verläufe handeln. Die Arbeit war mir leider nur im Referat zugängig.

CUKEV, M. B.: Zum Problem der Schädigung des Zentralen Nervensystems tuberkulöser Aetiologie. Klin. Med. (Moskva) **33**, Nr. 12, 19—25 (1955) [ref.: Zbl. Neurologie **137**, 232 (1956)]. — ILLINGWORTH, R. S.: Miliary and meningeal tuberculosis. — The Lancet Nr. 6944, Sept. 1956.

Prof. Dr. H. JACOB, Hamburg 20, Curschmannstr. 10