

Aus dem Hirnforschungslaboratorium und der Neurologischen Abteilung
(Leiter: Doz. Dr. med. habil. J. SAYK)
der „Hans-Berger-Klinik“ für Psychiatrie und Neurologie der Friedrich-Schiller-
Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. v. KEYSERLINGK)

Über besondere Verlaufsformen der Meningitis. Zur Frage der retothelialen Riesenzellmeningitis *

Von
JOHANNES SAYK und VALENTIN WIECZOREK

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. September 1959)

Besondere Reaktionen des Gefäßbindegewebes auf besondere Schädlichkeiten im Hirnparenchym sind seit langem bekannt. In neuester Zeit hat WILKE eine Darstellung über die granulomatöse Encephalitis mit Bezug auf bekannte oder unbekannte Ätiologie gegeben und betont, daß sowohl vom Hirnparenchym als auch von den Meningen her infolge einer chronischen Infektionskrankheit, sei es durch bekannte oder unbekannte Erreger, produktive Granulationen polytypischen Charakters sich entwickeln können, die das klinische Bild über längere Zeit hin verschleieren. Die Diagnose einer granulomatösen Meningoencephalitis wird daher vorwiegend durch den Pathologen gestellt.

Aus England berichteten CRAWFORD u. ROBINSON, daß auch akute Erkrankungsformen der nekrotisierenden Encephalitis mit granulomatigen Veränderungen und Riesenzellbildungen einhergehen. Die Autoren nehmen an, daß derartige Erkrankungen gar nicht so selten sind, wie man bisher vermutete.

Gegenstand dieser Mitteilung sind 2 Erkrankungen, die zunächst als atypische Meningitis und zwar als Riesenzellmeningitis bezeichnet wurden. In einem Fall mit akutem Verlauf endete die Erkrankung tödlich, im anderen hielt die chronische Entzündung über 2 Jahre an, führte zu einem beträchtlichen Hydrocephalus und zur Erblindung. In beiden Fällen sind eingehende Liquoruntersuchungen und in dem einen auch nähere Untersuchungen des Gehirns und Rückenmarkes durch Serienschnitte¹ durchgeführt worden. Wegen der Ähnlichkeit der Liquorbefunde beider Fälle zu anderen Erkrankungen des Nervensystems und

* Nach einem Vortrag während der Sitzung der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie in der Nervenklinik der Freien Universität Berlin am 22. 4. 1959.

¹ Dem Direktor des Pathologischen Instituts, Herrn Prof. Dr. BOLCK, danken wir für die Überlassung des Materials und die Unterstützung bei den Untersuchungen.

seiner Hüllen erfolgt eine diff.-diagnostische Gegenüberstellung, vor allem der liquordiagnostischen- und histologischen Untersuchungsergebnisse.

Kasuistik

Fall 1. Eine 23jährige ♀ (KG 38 975) erkrankte 1954 mit „Schwächeanfällen“, die in unregelmäßigen Zeitabständen auftraten. 1956 trat eine Verschlechterung der Anfälle und zwar durch einen plötzlich auftretenden Tonusverlust mit Hinstürzen, Einnässen und kurzer Bewußtlosigkeit ein, ohne Krämpfe, ohne Aura. Seit dieser

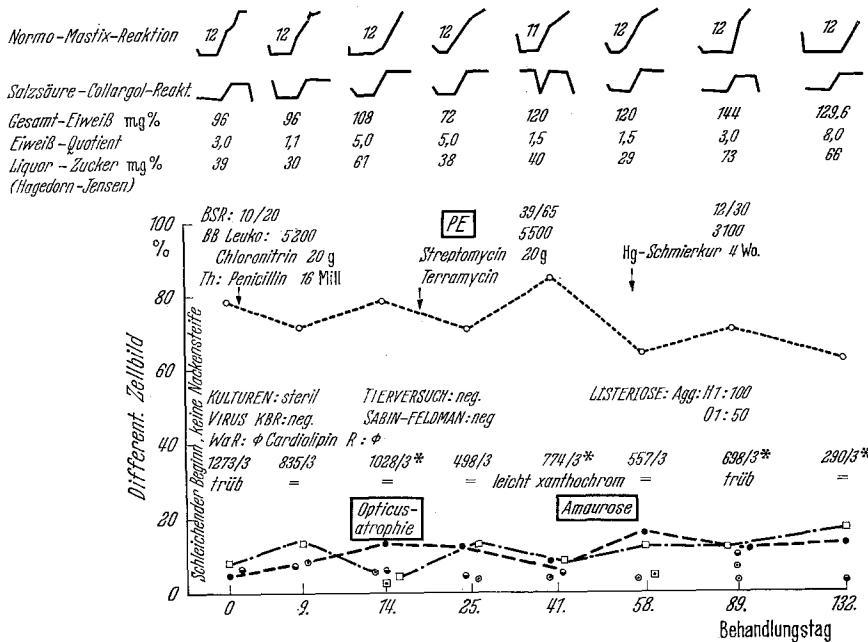


Abb. 1. Fall 1

Liquorbefunde im Verlauf einer atypischen, aseptischen Meningitis (Riesenzellmeningitis).
 ○ neutrophile Granulozyten; ○ eosinophile Granulozyten; ● lymphocytäre Zellen; ● plasmocytäre Zellen; □ monocytäre Zellen; □ Makrophagen; * Riesenzellen

Zeit litt die Pat. an einer Polydipsie, Polyphagie, zunehmenden Trägheit und Gewichtszunahme. Anfang 1957 traten Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Nackenschmerzen und eine Sehverschlechterung hinzu. Seit dem Auftreten dieser Beschwerden sistierten die epileptiformen Anfälle.

16. 5. 1957 stationäre Aufnahme in der Klinik.

Neurologisch geringfügige Nackensteife, druckschmerzhafte Trigeminusaustrittspunkte, geringer Exophthalmus bds., mittelweite Pupillen mit mäßiger Licht- und Konvergenzreaktion. Am Augenhintergrund beginnende Opticusatrophie bds., Gesichtsfelder mit einer Einschränkung der Außengrenzen für Weiß und Blau und einem absoluten Zentralskotom für Rot. Geringe Ptosis bds., angedeutete linksseitige Mundfacialisparese und deutliches Abweichen der Zunge nach li. Arm- und Beinsehnenreflexe mit spurweisen Seitendifferenzen. Bauchdeckenreflex bds. abgeschwächt, keine Pyramidenzeichen. Oberflächen- und Tiefensensibilität intakt.

Blindgang mit geringem Abweichen nach re. Die übrigen Untersuchungen zeigten keine nennenswerten Abweichungen.

Psychisch verlangsamt, umständlich, macht einen nahezu benommenen Eindruck. Vermehrtes Schlafbedürfnis. Im EEG mäßige Allgemeinstörungen der Hirnrhythmus. Die 1. Lumbalpunktion ergab einen trüben Liquor (Abb. 1) mit 1273/3 Zellen, 78% neutrophilen Leukocyten, 9% monocytairen, 7% plasmacytairen und 6% lymphocytären Zellen. Das Gesamteiweiß war auf 96 mg-% (nach KAFKA) und der Eiweißquotient auf 3,0 erhöht, der Liquorzucker auf 39 mg-% erniedrigt.

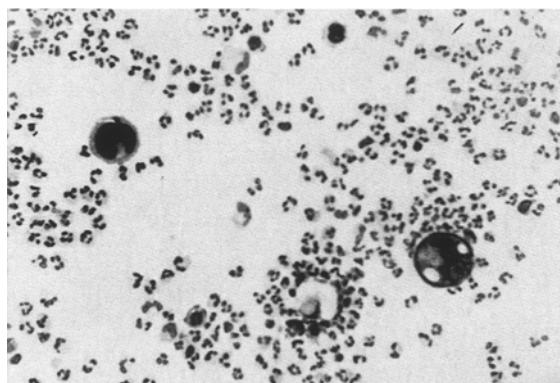


Abb. 2. Fall 1
Liquorriesenzellen, Übersicht. 1028/3, Sedimentkammerpräparat. May-Grünwald-Giemsa-Färbung

Die Kolloidreaktionen zeigten erhebliche Fällungskurven. Durch mehrfache antibiotische Behandlung konnte die Zellproliferation im Liquorraum nur wenig beeinflußt werden.

Bei der 3. Punktions (14. Behandlungstag) fielen im Sedimentkammerzellbild „Riesenzellen“ auf, die ursprünglich als endotheliale Proliferationsformen angesehen wurden (Abb. 2). Auch bei der 5., 7. und 8. Punktions traten diese Zellen in Erscheinung. Ihnen wurde jedoch zunächst keine Bedeutung beigemessen.

Da keine bakteriellen Erreger festzustellen waren und auch die Komplementablentungsreaktionen auf die Grippeviren der Gruppe A, B und C negativ ausfielen, wurde der Verdacht einer Viruserkrankung außerhalb der Grippereihe angenommen und die besondere Verlaufsform dieser Meningitis zunächst mit der „Endothelleukocytenmeningitis“ MOLLARETS verglichen.

Diff.-diagnostisch wurde an einen basal gelegenen Hirntumor und eine granulomatöse Meningoencephalitis gedacht.

Eine Luftencephalographie (PE) bot ein hydrocephal erweitertes Ventrikelsystem. Auch der 3. Ventrikel zeigte sich stark erweitert. Die Pat. hatte den Eingriff gut vertragen. Das Allgemeinbefinden besserte sich und auch die Kopfschmerzen und das Schwindelgefühl ließen nach. Psychisch wurde sie etwas lebhafter. Kurze Zeit später, vor der Durchführung einer Hg-Schmierkur (58. Behandlungstag), war die Pat. völlig erblindet. In der 4. Woche der Hg-Schmierkur nahm die Zellreaktion in quantitativer Hinsicht ab. Das Zellbild blieb jedoch unbeeinflußt, wo hingegen die Eiweiß- und Kolloidveränderungen beträchtlich zunahmen. Bemerkenswert ist, daß mit dem Erscheinen von Ependymzellen im Liquorzellbild sich der Liquorzuckergehalt erhöht hatte. Nach halbjähriger klinischer Behandlung wurde die

Pat. amaurotisch, aber sonst leidlich beschwerdefrei nach Hause entlassen. 2 Jahre später hatte sie noch über anfallsweise auftretende Kopfschmerzen zu klagen.

Das gesamte Liquorbild kennzeichnet schließlich den besonders gearteten, vermutlich doch chronisch-entzündlichen Prozeß im Liquorraum mit vorzugsweiser Ausbreitung im Bereich der Hirnbasis. Eigentümlich erscheint das wechselhafte Verhalten der Eiweiß- und Kolloidbefunde bei der ziemlich konstant bleibenden Zellreaktion.

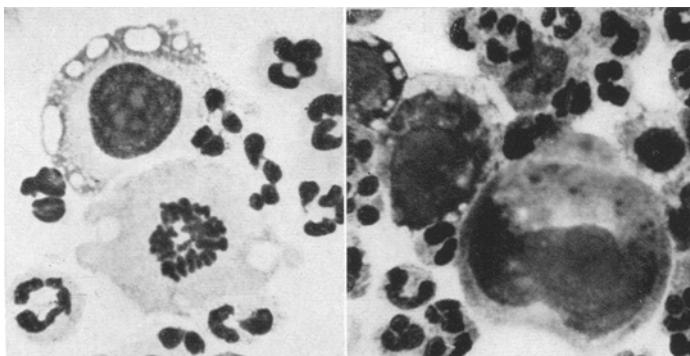


Abb. 3. Fall 1
Liquorriesenzellen und Mitose. 774/3, Sedimentkammerpräparat. May-Grünwald-Giemsa-Färbung

Als besonderes Kennzeichen dieser Erkrankung sind die Riesenzellen anzusehen, die eine Größe bis zu 100μ erreichten und die bereits in der Fuchs-Rosenthal-Zellkammer als große Zellgebilde auffielen. Einige dieser Zellen erinnerten mit der Polymorphie, Polychromasie, Kernchromatin-auflockerung und der Vacuolenbildung als Zeichen erhöhter Stoffwechsel-tätigkeit, vor allem bei den jüngeren Zellelementen dieser Art, an tumorverdächtige Zellen.

Im großen und ganzen gesehen war die Beschaffenheit aller Riesenzellen untereinander, sowohl der jüngeren als auch der älteren bereits degenerativ veränderten Zellformen, der Mitosen und Zellteilungsfiguren (Abb. 3) verhältnismäßig einheitlich im Vergleich zu der Buntheit des Zellbildes eines liquormetastasierenden multiformen Glioblastoms (Abb. 4). Der größte Prozentsatz der Mitosen befand sich, soweit man das in den Präparaten feststellen konnte, in der Anaphase, im Gegensatz zum multiformen Glioblastom, wo häufig alle Mitosephasen, insbesondere Mitosestörungen festzustellen waren.

Retrospektiv kann man aus den klinischen Untersuchungsbefunden und aus den Liquorabweichungen vermuten, daß es durch die besonders geartete Bindegewebsproliferation an der Hirnbasis vorzugsweise wohl im Bereich des Chiasma zu einer Erdrosselung der Sehnerven gekommen war. Wahrscheinlich war der Proliferationsprozeß im Verlauf der

Behandlung zum Abklingen gekommen, denn die Patientin ist zur Zeit, abgesehen von der unverändert fortbestehenden Amaurose und Kopfschmerzen relativ beschwerdefrei.

Fall 2. Ein 48jähriger ♂ (KG 55 828) erkrankte Mitte September 1958 mit Kopfschmerzen und zunehmender Müdigkeit. Nach ein paar Tagen kamen Nackenschmerzen hinzu, so daß der behandelnde Arzt eine Einweisung wegen Meningitisverdacht veranlaßte.

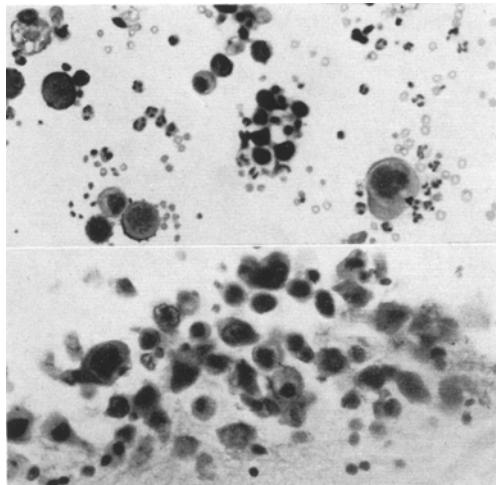


Abb. 4. Buntes Liquorriesenzellbild eines multiformen Glioblastoms. 462/3, Sedimentkammerpräparat May-Grünwald-Giemsa-Färbung. Unten: Paraffinschnitt aus der Wand des 3. Ventrikels des gleichen Falles. Kresyl-Violett-Färbung

Aus der Vorgeschichte ist eine geschlossene Lungentuberkulose im Jahre 1947 ohne Heilstättenbehandlung und eine länger dauernde Grippekrankung 1957 mit einer anhaltenden Kieferhöhlemiterung zu erwähnen.

29. 9. 1958 Aufnahme in der Klinik.

Neurologisch ausgeprägte Nackensteife, diffuser Schädelklopfenschmerz und sehr starke Druckempfindlichkeit der Trigeminus- und Occipitalisdruckpunkte. An den übrigen Hirnnerven und bei der Reflexuntersuchung mit Ausnahme abgeschwächter Bauchdeckenreflexe keine nennenswerten Abweichungen. Bei der Sensibilitätsprüfung fiel eine Hyperpathie an den unteren Extremitäten auf. Der Gang und Blindgang waren steif, behutsam, Zeige-, Halte- und Imitationsversuch ohne Abweichungen. Beim Rombergschen Versuch kein Schwanken.

Psychisch deutlich verlangsamt, umständlich und benommen.

In der hiesigen HNO-Klinik wurde eine Verschattung der Kieferhöhlen und bei deren Punktionsfeinflockiger Eiter festgestellt. Trotz sofort eingeleiteter Penicillin- und Supronalbehandlung und anschließend verabfolgten breitspektralen Antibiotica nahm die Nackensteife und die Benommenheit zu. Es bildeten sich schließlich ein Opisthotonus und zunehmend ataktische Zeichen aus.

Die 1. *Lumbalpunktion* (Abb. 5) ergab trüben Liquor mit 18700/3 Zellen, 72 mg-% Gesamteiweiß, noch normalem Eiweißquotienten, einer Linksfällung in der

Normo-Mastix-Reaktion und einer doppelten Schutzzone in der Salzsäure-Collargol-Reaktion. Im Sedimentkammerzellbild 75% neutrophile Granulocyten, 10% lymphocytäre, 6% monocytäre Zellen und 9% Riesenzellen (Abb. 6). Hier waren die Riesenzellen größtenteils mehrkernig, vor allem fanden sich einige Übergangsformen und verschiedene große Zellen, die sich sowohl vom Kern als auch vom Plasma her von den sehr großen Zellen nicht unterscheiden ließen, daneben wieder zahlreiche Mitosen und Zellteilungsfiguren, so daß der Zellbefund insgesamt als „tumorverdächtig“ angesehen wurde.

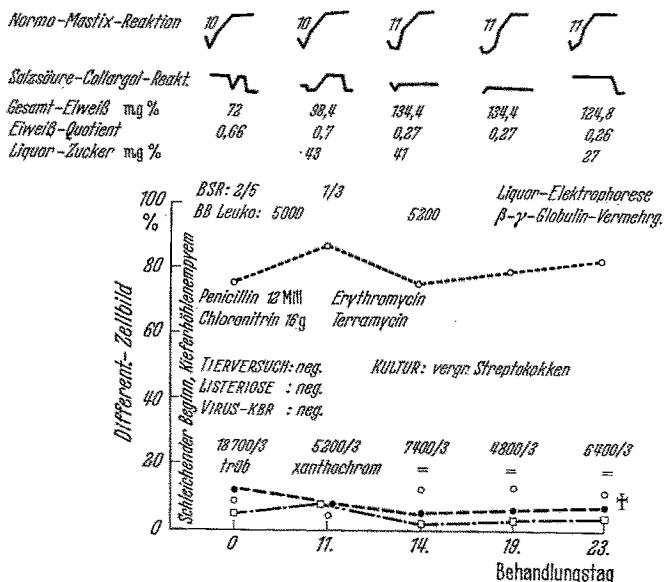


Abb. 5. Fall 2
Liquorbefunde im Verlauf einer akuten atypischen, aseptischen Meningitis (Riesenzellenmeningitis).
---○--- neutrophile Granulocyten; ● lymphocytäre Zellen; □ monocytäre Zellen; ○ Riesenzellen

Auch hier erfolgte auf die Sulfonamid- und Antibioticabehandlung eine Abnahme der Pleocytose. Der Charakter der Zellproliferation blieb aber unverändert. Der Gehalt an Riesenzellen nahm während der Fortsetzung der antibiotischen Behandlung zu. Gleichzeitig war klinisch eine Zunahme der Nackensteife und Benommenheit des Pat. festzustellen. Am 23. Behandlungstag starb der Pat.

Bei der Autopsie fanden sich sowohl im Gehirn wie im Rückenmark die Zeichen einer fibrinreichen Meningitis. Die leptomeningealen Infiltrate, die einer eitrigen Meningitis ähnelten, waren an den Gefäßen im Bereich der Hirnbasis, der Vierhügelplatte und des Kleinhirndaches sehr ausgeprägt (Abb. 7). Aber auch im Bereich der Hirnfurchen, der Konvexität und am Ependym der Ventrikel fanden sich eitrige aussehende Beläge. Die Körperteilung ergab Zeichen des zentralen Todes.

Die histologische Serienschnittuntersuchung förderte den besonderen Charakter der entzündlichen Infiltrate zutage. An der Basis, im Bereich der Brücke, der Vierhügelplatte und der Kleinhirnoberfläche fanden sich stellenweise zwischen den lymphoretikulären, großzelligen Granulationen Lymphocyten und Leukocytenansammlungen und hier und da nekrotische Bezirke (Abb. 8a). In der Umgebung der Gefäße des Granulationsgewebes waren ein- und mehrkernige Riesenzellen (Abb. 8b),

Zellen mit verhältnismäßig großen, chromatindichten und hellen, aufgelockerten Kernen und schmalem Protoplasmasaum zu erkennen. Vereinzelt und wiederum in der Umgebung von Gefäßen ließen sich auch protoplasmareiche Riesenzellen mit

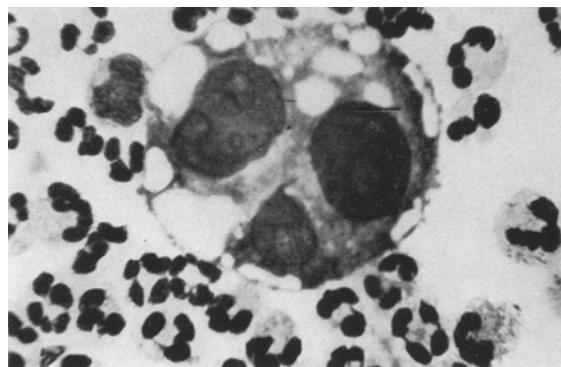


Abb. 6. Fall 2. Liquorriesenzelle (110 µ), mehrkernig, mit degenerativen Veränderungen im Zellplasma. 18700/3. Sedimentkammerpräparat. May-Grünwald-Giemsa-Färbung

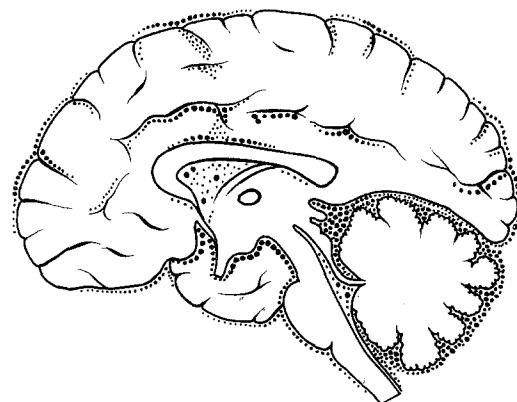


Abb. 7. Fall 2. Ausbreitung der leptomeningealen Granulationen (Fall 2) · kleinzellige Granulationen, • großzellige Granulationen und Riesenzellen

Mitosen und auch Kernteilungsfiguren nachweisen. Hier und da erweckten die großen Zellen den Eindruck von Wanderzellen und Makrophagen. Zelleinschlüsse konnten nicht beobachtet werden. Die zelligen *Intimawucherungen* der Leptomeninx ragten hier und da zapfenartig in das Hirnparenchym hinein. In den Seitenventrikeln zeigte sich das Bild einer *Ependymitis granularis*.

In den Furchen der Hirnkonvexität und am Rückenmark schienen die *Infiltrate* kompakter. Es waren aber nirgends ausgedehnte Zellansammlungen, *Infiltrate* oder Granulombildungen im Hirnparenchym zu finden. Selbst dort, wo die zelligen Granulationen an den Gefäßen durch die Glia-Grenzmembran hindurchzuwuchern schienen, blieben die Wucherungen auf den perivaskulären Raum beschränkt. Stellenweise lagen die Wucherungen mittelgroßer, protoplasmareicher Zellen mit dunklen und hellen Kernen in Gruppen, Nestern mit papillenähnlicher Anordnung

um verschlossene Gefäßlumina, Reihen oder Strudeln angeordnet im lockeren, gewucherten Bindegewebe mit starker oder schwacher Bindegewebssproliferation und Faserbildung (Abb. 9), so daß der Eindruck eines Tumors, etwa der Verdacht eines

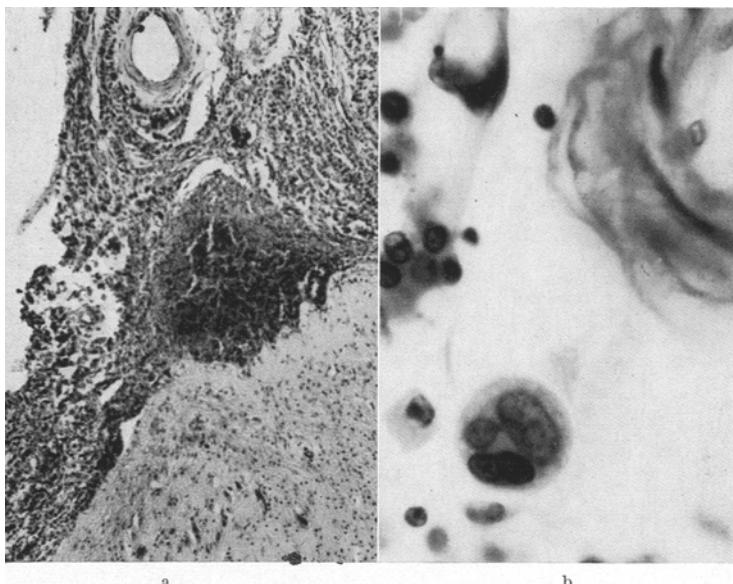


Abb. 8. Fall 2. a Granulationen der Leptomeninx. Aus dem Bereich der Hirnbasis mit einer zentralen Nekrose. Paraff.-Schn.-Kresyl-Violet-Färbung. b Mehrkernige Riesenzelle in der Umgebung eines Gefäßes aus dem Bereich der Fossa Sylvii. Paraff.-Schn.-Kresyl-Violet-Färbung

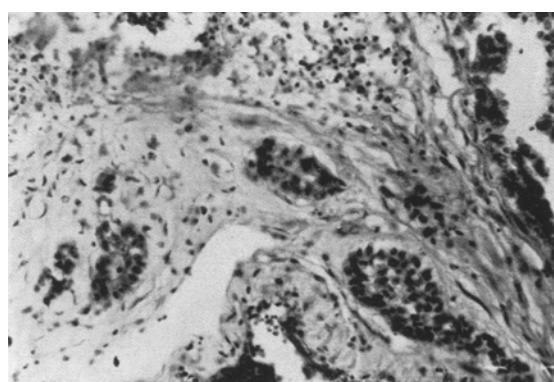


Abb. 9. Papillenähnliche Nester großer, lymphoretikulärer Zellen im gewucherten, lockeren Bindegewebe mit Faserbildung. Paraff.-Schn.-Kresyl-Violet-Färbung

Ependymglioms oder eines metastasierenden Pinealoms entstehen konnte. Größtenteils machten die Infiltrate jedoch den Eindruck retothelialer, locker angeordneter Zellwucherungen und erinnerten dadurch an ein Retothelsarkom (Abb. 10). In den

Windungen der Konvexität mit offenbar frischer Riesenzellproliferation waren *Leukocytenansammlungen* vorhanden, während in den basalen, faserhaltigen *Bindegewebswucherungen* Lymphocyten vorherrschten. Hier ließen sich durch die Elastica-van Gieson-Färbung breite *kollagene Faserzüge* darstellen, (Abb. 10b). Bindegewebsringe wie bei den Epitheloidzellgranulomen fehlten.

Das Liquorzellbild bot somit einen wertvollen Einblick in die Intensität der Zellwucherungen. Durch die fortlaufend durchgeführten Untersuchungen gelang es, einen ausreichenden Gesamtüberblick hinsichtlich

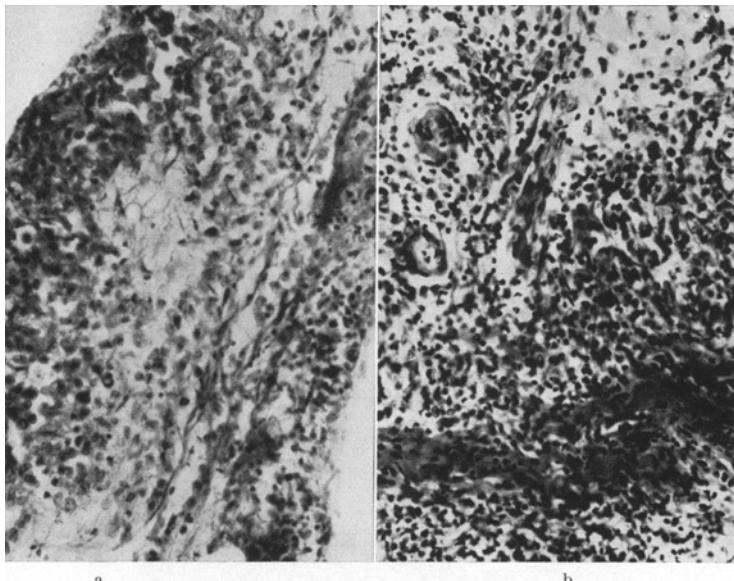


Abb. 10a. Granulationen von lockerer, retothelialer Beschaffenheit aus dem Bereich des Kleinhirndaches. Paraff.-Schn.-Kresyl-Violett-Färbung. b Dichtes lymphoretikuläres Granulationsgewebe mit starker Faserbildung aus dem Bereich der Hirnbasis. Paraff.-Schn.-van-Gieson Färbung

der besonderen Art des akuten granulierenden Prozesses in der Leptomeninx zu erhalten. Neben dem Nachweis der Riesenzellbildungen war auch die Feststellung eines entzündlichen Geschehens durch den konstanten Granulozytenbefund von Wichtigkeit.

Es wäre recht einfach, die starken Zellproliferationen als Ausdruck eines Retothelsarkom oder sogenannten adventitiellen Sarkom anzusehen. Schließlich hängt auch sehr viel von der subjektiven Einstellung gegenüber den Zellwucherungen ab. Ob man sie schon als echte retotheliale Neubildung, eine Retothelsarkomatose, ansehen kann, oder von einer systembezogenen Umwandlung im retothelialen System (BOLCK), in dem Fall bezogen auf die Leptomeninx, sprechen soll, bleibt dahingestellt. Daneben bedarf es insbesondere wegen der nuancierten Vielfalt oder des

potenzierten Charakters der Zellwucherungen mit dem Symptom der doch wohl primär vorhandenen Entzündung einer eingehenden diff.-diagnostischen Gegenüberstellung und Abgrenzung zu anderen Erkrankungen, soweit das im Rahmen dieser Mitteilung möglich ist.

Besprechung

Vergleichende Darstellung. Ebenso wie das klinische meningeale Reizsymptom, die Nackensteife bei verschiedenen Erkrankungen des Gehirns und seiner H äute auftreten kann, ist auch der Riesenzellbefund im Liquor ein polytypisches und mehr oder weniger uncharakteristisches Zeichen.

Riesenzellen, besser gesagt, gro ße ein- und mehrkernige, histiocytäre Liquorzellen werden bei den verschiedensten Erkrankungen gefunden. Zum Beispiel gro ße lymphoide Elemente bei der tuberkulösen Meningitis oder die gro ßen monocytären ein- und mehrkernigen monocytären Reizformen bei Verletzungen des Sch ädelns. Erinnert sei hier an eine jahrelang zurückgelegene penetrierende Holzsplitterverletzung durch die Sch ädelbasis, die zur Absceßbildung im Temporalhirn geführt hatte. Im Liquor wurden mehrkernige Riesenzellen vom Sternberg-Typ festgestellt. Bei Blutungen mit Einbruch in die Liquorräume werden gleichfalls gro ße histiocytäre Zellen gefunden, die den gemästeten Bindegewebs- oder den Gliazellen SPIELMEYERS ähnlich sehen. Schlie ßlich sind noch die vereinzelt vorkommenden Riesenzellen bei ätiologisch bisher nicht näher zu klärenden entzündlichen Erkrankungen zu erwähnen. Daneben auch die gro ßen „Endothelzellen“ der Endothel-Leukocyten-Meningitis MOLLARETS.

Zusammengefaßt wäre, und zwar aus den Ergebnissen unserer Mitoseuntersuchungen zu folgern, daß die Riesenzellen sich von den gro ßen histiocytären Elementen insofern unterscheiden, als die letzteren ihre Entstehung, d. h. also die Zellvergrö ßerung funktionellen Momenten verdanken, z. B. der Phagocytose, Stoffwechseländerungen und ähnlichem.

Die Riesenzellen der hier in Frage stehenden Meningitis schienen dagegen durch Einwirkung eines abnormen Reizes auf den mitotischen Teilungsvorgang in den Zellen des primitiven Gefäßmesenchyms entstanden. In Abb. 11 ist die mehrkernige Zelle des 128/3 Zellen enthaltenden Liquor einer *Querschnittsmyelitis* dargestellt, die im Anschlu ß an einen grippalen Infekt auftrat. Die schlaffe Lähmung beider Beine, die Inkontinenz, die Anaesthesia und die Analgesie ab *D* 10/12 klangen nach 3 wöchiger Behandlung vollständig ab. Derartig abgewandelte Zellen besitzen eine gleichmäßige Zeichnung des Kernchromatins. Das Cytoplasma war größtenteils verwaschen, von tiefblauer Farbe und erinnerte an die plasmocytären Reizformen. Es wäre anzunehmen, daß diese Zellen auch hier aus den mit multipotenten Fähigkeiten ausgestatteten Zellen des primitiven Gefäßmesenchym, also im erweiterten Sinne

aus dem Retothelsystem, entstehen. Sie kommen aber in derartigen Fällen nur sehr vereinzelt vor. Sind sie in größerer Zahl vorhanden, so haben sie wie im Fall 2 eine besondere Bedeutung.

Bei einem spinalen Kompressionssyndrom (*D 1—D 3*) mit erheblicher Eiweißvermehrung im Liquor (158,4 mg-%) enthielt das Sedimentkammerzellbild (19/3) eigentümliche, gelapptkernige, lymphoide Elemente (Abb. 11). Das Plasma dieser Zellen war unregelmäßig bläulich (plasmocytär) gefärbt und die Kernstruktur aufgelockert. Den Zellen wurde

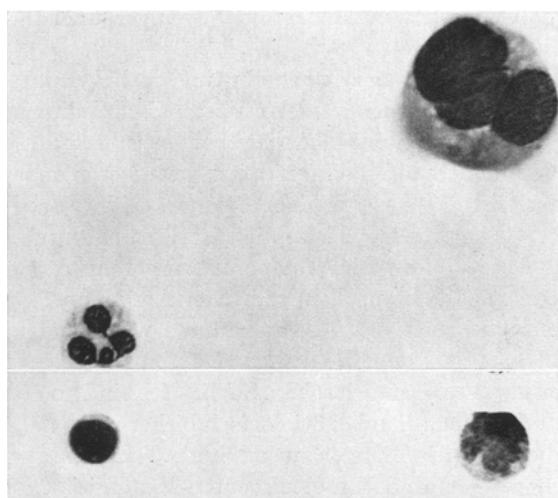


Abb. 11. Mehrkernige große, lymphoretikuläre Liquorzelle bei Querschnittsmyelitis. 128/3. Unten: Lymphoretikuläre gelapptkernige Liquorzelle bei Retothelsarkom. 119/3. Sedimentkammerpräparat. May-Grünwald-Giemsa-Färbung

jedoch keine Beachtung geschenkt, obwohl sie in ein gewöhnliches Reizzellbild, wie sie bei verschiedenen entzündlichen Begleitrezierungen zu beobachten sind, nicht recht einzuordnen waren. Die histologische Untersuchung einer in dem oben erwähnten Segmentbereich operativ entfernten Cyste (Oberarzt Dr. HARTMANN, Chirurgische Universitäts-Klinik Jena) im hiesigen Pathologischen Institut ergab den Verdacht eines *Retothelsarkom*. 2 Monate nach der Operation wurde schließlich auch eine Verschattung im oberen Mediastinum bei dem Patienten gefunden. Diese war, wie die Kobaltbestrahlungsserien zeigten, strahlenempfindlich, sie hellte auf und verkleinerte sich. Das histologische Bild mit lockeren retikulären Zellstrukturen zeigte eine Ähnlichkeit zu dem histologischen Befund des zweiten Falles.

Ein größerer Unterschied in den histologischen Bildern bietet sich zwischen den granulomatösen Infiltraten des 2. Falles und dem

Schnittpräparat eines multiformen Glioblastom mit Einbruch und Metastasierung in die inneren und äußeren Liquorräume. Zu dem an nähernd gleichmäßigen Zellbild der retothelialen Riesenzellmeningitis, den untereinander ähnlichen großen Zellen bietet das Zellbild des multiformen Glioblastom (462/3, Abb. 4) eine beträchtliche Ungleichheit unter den Zellen. Neben sehr kleinen, stark angefärbten, nahezu pyknotisch scheinenden Zellen kommen sehr große ein- und mehrkernige Zellen vor, die auch noch untereinander verschieden angefärbt sind.

Zur Problematik der als retothelialen Riesenzellmeningitis anzusehenden Erkrankung. Im erst beschriebenen Fall ist es nicht möglich, ätiologische Gesichtspunkte zu erörtern. Die besonderen klinischen Abweichungen und vor allem der Liquorbefund dienten lediglich als Ausgangspunkt für die vollständig vorliegenden Untersuchungsergebnisse des 2. Falles. Eine auffallende Ähnlichkeit ist aber aus den Liquorzellbildern zu ersehen. Über den ganzen Verlauf der im 1. Fall ziemlich langwierigen Erkrankung blieben die Zellbilder verhältnismäßig gleichförmig. Sie weisen in Verbindung mit den neutrophilen Granulocyten auf eine besondere Gewebsreaktion, die sich im Rahmen einer entzündlichen (gewöhnlichen?) Erkrankung der Leptomeninx abgespielt haben kann. Trotzdem steht der hohe Zellbildgehalt an Granulocyten in einem Widerspruch zu den chronisch proliferativen Wucherungen im lockeren Bindegewebe der Pia und Arachnoidea.

Die Eiweiß- und Kolloidbefunde beider Erkrankungen sind ob des gleichen Zellbefundes grundverschieden. Eine Erklärung hierfür läßt sich nicht geben. Neben den sicherlich ätiologisch verschiedenen Gesichtspunkten könnte man den individuellen Unterschied in der Beschaffenheit des kollagenen Faserwerkes und deren Quellfähigkeit in Betracht ziehen. Die β - γ -Globulinvermehrung im Liquorpherogramm des 2. Falles wäre schließlich als Ausdruck für eine besonders geartete Entzündung anzusehen. Daß bei der Auslösung des Reizes zu den Umwandlungen in den retothelialen Grundstrukturen Arzneimittel, allergische Momente, sei es als Sulfonamide oder Antibiotica eingewirkt haben könnten, ist unwahrscheinlich, da die Liquorriesenzellen bereits vor Einsetzen der Behandlungsmaßnahmen in Erscheinung traten. Schließlich wurden die Liquorbefunde durch die Behandlungsmaßnahmen, abgesehen von einer geringen Zellreduzierung, so gut wie gar nicht beeinflußt. Während man im erst geschilderten Fall von einem subakuten Auftreten und einem chronischen Verlauf sprechen kann, muß man die Verlaufsform im 2. Fall als akut bezeichnen. Im 2. Fall kann man sich jedoch vorstellen, daß die rasche Zellproliferation, die Bindegewebswucherungen und die Bildung abnorm großer Zellen zu einer beträchtlichen Volumenzunahme der Leptomeninx geführt hatten, so daß der Opisthotonus der Nacken- und Rückenmuskulatur durch die Druckwirkung der starken

Granulationen auf die Vierhügelgegend und die ataktischen Zeichen durch die beträchtlichen Wucherungen im Kleinhirndach hervorgerufen wurden.

Erreger konnten in beiden Fällen nicht nachgewiesen werden. Auch die durchgeführten Gram-Färbungen in den Liquor- und Gewebspräparaten blieben ergebnislos. Die vergrünenden Streptokokken in Fall 2 entstammten einer Sekundärinfektion des Liquormaterials. Trotzdem darf man nicht übersehen, daß der Patient unter einer chronischen Kieferhöhleneiterung litt und daß von hier aus über die Infraorbitalvenen Eiterkeime in die Strömungswinkel der basalen Venensinus verschleppt werden konnten, so daß vielleicht schon lange vor der akut einsetzenden Symptomatik durch eine sehr langsame Vermehrung der Erreger eine chronische Reizwirkung bestanden haben könnte. Dabei wäre an die Sondergruppe der Meningitiden SCHALTENBRANDS zu denken, die im Gefolge einer alten Infektion entstehen und in einer „plastischen Organisation des meningealen Raumes“ enden.

Die Abgrenzung dieser ausschließlich meningealen Erkrankung zur granulomatösen Meningoencephalitis vom BOECK-Charakter (ZOLLINGER, WILKE, LINTCHENKO u.a.) bereitet insofern Schwierigkeiten, als der Patient an einer Lungentuberkulose erkrankt war. Im Sektionsbefund fehlten jedoch sichere Hinweise auf eine überstandene Lungentuberkulose. Ferner fehlten in den eingehend untersuchten Präparaten die typischen Epitheloidzellknötchen, Veränderungen an der Haut und anderen Organen. Als charakteristisch für die granulomatöse Meningoencephalitis gilt schließlich das Übergreifen der meningealen Veränderungen auf das Parenchym, oder umgekehrt, während in dem dargestellten Fall die Erkrankung über die Pia-Grenzmembran nicht hinausging. Die Abgrenzung zu granulomatösen Veränderungen durch andere Erreger, z.B. der Blastomykose (DEMME, MUMME u.a.), der Aktinomykose (ANDERS u.a.), der Coccidioidiose (MÜLLER u. SCHALTENBRAND), der Toxoplasmose (Koch, SCHORN, ULE, WEISE u. KRÜCKE u.a.), der Listeriose (SIMON u. REISS), der Leptospirose und anderer in Mitteleuropa aber wohl seltener Erkrankungen ist hier nicht mit Sicherheit zu treffen, da die serologischen Untersuchungsergebnisse als unspezifisch beurteilt wurden.

Von den Gewebsreaktionen allein auf einen bestimmten Erreger zu schließen, ist nach den bisherigen kritischen Stimmen der Literatur nur in sehr beschränktem Maße möglich.

WILKE äußert, daß in den meisten Fällen granulomatöser Erkrankungen des Nervensystems und seiner Hämpe aus den Gewebsveränderungen keine sicheren Schlüsse auf die Erregernatur gezogen werden können, da auch die sogenannten spezifischen Veränderungen polytypischen Charakter tragen können. Auch die in bestimmten Fällen näher beschriebenen Riesenzellen sind als unspezifisch anzusehen. Sie erlangen erst dann

große Bedeutung, wenn sie bestimmte Erreger, wie z.B. Hefezellen bei der Blastomykose (MUMME u. DEMME und KLARFELD) phagocytiert haben.

Nach der von BOLCK vorgenommenen Klassifizierung der retothelialen Erkrankungen wäre die erörterte Riesenzellmeningitis in die Gruppe der „Vorgänge im retothelialen System bei ungewöhnlichen Lebensbedingungen“ einzuordnen, und zwar unter die generalisierten, systembezogenen Veränderungen, in dem Fall auf die gesamte Leptomeninx, da schließlich sowohl im Hirn als auch im Rückenmarkbereich die Veränderungen nachzuweisen waren, deren Ursachen zur Zeit noch unbekannt sind. Auch die Besnier-Boeck-Schaumannsche Granulomatose wird von LEITNER, WILKE, FRESEN u.a. zu den Reticulopathien gezählt. Wie PETTE hervorhebt, kann das reticuloendotheliale System in seiner Gesamtheit betroffen sein, oder der Prozeß beschränkt sich auf ein bestimmtes Organ, wie in unserem 2. Fall auf die Leptomeninx, so daß der Eindruck eines adventitiellen Sarkom entstehen kann.

Als Leitsymptome der retothelialen Riesenzellmeningitis — wenn man überhaupt von solchen sprechen darf — wären sowohl chronische als auch akute meningeale Zeichen mit geringerer oder stärkerer Progredienz trotz antibiotischer Behandlungsmaßnahmen zu nennen. Im Gefolge der meningealen Symptome geben auch die herdförmigen oder disseminierten Hirnbasissymptome und die Veränderungen am Opticus einschließlich der Gesichtsfeldeinschränkungen einen Hinweis und zwar zusammen mit den Riesenzellen lymphoretikulären Charakters, der Eiweißvermehrung, den erheblichen Kolloidveränderungen und schließlich einem sogenannten Mischbild im Pherogramm. Man könnte beinahe annehmen, daß zu jeder Meningitis unter besonderen Bedingungen eine retotheliale Umwandlung im lockeren entzündlichen Gewebe der Leptomeninx hinzutreten kann. Damit soll jedoch lediglich zum Ausdruck gebracht werden, daß dem Erreger eine geringere Bedeutung beizumessen wäre, als z.B. dem Zusammentreffen bisher noch nicht näher bekannter Faktoren unter einer besonderen individuellen Reaktionsbereitschaft im Gefäßbindegewebe der Leptomeninx.

Es scheint daher angebracht, daß man in den beiden dargestellten Fällen von einer granulierenden Erkrankung der Leptomeninx auf entzündlicher Grundlage sprechen kann, deren besonderes Gepräge aus der retothelialen Proliferation, der Bildung lockerer, retothelialer Fascikel mit Riesenzellen und argentophilen Fasern zu ersehen ist.

Zusammenfassung

Es wird über 2 Erkrankungen von atypischer, sogenannter Riesenzellmeningitis berichtet. Während im 1. Fall eine chronische Form mit subakutem Beginn, leukocytärer Pleocytose, Riesenzellen, Opticusatrophie, Amaurose und Hydrocephalus bestanden hat, verlief die Erkrankung

im 2. Fall akut und führte trotz intensiver Behandlung innerhalb 3 Wochen zum Tode. Bei der Autopsie imponierte der Befund makroskopisch als eitrige fibrinreiche Meningitis mit starken Belägen im Bereich der Hirnbasis. Mikroskopisch fielen jedoch eigentümliche Wucherungen lymphoretikulärer Zellen in Form von papillenähnlichen Nestern aber auch in lockerer, retikulärer Anordnung unter starker Bindegewebsentwicklung auf.

Der besonders interessierende Riesenzellbefund des Liquor wurde mit den großen Reizformen anderer entzündlicher Erkrankungen, denen eines Retothelsarkom und multiformen Glioblastom verglichen und gegeneinander abgegrenzt.

Es wurde versucht, die retotheliale Riesenzellmeningitis als eine Sonderform der granulierenden Erkrankung der Leptomeninx auf entzündlicher Grundlage in einer chronischen und akuten Verlaufsform darzustellen.

Literatur

- ANDERS, H.: Die Aktinomykose des Zentralnervensystems und seiner Hämäte. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **40**, 1 (1925). — BOLCK, F.: Die retothelialen Umgestaltungen des krankhaften Systems. Vortr. auf der Frühjahrstag. der Gesellsch. f. Inn. Med. Jena (25. 4. 1959). Im Druck. — CRAWFORD, R., and J. ROBINSON: Necrotizing encephalitis. *Brain* **80**, 209—221 (1957). — DEMME, A., u. D. MUMME: Blastomykose des Zentralnervensystems. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **127**, 1 (1932). — FRESEN, O.: Zur normalen und pathologischen Histologie des reticuloendothelialen Systems, Reticulose-Monocytenleukämie. *Habil.-Schr. Düsseldorf* 1945. — KLAFFELD, E.: Zur Histopathologie der experimentellen Blastomykose des Gehirns. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **58**, 176 (1920). — KOCH, F., J. SCHORN u. G. ULE: Über Toxoplasmose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **166**, 315 (1951). — LEITNER, St., J.: Der Morbus Besnier-Boeck-Schaumann. *Basel: Benno Schwabe* 1949. — LINTCHENKO, N. M.: The morphological diagnosis of chronic periventricular encephalitis. *Vopr. Neirohir.* **21**, 49—51 (1957). — MOLLARET, P.: Die gutartige, vielfach recidivierende Endothel-Leukocyten-Meningitis. *Wien. Z. Nervenheilk.* **5**, 293 (1952). — MÜLLER, E., u. G. SCHALTENBRAND: Coccidioidiose der Meningen. *Nervenarzt* **19**, 327 (1948). — PETTE, H., u. H. KALM: Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Hämäte. *Hb. d. Inn. Med. Bd. V/3 Neurologie*. Berlin: Springer 1953. — REISS, H.: Die Listeriose. Verhandlungen d. dtsch. Ges. f. Pathologie (Düsseldorf 1956). — SAYK, J.: Die Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Im Druck. — SCHALTENBRAND, G.: Die Nervenkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — STIMON, H.: Über die Listerienencephalitis. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **90**, 353 (1953). — SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922. — WEISE, K., u. W. KRÜCKE: Die Toxoplasma-Encephalitis. *Z. Kinderheilk.* **72**, 597 (1953). — WILKE, G.: Die granulomatöse Encephalitis mit Bezug auf bekannte und unbekannte Ätiologie. *Nervenarzt* **6**, 244—51 (1956). — Über primäre Reticuloendotheliosen des Gehirns. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **164**, 332 (1950). — Verh. dtsch. Ges. Path. **37**, 259 (1953). — ZOLLINGER, H.: Großzellig-granulomatöse Lymphangitis cerebri (Morbus Boeck) unter dem Bild einer multiplen Sklerose verlaufend. *Virchows Arch. path. Anat.* **307**, 597 (1941).