

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Berlin.
Geh.-Rat Bonhoeffer.)

Pachymeningitis interna productiva nach Keuchhusten¹).

Von
B. Ostertag.

(Eingegangen am 22. August 1924.)

Folgeerscheinungen von seiten des Zentralnervensystems sind beim Keuchhusten seit langem bekannt. Schon 1769 beschreibt *Sydenham* Lähmungen nach dieser Erkrankung, die Kinder hätten beim Gehen große Schwierigkeiten. Die Kliniker beobachteten „allgemeine und partielle Konvulsionen, Hemiplegien“. Als Grundlage für die klinischen Erscheinungen wurden Gehirnveränderungen durch Meningitis, Intoxikation mit CO_2 durch die Stauung der Gehirngefäße bei den Keuchhustenanfällen angenommen. Da der tödliche Ausgang dieser Krankheit erfreulicherweise prozentual gering ist, so sind die meisten Beobachtungen pathologisch-anatomisch nicht gestützt. Soweit Obduktionsbefunde vorliegen, fehlen vielfach mikroskopische Untersuchungen, so daß ich auf eine sonst übliche Besprechung der Literatur verzichten und auf die Zusammenstellungen in den Lehrbüchern der Pädiatrie und Neurologie verweisen möchte.

Die eigenen pathologisch-anatomischen Untersuchungen zur Frage nach der Natur der Gehirnschädigung bei Keuchhusten hatten bei dem mir zur Verfügung stehenden Material im großen ganzen zu keinem Resultat geführt²).

Selbst bei Fällen mit deutlichen neurologischen Symptomen waren mit Ausnahme eines Falles (bei dem diffus verteilte Hämorrhagien als Substrat für die klinischen Erscheinungen angesehen werden konnten) die Befunde nicht eindeutig. Es hatten z. B. erhebliche Ernährungsstörungen bestanden, oder eine Pneumonie oder eine andere Infektionskrankheit hatte den Tod herbeigeführt, so daß die Veränderungen des Gehirns

1) Nach einem in der Berliner Hufelandischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag.

2) Siehe den „Nachtrag bei der Korrektur“ am Schlusse dieser Mitteilung.

nicht mit Sicherheit mit dem Keuchhusten in Beziehung gebracht werden konnten. Diesen unbefriedigenden Befunden steht ein Fall von chronischer produktiver hämorrhagischer Pachymeningitis gegenüber, der m. E. von klinischem wie pathologisch-anatomischem Standpunkte aus von einem etwas mehr als nur kasuistischen Interesse sein dürfte.

Das klinische Bild war folgendes¹⁾:

Der bei der Aufnahme am 25. VII. 1921 7 Monate alte Offizierssohn Waldemar St. war seit etwa 3 Wochen an Keuchhusten erkrankt. Anfangs war nur eine Bronchitis festgestellt, bald traten jedoch bei zunehmendem Husten typische Keuchhustenanfälle auf. *Das Kind fiel dem Vater bald nach der Erkrankung durch psychisch verändertes Wesen auf.* (Der Schilderung nach Symptome leichteren Hirndrucks [Dr. K.]) Behandlung mit Infus. Ipecac., später Jod mit Brom.

Der Vater ist gesund, die Mutter leidet an Lungenkatarrh. Die Geburt sei rechtzeitig gewesen, jedoch eine Zangengeburt im russischen Internierungslager unter ungünstigen äußeren Verhältnissen.

Status: Kräftiges Kind, weint mit heiserer Stimme, sehr lebhaft. Keine Halsdrüsen, Nackendrüsen. Leicht geröteter Rachen. Zeitweise ziehende Inspirationen. Rhachitischer Rosenkranz.

28. VII. 1921. *Am Tage etwa 9 Hustenanfälle von mittlerer Stärke und kurzer Dauer. Dünne schleimige Stühle.*

5. VIII. 1921. Temperatur 39,6°. Hustenanfälle weniger zahlreich. Nachtruhe gut.

12. VIII. 1921. Stühle gut. 100 Milch zu. Temperatur 39,1°. Rachen-schleimhaut gerötet.

15. VIII. 1921. Stühle gut. Erhält 1/2 Milch. Hals- und Rachenschleimhaut noch gerötet. Temperatur 39,5°. Keine Hustenanfälle mehr. Phosphorlebertran. Höhensonnen.

18. VIII. 1921. Kein Fieber mehr, Hals und Rachen o. B. Steigerung auf $\frac{2}{3}$ Milch.

20. VIII. 1921. Gute Zunahme. Rückkehr zu gemischterer Kost.

23. VIII. 1921. Kind ist sehr mißmutig, hat keinen rechten Appetit. *Hustenanfälle sind lange Zeit nicht mehr aufgetreten.* Dagegen wurden häufiger Wut-anfälle beobachtet: Wenn es seinen Willen nicht bekam, konnte es anhaltend mit solcher Wut schreien, daß es ganz blau im Gesicht wurde.

24. VIII. 1921. Schlechter Appetit, in der Nacht zum 25. VIII. große Unruhe.

25. VIII. 1921. 4 Uhr vormittags nach dem Baden reichliches Erbrechen (letzte Mahlzeit 10 Uhr abends).

6 Uhr vormittags, während das Kind auf dem Schoß gefüttert wird, fällt es plötzlich hintenüber mit verdrehten Augen, röchelt und ist nach 1—2 Minuten tot.

Es handelte sich also um ein beim Tode 8 Monate altes Kind, das seit 2 Monaten an Keuchhusten gelitten hatte und bald nach der Keuchhustenerkrankung den Eltern als psychisch verändert aufgefallen war. Der Tod erfolgte ganz plötzlich, nachdem das Kind vorher unruhig gewesen war und erbrochen hatte.

Die klinische Diagnose war auf Keuchhusten, Herzschwäche und *Hydrocephalus* gestellt.

¹⁾ Ich verdanke die klinischen Angaben der Kinderklinik der Charité, insbesondere aber den Bemühungen des Herrn Stabsarzt Klein die noch nachträgliche Klärung einiger wesentlicher Punkte.

Die *Sektion* erfolgte am 26. VIII. 1921. Da die Klinik die Diagnose auf Hydrocephalus gestellt hatte, wurde das Gehirn *in situ* durch Formalininjektionen von beiden Carotiden aus gehärtet.

Der Sektionsbefund der Schädelhöhle wird unten im ausführlichen Protokoll wiedergegeben, während bezüglich der übrigen Körperorgane nur die Diagnose mitgeteilt zu werden braucht: Chronische Nasopharyngitis. Mittelohr und Nebenhöhlen ohne Befund. Vesiculäres und interstitielles Emphysem der Lungen. Bronchopneumonische Herde in beiden Unterlappen. Anämie der inneren Organe. Katarhalische Enteritis und Kolitis mit starker Schwellung des gesamten lymphatischen Apparates im Darm und der mesenterialen Lymphknoten. Follikelhypertrophie der vergrößerten Milz (4 : 6 $\frac{1}{2}$: 2 $\frac{1}{2}$ cm, Gewicht 90 g). Thymus 10 $\frac{1}{2}$ g. Diffuse Verfettung der Leber.

Der *knöcherne Schädel* zeigt keine Veränderungen, insbesondere keine nennenswert erweiterten Fontanellen. Schädelumfang 45 $\frac{1}{2}$ cm. Dura fest mit dem Schädeldach verwachsen. Die Dura ist prall gespannt. Das Gehirn wird dann mitsamt der Dura der Konvexität herausgenommen, dabei zeigt sich, daß der ganze Subduralraum von einer frischen Blutung angefüllt ist.

Die oben angegebene Art der Fixierung ließ die Mächtigkeit der Blutung gut erkennen. Auf Frontalschnitten in der Höhe der zweiten Frontalwindung liegt unter einer stark verdickten Dura (hier $\frac{1}{2}$ cm dick) das fixierte Blut in Stärke von $\frac{1}{2}$ –1 cm. Auch die verdickte Pia enthält Blut.

Die Gefäße der Gehirnbasis und der Fossa Sylvii wie auch die der Pia der Hirnoberfläche zeigen keinerlei Veränderungen. Die Pia an der Medulla, dem Kleinhirn und der Basis ist zart und dünn, dagegen über dem rechten Temporal- und Occipitallappen wie über der Konvexität verdickt, von grauweißlicher Farbe, stellenweise rostbraun verfärbt. Besonders über dem linken Parietallappen ist sie stellenweise flächenhaft mit der Dura verwachsen, meist jedoch durch die Blutung von dieser getrennt.

Die Dura der Konvexität wird abgelöst und abgespült; nur an wenigen Stellen ist sie von spiegelnder glatter Innenfläche, in weiter Ausdehnung finden sich kleine Ekchymosen, rostbraune Pigmentierungen und dünne, schleierartige, oft rostbraun pigmentierte Auflagerungen, die sich leicht abziehen lassen. An anderen Stellen, besonders über der linken Konvexität in handtellergroßer Ausdehnung erscheint die Dura schwartig verdickt, es lassen sich mehrere Schichten auflagerungen der oben beschriebenen Art beobachten, von denen die dem Gehirn zugekehrten noch leicht ablösbar, die der Dura zugewandten jedoch fest mit dieser verwachsen sind.

Es werden aus allen Teilen des Gehirns und der Dura Stücke entnommen, nach weiterer Fixierung in Formol bzw. 96% Alkohol eingebettet, mit den üblichen Methoden: Hämatoxylin-Eosin und van Gieson, Weigertsche Fibrinfarbe, Methylenblau-Löffler und panchromatisch gefärbt, sowie die Eisenreaktion mit Carminegegenfärbung angewandt. Bei der Dura wird fernerhin die Spezialfärbung auf elastische Fasern hinzugefügt. Das nervöse Parenchym wird mit den bekannten neurohistologischen Methoden untersucht.

Die *Dura mater* ist an allen zur Untersuchung gelangten Stellen an ihrer Außenschicht (periostale Schicht) ohne Veränderungen. Dagegen ist schon die darunterliegende Mittelschicht an fast allen Stellen aufgelockert, wie es sich besonders deutlich beim Vergleich mit den zur Kontrolle herangezogenen Durapräparaten eines gleichaltrigen Kindes zeigt, und weist, abgesehen von vereinzelten Rundzelleninfiltraten, eine Wucherung spindelförmiger Gebilde auf, die mit den ebenfalls gewucherten Adventitialzellen der Capillaren an der Durainnenfläche in Verbindung stehen.

Die Innenfläche der Dura hat nun an verschiedenen Präparaten ein ungleiches Aussehen. Meist liegt ihr eine mehr oder minder dicke Schicht neugebildeten Bindegewebes an, recht zellreich und meist von einer großen Zahl dünnwandiger, teilweise prall mit Blut gefüllter Capillaren durchsetzt. Vielfach liegt frisches Blut im Gewebe; daneben finden sich fast überall eisenpigmenthaltige Zellen und freies Hämosiderin in den Maschen des neugebildeten Bindegewebes.

An diesen eben beschriebenen Stellen, die den häufigsten Befund darstellen, fällt die Fibrinfärbung negativ aus. Dagegen liegt an den makroskopisch kaum verdickten Teilen der Dura häufig der Innenfläche eine Schicht feiner Fibrinfasern auf, in der Lymphocyten und stellenweise, aber selten überwiegend, gelapptkernige Leukocyten gelegen sind.

Anders verhält sich das Bild dort, wo die Dura am stärksten verdickt ist. Hier bilden Bindegewebsfasern der Dura ein straffes, kompaktes Gewebe, das sehr viele, aber enge Gefäße enthält. Darunter liegt eine schmale Schicht jungen Bindegewebes mit sehr viel Fibroblasten und weiten Capillaren; es folgt eine entsprechende Schicht, die aber reichlich freies und phagocytiertes Hämosiderin enthält, des weiteren eine, die beginnende Organisation einer frischen Blutung zeigt. Wiederum folgt eine Lage kernreichen Bindegewebes, das durch seine Weitmaschigkeit auffällt. Dann eine ähnliche Schicht mit stärkerem Kernreichtum und großen blasig gequollenen Fibroblastenkernen, in deren unterem Abschnitt erheblicher Reichtum an Hämosiderin; darunter wiederum fibrinöse Ausschwitzung und Blutung mit beginnender bindegewebiger Organisation und so fort; der Prozeß hat sich hier mehrmals wiederholt und zu der Verdickung bis zu $1/2$ cm geführt.

Hier muß bereits der darunterliegenden Rindenstücke Erwähnung getan werden. Die weiche Hirnhaut ist mit der Dura verwachsen und selbst verdickt. Ihr Maschenwerk ist locker, an der der Dura zugekehrten Seite ist sie recht zellreich. Zwischen der eigentlichen Piaschicht und der Arachnoidea liegt eine Lage faserigen Bindegewebes, in der auch die Adventitia der Gefäße verdickt ist. Auf diesen Befund ist noch weiter unten zurückzukommen. In der Dura finden sich außer den beschriebenen noch eine große Anzahl frischerer Blutungen, die die einzelnen Schichten der pachymeningitischen Schwarze auseinanderdrängen.

Was die Leptomeninx anbetrifft, so finden sich an den Stellen eines bereits vorgeschrittenen pachymeningitischen Prozesses auch bindegewebige Verdickungen derselben. Von den subduralen Blutungen herrührend enthält auch die weiche Hirnhaut Blutpigment.

Am eigentlichen Parenchym des Zentralnervensystems finden an den Ganglienzellen sich nur geringe Veränderungen (*Nissls acute Schwellung* und unter der Duraschwarze einzelne Sklerosen), ohne besondere Erscheinungen von seiten der Trabantzellen. Soweit sich innerhalb der Substanz des Zentralnervensystems selbst Veränderungen finden, befallen diese lediglich den Gefäßbindegewebsapparat. Die Adventitia ist etwas gewuchert, vereinzelt finden sich Rundzelleninfiltrate und gelapptkernige Leukocyten. Nur an zwei Stellen gelingt es, kleine Hämorrhagien, einmal im Gebiet der linken Capsula int., das andere Mal in dem linken Hemisphärenmark, nachzuweisen. Die Elasticafärbung zeigt an den Gefäßen nichts Besonderes, auffallend ist nur eine Schwellung der Endothelien, besonders an den Capillaren. Die Glia um die Gefäße herum ist ohne Befund, nur die Randglia der Rindenoberfläche ist stellenweise vermehrt.

Die Untersuchung des unter der Dura gelegenen Blutes zeigt eine normale Zusammensetzung.

Die bakterioskopische Untersuchung ergibt ein negatives Resultat.

Dieser Gesamtbefund läßt es keinem Zweifel unterliegen, daß wir es mit einer typischen Pachymeningitis interna zu tun haben. Die Veränderungen der Dura zeigen alle Stadien des Prozesses vom Beginn mit einer fibrinös-zelligen exsudativen Entzündung, Capillarneubildungen, weiterhin Blutungen aus diesen, Organisation des Granulationsgewebes und der Blutungen, und zwar an einzelnen Stellen in mehrfacher Wiederholung.

Der Prozeß greift auf die Arachnoidea über und führt zu einer bindegewebigen Verdickung, während die Pia fast unbeteiligt bleibt und auch sonst — bezüglich der oberen Hirnrindenschicht — keineswegs das Bild einer Leptomeningitis besteht. —

Was das Vorkommen einer Pachymeningitis bei Keuchhusten anbelangt, so wissen wir nichts Sichereres über ihre Häufigkeit. Es sind zwar nur zwei Fälle beschrieben, doch teilte mir Herr Geheimrat *Lubarsch* mit, daß er derartige Pachymeningitiden in seinem Posener Institut hin und wieder beobachten konnte, während er sie sonst zu den großen Seltenheiten rechne. Abgesehen von dem *Reimerschen* Falle 1876 findet sich nur eine Erörterung dieses Themas von *Hada* aus dem Berliner pathologischen Institut.

Der Fall *Reimers* (Jahrb. f. Kinderheilk. 1876) betrifft einen 10-jährigen Knaben, der 6 Wochen an Keuchhusten litt, dann gleich wie unser Fall an einer Blutung aus dem pachymeningitischen Granulationsgewebe zugrunde ging.

Hadas Fall (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 214) behandelt einen Knaben, der im Alter von 1 Jahr 2 Monaten an Keuchhusten erkrankte, 2 Monate später einen linksseitigen Schlaganfall bekam und nach 5 monatiger Krankheitsdauer interkurrent an einer Mittelohreiterung starb. Bei der Sektion wurde die Hemiplegie durch eine pachymeningitische Schwarze mit starker Druckwirkung auf das Gehirn erklärt. Pathologisch-anatomisch: Pachymeningitis productiva interna, daneben die frische otogene Leptomeningitis.

Es bleibt noch die Frage zu erörtern, ob der Keuchhusten für den Prozeß an der harten Hirnhaut verantwortlich zu machen ist.

Finkelstein (Lehrbuch der Säuglingskrankheiten) stellt die Pachymeningitis als ein häufiges Vorkommnis dar, läßt ihre Ätiologie offen, lehnt aber den Keuchhusten als ursächlichen Umstand als unwahrscheinlich ab.

Daß das Geburtstrauma in der Ätiologie der Pachymeningitis eine nennenswerte Rolle spielt, ist einmal bei der Häufigkeit der Geburtstraumen einerseits, bei der Seltenheit der Pachymeningitis andererseits unwahrscheinlich; weiter spricht das erreichte Alter der Kinder, die an einer Pachymeningitis gelitten haben, gegen diese Annahme, eine Tatsache, auf die schon *Doehle* hingewiesen hat (Intern. med. Konferenz

Berlin 1890, cf. *Jores*, Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 29). Auch *Boekmann* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 214) hat nachweisen können, daß aseptische Blutungen einfach aufgesaugt werden.

Dagegen spielen bei der Entstehung der Pachymeningitis chemisch-toxische und infektiöse Einflüsse eine große Rolle. An dem Material des Eppendorfer Krankenhauses hat *Wohlwill* erwiesen, daß der Hauptanteil an Pachymeningitiden den Infektionskrankheiten zukommt, während z. B. der sonst hauptsächlich angeschuldigte Alkoholismus dagegen zurücktritt.

Abgesehen von den gastro-intestinalen Störungen und der mit dem Keuchhusten einhergehenden chronischen Nasopharyngitis läßt sich bei dem vorliegenden Fall keine Krankheit finden, die besonders für die Pachymeningitis ursächlich in Frage käme. Außerdem sind diese gastro-intestinalen Erscheinungen erst im Laufe der letzten Zeit nur vorübergehend aufgetreten, während das Kind bereits längere Zeit vorher an dem Keuchhusten litt und bald nach der Erkrankung den Angehörigen auffiel. Berücksichtigen wir den Umstand, daß es gerade Infektionskrankheiten sind, die einmal beim Säugling mit wenig widerstandsfähigem Gewebe, zum anderen bei älteren Personen mit nicht mehr sehr widerstandsfähigem Gewebe eine Pachymeningitis entstehen lassen, so ist es nicht einzusehen, weshalb nicht die einzige in diesem Falle bekannte Infektionskrankheit, nämlich der Keuchhusten, für die Entstehung der Pachymeningitis herangezogen werden soll. Es sei nochmals bemerkt, daß die Geburt zwar eine Zangengeburt war, aber glatt verlief, und daß sich das Kind bis zu seiner Erkrankung normal entwickelte; dann erst zeigten sich sehr bald nach der Keuchhustenerkrankung die Erscheinungen, die als Symptome eines leichten Hirndruckes aufzufassen sind. Bei fortschreitender Erkrankung nahm auch der Schädelumfang — wie klinisch festgestellt („*Hydrocephalus*“) — etwas zu.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen klinischen Erscheinungen und dem abzuschätzenden Alter des pachymeningitischen Prozesses spricht eher für die Annahme der ursächlichen Bedeutung des Keuchhustens für die Entstehung der Vorgänge an der Dura. Beziiglich des Entstehens der Pachymeningitis möchte ich meinen, daß die Veränderungen, die in Mittelschicht zwischen den beiden Durablättern beginnen, mehr auf toxischen Veränderungen, als auf das Eindringen eines Erregers in das Gewebe, beruhen. Als zweites Moment tritt bei der Keuchhusten-Pachymeningitis der rein mechanische Anteil der starken intrakraniellen Blutdruckerhöhung bei den Pertussisanfällen hinzu, der die zartwandigen, neugebildeten Capillaren nicht gewachsen sind, so daß es immer wieder von neuem zu Blutungen in das Granulationsgewebe kommt. Die tödliche Blutung in unserem Falle röhrt allerdings von einer durch das Erbrechen bedingten Blutdrucksteigerung her.

Herr Geheimrat *Lubarsch* hat mir in freundlichem Entgegenkommen das Keuchhustenmaterial seines Institutes überlassen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle danken möchte.

Nachtrag bei der Korrektur.

Inzwischen haben *Husler* und *Spatz* (Zeitschr. f. Kinderheilk 38, 5) bei Fällen von *Keuchhusteneklampsie* besondere Befunde erhoben. Sie fanden in 2 ausführlich untersuchten Fällen schwere Ganglienzellerkrankung und Zellausfälle in der oberen Hirnrinde und eine schwere Veränderung der kleinen neostriären Elemente. Die Arbeit gibt mir Veranlassung (mit der für diesen Nachtrag erforderlichen Kürze), der von mir erhobenen Befunde Erwähnung zu tun. Indem nur die mit neurohistopathologischen Methoden untersuchten Fälle herangezogen werden sollen, habe ich bei 3 Fällen die Wucherung der Glia in den oberen Hirnrindenschichten, besonders stark in der *Lamina zonalis*, vermerken können, wobei gerade in dieser Schicht Veränderungen im Sinne der amöboiden Umwandlung der Glia festzustellen war. Weiterhin fanden sich Körnchenzellen und Lipoidgehalt der im Sinne *Nissls* akut erkrankten Ganglienzellen. Am Mesoderm konnte ich eine Schwellung der Capillarendothelien und mäßige Infiltrate der gelockerten weichen Hirnhaut nie vermissen. Ein Befund, der auch bei den nur mit allgemein histologischen Methoden untersuchten Fällen nicht fehlte. Bei der komplizierenden Todeskrankheit kann ich jedoch über eine etwaige Spezifität dieser Veränderungen nichts aussagen.

Ich möchte es nicht unterlassen, hier noch auf einen — mir bedeutsam erscheinenden — Unterschied zwischen Befunden beim Erwachsenen und kindlichen Gehirne hinzuweisen. Während ich bei an Eklampsie gestorbenen Frauen oder an einzelnen an Urämie zugrunde gegangenen Personen die kleinen Pyramidenzellen der 3. Schicht bei sonst schwerer Zellerkrankung (*Nissls*) der Hirnrinde sklerosiert fand (eine in der Nervenpathologie allgemein bekannte Tatsache), war ganz allgemein bei unter Krämpfen gestorbenen Kindern eine mehr homogenisierende Erkrankung dieser Ganglienzellen vorhanden. Unter den etwa 30 an krampfkranken Kindergehirnen erhobenen — leider nicht auswertbaren — Befunden zeigten 2 Fälle eine Eigentümlichkeit: Der Zelleib hob sich bei der an einwandfreiem Material nach guter Alkoholfixierung hergestellten Toluidinblaufärbung nicht oder nur sehr unscharf von der Grundsubstanz ab, oft trat nur Kern und Kernkörperchen bei kleinerer Vergrößerung deutlich hervor, so daß man meinen konnte, sehr schlechte formolfixierte Präparate mit nicht entfärbaren Untergrund vor sich zu haben. Auch hierin muß ich mich einer Deutung, ob diese Veränderung etwa auf eine Veränderung des Nisslschen Graus am noch nicht ausgereiften Zentralorgan zurückzu-

führen, ebenso ob das erwähnte Verhalten der kleinen Pyramiden der 3. Schicht eine besondere Eigenheit des jugendlichen Gehirns sei, enthalten.

Was nun meine eingangs gemachten Angaben über den unbefriedigenden Befund bei Keuchhustenkindern mit deutlichen cerebralen Symptomen anbetrifft, so möchte ich dies im Sinne von *Husler* und *Spatz* deuten, denen es „*a priori* wenig wahrscheinlich ist, daß bei allen Kindern, die unter cerebralen Erscheinungen nach Pertussis starben, der von ihnen erhobene Befund vorliegen wird“ und von diesen Autoren auch nur bei schweren Keuchhustenekklampsien gefunden worden ist.

Tübingen, 22. XI. 1924.
