

Über einen Fall von Granulomencephalitis mit ungewöhnlicher Lokalisation

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Reticulose des ZNS * * *

J. W. BOELLAARD

Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. J. Peiffer)

Eingegangen am 28. März 1970

Granulomatous Encephalitis with Unusual Localisation

Simultaneously a Contribution to the Question of Reticulosis of the CNS

Summary. Description of chronic histiocytic meningo-encephalitis of unknown origin in a 5-year-old girl, extending over 6 months. There was intensive cicatrix formation must be emphasized, leading to numerous firm nodes and nodules all over the surface of the cerebral hemispheres with accentuation of the base and diffuse firmness of cerebellum. The picture resembled granulomatous encephalitis (Wilke). The question of primary reticulosis in brain is discussed and rejected in view of consideration of general pathology.

Key-Words: Granulomatous Encephalitis — Microgliomatosis Reticulosis — Histiocytosis-X.

Zusammenfassung. Es wird über ein 5-jähriges Mädchen berichtet, das nach einem Krankheitsverlauf von 6 Monaten unter unklaren Hirndruckzeichen ad exitum kam. Der Hirnbefund ergab eine chronische Meningo-Encephalitis unklarer Ätiologie mit extremer Vernarbungstendenz, vorwiegend über der Konvexität des Groß- und Kleinhirnes bei Freibleiben des Bodens und der Wand des 3. Ventrikels. Das histopathomorphologische Bild weist Gemeinsamkeiten mit der Granulomencephalitis (Wilke) auf. Anhand der neueren Literatur wird der vorherrschende Zelltyp als Histiocyt angesehen, und es werden Bedenken dagegen erhoben, von einer primären Reticulose des ZNS zu sprechen.

Schlüsselwörter: Granulomencephalitis — Mikrogliomatose Reticulose — Histiocytosis-X.

Cervós-Navarro u. Mitarb. (1960) faßten die bis dahin in der Literatur niedergelegten Befunde über die sog. Granulomencephalitis dahingehend zusammen, daß es sich um eine Wucherung von adventitiellen mesenchymalen Zellelementen handle mit chronischem oder subakutem Verlauf und typischem granulomatösen pathomorphologischen Gewebs-

* Herrn Prof. Dr. B. Ostertag zum 75. Geburtstag gewidmet.

** Ein vorläufiger Bericht über diesen Fall wurde auf der Deutsch-Britischen Neuropathologentagung 1969 vorgetragen.

bild, wobei die Bezeichnung „Encephalitis“ auf eine mögliche Erregernatur hinweisen sollte. Sie bezeichnen diese Erkrankung daher als „reticulo-histiocytäre granulomatöse Encephalitis“, anknüpfend an vorangegangene Mitteilungen von Wilke, in denen teils spezifische, teils unspezifische entzündliche Reaktionen des ZNS mit Granulomcharakter und Übergängen zu mehr oder minder deutlichen blastomatosen Neubildungen Erwähnung fanden. Del Vivo u. Regli (1966) machten den Vorschlag, dieses Krankheitsbild aufgrund des wahrscheinlich erstbeschriebenen Falles von Ayala (1934) als Ayalasche Krankheit zu benennen.

Das Gemeinsame dieser Prozesse mit primärem Sitz im ZNS bildet der in der Literatur nicht einheitlich angewandte und für dieses Organ zudem problematische Begriff der Reticulose bzw. des Retothelsarkoms. Im folgenden soll von einem zwar ähnlichen, aber vor allem lokalisateurisch ungewöhnlichen Fall verwandter Art berichtet werden, der es ermöglicht, den Begriff der Reticulose und seine Verwendbarkeit auf primäre Prozesse des ZNS erneut zu überprüfen. Dabei sind wir uns der Problematik eines solchen Unternehmens bewußt, entsprechend der Warnung Loslis (1956), daß Autoren, welche den „ersten und einzigen Fall“ beschrieben haben, vorangegangene Mitteilungen ähnlichen Charakters aber verschiedener Terminologie, nicht genügend Beachtung geschenkt hätten.

Ein 5jähriges Mädchen wurde in der Universitätskinderklinik Tübingen aufgenommen mit einer auf intrakranielle Drucksteigerung hinweisenden Anamnese von etwa 5 Wochen Dauer. Ein Großhirntumor konnte mittels Carotisangiographie ausgeschlossen werden.

Im Pneumencephalogramm Hydrocephalus internus mit Passagebehinderung im 4. Ventrikel, deswegen Verdacht auf Tumor in der hinteren Schädelgrube. Keine Stauungspapille. Lumbalpunktion ergab schwach positiven Pandy, Normocytose und erniedrigten Zuckerwert von 21 mg-%. Das Sediment entsprach einer leichten monocytär-histiocytären Reaktion der Leptomeninx. Während der Nachweis auf Listeriose und Toxoplasmose im Liquor wiederholt negativ ausfiel, fand sich im Blut eine Erhöhung der Listeriaagglutination von Titer 1:400 für Typ 1 O Antigen und von 1:400 für die Typen 1 H und 4 H Antigen, im weiteren Verlauf vorübergehend auf 1:800 für Typ 1 O ansteigend.

Nach Anlage eines Pudenz-Heyer-Ventils operative Revision des Kleinhirnes (Prof. Driesen, Neurochirurgische Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik, Tübingen).

Dabei fand sich eine entzündliche Verklebung der Hirnhäute über beiden Kleinhirnhemisphären, eine Verdickung der Arachnoidea, der Cisterna magna und eine beträchtliche Induration der Kleinhirntonsillen. Makroskopisch konnte die Frage entzündliche Erkrankung oder diffus infiltrierender Tumor nicht geklärt werden. Mikroskopisch (562/67) handelte es sich um eine diffuse bindegewebige Vernarbung des Kleinhirngewebes unter Erhaltung der äußeren Form sowie um eine erhebliche

narbige Verdickung der Pia im Sinne eines unspezifischen Granulationsgewebes. Kein Erregernachweis. Die verschiedenen hier beschriebenen Befunde führten zur Annahme einer fraglichen Listeria-Meningo-Encephalitis.

Therapie symptomatisch. In der Folgezeit Verschlechterung des Zustandes, Hirnnervenlähmung, ataktischer Gang mit Linksabweichung, fortschreitender psychischer Abbau, Freßsucht. Vorübergehend generalisierte Krampfanfälle. Zeitweilig Cortisonbehandlung, und zwar etwa 50 mg Decortin p. die während 2 Monaten. Zuletzt verwaschene Sprache, Zunahme der Hirndruckzeichen, Exitus nach 6 monatigem Krankheitsverlauf.

Die Körpersektion (Pathologisches Institut Tübingen, Prof. Bohle) ergab als Wesentliches eine chronisch destruiierende unspezifische Nephritis vom Typ der Pyelonephritis beiderseits mit umschriebener Schrumpfung des Nierenparenchyms. Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde. Lungenödem. Milz und Lymphknoten auch mikroskopisch ohne Abweichung von der Norm. Knochensystem o. B.

Hirnsektion. (902/67): Gewicht des formolfixierten Gehirnes 1400 g. Die weichen Häute zeigen über der Konvexität der Großhirnhemisphären eine mäßige diffuse Trübung, während an der Basis sehr ausgeprägte Verdickungen der weichen Häute zu erkennen sind, die zuckerguß-ähnlich die ganze Basis sowie die gesamte Kleinhirnoberfläche überziehen. Die basalen Gefäße sind in diese fibrotischen Meningealverdickungen eingemauert. Auf Frontalschnitten trifft man auf allen Schnitten größere und kleinere scharf abgegrenzte sehr derbe weißliche Knoten und Knötchen in der Rinde, oft unter Bevorzugung von Windungstälern, über die ganze Hirnoberfläche verstreut. Besonders befallen ist die Inselrinde beider Seiten, große Knoten liegen im linken Hirnschenkel, im Nucleus anterior thalami beiderseits, im Bereich des Nucleus basalis Meynert rechts mit breitem Übergang in Pallidum und innere Kapsel. Die Fornices sind fast vollständig betroffen. Die Rinde beider Temporalappen ist ausgesprochen sklerosiert, die dorsalen Rindenanteile über der Großhirnkonvexität fühlen sich wesentlich weicher an, obwohl auch hier kleine Knoten vorhanden sind, insbesondere im Bereich des Cingulums sowie in der 2. und 3. Frontalwindung. Die weiße Substanz ist im allgemeinen ausgespart, alle Knoten lassen eine deutliche Beziehung zur Oberfläche erkennen. Wand des 3. Ventrikels stellenweise ebenfalls betroffen, Boden ausgespart. Das Kleinhirn ist diffus völlig verhärtet, auch hier ist das Mark weicher als die verwaschen erkennbare Rinde. Mittelhirn und Medulla oblongata makroskopisch unauffällig.

Mikroskopischer Befund: (Einbettung in Paraffin, Färbungen bzw. Imprägnation nach Nissl, Klüver-Barrera, van Gieson, H. E., Goldner, PAS und Gömori. Imprägnation von Gefrierschnitten zur Darstellung der Mikroglia nach Penfield). Mikroskopisch erweist sich die Pia allenthalben als mehr oder minder fibrotisch verdickt, insbesondere über den basalen Großhirnhemisphären sowie über dem Kleinhirn.

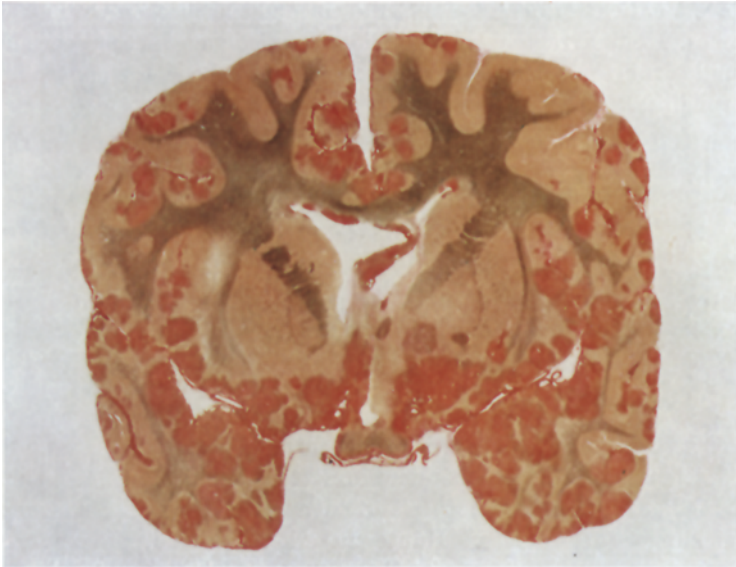


Abb. 1. Lupenvergrößerung eines Hemisphärenschnittes (van Gieson). An der Spitze des rechten Pallidums einer der sehr wenigen faserarmen Knoten

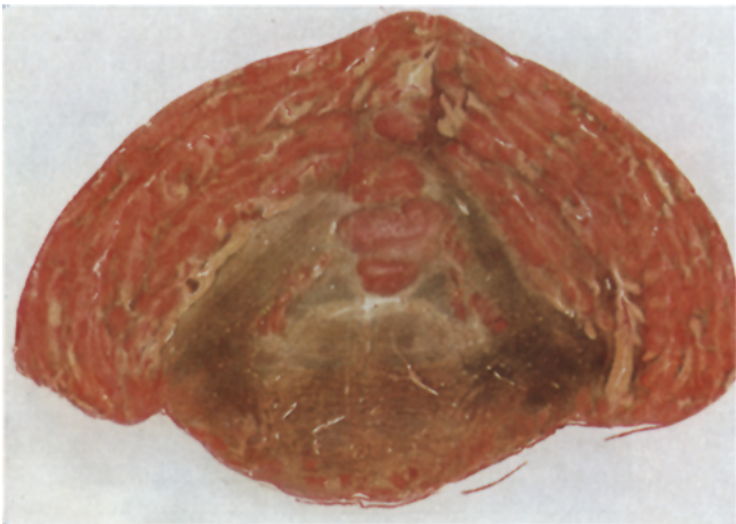


Abb. 2. Diffus vernarbte Kleinhirnrinde. Kleine stark vernarbte Herde an der Oberfläche des Brückenfußes sowie in den Kleinhirnkernen (Lupenvergrößerung, van Gieson)

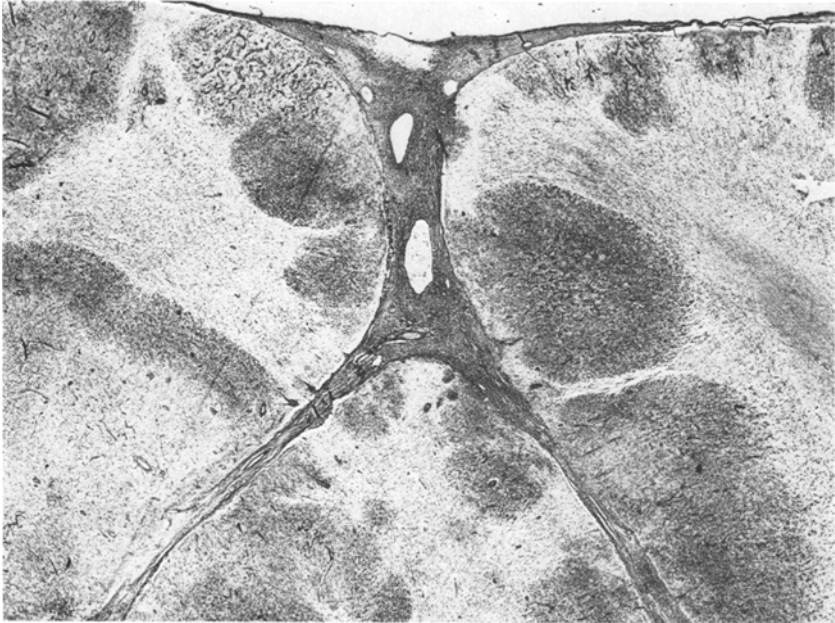


Abb.3. Narbig-entzündliche Verdickung der Pia über der Großhirnkonvexität. Von dort ausgehend größere und kleinere Herde in der Hirnrinde, bis in das Marklager reichend (Vergr. 12:1, van Gieson)

Über der Konvexität der Großhirnhemisphären hat die narbig-entzündliche Verdickung einen mehr knotenförmigen Charakter. Sie ist, abgesehen von kollagenfasrig vernalbten Partien, reichlich von Zellen durchsetzt. Diese haben im allgemeinen einen schmalen rundlichen bis länglichen Plasmasaum und große, mäßig chromatinreiche Kerne. Nur stellenweise finden sich Lymphocyten. Plasmazellen und Leukocyten sind nicht vorhanden. Daneben lebhaft Fibroblastenproliferation. Spärlich Mitosen. Von der Pia ausgehend findet sich nun an sehr zahlreichen Stellen eine Infiltration der Hirnrinde von mikroskopisch kleinen Herden bis zu den großen bei der Sektion beschriebenen Knoten variierend (Abb.1 und 3). Der Zelltyp (Abb.4) ist hier im wesentlichen der gleiche: große rundliche mäßig chromatinreiche Kerne mit deutlicher Kernmembran befinden sich in regelloser Lagerung, etwa Histioeyten entsprechend. Nur in einem kleinen Knoten des Kleinhirnes findet man eine Lagerung in Zügen nach Art eines Neurinoms. Immer fällt die starke Kollagenfaserbildung auf, bis zur zellarmen bindegewebigen Narbenbildung in großen Knoten führend. Hiermit erklärt sich die sehr derbe Konsistenz der Herde, welche bereits bei der Sektion auffiel. Nur sehr vereinzelt trifft man auf

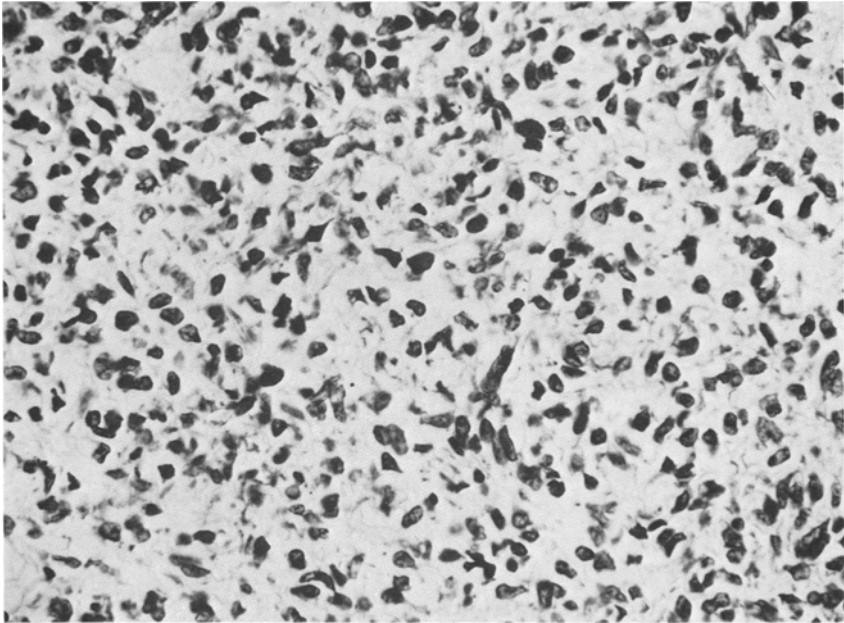


Abb.4. Aus einem Herd der Großhirnrinde. Monotones Bild mit großen histiocytären Elementen, mit Fibroblasten vermischt (Vergr. 360:1, Nissl)

zellreiche und kollagenarme, dann meist kleine Knötchen. Das Gewebsbild ist recht einheitlich und besteht aus den bereits beschriebenen histiocytären Elementen, untermengt mit Fibroblasten und Kollagenfasern. Die Knoten sind innen zellarm und kollagen vernarbt, in den Außenbezirken zunehmend zellreich. Ganz außen in der Randzone Gefäßsprossen mit adventitieller Zellproliferation (Abb.5). Kaum Mitosen. Ferner ist an zahlreichen Stellen, auch in älteren Knoten, noch gliöses Gewebe mit Astrocyten erkennbar. Stellenweise führt dies zu einem wirren Durcheinander von zellreichem Bindegewebe und z.T. protoplasmatischer Glia (Abb.6); beide Komponenten durchflechten sich in schmalen, gut voneinander abgegrenzten Strängen. Lymphocyten sind spärlich vorhanden, Plasmazellen und Leukocyten fehlen vollständig. Etwas bunter wird das Bild in Randbezirken, wo eine gliöse Umgebungsreaktion vermischt mit geschädigten Ganglienzellen hinzutritt. Hier findet man plasmatische Astrocyten sowie eine stellenweise recht erhebliche Mikrogliareaktion. Letztere ist besonders ausgeprägt in der Umgebung einiger kleiner Herde, die sich in der Wand des 3. Ventrikels sowie am Plexusansatz befinden. Der Plexus selbst ist an allen untersuchten Stellen völlig frei. Im großen und ganzen muß der Befall der

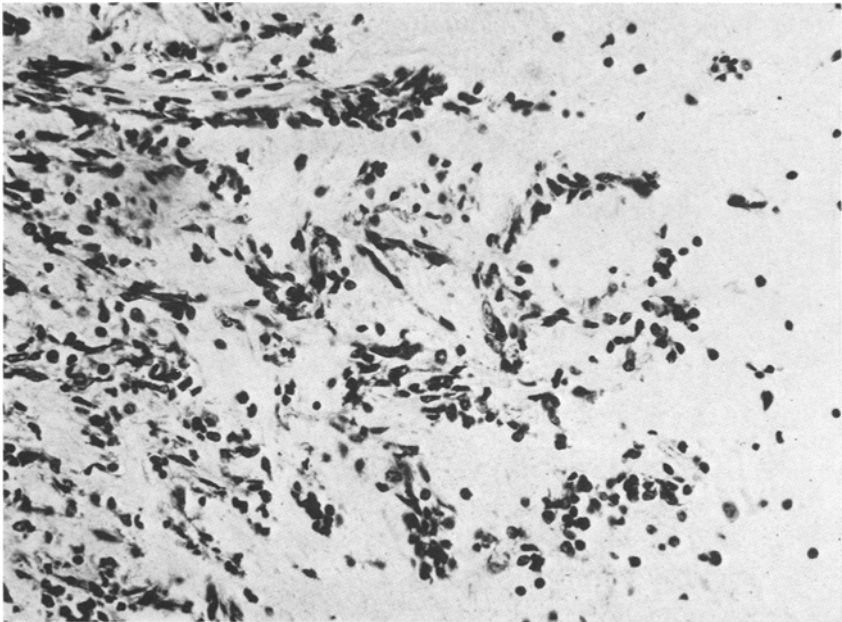


Abb.5. Aus der Peripherie eines Knotens. Gefäßsprossen mit adventitiellen Zellansammlungen, den Eindruck einer Proliferation vermittelnd. Der gleiche Zelltyp ist auch verschiedentlich intravasal erkennbar (Vergr. 250:1, Nissl)

inneren Oberfläche, im Gegensatz zur äußeren, als sehr gering bezeichnet werden und beschränkt sich im wesentlichen auf kleine subependymale Mikrogliaherde.

Besondere Erwähnung verdient das Kleinhirn. Auch hier findet sich eine, bereits makroskopisch als besonders ausgeprägt erkennbare Vernarbung und geringe histiocytäre Infiltration der Pia. Eindrucksvoll ist die fast völlige bindegewebige Durchwachsung der Kleinhirnrinde (Abb.2). Die Läppchen sind, unter Erhaltung ihrer Form, in mehr oder minder zellreiches und derbes kollagenfasriges Bindegewebe umgewandelt, dazwischen ist gliöses Gewebe erkennbar. Die Anordnung der Kollagenfasern folgt im wesentlichen den vorgegebenen Strukturen. Man erkennt besonders gut an der bindegewebig umgewandelten Molekularschicht, daß keine Gewebszerstörung vorangegangen ist (Abb.7). Während die Körnerschicht weitgehend zugrunde gegangen ist, sind die Purkinjezellen über weite Strecken leidlich erhalten geblieben. Sie bilden zusammen mit der ebenfalls erhaltenen Schicht der Bergmannglia die noch gut erkennbare Grenze zwischen der fibrosierten, aber typisch angeordneten Molekularschicht und dem regellos geordneten Binde-

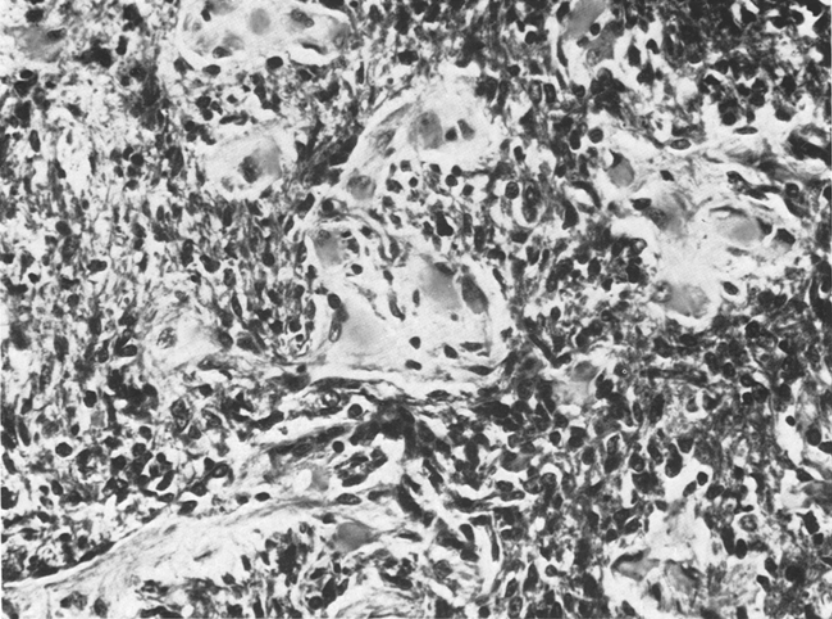


Abb. 6. Dichte Histiocytenansammlung, vermischt mit protoplasmatischer Glia im Inneren eines Herdes (Vergr. 250:1, van Gieson)

gewebe der Körnerschicht. Das Marklager ist, ebenso wie im Großhirn, nur von der Oberfläche aus infiltriert. Mittelhirn und Medulla oblongata sind frei, von einzelnen kleinen fibrosierten Herden an der Basis des Brückenfußes abgesehen. Das bei van Gieson-Färbung allenthalben leuchtend rote Bindegewebe hat lichtoptisch nur vereinzelt den Charakter von Hyalin, es ist auch durch die typische Doppelbrechung hiervon zu unterscheiden. Färbungen mit Kongorot und Thioflavin S und nachfolgende Untersuchung in polarisiertem oder UV-Licht ergeben nirgends einen Anhalt für das Vorliegen von Amyloid. Bei Versilberung stellt sich ein stark vermehrtes agyrophiles Fasernetz dar, auch in peripheren Randzonen der Knoten, das sich bei Überfärbung mit Pikrofuchsin mit dem Kollagenfasernetz deckt.

Näheren Einblick in den Aufbau der Herde gestattet der *im Elektronenmikroskop* erkennbare submikroskopische Aufbau der auch bei der üblichen Formolfixierung gut erhaltenen Faserstrukturen am Autopsiematerial. Kleine Gewebsblöckchen wurden hierzu nach Osmiumnachfixierung über Alkoholdehydration in Vestopal W eingebettet. Hierbei ergibt sich die überraschende Tatsache, daß typische Kollagenfibrillen im Groß- und Kleinhirn nur sehr spärlich, häufiger nur in der Pia,

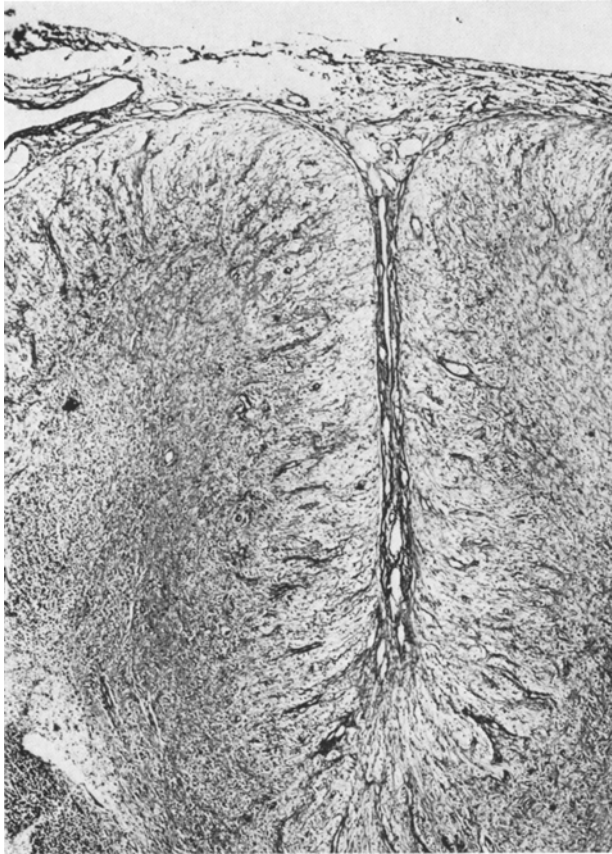


Abb.7. Kleinhirnrinde. Man beachte die Vernarbung der Rinde unter Erhaltung der äußeren Form und der vorgegebenen Strukturen. Die z. T. noch erhaltenen geschrumpften Purkinje-Zellen sind bei dieser Darstellung nicht sicher erkennbar (Vergr. 40:1, van Gieson)

auffindbar sind. Im wesentlichen findet man dagegen breite Bündel feiner, etwas regellos gelagerter, aber doch im allgemeinen längsgerichteter Fibrillen von etwa 200 Å Breite, die eine einfache periodische Querstreifung von 100 Å erkennen lassen. Stellenweise finden sich Doppelkonturen sowie auf Querschnitten zentrale Aufhellungen (Abb.8).

Die Meßergebnisse entsprechen somit den Fibrillen vom Typ 2, die Donahue, Zeman u. Watanabe (1967) in der veränderten Basalmembran intracerebraler Capillaren bei verschiedenen kindlichen cerebralen Prozessen beschrieben haben. Sie zeigen ferner deutliche Beziehungen zu den „feinen Fibrillen“ in der Basalmembran intramuskulärer Capillaren

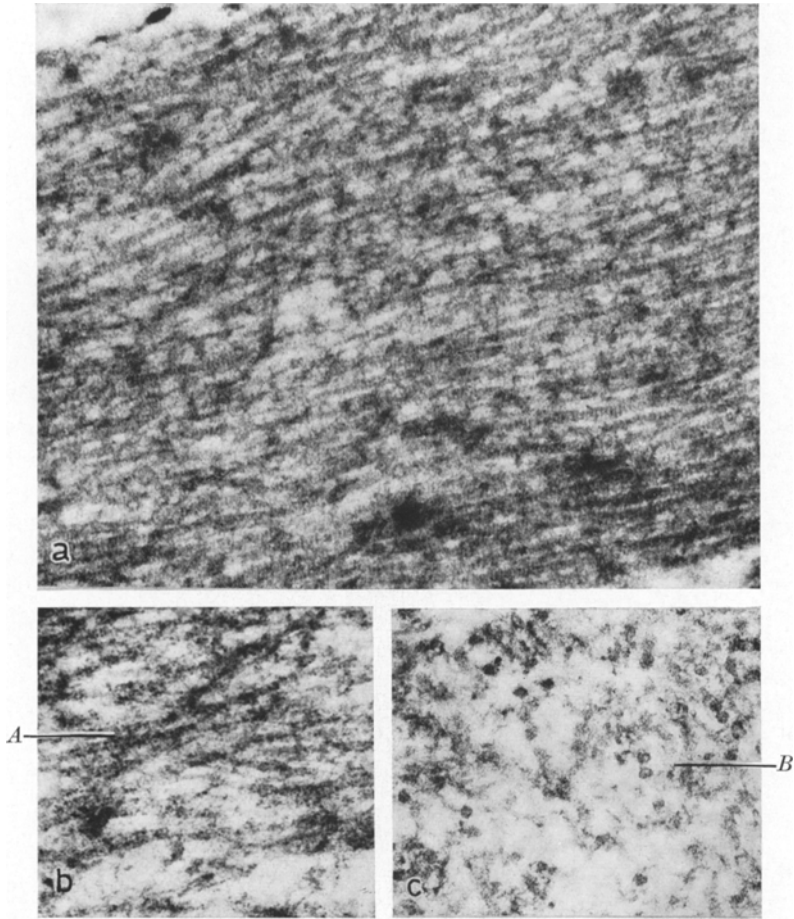


Abb.8. a Das submikroskopische Bild einer kollagenfasrig vernarbten Stelle zeigt breite Bündel feiner Fibrillen von 200 Å Breite mit eben erkennbarer Querstreifung. b Auf Längsschnitten Doppelkonturierung (A). c Auf Querschnitten eine zentrale Aufhellung (B). (Formol-OsO₄-Fixierung, Kontrastierung mit Blei und Uranylacetat, Zeiss E.M. 9, Vergr. 60000×)

von Bruns u. Palade (1968). Daneben finden sich zahlreiche Bündel wesentlich kontrastreicherer Fibrillen, die an ihrer typischen Lagerung, der fehlenden Querstreifung und der stellenweise gut erhaltenen Beziehung zu Zellkernen trotz der postmortalen Vergrößerung als intracelluläre Gliafilamente erkennbar sind. Insbesondere durch Vergleich der Ultradünnschnitte mit vorher gefertigten Semidünnschnitten, die mit der nach den Angaben von Menn (1964) modifizierten van Gieson-

Färbung gefärbt wurden, ergibt sich, daß es sich bei den rotgefärbten Partien der Paraffinschnitte nicht um übliche Kollagenfasern handeln kann. Außerdem liegen im Gehirn sowie in der Pia Fibrillen, die durch ihre wesentlich breitere Querstreifung mit einer Periode von 1000 Å ohne weitere erkennbare Unterteilung als typisches Long-Spacing-Kollagen erkennbar sind. Während hierfür im allgemeinen eine Periodenbreite von 2800 Å angegeben wird (Giesecking, 1966; Gardner, 1965), stimmt der von uns gefundene Wert mit dem von Ramsey (1965) bei Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems berichteten überein.

Diskussion

Es handelt sich also zusammenfassend um tumorartige, von der gleichsinnig veränderten Leptomeninx ausgehende Neubildungen, in denen sich neben faserbildenden Fibroblasten und Gliazellen, deren Herkunft als ortsständig angesehen werden kann, ein recht einheitlicher Zelltyp findet, der nach dem bisherigen Stand des neuropathologischen Schrifttums zwanglos als Reticulumzelle bzw. als „Epitheloidzelle“ (Wilke, 1950) oder „Reticulohistiocyt“ (Cervós-Navarro et al., 1960) bezeichnet werden kann. In diesem Nebeneinander und Durcheinander verschiedener Zelltypen, ferner in der ausgeprägten Neigung des Geschehens zur Vernarbung, sehen wir, letzteres in Übereinstimmung mit Diezel u. Seitelberger (1953), die entzündliche Natur dieses Prozesses charakterisiert und grenzen ihn somit vom Sarkom ab. Auch wäre er hierdurch vom — inzwischen revidierten — Reticulosebegriff abzutrennen (Fresen, 1953; Lennert, 1963).

Wenn wir anfänglich betonten, der Begriff der Reticulose in bezug auf seine Anwendung bei primären Prozessen des ZNS sei zu überprüfen, so ergibt sich dies aus der Tatsache, daß dieser Begriff ganz erheblich eingeeengt worden ist bis auf einige wenige irreversibel-progressive Systemerkrankungen. Dies geschah nicht zuletzt wegen des entscheidenden Wandels, den die Auffassung über die Herkunft des Histiocyten in den letzten Jahren erfahren hat. Obwohl diese Entwicklung sich noch in vollem Fluß befinden dürfte und, wie Lennert (1963) betont, kein Begriff der Pathologie so verschieden gebraucht und umstritten ist wie der der Reticulose, zeichnet sich eine Linie ab, die auch für die Auffassung der in Frage stehenden Prozesse des ZNS von Bedeutung ist. Es wird daher notwendig sein, sich in erster Linie mit der Definition des als retikulär bzw. histiocytär bezeichneten Zelltyps auseinanderzusetzen.

Betrachtet man die Peripherie einzelner Herde dort, wo noch keine wesentliche Kollagenfaserneubildung färberisch darstellbar ist, so erkennt man kleine Gefäße mit einer deutlichen Zellvermehrung, die den

Eindruck einer adventitiellen Zellproliferation vermittelt. Sie wird abgeleitet vom omnipotenten perivaskulären Mesenchym, der gefäßbezogenen Indifferenzzone von Fresen (Wilke, 1950; Stämmeler u. Cervós-Navarro, 1960; Cervós-Navarro et al., 1965; Wünscher et al., 1962; Wyatt u. Tribby, 1952). Kusco u. Seitelberger (1954) sahen hier *die* Proliferationszentren des Infiltrates. Klar und eingehend haben sich Burnstein, Kernohan u. Uihlein (1963) mit dem reticuloendothelialen Systems des Großhirnes auseinandergesetzt und es ebenfalls in dem adventitiellen „aktiven Mesenchym“ (Siegmond) gesehen. Sie betonten die Einheit von Histiocyten, Mikroglia, Adventitiazellen und fixen Bindegewebszellen der Leptomeninx, ein Problem, das uns später noch einmal beschäftigen soll. Ähnlich Adams u. Jackson (1966). Dieses Zellsystem wurde, gestützt auf Aschoff, dem reticuloendothelialen System zugeordnet, das infolge Einbeziehung des Histiocyten auch als RES im weiteren Sinne oder RHS bezeichnet wurde. Hieraus leitete sich die logische Folgerung ab, den daraus hervorgehenden Zelltyp, nämlich den perivaskulären Histiocyt, als Reticulocyt und die reaktiven bzw. blastomatösen Neubildungen als Reticulosen oder als Reticulosarkom zu bezeichnen. Die Berechtigung der Annahme einer retothelialen Zellproliferation im Gehirn (wobei daran erinnert sei, daß Roulet u. Rössle die Bezeichnung Retothel allein der Prägnanz halber für die netzig verbundenen Belegzellen eines Gitterfasergerüsts gewählt haben!) ergibt sich nur aus der Einbeziehung des Histiocyten oder Makrophagen in das RES und seine Ableitung von phagocytosefähigen Zellen der Gefäßwandadventitia. Unter diesem Gesichtswinkel ist, auch unter Berücksichtigung gewisser Divergenzen in der deutschen und amerikanischen Literatur bezüglich der Definition des Histiocyten, Cervós-Navarro beizupflichten, wenn er die von ihm ins Auge gefaßte granulierende Form der Encephalitis als reticulohistiocytäre granulomatöse Encephalitis bezeichnet hat. Schuf Lennert (1963) durch erhebliche Reduktion Klarheit im Urwald des Reticulosebegriffes und konnte er, gestützt auf Arbeiten seines Schülers Leder, von einer Identität von Blutmonocyt und Histiocyt sprechen, so mußte er damals als ihren Bildungsort noch das gesamte RHS, speziell das perivaskuläre Bindegewebe ansehen.

Diese Identität gründet sich auf elektronenmikroskopische und histochemische Untersuchungen, mit Hilfe der letzteren Leder (1967), dem wir hier weitgehend folgen wollen, in der Folgezeit nachwies, daß die bindegewebigen Histiocyten aus dem Blut emigriert und dem Knochenmark entstammende Monocyten sind. Lennert (1967) hat sich dieser Meinung angeschlossen. Die Wandlung zeigt sich deutlich, wenn man bedenkt, daß Fresen (1953) von einer Einwanderung obligat mobiler Histiocyten in die Blutbahn im Sinne einer Gewebsreinigung bei der

Phagocytose sprach, in der sie als Blutmonocyten auftreten sollten. Das morphologisch gleiche Bild müssen wir nach den Ergebnissen von Leder sowie von Roessmann u. Friede (1968) und anderer als ein Auswandern myeloischer Monocyten in das perivaskuläre Bindegewebe deuten. Mit diesem Verzicht auf den Trialismus gerät man, insbesondere als Neuropathologe, in die Lage, von der Roulet (1953) sagte, man sei als nicht eingeweihter, einfacher Pathologe der Gefahr ausgesetzt, „sich die Finger zu verbrennen“.

Nach Leder (1967) ist die bisher als proliferativ betrachtete entzündlich-perivaskuläre Histiocytenansammlung als „Aufstau“ emigrierter Blutzellen zu deuten. Leder weist daraufhin, daß der Nachweis der pluripotenten vorwiegend perivaskulären Mesenchymzelle noch niemandem gelungen sei, so daß das Wissen hierüber nicht über bloße Spekulationen hinausgehe. Die Blutmonocyten sind demnach wahrscheinlich auch als hauptsächliche Lieferanten der Makrophagen = Histiocyten anzusehen. Inwieweit sie alleine hierfür in Frage kommen, läßt sich aufgrund der bisherigen Ergebnisse nicht entscheiden, erscheint aber möglich, wie auch aus der Übersicht von Huber u. Fudenberg (1969) hervorgeht. In diesem Zusammenhang bahnt sich eine Wandlung in der Auffassung der Mikroglia an. Blinzinger u. Hager (1962) betonten ihre weitgehende Übereinstimmung mit Histiocyten im elektronenmikroskopischen Bild und vermuten ihre Abstammung von Pericyten. Wichtig erscheint ihre Feststellung, daß die submikroskopisch gleiche Zellart im geschlossenen Zellverband des ZNS als Mikroglia auftritt, während sie nach Auflösung dieses Verbandes als Histiocyt in Erscheinung tritt. Hiermit dürfte sich das gleichzeitige Vorkommen von Histiocyten in den Entzündungsherden unseres Falles und von Mikrogliazellen in ihrer weiteren Umgebung oder in kleineren periventriculären Herden zwanglos erklären lassen. In Übereinstimmung mit Ostertag (1965), der ebenfalls die Verwandtschaft beider Elemente betonte, finden auch wir eine lebhafte Mikroglia proliferation am Plexusansatz. Während analoge elektronenmikroskopische Befunde vorliegen von Schulz u. Pease (1959) sowie von Russell (1962), kamen Königsmark u. Sidmann (1963) auf autoradiographischem Wege zum Schluß, daß mindestens $\frac{2}{3}$ der Fettkörnchenzellen einer Hirnläsion der Blutbahn entstammen müßten. (Ähnlich Huntington u. Terry, 1966.) Kusonen, Waksman u. Samuelson (1963) schließlich betonten, ebenfalls aufgrund autoradiographischer Studien, die Umwandlung großer Blutlymphocyten zu Histiocyten im Verlaufe der experimentellen Rattenencephalitis. Der erbitterte Streit Mikroglia matose (D. Russell et al., 1948) oder Reticulose dürfte somit hinfällig geworden sein. Darüber hinaus liegen Befunde vor, die darauf hindeuten, daß sich die emigrierten und zu Histiocyten transformierten Blutmonocyten, zumindest unter bestimmten Umständen, zu Epi-

theloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen verschiedener Art weiterentwickeln können (Literatur s. Leder, 1967).

Nach dem bisher Dargelegten muß man wohl bei dem jetzigen Stand der Dinge die bereits richtig konzipierte Auffassung einer reticulohistiocytären Granulomatose von Cervós-Navarro dahingehend korrigieren, daß es sich um eine histiocytäre Entzündungsform handelt. Entgegen dessen strenger Trennung neigen wir mehr der Auffassung von Wilke (1950) zu, der Übergänge im histiologischen Bild zwischen reaktiver Entzündung und blastomatösem Wachstum als ein wesentliches Kennzeichen der von ihm so benannten Granulomencephalitis hervorhob. In ähnlichem Sinne äußerten sich Drăgănescu u. Vuia (1964). Die bisher unter verschiedenen Namen beschriebenen granulierenden primären Entzündungen des ZNS haben deutliche Gemeinsamkeiten histopathomorphologischer und lokalisatorischer Art. Ihr Sitz beschränkt sich in den meisten Fällen vorwiegend auf den Hirnstamm, insbesondere auf die Umgebung und den Boden des 3. Ventrikels [neuerdings haben Minauf u. Jellinger (1970) einen Fall mit abweichendem Sitz in einem Temporalappen beschrieben]. Hiervon zeichnet sich unser Fall bei zwar qualitativ ähnlichem, wenn auch durch die ungewöhnlich starke Vernarbungstendenz sich abhebenden Befund aus durch weniger akzentuierten und vor allem das Kleinhirn mitbefallenden Sitz, unter fast diffuser und wahrscheinlich primärer Beteiligung der Leptomeninx. Geht man von der Annahme aus, die vernarbten Herde als die älteren anzusehen, so muß der primäre Sitz des Geschehens im Bereich der hinteren Schädelgrube über beiden Kleinhirnhemisphären gesucht werden.

Den bisherigen Ausführungen zufolge sehen wir uns nunmehr veranlaßt, dem Reticulosebegriff infolge der Wandlung, den dieser in der Allgemeinpathologie durchgemacht hat, in der Neuropathologie mit der größten Zurückhaltung zu begegnen. Wir betrachten daher den dargestellten Fall, in Annäherung an Cervós-Navarro, als eine histiocytäre granulomatöse Meningoencephalitis, die in dieser Form unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden ist. Inwieweit Beziehungen zur Histiocytosis-X bestehen, wie sie Kepes u. Kepes (1969) für die Granulomencephalitis diskutiert haben, allerdings ohne die nosologische Stellung der ersteren zu erläutern, möchten wir offenlassen. Morphologische Gemeinsamkeiten bestehen ohne Zweifel, so in der von den genannten Autoren betonten innigen Verwobenheit der manchmal bizarren Astrocyten und Gliafasern mit einem Reticulinfasernetz, der Vermehrung der Mikrogliazellen und einer Vernarbungstendenz. Zur Annahme einer Listeriose sehen wir, trotz des erhöhten Bluttiters keine verwertbaren klinischen und pathomorphologischen Anhaltspunkte, so daß die Ätiologie, wie in allen bisher beschriebenen Fällen ähnlicher Art, unklar bleiben muß.

Literatur

- Adams, J. M., Jackson, J. M.: Intracerebral tumors of reticular tissue: the problem of microgliomatosis and reticuloendothelial sarcomas of the brain. *J. Path. Bact.* **91**, 369—381 (1966).
- Ayala, G.: Syndrome végétatif: meningoencephalite hypothalamique strictement limitée (hypothalamo-meningite). *Rev. neurol.* **61**, 975—977 (1934).
- Blinzinger, K., Hager, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Feinstruktur ruhender und progressiver Mikrogliazellen im Säugetiergehirn. *Beitr. path. Anat.* **127**, 176—192 (1962).
- Boellaard, J. W.: Über einen ungewöhnlichen Fall von Meningealsarkomatose. *Deutsch-Brit. Neuropathol. Tg., Oxford 1969. Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **197**, 335 (1970).
- Bruns, R. R., Palade, G. E.: Studies in blood capillaries: I General organisation of blood capillaries in muscle. *J. Cell Biol.* **37**, 244—276 (1968).
- Burnstein, S. D., Kernohan, J. W., Uihlein, A.: Neoplasms of the reticuloendothelial system of the brain. *Cancer* **16**, 289—305 (1963).
- Cervós-Navarro, J., Hübner, G., Puchstein, G., Stammler, A.: Die Pathomorphologie der reticulo-histiozytären granulomatösen Encephalitis. *Frankfurt. Z. Path.* **70**, 458—477 (1960).
- Del Vivo, R. E., Regli, F.: Die sogenannte reticulo-histiozytäre granulomatöse Encephalitis, im Rahmen der granulomähnlichen systematischen progressiven Mesenchymozytopathien (Ayala'sche Krankheit). *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* **98**, 271—285 (1966).
- Diesel, P., Seitelberger, F.: Erwachsenen-Toxoplasmose mit produktiv-granulomatöser Encephalitis vom Charakter einer reaktiven Reticulose. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **37**, 270—277 (1954).
- Donahue, S., Zeman, W., Watanabe, J.: Alterations of basement membrans of cerebral capillaris. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **26**, 397—411 (1967).
- Drăgănescu, St., Vuia, O.: Neuroreticulosos. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 669—682 (1965).
- Fresen, O.: Die Pathomorphologie des retothelialen Systems. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **37**, 26—85 (1954).
- Gardner, D. L.: Pathologie of the connective tissue diseases. London: Ewald Arnold Publ. Ltd. 1965.
- Giesecking, R.: Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im elektronenoptischen Bild. *Veröfftl. morphol. Path., Heft 72. Stuttgart: G. Fischer 1966.*
- Huber, M., Fudenberg, M. M.: Die immunologische Funktion von Monozyten und Makrophagen. *Klin. Wschr.* **47**, 1061—1068 (1969).
- Huntington, M. W., Terry, R. D.: The origin of the reactive cells in cerebral stab wounds. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **25**, 646—653 (1966).
- Kepes, J. J., Kepes, M.: Predominantly cerebral forms of Histiocytosis.—X. *Acta neuropath. (Berl.)* **14**, 77—98 (1969).
- Königsmark, B. W., Sidman, R. L.: Origin of brain macrophages in the mouse. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 643—676 (1963).
- Kucsko, L., Seitelberger, F.: Das Granuloma infiltrans des Zwischenhirns und der Neurohypophyse. *Wien. Z. Nervenheilk.* **8**, 187—215 (1954).
- Kusonen, T. U., Waksman, B. H., Samuelson, S. K.: Radioautographic study of cellular mechanisms in delayed hypersensitivity. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 367—380 (1963).
- Leder, L.-D.: *Der Blutmonozyt.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.

- Lennert, K.: Pathologische Anatomie der Reticulosen. 8. Tg. Dtsch. Zentrallaussch. Krebsbekämpfung u. Krebsforsch. 1963. Strahlentherapie Sonderbd. **57**, 48—67 (1964).
- In: Leder, L.-D.: Der Blutmonozyt, S. VII—VIII, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
- Losli, E. J.: Primary intracerebral pleomorphic reticulumcell sarcoma; report of case. Arch. Path. **61**, 322—328 (1956).
- Menn, H. G.: Färbungen an Gehirnschnitten bei Vestopaleinbettung. Inaug.-Diss., Bonn 1964.
- Minauf, M., Jellinger, K.: Psychiatrische Symptomatik bei umschriebener einseitiger Schläfenlappenläsion. Nervenarzt **41**, 32—36 (1970).
- Ostertag, B.: Primäre zentrale Reticulose und Mikroglia. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206**, 662—676 (1965).
- Ramsey, H. J.: Fibrous long-spacing collagen in tumors of the nervous system. J. Neuropath. exp. Neurol. **24**, 40—48 (1965).
- Roessmann, U., Friede, R. L.: Entry of labelled monocytic cells into the cerebral nervous system. Acta neuropath. (Berl.) **10**, 359—362 (1968).
- Roulet, F.: Die (ausgesprochen) blastomatösen Reticulosen. Verh. dtsch. Ges. Path. **37**, 105—127 (1954).
- Russel, D. S., Marshall, A. H. E., Smith, F. B.: Microgliomatosis: A form of reticulosis affecting the brain. Brain **71**, 1—15 (1948).
- Russel, G. V.: The compound granular corpuscle or gitter cell: A review, together with notes on the origin of this phagocyte. Tex. Rep. Biol. Med. **20**, 338—351 (1962).
- Schultz, R. L., Pease, D. C.: Cicatrix formation in rat cerebral cortex as revealed by electron microscopy. Amer. J. Path. **35**, 1017—1041 (1959).
- Stammeler, A., Cervós-Navarro, J.: Die reticulo-histiozytäre granulomatöse Encephalitis. Fortschr. Neurol. **33**, 1—24 (1965).
- Wilke, G.: Über primäre Reticuloendotheliosen des Gehirnes. Dtsch. Z. Nervenheilk. **164**, 332—380 (1950).
- Cerebrale Formen der Boeckschen Krankheit und ihre Beziehungen zu den Reticulosen des Gehirnes. Verh. dtsch. Ges. Path. **37**, 259—268 (1954).
- Wünscher, W., Berthold, M., Möbius, G.: Über die reticulo-histiozytäre granulomatöse Encephalitis. Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) **14**, 277—285 (1962).
- Wyatt, J. P., Tribby, W. W.: Granulomatous encephalo-myelitis in infancy. Arch. Path. **53**, 103—120 (1952).

Dr. J. W. Boellaard
Institut für Hirnforschung der
Universität Tübingen
D-7400 Tübingen, Calwer Str. 3