

Granulome des Hypothalamus

Ähnliche Symptomatologie und Verlauf bei drei Fällen unterschiedlicher Genese

Karsten Voigt und Volker Dietz

Neurologische Universitätsklinik mit Abteilung für Neurophysiologie, Freiburg i.Br.
(Prof. Dr. R. Jung)

Eingegangen am 3. Mai 1972

Diencephalic Granulomata

Similar Symptomatology and Course in Three Cases of Different Etiology

Summary. The clinical symptomatology and diagnosis of *diencephalic granulomatous processes* are described in 3 cases; two were confirmed by autopsy: 1. Solitary reticuloendotheliosis with sarcomateous features; 2. Granuloma fungoides; 3. Boeck's granuloma in a case of mediastinal sarcoidosis.

In spite of the different etiology the symptoms and clinical course were very similar: Early age at onset of symptoms (17 to 27 years), course of illness between 5 to 7 years in 3 males, *diabetes insipidus* as an early symptom, later increasing signs of a fall in hormone levels followed by panglandular insufficiency and other neuropsychiatric symptoms, visual field defects due to chiasmatic lesions, brain-stem symptoms. Initially slight psychic changes develop towards a severe psychorganic syndrom in the final stage of the disease.

EEG changes with general slowing of the basic rhythm were early symptoms. Not until a very late stage can an indentation of the floor of the third ventricle be seen in the pneumoencephalogram.

Chronic inflammatory changes in the cerebrospinal fluid (pleocytosis 120-330/3, increased proteins and a left-curve in colloid-mastic-tests) occurred in all three cases.

Neuropathological features: Primary diencephalic localization with proliferation of the retothelial mural elements. The spread follows the normal structure of the hypothalamic vessels and in the late stages invades the third ventricle and the mid-brain.

Key words: Diencephalic Granulomata — Reticulosarcoma — Granuloma Fungoides — Boeck's Granuloma — Diabetes Insipidus — Progressive Course.

Zusammenfassung. Klinische Symptome und Diagnose *diencephaler Granulome* werden bei 3 intra vitam diagnostizierten Fällen beschrieben, von denen 2 autoptisch bestätigt wurden. 1. Solitäres Reticulumzellsarkom, 2. Pilzgranulom, 3. klinisch diagnostiziertes Boeck-Granulom bei mediastinaler Sarkoidose.

Trotz unterschiedlicher Ätiologie bestehen klinisch sehr ähnliche Symptome und Verläufe: Beginn im jüngeren Lebensalter (17—27 Jahre), Krankheitsverlauf von 5—7 Jahren, *Diabetes insipidus als Frühsymptom*, später zunehmende endokrine Störungen und andere neurologisch-psychiatrische Symptome (Gesichtsfeld-

störungen mit Chiasma-Syndrom, dann Stammhirnsymptome, anfangs geringe psychische Störungen dann präfinal schweres organisches Psychosyndrom).

Grundrhythmusverlangsamung im EEG bestand meistens früh, pneumencephalographische Eindellung des Bodens des 3. Ventrikels erst im Endstadium.

Chronisch-entzündliche Liquorveränderungen (Pleocytose von 120-330/3, Eiweißvermehrung und Mastixlinkskurve) hatten alle 3 Fälle.

Der *neuropathologische Befund* zeigt primär diencephale Lokalisation mit Proliferation retothelialer Wandelemente und Ausbreitung entlang den hypothalamischen Gefäßen; in den Spätstadien Einbruch in den 3. Ventrikel bis zum Mittelhirn.

Schlüsselwörter: Diencephale Granulome — Reticulumzellsarkom — Pilzgranulom — Boeck-Granulom — Diabetes insipidus — Progredienter Verlauf.

Diencephale Granulome sind, obwohl das Zwischenhirngebiet ein Prädilektionsort für granulomatöse raumfordernde Prozesse ist, selten und nosologisch uneinheitlich. Die verschiedenen Bezeichnungen „Granulom-Encephalitis“, „Granulomgeschwulst“, „Reticulo-Endotheliose“ usw. bezeichnen die Unklarheit und Verschiedenheit bisheriger Klassifizierungen. Mit Kucsko u. Seitelberger (1954) verstehen wir unter einem *Granulom eine örtlich begrenzte, solitäre Gewebsneubildung, reaktiv-hyperergischer Reaktionsform der Gefäße und ihres Begleitmesenchyms*, entzündlicher oder neoplastischer Genese. Nach dem pathomorphologischen Gewebsbild oder Erregernachweis können *spezifische und unspezifische Granulationsformen* unterschieden werden.

Im folgenden werden 3 Patienten mit diencephalen Granulomen in jugendlichem Alter beschrieben, die bei verschiedener Genese durch einheitliche klinische Verläufe mit nach Beginn und Art vergleichbaren hormonellen Störungen gekennzeichnet waren.

Kasuistik

Fall 1. B.D. (J.-Nr. 25/450/61), 33jähriger Mann, Elektromechaniker. Stationäre Aufnahme am 10.10.1961 zur Klärung einer zunehmenden Bewußtseinsstörung, vertikalen Blickparese und Kopfschmerzen bei bestehendem Diabetes insipidus und Opticusatrophie beidseits mit bitemporalen Gesichtsfeldausfällen.

Vorgeschichte. Keine Erb-, Nerven- oder Anfallskrankheiten in der Familie. Normaler Geburtsverlauf und frühkindliche Entwicklung. Keine entzündlichen oder traumatischen cerebralen Schädigungen. Normale intellektuelle Entwicklung mit guten schulischen und beruflichen Leistungen. — Seit dem 27. Lebensjahr mehrfache Krankenhausaufenthalte wegen eines *Diabetes insipidus* ungeklärter Ätiologie mit Trinkmengen über 5 l/die. Ende 1955 pathologische Glucosebelastung. Seit 1958 rasche Ermüdbarkeit und Gewichtszunahme um mehrere Kilogramm. Seit Sommer 1961 zunehmende Gangunsicherheit. Am 10.10.1961 Aufnahme in unserer Klinik in akutem Verwirrheitszustand mit vertikaler Blickparese, Hyperthermie und Hypotonie mit Kollapsneigung.

Neurologischer Befund. Opticusatrophie beidseits. Vertikale Blickparese. Aufhebung des optokinetischen Nystagmus nach oben und Abschwächung nach unten bei erhaltenem horizontalen optokinetischen Nystagmus. Bitemporale Hemianopsie. Konvergenz- und Retraktionsnystagmus. Enge Pupillen mit aufgehobener Licht-

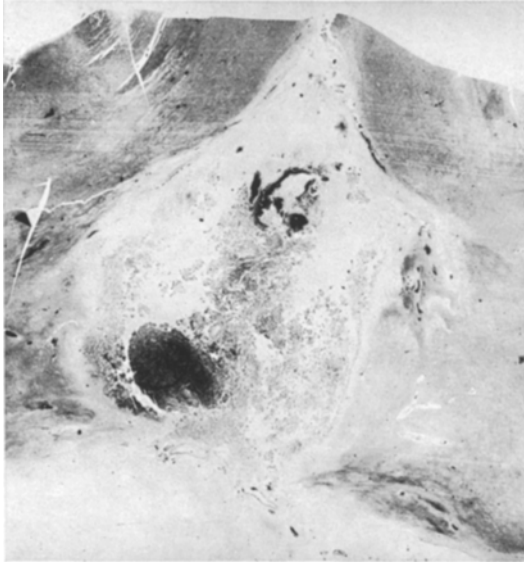


Abb. 1. Fall 1: Einbruch des Reticulumzellgranuloms in den 3. Ventrikel, der mit schmutzig-grauen Tumormassen ausgefüllt wird, die mit kleinen Gefäßen durchsetzt sind. — H.-E.-Färbung (J.-Nr. 25/450/61)

bei erhaltener Konvergenzreaktion. Leichte Rechtsbetonung der Eigenreflexe ohne Pyramidenbahnzeichen. Leichte Ataxie und Dysdiadochokinese des re. Armes. Rumpf- und Standataxie. Sensibel fand sich eine allgemeine Hyperpathie.

Psychischer Befund. Wechselnd schwere Bewußtseinsstörung mit örtlicher, zeitlicher, situativer und personaler Desorientiertheit und nächtlichen delirant-psychotischen Episoden.

EEG. Leichte Allgemeinveränderung in Form einer Grundrhythmusverlangsamung auf 6—7/sec. Kein Herdbefund. Keine Krampfpotentiale.

ENG. Entsprechend dem klinischen Befund.

Rö.-Schädelbild. Normalbefund, insbesondere unauffällige Sellaregion.

Pneumencephalographie. Massiver, symmetrischer Hydrocephalus internus. Kein Anhalt für einen raumfordernden Prozeß, wobei allerdings die unteren, vorderen Anteile des 3. Ventrikels wegen mangelnder Luftfüllung nicht ausreichend beurteilt werden konnten. Unauffällige Basalcisternen.

Lumbaler Liquor. Normale Druckverhältnisse. 121/3 Zellen, 3,0 KE, Gesamteinweiß und tiefe Mastixlinkskurve. Tier- und Kulturversuche auf Tbc negativ. WaR in Blut und Liquor negativ.

Laborwerte. BKS 76/111. Blutbild bis auf Leukocytose von 10400 o.B. Serum-elektrophorese bis auf α -2-Hyperglobulinämie von 13,6 g-% o.B. Hypokaliämie von 3,1 mval/l. Übrige Laborbefunde im Normbereich.

Bei der Verdachtsdiagnose eines chronisch-entzündlichen (granulomatösen?) Prozesses im Hypothalamus-Mittelhirn-Bereich unter tuberculostatischer Medikation zunächst kurze Besserung des psychischen Zustandsbildes, Normalisierung der Temperaturen und Rückgang der Liquor- und BKS-Veränderungen bei unverändertem neurologischen Befund und Diabetes insipidus. Seit dem 27. 11. 1961 erneute

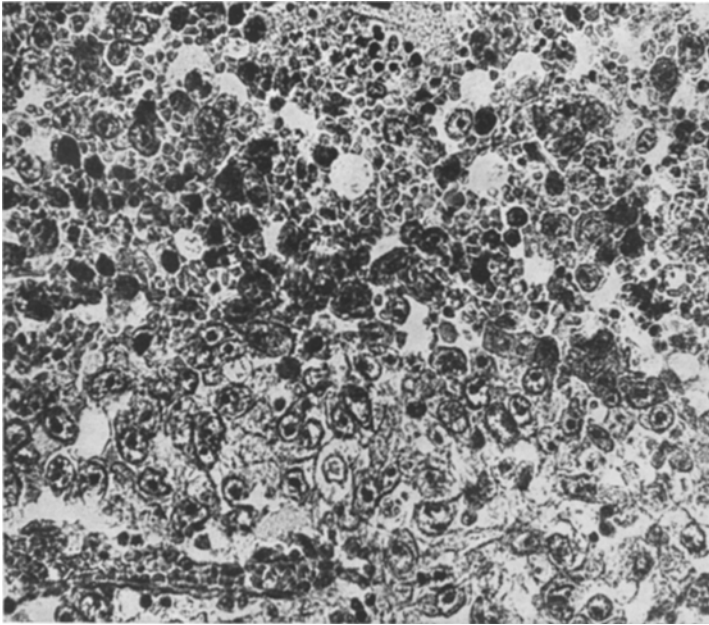


Abb.2. Fall 1: Diencephaler Granulombereich: Große polygonale Tumorzellen mit chromatinreichem Kern und spärlichem Cytoplasma. Diffus verteilte Lymphocyten. — H.-E.-Färbung, 200fache Vergrößerung. (J.-Nr.25/250/61)

Verschlechterung des gesamten Zustandsbildes und der Befunde und Tod des Patienten am 8.12.1961 unter Streckkrämpfen wie bei Enthirnungsstarre an zentraler Atemstörung und Hyperthermie.

*Pathologisch-anatomischer Befund*¹. Bei der Hirnsektion ist der 3. Ventrikel mit schmutzig-grauen Massen ausgefüllt (Abb.1), die sich bis in das Foramen Monroi erstrecken und caudalwärts in den Aquädukt reichen. In der Brückenhaube finden sich nicht zusammenfließende Blutungen. Im Infundibulumstumpf erkennt man grau-rötliches Gewebe.

Pathologisch-histologischer Befund. Die das Infundibulum ausfüllenden Tumormassen bestehen aus großen polygonalen Zellen mit spärlichem Cytoplasma, großem chromatinreichen Kern, häufigen eosinophilen Einschlüssen und vereinzelt Mitosen. In diffuser Verteilung und perivascular Lymphocyten (Abb.2). Der Tumor dringt geringfügig in das Nervengewebe ein (Abb.3). Bei einem Schnitt durch die Vierhügelregion ebenfalls Nachweis des oben beschriebenen Tumors, der hier teilweise unter dem Ependym wächst und in dem eine netzförmige Silberfaserbildung nachweisbar ist.

Diagnose. Solitäres, ausgereiftes, faserbildendes *Reticulumzellsarkom im Zwischenhirn*, das im Aquädukt gegen die Vierhügelregion vorgewachsen ist.

¹ Herrn Prof. Dr. H. Noetzel, Leiter der Neuropathologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Sandritter) danken wir für die Überlassung des Untersuchungsgutes und der Protokolle über die allgemeine Hirnsektion.

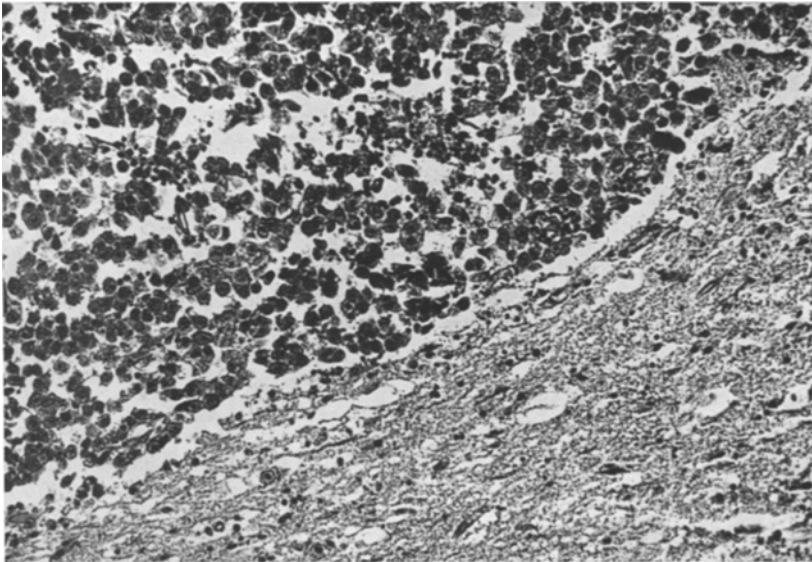


Abb. 3. Fall 1: Diencephales Granulom mit Tumorrandbezirk (oberer Bildausschnitt). Nur vereinzeltes Eindringen polygonaler, chromatinreicher Tumorzellen in das Nervengewebe (unterer Bildausschnitt). — H.-E.-Färbung. 150fache Vergrößerung. (J.-Nr. 25/450/61)

Fall 2. H.-D. S. (J.-Nr. 25/844/67), 19jähriger Oberschüler. Stationäre Aufnahme am 6.12.1967 zur Klärung eines bitemporalen Quadrantenausfalles nach unten bei bestehender Hypothyreose.

Vorgeschichte. Keine Erb-, Nerven- oder Anfallskrankheiten in der Familie. Normaler Geburtsverlauf und frühkindliche Entwicklung. Keine entzündlichen oder traumatischen cerebralen Schädigungen. Normale intellektuelle Entwicklung mit guten schulischen Leistungen.

Seit dem 17. Lebensjahr Diabetes insipidus mit Trinkmengen von 3 l/die neben der üblichen Flüssigkeitszufuhr. Im Frühjahr 1966 bemerkte der Patient das Ausbleiben von Pollutionen und den Ausfall der Schamhaare bei gleichzeitiger rascher Ermüdbarkeit und Leistungsminderung. Seit Januar 1967 zunehmendes Schlafbedürfnis und Sehstörungen auf beiden Augen mit Verschwommensehen. Ende Oktober 1967 Doppelbilder beim Blick nach oben und Feststellung einer bitemporalen Quadrantenanopsie nach unten durch einen Ophthalmologen. Am 6.12.1967 Aufnahme in unserer Klinik zur Klärung eines suprasellären raumfordernden Prozesses mit Zeichen einer Hypothyreose mit Adynamie, Hautblässe, schuppender Haut und Hypotonie mit Kollapsneigung.

Neurologischer Befund. Visusminderung auf 0,1 dptr. beidseits. Bitemporale Quadrantenanopsie nach unten, die sich rasch progredient zu einer kompletten bitemporalen Hemianopsie entwickelte. Doppelbilder beim Blick nach oben. Verlängerte ASR-Zeit und verstärkte idiomuskuläre Wulstbildung bei allgemeiner Hypotonie, Adynamie und Atrophie der Muskulatur. Der übrige neurologische Befund war regelrecht.

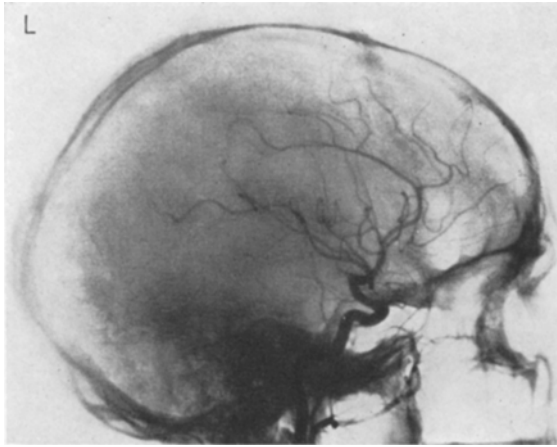


Abb. 4. Fall 2: Carotisangiographie links. Normalbefund bis auf hydrocephal ausgespannten Anteriorverlauf im seitlichen Strahlengang. (J.-Nr. 25/844/67)

Psychischer Befund. Durchschnittliche Intelligenz. Schwere organische Wesensveränderung mit ausgeprägter Verlangsamung, Antriebsminderung und Initiativlosigkeit bei endokrinem Psychosyndrom.

EEG. Leichte, unspezifische Allgemeinveränderung mit vorwiegend langsamem 7–9/sec-Grundrhythmus und gelegentlichem Übergang in 6–7/sec-Zwischenwellen. Kein Herdbefund. Keine Krampfpotentiale.

Rö.-Schädelbild. Normalbefund, insbesondere unauffällige Sellaregion.

Carotisangiographie links. Nach Anteriorverlauf im seitlichen Strahlengang Hinweis auf einen Hydrocephalus internus (Abb. 4). Im übrigen Normalbefund ohne Hinweis auf eine intrakranielle, insbesondere supraselläre Raumforderung in beiden Strahlengängen.

Pneumencephalographie. Mäßiger, symmetrischer Hydrocephalus internus. Kein Anhalt für einen raumfordernden Prozeß, wobei allerdings die unteren, vorderen Anteile des 3. Ventrikels und die rostralen Basalcisternen wegen mangelnder Luftfüllung nicht ausreichend beurteilt werden konnten.

Pneumencephalotomographie. Verdacht auf supraselläre, diencephale Raumforderung wegen geringgradiger Eindellung des Bodens des 3. Ventrikels von caudal und links-lateral her auf a.p.-Tomogrammen (Abb. 5). Dabei entsprechend im seitlichen Strahlengang eine unregelmäßig konturierte, zapfenförmig vom Dorsum sellae bis in den vorderen Bereich des 3. Ventrikels vordringende Raumforderung im Zwischenhirnbereich (Abb. 6). Übriger Befund entsprechend der Pneumencephalographie.

Lumbaler Liquor. Mit 250 mm H₂O leicht erhöhter Liquordruck. 343/3-Zellen, 3,0 KE Gesamteiweiß und tiefe Mastixlinkskurve. Im Liquorzellbild lymphoidelemente und pathologische großkernige Frühformen. Liquorelektrophorese bis auf leichte γ -Globulinvermehrung auf 17,8 rel.-% o. B. Tier- und Kulturversuche auf Tbe negativ. WaR in Blut und Liquor negativ.

Interne und Laborbefunde. Sekundäre panglanduläre Insuffizienz mit Diabetes insipidus, Hypothyreose (PbJ mit 5,3 γ -% im Normbereich, jedoch verminderte Jodaufnahme im Schilddrüsenfunktionstest), Hypocorticismus (Gesamtcorticoide

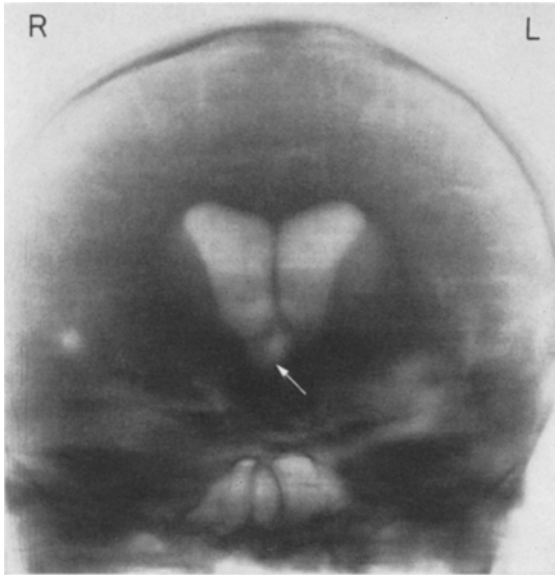


Abb.5. Fall 2: A.p.-Pneumencephalotomogramm. Eindellung des Bodens des 3. Ventrikels von caudal und links lateral her (\). (J.-Nr.25/844/67)

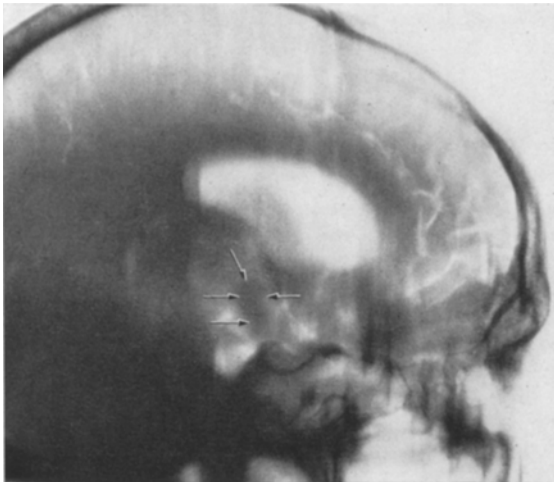


Abb.6. Fall 2: Seitliches Pneumencephalotomogramm. Zapfenförmig gegen das Dorsum sellae vordringende diencephale Raumforderung (s.Pfeile). (J.-Nr.25/844/67)

3,8 mg/24 Std, 17-Ketosteroide 1,5 mg/24 Std im Harn), Hypogonadismus (Testes-atrophie und Ausfall der Achsel- und Schambehaarung) und deutlich verminderte Gonadotropinausscheidung (JCSH < 1,25 IE HCG-Äquivalente/24 Std). Kulturen sowie serologische Untersuchungen auf M. Bang, Listeriose, Toxoplasmose, Leptospirose, Echinokokken, Cysticercen, Tbc und M. Boeck negativ. Kein Hinweis auf eine Reticulose oder Hämoblastose. Sternalpunktat unauffällig. BKS 44/82. Blutbild bis auf 6 Eosinophile o.B. Serumelektrophorese bis auf geringe Hypalbuminämie von 3,5 g-% und α_2 -Globulinvermehrung von 10,8 rel.-% o.B. Hypokaliämie von 3,5 mval/l mit typischen EKG-Veränderungen. Übrige Laborbefunde im Normbereich.

Im Januar 1969 Verlegung des Patienten in die Neurochirurgische Universitätsklinik zur Operation unter der Verdachtsdiagnose eines li. suprasellären (granulomatösen?) Prozesses. Am 15.1.1969 temporale Trepanation li. und Darstellung des linksseitigen Hypophysen- und Basalcisternenbereiches, wobei sich bis auf eine leichte Verdickung des Hypophysenstiemes keine Auffälligkeiten fanden. Unter postoperativer Nachbestrahlung und Hormonsubstitution (Cortison, Thyreoidin, Proviron) stationäres Zustandsbild bis Ende 1969. Seit Anfang 1970 erneute Verschlechterung mit weiterer Visusabnahme, zunehmendem Marasmus sowie schwerem psychoorganischem Syndrom. Bei zunehmendem Übergang der psychoorganischen Verlangsamung in Somnolenz sowie sich häufendem Erbrechen am 22.4.1970 ultimative neurochirurgische Intervention mit biventrikulärer Liquorableitung ohne postoperative Besserung des Befundes. Unter zunehmendem Sopor, zentraler Hypothermie und Kreislaufdysregulation verstarb der Patient am 29.4.1970.

Pathologisch-anatomischer Befund. Auf Frontalschnitten findet sich ein Tumorzapfen von etwa 1 cm \varnothing , der vom Zwischenhirn zum Mittelhirn und im Aquädukt nach hinten wächst. Der Sehnerv ist beidseits durch den Tumor aufgetrieben. Ebenfalls tumoröse Auflagerungen auf dem Ependym der Vorderhörner. Ebenfalls bräunliche Tumormassen im Bereich der Rautengrube.

Pathologisch-histologischer Befund. Die Tumormassen bestehen aus entzündlichem Granulationsgewebe mit perivaskulären Lymphocyten, Histiocyten und Monocyten. Im Bereich des Zwischenhirnes und Infundibulums Nachweis von zahlreichen Mycelien, gelegentlich in strahlenförmiger Anordnung (Abb.7). Die entzündlichen Veränderungen lassen sich auch in den ventrikelnahen Anteilen des Gehirnes nachweisen.

Diagnose. Chronisch-granulomatöse Pilzinfektion des Zwischenhirnes mit tumorähnlicher Ausbreitung in die Ventrikel und periventrikulären Hirnbereiche (Verdacht auf Chromomykose).

Fall 3. W. B. (J.-Nr. 25/655/69) 25jähriger Mann, Student. Stationäre Aufnahme am 24.11.1969 zur Klärung von Kopfschmerzen und einem Diabetes insipidus ungeklärter Ätiologie.

Vorgeschichte. Keine Erb-, Nerven- oder Anfallskrankheiten in der Familie. Normaler Geburtsverlauf und frühkindliche Entwicklung. Keine entzündlichen oder traumatischen cerebralen Schädigungen. Normale intellektuelle Entwicklung mit guten schulischen Leistungen.

Ende 1968 bemerkte der Pat. einen zunehmenden Potenzverlust bis zur Impotenz. Seit Anfang 1969 Diabetes insipidus mit Trinkmengen von 4 l/die neben der üblichen Flüssigkeitszufuhr sowie zunehmende Ermüdbarkeit und Leistungsminderung. Im Verlauf der folgenden 6 Monate Gewichtszunahme von 4 kg. Seit November 1969 fortschreitender Ausfall der Schamhaare und häufige Kollapsneigung. Am 24.11.1968 stationäre Aufnahme zur Klärung eines suprasellären raumfordernden Prozesses mit zunehmendem Schlafbedürfnis, Kopfschmerzen, Diabetes insipidus und Hypotonie.

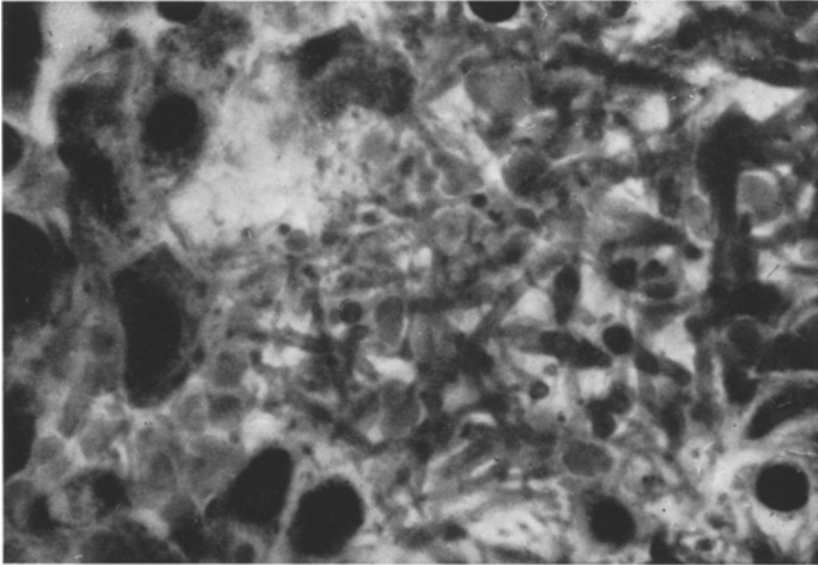


Abb. 7. Fall 2: Diencephales Pilzgranulom. Strahlenförmig angeordnete Mycelien des Pilzgranuloms. Diffus verteilte Lymphocyten und Monocyten. — PAS-Färbung. 400fache Vergrößerung. (J-Nr. 25/844/67)

Neurologischer Befund. Regelrecht, insbesondere keine Visusminderung, kein Gesichtsfeldausfall.

Psychischer Befund. Unauffällig.

EEG. Leichte, unspezifische Allgemeinveränderung in Form einer Grundrhythmusverlangsamung. Kein Herdbefund. Keine Krampfpotentiale.

Rö.-Schädelbild. Normalbefund, insbesondere unauffällige Sellaregion.

Carotisangiographie rechts und links. Normalbefund ohne Hinweis auf eine intracranielle, insbesondere supraselläre Raumforderung oder einen Hydrocephalus nach dem Anteriorverlauf.

Pneumencephalographie. Eine Ventrikelfüllung konnte nicht erreicht werden. Bei gut gefüllten und unauffälligen Basalcisternen jedoch kein Nachweis einer suprasellären Raumforderung.

γ -Encephalographie. Mit $\text{To}^{99\text{m}}$ -Pertechnetat colorszintigraphischer Nachweis einer zapfenförmigen Speicherung paramedian re., die sich seitlich auf den sellären bis präsellären Bereich projiziert und für einen raumfordernden Prozeß spricht.

Lumbaler Liquor. Normale Druckverhältnisse. 200/3-Zellen, 4,5 KE Gesamteiweiß und tiefe Mastixlinkskurve. Im Liquorzellbild vorwiegend Lymphocyten, z.T. jedoch auch nicht klassifizierbare, tumorverdächtige Zellen. Tier- und Kulturversuche auf Tbc negativ. Liquorzucker 36 mg-% (bei 104 mg-% Blutzucker). WaR in Blut und Liquor negativ.

Interne und Laborbefunde. Sekundäre pluriglanduläre Insuffizienz mit Diabetes insipidus, Hypogonadismus (Testesatrophie und Ausfall der Achsel- und Schambehaarung), Potenzverlust und Gewichtszunahme, jedoch normale Corticoidausscheidung und euthyreoter Stoffwechsellauf (PbJ im Normbereich). KBR auf

neurotrope Viren (Adeno, Mumps, Herpes, Q-Fieber, Ornithose) negativ. BKS 13/38. Übrige Laborbefunde im Normbereich.

Rö.-Thorax und Tomographie. Flache Vorwölbung im li. Tracheobronchialwinkel durch vergrößerte Lymphknoten. Bihilär kein Anhalt für Lymphknotenvergrößerungen.

Bronchoskopie und Mediastinoskopie. In Höhe der Bifurkation eine Kette von schiefergrauen, prall vorspringenden, weichen Lymphknoten, von denen einer zur histologischen Untersuchung exstirpiert wird.

Histologischer Befund. Nachweis eines M. Boeck im bifurkalen Lymphknoten mit rein produktiven, teilweise konfluierenden Epitheloid- und Riesenzellgranulomen.

Diagnose. Diencephales *Boecksches Granulom* bei mediastinaler Sarkoidose.

Nach Einstellung auf eine Dauermedikation und *hormonelle Substitution* mit Diabetoral, Urbason ret. und Testoviron wurde der Pat. bis zum jetzigen Zeitpunkt bis auf gelegentliche bifrontale Kopfschmerzen beschwerdefrei und setzte sein Studium erfolgreich fort. Unter Hormontherapie verlief dieser 3. Fall mit bisher 3jähriger Krankheitsdauer zunächst günstiger als Fall 1 und 2. Doch bleibt der Verlauf mit Liquorkontrollen für die kritische Dauer von 5–7 Jahren abzuwarten, bevor eine bessere Prognose gestellt werden kann.

Diskussion

1. Lokalcharakteristik und Verschiedenheit der diencephalen granulomatösen Prozesse

Die unter verschiedenen Namen beschriebenen *granulombildenden* Entzündungen des ZNS stellen trotz Gemeinsamkeiten histopathomorphologischer und lokalisatorischer Art ein *völlig uneinheitliches Krankheitsbild* dar. Ihr Sitz beschränkt sich in den meisten Fällen vorwiegend auf das Stammhirn, insbesondere auf die Umgebung und den Boden des 3. Ventrikels im Bereich des Zwischenhirnes. Zwei Hauptgruppen, Granulome durch spezifische Erreger und unspezifische Retikulosen, werden unterschieden.

Nach Cushing (2033 Fälle), Olivecrona (3256 Fälle) und Zülch (3000 Fälle) liegt der Anteil der cerebralen Granulome unter den Hirngeschwülsten zwischen 0,9 und 2,2% (Zülch, 1949). Ätiopathogenetisch sind je nach Erreger- bzw. Noxennachweis *spezifische* und *unspezifische* granulomatöse Prozesse zu unterscheiden. Zur *ersten Gruppe* sind Granulome bei *Tuberkulose*, *Syphilis*, *Lepra*, *Brucellose*, *Toxoplasmose*, *Listeriose*, *Lymphogranulomatose*, *Aktinomykose*, *Mycosis fungoides*, *Sporotrichose*, *Blastomykose* und *Tularämie* zu zählen (Wilke, 1956).

Innerhalb der zweiten Gruppe besteht das Gemeinsame dieser Prozesse mit primärem Sitz im ZNS in dem in der Literatur nicht einheitlich angewandten Begriff der „*Retikulose*“ bzw. des „*Retothelsarkoms*“. Über Granulome dieser Art, erstmals von Ayala (1934) beschrieben, bestehen allein über die Bezeichnung divergente Meinungen. So versteht man unter einer primären Reticuloendotheliose (Wilke, 1950), einem Granuloma infiltrans (Kucsko u. Seitelberger, 1954), der

Histiocytosis X (Kepes u. Kepes, 1969), der Granulomencephalitis (Wilke, 1956; Boellaard, 1971) sowie der von uns übernommenen Bezeichnung einer reticulohistiozytären granulomatösen Encephalitis (Cervos-Navarro, 1960) ähnliche *granulomatöse Prozesse im Zwischenhirn, die durch Wucherung adventitieller mesenchymaler Zellelemente mit chronischem oder subakutem Verlauf und typischem granulomätem pathomorphologischem Gewebsbild charakterisiert sind.*

Wie auch bei unserem Fall sind die wichtigsten, in der Literatur angegebenen *Gemeinsamkeiten* dieser Granulome: 1. das klinische Syndrom der Zwischenhirnschädigung, 2. der relativ lange Krankheitsverlauf, 3. die zentrifugale, expansive und symmetrische Ausbreitung des granulomatösen Prozesses im Hypothalamus entlang den Gefäßen, 4. der rein mesenchymale Charakter dieser Bildungen mit vorwiegend produktiven Granulationsvorgängen, 5. das Fehlen feingeweblich faßbarer Anhaltspunkte für das Vorliegen einer der bekannten spezifischen Erkrankungen, sowie 6. das Fehlen ähnlicher Granulome an anderen Körperorganen (Kucsko u. Seitelberger, 1954; Cervos-Navarro *et al.*, 1960).

2. Klinische Symptome und Diagnose im Längsschnitt

Bei unseren 3 Fällen war das Krankheitsbild durch einen allmählichen Beginn gekennzeichnet, wobei zuerst ein *Diabetes insipidus* auftrat. Solange dieser noch das einzige Symptom war, wurde entweder noch kein Arzt aufgesucht, oder die Symptomatik wurde nicht als Folge einer Zwischenhirnläsion erkannt. Erst die Progredienz der Ausfallserscheinungen ließ nach durchschnittlich 1–2 Jahren den Verdacht auf einen hypothalamischen Prozeß aufkommen. Bei 2 unserer Fälle war eine *Störung der Sexualfunktion* in Form von Impotenz und Regredienz der sekundären Geschlechtsmerkmale Ausdruck der fortschreitenden Zwischenhirnläsion. Bei allen Fällen kamen 1–2 Jahre nach Krankheitsbeginn zunehmende *psychische Symptome* mit allgemeiner Müdigkeit, Leistungsminderung und vermehrtem Schlafbedürfnis sowie eine *Kreislaufregulationsstörung* mit deutlicher *Hypotonie* hinzu. Bei Fall 2 fanden sich zu diesem Zeitpunkt schon zusätzlich eine *Hypothyreose* und ein *Hypoadrenalismus*. Zusätzlich fiel bei Fall 2 trotz normalen Appetits eine erhebliche *Gewichtsabnahme*, bei Fall 1 und 3 eine übermäßige *Gewichtszunahme* auf. Erst im späteren Krankheitsverlauf (3–4 Jahre) fand sich eine Störung des *Temperaturregulationszentrums* mit therapieresistenten Temperaturen zwischen 38° und 40°C.

Neuroophthalmologische Symptome kamen später. Bitemporale Hemianopsie, Stauungspapillen und zunehmende Visusminderung bei Opticusatrophie infolge sekundärer Druckschädigung als Ausdruck des expansiven granulomatösen Prozesses charakterisierten das *präfinale Krankheitsstadium*. Begleitend traten in Fall 1 und 2 ein schweres psychoorganisches Syndrom mit Verwirrheitszuständen, Desorientiertheit und

deutlicher Verlangsamung auf, das teils als zunehmende Hirndrucksteigerung, teils als endokrines Psychosyndrom interpretiert wurde. Der Tod wurde auf die Zerstörung des Temperatur- und Kreislaufregulationszentrums zurückgeführt.

Die *Krankheitsdauer* betrug bei Fall 1 und 2 7 bzw. 5 Jahre, bei Fall 3 war der Krankheitsbeginn vor 4 Jahren. In allen Fällen erfolgte die Diagnose einer Zwischenhirnläsion innerhalb von 1—2 Jahren, wobei bei Fall 1 und 2 die Ätiologie dieser Läsion *intra vitam* nicht geklärt werden konnte. Alle Patienten waren *männlichen Geschlechts* und bei Krankheitsbeginn in jüngerem Alter zwischen 17 und 27 Jahren.

Wenn auch aufgrund der zunehmenden hormonellen Ausfallserscheinungen die klinische Diagnose einer Zwischenhirnläsion ohne Zweifel war, so blieb der Aussagewert der durchgeführten diagnostischen Zusatzuntersuchungen über Ursache, Art und Größe des vorliegenden Krankheitsprozesses beschränkt. Im *EEG* fanden sich übereinstimmend unspezifisch-pathologische, leichte Allgemeinveränderungen in Form einer Grundrhythmusverlangsamung. Bei den *Röntgenuntersuchungen* waren die Nativaufnahmen und Angiogramme stets normal. Auch auf den Pneumencephalogrammen bzw. Pneumencephalotomogrammen waren erst Füllungsdefekte nachweisbar, nachdem schon durch die Progredienz des klinischen Zustandbildes die topische Diagnose gestellt werden konnte. So fanden sich in Fall 1 und besonders in Fall 2 Füllungsdefekte der rostralen und basalen Partien des 3. Ventrikels; bei Fall 2 war im Endstadium eine Luftfüllung des 3. Ventrikels nicht mehr erreichbar. Bei Fall 3 konnte durch einen *Speicherungsherd in der Gammaencephalographie* die Lokalisation des Tumors im Hypothalamusbereich nachgewiesen werden. Die *Liquorbefunde* ergaben in allen 3 Fällen bei einer Pleocytose zwischen 100 und 300/3-Zellen, einer Gesamteiweißerhöhung auf 2—5 Kafka-Einheiten und einer Gammaglobulinvermehrung in der Liquorelektrophorese den Hinweis auf einen chronisch-entzündlichen Prozeß. Allerdings fanden sich im Liquorzellausstrich bei Fall 2 und 3 außer Lymphocyten auffällige Zellelemente, die z. T. Ähnlichkeit mit Tumorzellen hatten, ohne daß dadurch die Ätiologie des vorliegenden Krankheitsprozesses geklärt werden konnte. Zusätzlich fielen in Fall 1 und 3 die niedrigen Liquorzucker- bei normalen Blutzuckerwerten auf. Die serologischen Liquoruntersuchungen auf neurotrophe Viren und Parasiten waren ebenso wie eine Liquorkultur auf Pilze (auch bei Fall 2!) negativ. Bei den *Laboruntersuchungen* fand sich nur in einem Fall eine Blutsenkungs-Beschleunigung; die Differentialblutbilder waren mit Ausnahme einer leichten Eosinophilie in Fall 2 (Pilzinfektion!) unauffällig. Zeichen eines allgemeinen entzündlichen Prozesses fehlten. Eine Elektrolytstörung war in Fall 1 und 2 in Form einer *Hypokaliämie* und *Hypernatriämie* nachweisbar, die besonders in Fall 2 schwer aus-

zugleichen war und von internistischer Seite als *zentrale Elektrolytregulationsstörung* angesehen wurde. Im übrigen wurden die klinisch apparenten Hormonausfälle in Form eines Hypoadrenalismus, Hypogonadotropismus, einer Hypothyreose und eines Diabetes insipidus labor-technisch bestätigt. Die durchgeführten serologischen Untersuchungen auf die verbreiteteren granulomatösen Erkrankungen des ZNS verliefen negativ. In allen 3 Fällen bestand die *Therapie* in allen Krankheitsstadien nur symptomatisch in der Substitution der ausgefallenen Hormone bzw. dem Elektrolytausgleich. So war ein Patient unter der Gabe von Glucocorticoiden, Thyreoidin, Pitressin, Proviron und Kalinor noch über Jahre arbeitsfähig; ein anderer Patient (Fall 3) hat zwischenzeitlich sein Studium mit erfolgreichen Prüfungen fortgesetzt.

3. Beziehung zwischen Ausfallserscheinungen und Topographie der Läsionen

Auch relativ kleine Läsionen im Bereich des Diencephalon bzw. Hypothalamus als vegetativer Steuerungszentrale des Gehirnes können mannigfache Symptome hervorrufen. Trotz der Vielfalt der durch Schädigung in dieser Hirnregion auftretenden Symptomatik ist es durch Tierversuche (Hetherington u. Ranson, 1940; Anand *et al.*, 1955) und umschriebene Läsionen durch Tumoren beim Menschen (Killeffer u. Stern, 1970) möglich geworden, einen Teil der Ausfallssymptome bestimmten Kerngebieten im Thalamus zuzuordnen.

Der in der Literatur (Killeffer u. Stern, 1970) und auch bei unseren Fällen als erstes und häufigstes Symptom beschriebene *Diabetes insipidus* ist auf Läsionen im Gebiet der *Nuclei supraoptici und paraventriculares* oder ihrer Axone im Infundibulum zurückzuführen (Dodeck, 1967). Die Störung der Sexualfunktion, die bei unseren 3 Fällen in unterschiedlicher Ausprägung als Frühsymptom beobachtet wurde, wird von einigen Autoren (Feurle *et al.*, 1970) als häufigstes Frühsymptom bei suprasellären Tumoren beschrieben. Sie tritt am häufigsten als Libidoverlust, Impotenz, Amenorrhoe und Ausfall der Scham- und Achselbehaarung in Erscheinung. Das *Sexualzentrum* wird im *medialen Feld des Tubercinereum* und im *oralen Hypothalamus* angenommen (Spatz u. Mitarb., 1934). Die in Fall 3 und besonders in Fall 2 ausgeprägte *Elektrolytstörung* und Hypovolämie ist nicht allein auf eine Regulationsstörung des Flüssigkeitshaushaltes durch den Diabetes insipidus, sondern zusätzlich auf eine Schädigung im *vorderen Hypothalamusgebiet* zurückzuführen, das primäre regulatorische Effekte auf die Osmolarität und das Elektrolytgleichgewicht der Körperflüssigkeiten ausübt (Alvioli *et al.*, 1962).

Bei experimentellen Läsionen oder Stimulationen im ventromedialen Kerngebiet des Hypothalamus wurde eine Hyperphagie und Obesitas oder eine Abmagerung beobachtet (Hetherington u. Ranson, 1940; Anand *et al.*, 1955). Die klinisch berichteten Fälle hypothalamischer

Fettsucht wiesen autoptisch ausgedehnte Läsionen auf, so daß bei ihnen eine sichere topische Zuordnung nicht möglich war (Killeffer u. Stern, 1970).

Wie auch bei unseren Fällen scheint pathologische Abmagerung und Fettsucht bei sonst annähernd identischer Symptomatik in vergleichbarer Häufigkeit vorzukommen, offenbar als Zeichen für die enge räumliche und funktionelle Verbindung der verschiedenen benachbarten Zentren. Die besonders in Fall 2 deutliche *Hypothyreose*, verursacht durch einen Mangel an TRF, ist ebenfalls durch eine Schädigung im *vorderen Hypothalamusgebiet*, unterhalb der Nuclei supraoptici nahe dem *Temperaturregulationszentrum*, verursacht, wobei die Produktion des CRF in der Eminentia mediana des ventralen Hypothalamus lokalisiert ist (Reichlin, 1963). Das Temperaturregulationszentrum, das bei Fall 1 und 2 gegen Krankheitsende gestört war, ist beidseits im *caudalen und lateralen Hypothalamus* gelegen (Akert, 1959). Die Nähe zwischen dem Temperatur- und Schilddrüsenfunktionsregulationszentrum scheint von großer physiologischer Bedeutung zu sein. Diese Areale wurden in unseren beiden ersten Fällen erst später betroffen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß es häufig 5–7 Jahre dauern kann, bis eine Hypothyreose klinisch manifest wird (Feurle *et al.*, 1970).

Die vorwiegend durch Tierversuche an Ratten und Hunden gewonnenen Erkenntnisse über die läsionelle hypothalamische Topik und damit korrelierte Ausfallssymptome können nur mit Vorbehalt auf Menschen übertragen werden. Es gibt nur wenige Mitteilungen über genauere Zuordnungen von hypothalamischen Läsionen und daraus resultierenden Symptomen beim Menschen, wie z. B. die von Killeffer u. Stern (1970) über die Totalexstirpation eines Craniopharyngeoms bei einem Kind und Reeves u. Plum (1964) über die operative Entfernung eines Hamartoms bei einem jungen Mädchen.

Leider waren auch bei unserem 1. und 2. Fall die durch das Granulom nach 5- bzw. 7jährigem Wachstum hervorgerufenen Läsionen so ausgedehnt, daß eine genaue Zuordnung von isolierter lokaler Zerstörung zu einzelnen Symptomen postmortal nicht mehr möglich war. Dennoch läßt sich anhand der beschriebenen und bekannten Zuordnungen auch bei unseren Fällen bestimmen, von wo der granulomatöse Prozeß seinen Ursprung nahm und mit fortschreitender topischer Ausbreitung die progrediente Symptomatik bestimmte. Die Uniformität der initialen Krankheitssymptome und weiteren -verläufe bei unseren und den in der Literatur aufgeführten Fällen läßt dabei *Prädilektionsorte im Zwischenhirn* vermuten, von denen aus der granulomatöse Prozeß seinen Anfang nimmt und dann mit einer bestimmten Gesetzmäßigkeit fortschreitet.

Literatur

- Akert, K.: Physiology and pathophysiology of the hypothalamus. In: P. Bailey und G. Schaltenbrand, ed.: Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain, Vol. 1, pp. 152–229. New York: Grune and Stratton Inc. 1959.

- Alvioli, L. V., Ealy, L. E., Kashima, H. K.: Chronic and sustained hypernatremia, absence of thirst, diabetes insipidus and adrenocorticotrophin insufficiency resulting from widespread destruction of the hypothalamus. *Ann. intern. Med.* **56**, 131—140 (1962).
- Anand, B. K., Dua, S., Shoenberg, S.: Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. *J. Physiol. (Lond.)* **127**, 143—152 (1955).
- Ayala, G.: Syndrome végétatif: meningoencéphalite hypothalamique strictement limitée (hypothalamo-méningite). *Rev. neurol.* **61**, 975—977 (1934).
- Boellaard, J. W.: Über einen Fall von Granulomencephalitis mit ungewöhnlicher Lokalisation. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **214**, 17—32 (1971).
- Cervos-Navarro, J., Hübner, G., Puchstein, G., Stammer, A.: Die Pathomorphologie der reticulohistiocytären granulomatösen Encephalitis. *Frankfurt. Z. Path.* **70**, 458—477 (1960).
- Feurle, G., Reisert, P. M., Emrich, D., König, A., Bushe, K.-A.: Untersuchungen zur klinischen und endokrinologischen Diagnostik von hypophysären und suprasellären Tumoren. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 1051—1058 (1970).
- Hetherington, A. W., Ranson, S. W.: Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.* **78**, 149—172 (1940).
- Kepes, J. J., Kepes, M.: Predominantly cerebral forms of histiocytosis-X. *Acta neuropath. (Berl.)* **14**, 77—98 (1969).
- Killefer, E. A., Stern, W. E.: Chronic effects of hypothalamic injury. *Arch. Neurol. (Chic.)* **22**, 419—429 (1970).
- Kucsko, L., Seitelberger, F.: Das Granuloma infiltrans des Zwischenhirns und der Neurohypophyse. *Wien. Z. Nervenheilk.* **8**, 187—215 (1954).
- Reeves, A. G., Plum, F.: Hyperphagia, rage and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. *Arch. Neurol. (Chic.)* **20**, 616—624 (1964).
- Reichlin, S.: Neuroendocrinology. *New Engl. J. Med.* **269**, 1182—1191 (1963).
- Rodeck, H.: Physiology and pathology of the hypothalamo-hypophyseal system. In: Bajusz (ed.): *Introduction to clinical neuroendocrinology*. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1967.
- Spatz, H., Wittermann, E.: Über das Verhalten der vegetativen Zentren des Zwischenhirns beim Kraniopharyngealtumor. *Verh. dtsch. Ges. Nervenärzte* (1934).
- Wilke, G.: Über primäre Retikuloendotheliosen des Gehirns. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **164**, 332—380 (1950).
- Wilke, G.: Cerebrale Formen der Boeckschen Krankheit und ihre Beziehungen zu den Retikulosen des Gehirns. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **37**, 259—268 (1954).
- Wilke, G.: Die granulomatöse Encephalitis mit Bezug auf bekannte oder unbekannte Ätiologie. *Nervenarzt* **27**, 244—251 (1956).
- Zülch, K. J.: Häufigkeit, Vorzugssitz und Erkrankungsalter bei Hirngeschwülsten. *Zbl. Neurochir.* **9**, 115—134 (1949).

Dr. med. K. Voigt
Dr. med. V. Dietz
Neurologische Universitätsklinik
mit Abteilung für Neurophysiologie
D-7800 Freiburg i. Br., Hansastr. 9a
Bundesrepublik Deutschland