

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock
[Direktor: Professor Dr. W. Fischer].)

Zur Pathogenese der Meningitis tuberculosa.

Von

Christiane Radmann.

(Eingegangen am 19. Juli 1935.)

Im Januar 1933 erschien eine Arbeit von A. R. Rich und H. A. McCordock, Baltimore, über die Pathogenese der Meningitis tuberculosa. Durch mikroskopische Untersuchungen und Experimente sind die Verfasser zu dem Ergebnis gekommen, daß die tuberkulöse Meningitis nicht durch hämatogene Aussaat im Laufe einer Miliartuberkulose zustande kommt, sondern daß als Ausgangspunkt stets ein älterer tuberkulöser Herd der Nachbarschaft, seltener der anliegenden Schädelknochen, eher der Meningen selbst, am häufigsten aber ein Solitärtuberkel des Gehirns anzunehmen sei, in dem sich Tuberkelbacillen in größerer Menge lebensfähig gehalten haben. Bei der Gelegenheit eines Durchbruches in den Subarachnoidalraum führen solche Solitärtuberkel zur Entstehung einer diffusen Meningitis. R. Rich und McCordock untersuchten 82 Fälle von Meningitis tuberculosa und konnten in 75 Fällen einen durchgebrochenen Solitärtuberkel des Gehirns und der Meningen als Ausgangspunkt der Meningitis nachweisen. Tierversuche führten zu vergleichbarer tuberkulöser Meningitis nur bei direkter Infektion der Meningen durch Injektion von Tuberkelbacillen in das Foramen opticum.

Im Gegensatz hierzu steht die allgemein vorherrschende Ansicht, die unter anderem von Huebschmann, Sternberg und Herxheimer vertreten wird.

Nach dieser wird der Entstehung der Meningitis tuberculosa eine hämatogene Aussaat im Laufe einer Miliartuberkulose zugrunde gelegt. Nach Huebschmann, der sich eingehend mit der Meningitis befaßt, finden sich Solitärtuberkel nur in einer geringen Anzahl von Fällen. Ein gelegentlich vorkommender Durchbruch in den Subarachnoidalraum führt meistens nur zu einer lokal begrenzten, auf die Umgebung der Durchbruchstelle beschränkten Meningitis.

Angeregt durch den Widerspruch, der sich aus diesen beiden erwähnten Anschauungen ergibt, untersuchten wir auf Veranlassung von Professor Böhmig 10 Gehirne mit tuberkulöser Meningitis. Nach dem gleichen Verfahren, wie es R. Rich angibt, wurden die Gehirne in Formalin gehärtet und dann in 2 mm dicke Frontalschnitte zerlegt. Nachdem diese einer eingehenden Betrachtung mit bloßem Auge unterworfen waren, wählten wir geeignete Stellen der verschiedenen Hirnabschnitte zur mikroskopischen Untersuchung. Die Schnitte wurden in Celloidin eingebettet.

Makroskopische Untersuchung.

Dem makroskopischen Befund ist zunächst voranzustellen, daß sämtliche 10 Gehirne den charakteristischen Befund einer Basilar-meningitis aufwiesen, so daß bei der Besichtigung mit bloßem Auge über die Diagnose kein Zweifel bestand. Es fand sich im Bereich des Hirnstammes, besonders im Bereich des Chiasma opticum ein sulziges, trübgelbliches Exsudat, das sich in die beiden Fossae Sylvii verschieden hoch hinauf fortsetzte.

Wir verzichten hier auf eine ausführliche Beschreibung aller Einzelheiten, da wir, wie gesagt, nur ganz typische Fälle für unsere Untersuchungen benutzten, da zum anderen diese Einzelheiten des basalen Exsudates erst bei der späteren Besprechung der Befunde für unsere Fragestellung von Bedeutung sind. Wichtiger ist dagegen das Verhalten der Konvexität. Es ist eine alte Erfahrung, die wir bei allen unseren Fällen bestätigen können, daß nach Maßgabe des basal gelegenen Exsudates die konvexen Anteile der Meningen mitbetroffen sind und dies schon gut, in anderen Fällen nur eben makroskopisch erkennen lassen. Schon beim Abtrennen der harten Hirnhaut sieht man dann im Bereich der Fissura longitudinalis superior oder im Bereich der Schläfenlappen eine Trübung der Flüssigkeit in den Spalten der Meningen; einzelne oder zahlreiche Gefäße zeigen einen schmalen graugelblichen perivaskulären Saum. Gelegentlich sind im Gebiet der größeren Gefäßverzweigungen miliare Tuberkel oder kleinste graue Stippchen erkennbar.

Der Schwellungszustand des Gehirns und seiner Häute ist dafür bestimmend, ob solche Veränderungen an der Konvexität leicht oder nur mit sehr großer Mühe erkennbar sind. Bei stärkeren Graden von Hirnödemen und Hydrocephalus internus ist die Flüssigkeit innerhalb des Subarachnoidalraumes vermindert, da der starke Hirndruck zwangsmäßig die Hirnoberfläche gegen das knöcherne Schädeldach drückt. In solchen Fällen läßt sich natürlich kaum entscheiden, ob auch an der Konvexität eine Trübung der Subarachnoidalflüssigkeit besteht. Auf die Frage nach der Häufigkeit des Zusammentreffens miliarer Tuberkel mit exsudativen Vorgängen werden wir bei der Besprechung des mikroskopischen Befundes eingehen.

Bei der makroskopischen Zerlegung ließ ein Teil der Gehirne Solitär-tuberkel erkennen, bei den übrigen fanden sich keine. Infolgedessen müssen wir bei der Besprechung diese beiden Gruppen getrennt behandeln:

Gruppe A: Gehirne *ohne* Solitærtuberkel.

Gruppe B: Gehirne *mit* Solitærtuberkel.

A. Zur Gruppe A ist kein weiterer makroskopischer Befund zu erheben.

B. In 3 Gehirnen fanden sich Solitærtuberkel. Die folgende Tabelle soll Aufschluß geben über Lage der Tuberkel in den verschiedenen

Hirnabschnitten, über Größe und Lokalisation in Rinden- oder Marksubstanz.

Tabelle 1.

Nr.	Gyr. frontal.	Gyr. parietal.	Gyr. central.	Gyr. occipital.	Gyr. temporal.	Kleinhirn	Putamen Nucl. caudat. Thalamus	Pons	Zusammen
1	3	2	17	12	10	14	4	2	64
2	3	2	8	8	6	6	3	2	38
3	4	2	2	3	2	—	1	—	14
Zus.	10	6	27	23	18	20	8	4	116

Tabelle 1 läßt erkennen, daß bei Vorhandensein von Solitærtuberkeln diese gleich in einer größeren Anzahl angetroffen werden, die dann allerdings noch in weiten Grenzen schwanken kann. Der bevorzugte Sitz sind die Zentralwindungen und die Occipitallappen; mit etwas geringerer Häufigkeit werden Schläfenlappen und Kleinhirn befallen. In größerem Abstände folgen Stirnhirn und Stammganglien. Die kleinste Zahl weisen in unseren Fällen Scheitellappen und Brücke auf.

Tabelle 2.

	Gyr. frontal. ○○○	Gyr. parietal. ○○○	Gyr. central. ○○○	Gyr. occipital. ○○○	Gyr. temporal. ○○○	Kleinhirn ○○○	Putamen Nucl. caudat. Thalamus ○○○	Pons ○○○	Zusammen	
R. M. R.-M.	1 2	2	2 13 2	1 11	3 5 2	2 12	4	2	58 6 —	○ 4 ○ 33 ○ 17
R. M. R.-M.	2 1	2	4 4	8	4 2	1 1 4	2 1	2	3 28 7	○ 19 ○ 17 ○ 2
R. M. R.-M.	2 2	2	1 1	2 1	2	—	1	—	8 4 2	○ 1 ○ 9 ○ 4

R. Rinde. M. Marksubstanz. R.-M. Grenze Rinde-Marksubstanz. ○ Stecknadelkopf- bis Kleinlinsengröße. ○ Kleinlinsen- bis Kirschkernegröße. ○ Kirschkerne- bis Haselnußgröße.

Tabelle 2. Bei den verschiedenen Gehirnen besteht ein deutlicher Unterschied in der Ansiedlung der Solitærtuberkel, entweder vorwiegend in der Rinde oder vorwiegend in der Marksubstanz. Die Größe der Tuberkel ist in den verschiedenen Gehirnen unterschiedlich und wechselt auch bei ein- und demselben Gehirn zwischen Stecknadelkopfgröße und Kirschkerne- bis Haselnußgröße.

Bei den gesamten 116 Solitærtuberkeln fanden wir keinen, der bei der makroskopischen Betrachtung einen unmittelbaren Zusammenhang mit den Meningen aufwies oder in diese durchgebrochen war.

Mikroskopische Untersuchung.

Gruppe A.

Um eine bessere Übersicht zu erlangen, ist eine Trennung in die einzelnen Erscheinungsformen der Meningitis angezeigt, obgleich es zwischen den einzelnen Gruppen fließende Übergänge gibt.

I. Art der Veränderungen.

1. *Exsudation*: Das Exsudat ist charakterisiert durch Fibrinnetzwerk, freie Zellen, Leukocyten, Erythrocyten, Mononukleäre, Lymphocyten, große Zellen mit rundem, stark gefärbtem Kern als Abkömmlinge des Subarachnoidalendothels, sog. Arachnoidalzellen.

2. *Nekroseherde*.

3. *Zellinfiltration* in den Furchen und abschnittsweise an der Oberfläche durch Lymphocyten, Mononukleäre und Arachnoidalzellen.

4. *Produktive Zellbildungen* (Epitheloidzellen) in Beziehung zu Gefäßen.

5. *Gefäßveränderungen*: Die einzelnen Gefäße zeigen, je nach ihrer Größe, verschiedenes Verhalten, im wesentlichen die von *Huebschmann* beschriebenen Gefäßveränderungen.

a) Große Gefäße: Intimaendothel abgehoben, infiltriert; Media meistens wenig verändert; in Adventitia starke Zellinfiltration bis zum Zellzerfall und anschließender Nekrose der Umgebung.

b) Mitteltgroße Gefäße: Alle Übergänge von zelliger Infiltration bis zur vollständigen Nekrose. Starke Intimainfiltration kann das Lumen fast verschließen. An Stelle der Intima sog. „fibrinoide Degeneration“ nach *Huebschmann*. Übergang der Nekrose von der Adventitia in die Nachbarschaft.

c) Kleinere und kleinste Gefäße weniger von infiltrierenden und nekrotisierenden Prozessen betroffen. Produktive Zellbildungen häufig als rundliche Knötchen an der Außenfläche der Adventitia.

Intimatuberkel sehr selten. Die Venen sind von allen Vorgängen seltener betroffen als die Arterien, zeigen nur dichten Lymphocytenkranz. Thrombose großer Gefäße häufig. Beziehungen zu den Gefäßveränderungen lassen sich daraus nicht ableiten.

II. Verteilung und Ausdehnung der beschriebenen Veränderungen auf die verschiedenen Hirnabschnitte.

1. *Basis*. Das Gebiet vom Chiasma opticum bis zum Hirnstamm und der Brücke ist ausgefüllt mit reichlichen Exsudatmassen, in die ausgedehnte Nekroseherde eingelagert sind. Die Gefäße gehen in Nekrose über oder zeigen ausgeprägte Infiltration mit allen beschriebenen Merkmalen. Die Gefäßveränderungen erstrecken sich auf alle Gefäße, sind ein Gradmesser für die Intensität des Prozesses. Die Exsudation setzt sich in die breiten Furchen fort. In den engen Furchen fehlt das Exsudat, an Stelle dessen findet sich eine dichte Zellinfiltration vorwiegend aus Lymphocyten mit Arachnoidalzellen durchsetzt. Dazwischen liegen kleine, von Epitheloidzellen pallisadenförmig begrenzte Käseherde.

Die Fossa Sylvii weist dieselben Verhältnisse auf.

Verfolgen wir die Meningen in die übrigen, der Basis angehörenden Hirnanteile, so wird nirgends wieder ein solcher Grad der Exsudation erreicht. Meistens kommt es noch an einem der Gehirnschnitte zu stärkeren exsudativen Vorgängen, z. B. an beiden Schläfenlappen oder am Stirnhirn. Die übrigen Anteile der Basis weisen zwar auch noch zahlreiche Nekroseherde auf, aber ohne Fibringerüst. In den Furchen finden sich außerdem produktive Knötchen häufig an Gefäßen. Am Kleinhirn haben wir nie bemerkenswerte, sondern nur kleinumschriebene Exsudation gefunden.

2. *Konvexität.* An keiner Stelle der Konvexität ist eine Exsudation in dem Umfange anzutreffen wie am Chiasma opticum, in der Fossa Sylvii usw. Nehmen wir aber diese Stellen ganz aus und vergleichen die übrigen Hirnabschnitte der Basis: Stirnhirn, Schläfenlappen, Hinterhauptslappen mit der Konvexität, so ergibt sich, daß sowohl quantitativ wie qualitativ ein grundlegender Unterschied in bezug auf die meningitischen Veränderungen nicht besteht. Stets sind an der Konvexität exsudative Vorgänge an häufig mehreren Hirnabschnitten nachzuweisen. Die Gefäße zeigen gleiche Veränderungen wie an der Basis.

Es besteht ein Unterschied zwischen den Prozessen an der freien Oberfläche und in den Furchen in dem Sinne, daß sich viel stärkere Veränderungen in den Furchen finden.

An der *freien Oberfläche* wechseln ausgedehnte Strecken ohne Veränderungen ab mit Abschnitten, wo Quellungen der Arachnoidalfasern, reichlich Arachnoidalzellen, Nekrose vorherrschen. An Gefäße angelagert sieht man käsige Herde oder Epitheloidzellenknötchen, die ersteren ragen oft in die Hirnsubstanz hinein und sind dort von Gliazellen umgeben. An den *Abgangsstellen der Furchen* ist die Transsudation am stärksten, es finden sich alle Arten von Gefäßveränderungen. In den *Furchen* selbst überwiegt die Zellinfiltration aus Lymphocyten, Arachnoidalzellen oder Epitheloidzellen. Verkäsende und produktive Gefäßveränderungen sind sehr häufig auch dann in Furchen vorhanden, wenn die freie Oberfläche der Gyri kaum verändert ist. Intimainfiltration sieht man selten.

Epitheloidzellenknötchen, die ersteren ragen oft in die Hirnsubstanz hinein und sind

Bei unseren Untersuchungen konnten wir ein starkes Mitbetroffensein der Ventrikelwände nicht feststellen. Hin und wieder sah man umschriebene Zellinfiltration der Hirnsubstanz unter dem einschichtigen intakten Ventrikelependym.

Gruppe B.

Bezüglich der mikroskopischen Veränderungen der Meningen benutzen wir dieselbe Zusammenstellung wie bei Gruppe A.

I.

1. und 2. *Exsudat und Nekroseherde* finden sich nur in einem der drei Gehirne im Gyrus frontalis in ganz geringfügigem Maße.

3. *Zellinfiltrationen* finden sich bei allen drei Gehirnen, bestehend aus Arachnoidalzellen und Lymphocyten, in unvergleichlich geringerem Umfange als bei Gruppe A.

4. *Produktive Zellbildungen* mit oder ohne zentrale Verkäsung sind kleiner und finden sich seltener als bei A.

5. *Gefäßveränderungen* zeigt nur das eine Gehirn mit Nekrose und Exsudation. Dort findet sich Intimainfiltration und beginnender Zerfall der Adventitia. Im übrigen beschränken sich die Gefäßveränderungen auf Ansammlungen von Lymphocyten und Arachnoidalzellen in der Nachbarschaft.

II.

1. *Basis:* In der Gegend des Chiasma opticum bis zur Brücke ist keine Exsudation nachzuweisen. Als Ausdruck stärkerer Reaktion finden sich erhaltene oder zerfallene Leukocyten in Haufen. An den Gefäßen starke Infiltration der Intima und geringe Nekrose der Adventitia, die deutlich von Epitheloidzellen begrenzt ist. Vereinzelt sind Leukocyten in die Hirnsubstanz ausgestreut. An den Gefäßen sitzen hier und da Knötchen. Nekroseherde fehlen ganz.

Nr.	Alter	Lunge	Pleura	Lymphknoten
1	33 Jahre	Chronische Spitzentuberkulose + Miliartbk. Kehlkopftbk.	Verkalkende Pleuritis	—
2	34 Jahre	Miliartbk. +++ ¹ und Kavernen	Obliterierende Pleuritis	—
3	64 Jahre	Verkalkter P.-K. ² Miliartbk. +	Obliterierende Pleuritis	Verkalkung
4	7 Jahre	Verkäsender P.-K. Miliartbk. +	—	Verkäsung
5	4 Jahre, 2 Mon.	Verkäsender P.-K. Miliartbk. +	—	Verkäsung
6	2½ Jahre	Verkäsender P.-K. Miliartbk. +++	—	Verkäsung
7	9 Mon.	Verkäsender P.-K.	Obliterierende Pleuritis	Verkäsung
8	19 Jahre	Großer verkäsender P.-K. (käsige Pneumonie) Miliartbk. ++	Verwachsung	Verkäsung Miliartbk. +
9	19 Jahre	—	Strangförmige Verwachsungen. Chronische Herzbeutelbk.	Verkäsung
10	20 Jahre	Miliartbk.	—	Verkäsung

2. *Konvexität.* Sie zeigt gleichartige Veränderungen, Nekroseherde und exsudative Prozesse sind nicht anzutreffen. — Die Gegenüberstellung von Furchen und freier Oberfläche ergibt bei Gruppe B nicht so auffällige Unterschiede. Die Meningen bieten in allen Abschnitten das gleiche Bild: Zellansammlung mit Gefäßwandknötchen, beide nur auf kleine Strecken ausgedehnt.

Im Gegensatz zu Gruppe A haben wir bei Gruppe B noch anzuführen: a) Solitärtuberkel in Rinden- und Marksubstanz, b) deren morphologischen Beziehungen zu den Meningen.

a) Tuberkel: Die überwiegende Mehrzahl der Tuberkel zeigt typischen Aufbau: Nekrosezentrum, Epitheloidzellen mit Riesenzellen und Fibrocyten, Lymphocytenwall. Die Tuberkel waren durchweg gut begrenzt sowohl durch Epitheloidzellen als durch Bindegewebsbildung. Bei einigen lagen außerhalb der Bindegewebskapsel frische, meist kleine, käsige Herde, durch Epitheloidzellen abgegrenzt. Die Begrenzung der größeren Tuberkel war ausgeprägter als die der kleinen, bei denen in einigen Fällen eine Reaktion in der Umgebung fehlte.

b) In keinem der untersuchten Fälle fanden wir ein Übergreifen des tuberkulösen Prozesses von dem Herd in der Hirnsubstanz auf die Meningen. Die Hirnhaut zeigte selbst dann, wenn die Tuberkel dicht unter der Furche lagen, nur Zellinfiltration, die in manchen Fällen in der Hirnhaut über dem Tuberkel stärker ausgesprochen war. Die Reaktion klang schon nach einer kurzen Strecke wieder ab. Gewöhnlich machte sich ein Unterschied nicht bemerkbar, gleichwohl ob ein Tuberkel in der Nähe lag oder nicht. — Wir müssen allerdings darauf hinweisen, daß es uns nicht möglich war, die gefundenen 116 Solitärtuberkel serienmäßig zu untersuchen.

¹ Miliartbk. +++ = zahlreiche miliare Knötchen.

„ ++ = eine Anzahl von miliaren Knötchen.

„ + = einzelne miliare Knötchen. — ² P.-K. Primärkomplex.

belle 3.

Milz	Leber	Niere	Nebenniere	Genitale	Darm
Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	Verkäsung	Verkäsung	Miliartbk. +++
Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	—	Verkäsung	—
Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	—	—	Miliartbk.
Miliartbk. +	Miliartbk. +	—	—	—	—
Miliartbk. + Konglom.- Tub.	Miliartbk. +	Miliartbk. +	—	—	—
Miliartbk. +++	Miliartbk. +++	Miliartbk. +	—	—	Miliartbk.
Miliartbk. ++	Miliartbk. ++	—	—	—	Miliartbk.
—	—	Miliartbk. +	—	—	Miliartbk. +
Miliartbk. +	Miliartbk. +	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—

Aus den vorausgegangenen Beschreibungen ergibt sich ein deutlicher Unterschied in der Reaktionsweise bei den Gehirnen mit Solitärtuberkel gegenüber denen ohne Solitärtuberkel.

Zur Klärung dieser verschiedenen Reaktionsweise ist es von Bedeutung, die tuberkulösen Vorgänge im übrigen Organismus zu verfolgen (Tabelle 3).

Fall 1—3 sind die Fälle mit Solitärtuberkeln im Gehirn. Ihnen gemeinsam ist eine ausgesprochene Aussaat von zahlreichen Knötchen in Milz, Leber, Niere, Darm, die als Spätgeneralisation zu deuten ist.

Fall 1 und 2 weisen tertiäre tuberkulöse Lungenveränderungen auf, die als älteste tuberkulöse Prozesse aufzufassen sind. Im weiteren Verlauf kam es dann zur Verkäsung der Genitalorgane, bei Fall 1 zur Verkäsung der Nebennieren und Kehlkopfgeschwüren. Der GröÙe nach folgen dann die Solitärtuberkel des Gehirns. Als jüngster Prozeß ist die hämatogene Aussaat anzusehen, die zeitlich mit der Entstehung der Solitärtuberkel nicht in Zusammenhang zu bringen ist.

Bei Fall 3 sind neben einem abgeheilten Primärkomplex und einer obliterierenden Pleuritis im Gegensatz zu den vorausgegangenen beiden Fällen keine starken Verkäsungen anzutreffen, sie sind in Gestalt der Solitärtuberkel auf das Gehirn beschränkt. Erst später ist dann eine Miliartuberkulose aufgetreten.

Bei allen 3 Fällen finden sich ältere tuberkulöse Herde, die nach

ihrer Größe und Ausdehnung zu der Annahme berechtigten, daß sie zu verschiedenen Zeiten und schubweise jeweils im Laufe einer Bacillämie entstanden sind, wobei die Miliartuberkulose als letztes Glied der Reihe anzusehen ist. Zu bemerken ist, daß die meningitischen Veränderungen an der Hirnhaut in diesen 3 Fällen bei weitem geringgradiger waren als in den folgenden Fällen.

Fall 4—7 zeigen weitgehende Übereinstimmung und Eindeutigkeit des Prozesses. Es handelt sich bei ihnen allen um eine Frühgeneralisation bei nicht ausheilendem, sogar in Verkäsung fortschreitendem Primärkomplex mit massiver Verkäsung der Lymphknoten und wechselnder Generalisation.

Fall 8—10. Fall 8 weist einen großen käsig-pneumonischen P.-K. auf mit beginnender Verkäsung der regionären und der Halslymphknoten und geringer miliärer Aussaat in Nieren und Darm. Die Besonderheit dieses Falles liegt darin, daß hier ein großer Solitärtuberkel in den Meningen, und zwar im Bereich des rechten Stirnhirns gefunden wurde. Dieser Fall wurde von uns nicht in die Gruppe der Solitärtuberkel eingereiht, da dieser meningeale Solitärtuberkel im betreffenden Gehirn der einzige war, während die übrigen Fälle mit Solitärtuberkeln diese in größerer Zahl aufwiesen. Ferner unterscheidet sich dieser Fall von der Gruppe mit Solitärtuberkeln dadurch, daß die Meningitis durchaus den mikroskopischen Aufbau aufwies wie die Gruppe A ohne Solitärtuberkel.

Dieser Fall stellt demnach ein Zwischenglied zwischen beiden Gruppen dar.

Als ähnliches Zwischenglied betrachten wir Fall 9 mit einer ausgesprochenen Lymphknotenverkäsung und mit obliterierender tuberkulöser Perikarditis und ebenso Fall 10 mit gleichartiger aber noch stärkerer verkäsender Lymphknotentuberkulose am Kieferwinkel und an der Trachea. Bei beiden Fällen war ein Solitärtuberkel in der Hirnsubstanz selbst oder in den Meningen nicht auffindbar. Beide letztgenannten Fälle ließen einen alten P.-K. in Lunge oder Darm vermissen, die beschriebenen tuberkulösen Veränderungen müssen demnach als Primärveränderungen angesprochen werden.

Zusammenfassung.

R. Rich und *H. McCordock* glauben, wie eingangs erwähnt, bei nicht weniger als 82 Fällen mit tuberkulöser Meningitis in 75 Fällen den Nachweis erbracht zu haben, daß die Meningitis ihren Ausgang von Solitär- oder Konglomerattuberkeln in Hirnsubstanz oder Meningen genommen hat. Sie haben in großer Ausführlichkeit dargelegt, was alles gegen die Annahme spricht, daß die tuberkulöse Meningitis im direkten Anschluß an eine Miliartuberkulose sich entwickelt. Sie weisen dabei hin

- a) auf morphologische Beobachtungen an Sektionsfällen
- b) auf alte und eigene experimentelle Untersuchungen.

Zu a): 1. Die Meningitis wird häufig vermißt bei ausgesprochener Miliartuberkulose mit reichlicher Aussaat in alle bevorzugten Organe.

2. Das Alter der Meningitis entspricht nicht dem Alter der miliaren Knötchen, demnach kann keine gleichzeitige Entstehung angenommen werden.

3. Es lagen Fälle von tuberkulöser Meningitis vor, wo jede miliare Aussaat fehlte, ja sogar ein älterer tuberkulöser Herd im Organismus nicht aufgefunden wurde.

4. Im Laufe einer Miliartuberkulose werden bestimmte Organe wie Lunge, Leber, Milz, Nieren mit großer Gesetzmäßigkeit fast immer und in stärkstem Maße, andere Organe wie Pankreas, Schilddrüse, die Muskeln sehr selten oder nie betroffen. Für die Meningen steht nun fest, daß sie einerseits bei einer allgemeinen Miliartuberkulose häufig in hohem Grade mitbefallen sind, andererseits nicht selten bei extremer Miliartuberkulose der übrigen Organe vollkommen verschont bleiben, wieder in anderen Fällen stark ergriffen sind, während in Leber, Milz und Lunge nur einzelne verstreute Knötchen anzutreffen sind. Es ist nicht einzusehen, weshalb die Meningen eine Ausnahme von der bei der Miliartuberkulose beobachteten Gesetzmäßigkeit machen sollten.

5. Pleura, Perikard und Peritoneum, die als seröse Häute den Meningen vergleichbar sind, werden in verhältnismäßig geringem Maße von der Miliartuberkulose betroffen.

Zu b) 1. In der Literatur beschriebene Versuche zeigen, daß nach Einspritzen großer Mengen von Tuberkelbacillen in den Kreislauf es nie zu einer akuten, exsudativen Meningitis kam, obgleich eine schwere allgemeine Miliartuberkulose auftrat.

2. Die Verfasser konnten ebenfalls bei intravenöser wie bei Injektion von Tuberkelbacillen in die A. carotis wohl eine allgemeine Miliartuberkulose aber keine Meningitis hervorrufen.

3. In anderen Fällen wurden bei einer Reihe von normalen sowie allergischen Versuchstieren durch Einspritzen von Tuberkelbacillen in das Foramen opticum eine direkte Infektion der Meningen herbeigeführt. Alle Tiere zeigten bei der Autopsie den typischen Befund einer diffusen exsudativen Meningitis. Bei den allergischen Tieren standen von Anfang an exsudativ-nekrotisierende Prozesse im Vordergrund, während bei den normalen Versuchstieren zunächst Epitheloidzellentuberkel auftraten und erst später exsudative Vorgänge hinzukamen.

Zu bemerken war, daß bei dieser direkten Infektion der Meningen dieselbe bevorzugte Lokalisation der Veränderungen an den Gefäßen zu finden war, wie sie die Meningitis beim Menschen aufweist, und wie auch wir sie beschrieben haben. Es ließ sich ferner feststellen, daß die Gefäßwände von außen her ergriffen werden und der tuberkulöse Prozeß von der Adventitia gegen die Media und Intima fortschreitet. Auf Grund dieses Befundes lehnen die Verfasser jene Ansicht ab, die die Gefäß-

veränderungen als Beweis für das hämatogene Zustandekommen der Meningitis ansehen. Dagegen spricht auch, wie *R. Rich* und *McCordock* hervorheben, daß bei Miliartuberkulose häufig die typischen Gefäßveränderungen in viel geringerem Maße ausgeprägt sind als in den Fällen, wo eine direkte Infektion der Meningen vorliegt. Wir fügen hinzu, daß ebenfalls bei uns gerade die Fälle mit ausgesprochener Miliartuberkulose mit reichlicher Aussaat in alle Organe eine auffallend geringgradige Meningitis, bei der Gefäßveränderungen fast ganz fehlten, aufwiesen.

Die Art der von *R. Rich* und *McCordock* vorgenommenen Untersuchungen wie die Person der Untersucher gewährleisten, daß die Beobachtungen mit besonderer Sorgfalt ausgeführt worden sind. Das Material der Untersucher ist zum anderen so groß, die kritische Auswertung so überzeugend, daß ihren Untersuchungen eine besondere Bedeutung beigemessen werden muß, um so mehr, da ihre Arbeit die einzige ist, die sich in neuerer Zeit mit dem Fragenkomplex der Meningitis tuberculosa beschäftigt.

Das von uns vorgelegte Material ist wesentlich kleiner als das der beiden Untersucher. Im Laufe eines $\frac{3}{4}$ Jahres standen uns leider nicht mehr einschlägige Fälle zur Verfügung. Es würde Jahre fordern, bis wir die gleiche Zahl sammeln könnten wie *R. Rich* und *McCordock* sie verwendeten. Damit ergibt sich, daß wir ein abschließendes Urteil nicht geben können. Wenn wir trotzdem unsere 10 Fälle mit den 82 Fällen der Voruntersucher vergleichen, so geschieht es darum, um mit unserem Material einen Anstoß zu geben zu neueren Untersuchungen. Es geschieht ferner, da wir ein recht unterschiedliches Verhalten fanden, wenn wir eine Beziehung zu den übrigen tuberkulösen Prozessen im Einzelfall herstellten.

Aus der Tabelle gehen die Einzelheiten dieser Beziehungen schon hervor. Wir haben sie bei Besprechung der Tabelle nochmals herausgestellt. Es ergeben sich bei unserem Material, das nach der gleichen Methodik untersucht wurde wie *R. Rich* und *McCordock* sie anwendeten, 3 Gruppen:

Fall 1—3 zeigen deutlich, daß von alten tuberkulösen Lungenveränderungen aus eine weit zurückliegende hämatogene Aussaat in das Gehirn erfolgte, die im Einzelfall zu außerordentlich zahlreichen Solitärtuberkeln in der Hirnsubstanz führte. Wenn wir auch mikroskopisch einen direkten Zusammenhang oder Durchbruch dieser Solitärtuberkel in die Meningen im Einzelfall nicht erweisen konnten, da es unmöglich war, 116 Tuberkel in Serienschnitten zu untersuchen, so entsprechen diese 3 Fälle vollkommen dem Ergebnis von *R. Rich* und *McCordock*. Die allgemeine Miliartuberkulose in diesen 3 Fällen, die bei der Autopsie vorgefunden wurde, stand zeitlich mit den Solitärtuberkeln in keiner Beziehung.

Die 2. Gruppe unseres Materials ist charakterisiert durch typische primäre tuberkulöse Infektionen bei Kleinkindern mit nicht abheilendem, sondern fortschreitendem Primärkomplex. Diese Gruppe legt nahe, daß eine massive Ausschwemmung von Tuberkelbacillen aus den großen verkäsenden Herden in Lungen und Lymphknoten frühzeitig in die Meningen oder das Gehirn erfolgte. Diese Gruppe steht insofern der Forderung von *R. Rich* und *McCordock* entgegen, als Solitärtuberkel in Gehirn und Meningen fehlen. Sie entspricht zum anderen aber der Forderung, daß eine massive Ausschwemmung von Bacillen notwendig ist, um eine tuberkulöse Meningitis hervorzurufen. Bei dieser 2. Gruppe unseres Materials bleibt natürlich die Frage offen, warum denn die Lokalisation in den Meningen und nicht in den anderen Körperorganen erfolgte.

Die 3. Gruppe, die wir als Zwischenglied auffassen, haben wir schon bei der Besprechung der Tabelle eingehend behandelt. Zu bemerken ist noch, daß Fall 8 durchaus einem von *R. Rich* und *McCordock* ausführlich mitgeteiltem Fall entspricht.

Unser kleines Material ergibt aus dieser Zusammenstellung darin eine Bestätigung der Untersuchungen von *R. Rich* und *McCordock*, daß allgemeine Miliartuberkulose nicht zu tuberkulöser Meningitis führt, daß die Meningitis bei tertiärer sog. Organtuberkulose mit oder ohne miliare Aussaat auf ältere Solitärtuberkel im Gehirn oder in den Meningen zurückzuführen ist. Im Gegensatz zur Annahme von *R. Rich* und *McCordock* fanden wir jedoch, daß bei ausgedehnten verkäsenden Prozessen im Primärstadium der Tuberkulose eine Meningitis auch ohne Solitärtuberkel in Meningen oder Gehirn entsteht, daß wesentliche mikroskopische Unterschiede der Art der meningitischen Veränderungen bestehen bei Fällen *mit* und Fällen *ohne* Solitärtuberkel.

Es wurden 10 Fälle von tuberkulöser Meningitis untersucht zur Frage nach ihrer Entstehung. Ausgehend von den groß angelegten Untersuchungen von *R. Rich* und *McCordock* kamen wir zu dem Ergebnis, daß für die Fälle tertiärer Tuberkulose die Untersuchungen bestätigt werden konnten, daß aber auch im Primärstadium der Tuberkulose eine Meningitis ohne Solitärtuberkel auftritt.

Literatur.

- Askanazy, A.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **99** (1910). — *Hartwich*: Virchows Arch. **237** (1922). — *Hirschsohn, J.*: Beitr. klin. Tuberk. **51** (1922). — *Huebschmann, P.*: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928. — *Rich, R. A.* and *H. A. McCordock*: Bull. John Hopkins Hosp. **52** (1933). — *Sieper, H.*: Beitr. Klin. Tbk. **64** (1926). — *Sternberg, C.*: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Berlin: F. C. W. Vogel 1933. — *Schmaus-Herscheimer*: Grundriß der pathologischen Anatomie. Berlin: J. F. Bergmann 1932. — *Terris, H.*: J. amer. med. Assoc. **92** (1929).