

Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Klinik (Vorstand: Professor Dr. H. Hoff) und aus der Klinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten (Vorstand: Professor Dr. A. Wiedmann)

**Diagnose und Frühdiagnose der Meningitis tuberculosa mit besonderer Verwertung einer Komplementbindungsreaktion mit Antigen Essen**

Von G. Ehrmann und F. Gerstenbrand

Durch die Einführung des Streptomycins in die Therapie hat sich das Krankheitsbild der Meningitis tuberculosa (Mg. tbc.) in seiner Verlaufsform völlig geändert. Aus einer im Erscheinungsbild zwar vielgestaltigen, im Grunde aber eintönigen und meist innerhalb einiger Wochen tödlich verlaufenden Meningitis ist eine chronische Krankheit geworden, die sich über viele Monate hinziehen kann, um dann entweder in Heilung auszugehen oder doch noch letal zu enden. War die Diagnose einer Mg. tbc. vor der Streptomycinära ein absolutes Todesurteil, so ist es jetzt möglich, auch nach weniger optimistischen Statistiken ein Drittel der Fälle zu heilen.

Nach der Goldmann-Spatzchen Regel breitet sich die Mg. tbc. vorwiegend im Gebiet der großen Zisternen, der Basis des Hirnstammes, in den Räumen zwischen Groß- und Kleinhirn und in der Umgebung der Fissura transversa sowie den damit kommunizierenden Räumen aus. Das zunächst eitrige Exsudat, das in seltenen Fällen nur mikroskopisch nachweisbar sein kann, wandelt sich je nach der Verlaufsform in ein Granulationsgewebe und später in ein dorb-fibröses Gewebe um. Dabei kann es zu einer bleibenden Schädigung basaler Hirnnerven und zu fortschreitenden degenerativen Veränderungen im Bereich der betroffenen Gefäße kommen; letzteres hat wieder Zirkulations-

störungen im zugehörigen Hirnparenchym zur Folge, was sich klinisch in neurologischen und psychischen Defekten zeigt.

Durch das Streptomycin und die tuberkulostatischen Chemotherapeutika ist uns heute die Möglichkeit eines wirksamen Eingreifens in den Krankheitsprozeß gegeben. Das Ziel der Therapie soll eine defektlose, klinische Heilung sein, wofür aber ein möglichst frühzeitiges Einsetzen der Behandlung die Voraussetzung ist. Unter der bakteriostatischen Wirkung von Streptomycin, kombiniert mit Isonikotinsäurehydrazin, wird die Exsudation zum Stillstand gebracht und eine mehr oder weniger ausgedehnte fibröse Umwandlung eingeleitet. Verwachsungen können unter Umständen, wie die Untersuchung an aus anderen Gründen verstorbenen Patienten Jahre später zeigte, kaum nachweisbar sein (Erichson). Je früher eine intensive, bakteriostatische Therapie einsetzt, um so geringer ist die Gefahr ausgedehnter Verwachsungen. Die ungünstige Lage des Einzelfalles, hervorgerufen durch zu spät gestellte Diagnose oder durch die Schwere des klinischen Bildes, kann das therapeutische Bemühen allerdings beträchtlich erschweren. Die von D. Müller vorgeschlagene frühzeitige und wiederholte Luftfüllung kann einen Einblick in die basalen Liquorräume und ihre Verwachsungen geben und die therapeutischen Maßnahmen leiten. Prognostisch können, mit dem Nachweis des Freibleibens der Basiszisternen, günstige Rückschlüsse gezogen werden. Hat sich jedoch bereits ein organisiertes Exsudat gebildet, dann verhindert dieses das Herankommen des Medikamentes an alle Krankheitsherde und damit ein direktes Einwirken auf die Tuberkelbazillen (TbB.), abgesehen davon, daß Verwachsungen den Liquorabfluß aus der Cisterna pontis verlegen und so zu einem Hydrocephalus oclusus führen können.

Der Erfolg jeder Therapie einer Mg. tbc. hängt daher in erster Linie vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginnes ab. Die Frühdiagnose ist dafür entscheidend. Als einziger sicherer Beweis für das Bestehen einer tuberkulösen Meningitis wird allgemein ausschließlich der Nachweis von TbB. im Liquor anerkannt. Zur Festigung einer Frühdiagnose vergeht aber, da der direkte Nachweis im Mikroskop in den seltensten Fällen gelingt, kostbare Zeit. Außerdem ist der zu untersuchende Liquor immer unbehandelt, wodurch die Möglichkeit, virulente TbB. zu erhalten, sehr gering ist. Sie im Liquorhäutchen nachzuweisen, gelingt nur in einem mäßigen Prozentsatz. Nach Angaben der Literatur, vor allem in größeren Statistiken, wird nur in 20—60% der Fälle ein positiver Bazillennachweis erhalten, wenn auch zum Beispiel von Heuckeroth berichtet wird, daß er in allen Fällen im Zisternenliquor TbB. nachweisen konnte; Jelacic erhält eine

ähnlich hohe Ausbeute durch die transovale Punktion, Tietz und Heepe durch das Membranfilterverfahren. Jedenfalls setzen diese Methoden ein besonderes technisches Können voraus und machen des öfteren zahlreiche Wiederholungen notwendig, wodurch wieder wertvolle Zeit verloren wird.

In einigen Fällen ist es nicht allzu schwierig, aus dem klinischen Bild die Verdachtsdiagnose zu stellen. Durch die Vielfalt der Erscheinungsformen, wie sie die Mg. tbc. heute bietet, vor allem aber durch das in den letzten Jahren eingebürgerte Bestreben, alle auch nur entfernt meningeal anklingenden Prozesse sofort antibiotisch zu behandeln, zeigt jedoch der in stationäre Behandlung kommende Patient meist ein uncharakteristisches Bild, was eine sichere Diagnose unmöglich macht.

Man versucht, die Krankheitsformen der Mg. tbc. in verschiedene Gruppen einzuteilen. Eine praktische, für die letzten Jahre vielleicht besonders gültige Einteilung bietet das von S. R. Jameson angegebene Schema:

Gruppe 1: Leichte Nackensteifigkeit, pathologischer Liquor, voll bei Bewußtsein.

Gruppe 2: Nackensteifigkeit, Lokalzeichen (Hirnnervenparese, Hemiparese usw.), pathologischer Liquor, Lethargie, Benommenheit.

Gruppe 3: Tiefer Stupor, Bewußtlosigkeit.

Im Kindesalter läßt sich durch das Überschneiden der einzelnen Formen keine genaue Abgrenzung vornehmen.

Was die Verlaufsform anlangt, so steht dem akuten, selten subakuten Bild der Vorstreptomycinära, mit dem stets letalen Ausgang unter den Zeichen eines Versagens der vegetativen Regulationen, das jetzt chronische Bild gegenüber. Bei den in einem ausgesprochen chronischen Stadium in stationäre Behandlung kommenden Fällen ist eine Differentialdiagnose gegenüber einer Enzephalitis oder auch einem raumverdrängenden Prozeß bisweilen unmöglich. Ein TbB.-Nachweis gelingt in diesen Fällen wegen einer antibiotischen Vorbehandlung meist nicht. Auch kann der Liquor durch die Blockierung des Spinalraumes infolge Verwachsungen in der hinteren Schädelgrube ein völlig falsches Bild ergeben. In diesen Fällen kann, wenn auch selten, der Nachweis von Chorioidealtuberkeln im Fundus oculi die Diagnose stellen lassen.

Damit sind aber auch die klinischen Hilfsmittel zur Stellung der Frühdiagnose und zur Festigung einer Verdachtsdiagnose bei uncharakteristischen Bildern weitestgehend erschöpft. Es hat sich nun ein Teil des Schwergewichtes, besonders was die Ver-

besserung der diagnostischen Möglichkeiten betrifft, auf das Laboratorium verlegt. Fast immer ist von der Höhe der Zellzahl eine Unterstützung bezüglich Diagnose- und Prognosestellung zu erwarten und vor allem der Heilungsverlauf zu beobachten. In Fällen von spinalen meningitischen Prozessen ist in den Eiweißwerten ein wichtiger Anhaltspunkt gegeben. Von verschiedenen Autoren (G Walter und Pulver, A. B. Sommer u. a.) wird der stark herabgesetzte Liquorzucker (10—30 mg%) und Chloridspiegel (unter 700 mg%) als pathognomonisch bezeichnet und auch prognostisch verwertet. In der anglo-amerikanischen Literatur wird besondere Bedeutung der Tryptophanreaktion zuerkannt. Bei Nachuntersuchungen konnten jedoch nur 60% positive Ergebnisse gefunden werden (Sonnenmann). Zappi gelang es, eine Vermehrung bestimmter Ketosäuren chromatographisch nachzuweisen. Zur Erweiterung der Laboratoriumsmethoden wurde schon seit der Entdeckung des Tuberkulobazillus versucht, einen biologischen Nachweis der tuberkulösen Ätiologie meningealer Prozesse durchzuführen. Robert Koch selbst hat mit Alt tuberkulin als Antigen im Serum Erkrankter Antikörper nachgewiesen. Widal versuchte deren Nachweis im Liquor, was ihm auch in einigen Fällen gelungen ist. Da aber bei einer tuberkulösen Infektion in vielen Fällen das Auftreten von Antikörpern nicht nur im Liquor, sondern wahrscheinlich auch früher schon im Serum zu erwarten ist, ist für die tuberkulöse Genese einer bestehenden Meningitis der positive Ausfall des Antikörpernachweises im Liquor allein nicht beweisend, es sei denn, daß der Titer im Liquor höher ist als im Serum. Bei bestehender Verdachtsdiagnose scheint jedoch der positive Ausfall im Liquor auch bei positivem Serum zur Stützung der Diagnose ausreichend.

Nun hängt der Ausfall biologischer Reaktionen weitgehend von der Art des verwendeten Antigens ab. Die Art der angewendeten Reaktion selbst wird wieder häufig vom Antigen diktiert. Es ist naheliegend, daß der TbB. als Ganzes eher einen spezifischen Ausfall garantiert, als ein alkoholischer oder wässriger Extrakt, der einerseits nur bestimmte, gegen die betreffenden Fraktionen gerichtete Antikörper reagieren läßt, andererseits infolge des relativ einfachen chemischen Aufbaus andere, auch nichtspezifische Antikörper zur Reaktion zwingt, die dann unspezifische oder biologisch falsch positive Ergebnisse liefern.

Im Serologischen Laboratorium der Klinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten wurden sowohl mit Serum als auch mit Liquor Komplementbindungsreaktionen und Flockungsreaktionen durchgeführt, wobei als Antigen sowohl Alt tuberkulin als auch Aufschwemmungen von Tuberkelbazillen verwendet wurden. Als empfindlichste und zugleich spezifischste Reaktion erwies sich

eine Komplementbindungsreaktion nach Herrmann, wobei auch wir das Antigen Essen im Vergleich mit anderen Antigenen als das für unseren Zweck brauchbarste erkannten.

#### Methodik.

Verwendet wurde: Serum, inaktiviert durch 30 Minuten langes Erwärmen im Wasserbad von 56 Grad Celsius. Die Liquorproben wurden unverändert untersucht.

Das hämolytische System wurde nach der „Reichsvorschrift“ ausgewertet. Als Gebrauchskonzentration des Hämolytins wurde die fünf- bis sechsfache Konzentration des Hämolytintiters der zweiten Ablesung — nach insgesamt 60 Minuten — genommen.

Die Komplementauswertung wurde in 6 Röhren ohne Antigen, nachdem sich in Vorversuchen die gute Verträglichkeit des Antigens mit dem Komplement erwiesen hatte, durchgeführt. Ausgangsverdünnung des Komplementes (C) war 1:10. In das erste Röhren wurde 0.5 ml, in das zweite Röhren 0.4 ml, dann 0.3, 0.2, 0.15, schließlich 0.1 ml einpipettiert. Das Volumen in jedem Röhren wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1.5 ml aufgefüllt. Dazu kam in jedes Röhren 1 ml einer 5%igen sensibilisierten Schaferythrozytensuspension (SES.).

Nach 15 Minuten Lösungszeit bei 37 Grad Celsius wurde abgelesen. Verwendet wurde ein Komplement, das in der Gebrauchsverdünnung von mindestens 1:20 vollständige Hämolyse ergab.

Der Hauptversuch wurde mit sieben verschiedenen Liquor-, beziehungsweise Serummengen durchgeführt. Beginnend bei 0.4 ml, wurden fallende Mengen (0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.025, 0.0125) mit Kochsalzlösung auf 0.5 ml aufgefüllt. Dazu kamen Antigenverdünnung (1:5) 0.5 ml und Komplementverdünnung (mindestens 1:20) 0.5 ml. Die Röhren wurden zuerst 45 Minuten bei Zimmertemperatur, dann 45 Minuten bei 37 Grad im Brutschrank belassen (Bindungszeit). Nach Zufügen von 1.0 ml des hämolytischen Systems, ausgewertet wie oben beschrieben, wurde 10 Minuten nach Lösung der Kontrollen, spätestens aber nach 60 Minuten abgelesen. An Kontrollen wurden mitgeführt: Eine sicher positive, eine sicher negative Kontrolle, Antigenkontrolle und Kontrolle des hämolytischen Systems. Eine eventuell vorhandene eigenhemmende Wirkung des Liquors (Serums) wurde durch eine Liquor-(Serum-) Kontrollreihe für jede zu untersuchende Probe geprüft. Die fehlende Antigenmenge wurde durch Kochsalzlösung ersetzt.

Das Ausmaß der Komplementbindung wurde in vier Graden abgelesen, wobei eine Hämolyse skala nach Kolmer verwendet wurde. Dem Stärkegrad 4 entspricht eine 0%ige Hämolyse, dem Stärkegrad 3 eine 10%ige, dem Stärkegrad 2 eine 25%ige, dem Stärkegrad 1 eine 50%ige Hämolyse. Eine Hämolyse von 75% wurde als fraglich positiv (±), eine Hämolyse von 100% als negativ abgelesen. Beim Befunden wurde sinngemäß eine eventuell aufgetretene Eigenhemmung der Proben, beziehungsweise (sehr selten) der Antigenkontrolle abgezogen.

Nach dieser Methode wurden 117 Fälle untersucht. Eine Mg. tbc. bestand, wie es sich aus der klinischen Untersuchung, später den kulturellen und Laboratoriumsergebnissen und einem eventuell autoptisch erhobenen Befund ergab, bei 28 Fällen. Von

diesen zeigten sich in der K. B. R. 26 positiv, 2 negativ. Drei Fälle, die als Mg. tbc. eingeschendet worden waren und einen negativen Befund ergaben, konnten später als nicht tuberkulös geklärt werden. In den beiden anderen Fällen ist bei einer generalisierten miliären Tuberkulose eine negative Anergie anzunehmen. Unter den restlichen 86 Proben von Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht tuberkulöser Natur hatten 22 in der K. B. R. mit dem Antigen Essen ein positives Ergebnis.

Wenn die Empfindlichkeit der Komplementbindungsreaktion mit dem Tuberkuloseantigen Essen etwa dem in der Literatur bekannten Quotienten entspricht (Pothmann, Heuckeroth, Massenbergh und Kuettner, Rudolph) und zufriedenstellend ist, so wäre das Ergebnis von 22 „unspezifisch“ positiven Befunden unter 86 Fällen recht entmutigend, würde man nicht die Ergebnisse und Diagnosen einer genaueren kritischen Betrachtung unterziehen.

Bei 7 Fällen besteht infolge eines höheren Serumtiters die Möglichkeit einer Antikörperpassage; 2 Fälle sind bei vorliegender Lues cerebri als biologisch falsch positiv zu werten; wenn nun noch 3 Fälle von multipler Sklerose, deren tuberkulöse Genese nicht widerlegt ist, ebenfalls aus der Zahl der „unspezifisch“ positiven Ergebnisse ausgeschlossen werden dürfen, dann stehen 68 negativen Befunden nur noch 10 Fälle gegenüber, die eine positive K. B. R. ergaben und unter folgenden Diagnosen zur Untersuchung kamen:

Meningoenzephalitis, zerebraler Prozeß bei Tuberkulose ohne meningeale Erscheinungen, Poliomyelitis, hirnatrophischer Prozeß, basale Meningitis, Meningitis, Pneumokokkenmeningitis, Melancholie, Epilepsie, Anfälle. Da außerdem bei 8 Fällen aus technischen Gründen das Serum nicht untersucht werden konnte, bleibt hier die Frage einer eventuellen Antikörperpassage noch offen.

Wie weit schließlich ein positiver biologischer Befund bei widersprechender klinischer Diagnose doch noch berücksichtigt werden sollte, mögen 2 Fälle illustrieren, bei denen schließlich die autoptische Untersuchung die Diagnose Mg. tbc. stellte.

Fall 1: H. H., 34 Jahre, eigene und Familienanamnese bezüglich Tuberkulose negativ. Vier Wochen vor Klinikaufnahme erkrankt Patient mit Kopfschmerzen, Brechreiz, Erbrechen und Temperatursteigerung über 38 Grad. Unter dem Verdacht einer Nahrungsmittelvergiftung kommt der bereits somnolente und benommene Patient auf eine medizinische Station und wird wegen zunehmender Verwirrtheit auf die Psychiatrische Klinik verlegt. Die Untersuchung ergibt: Herabgesetzter Allgemeinzustand, Nackensteifigkeit, Bulbusdruckphänomen, Okulomotoriusparese geringen Grades links, 312/3 Zellen, hohe Eiweißwerte, Zucker und Chloride an der unteren Grenze der Norm. Fundusunter-

suchung, Durchuntersuchung bezüglich eines tuberkulösen Herdes und Tuberkelbazillenkultur waren negativ, die K. B. R. mit Tuberkuloseantigen war wiederholt positiv.

Wegen der nur geringgradigen Hirnnervensymptome und der bezüglich Tuberkulose negativen Befunde wird die positive K. B. R. vernachlässigt und die Diagnose Meningeozephalitis gestellt. Nach intensiver antibiotischer Therapie kommt es zu einer vorübergehenden Besserung. Fünf Wochen nach Krankheitsbeginn zeigen sich deutliche Hirnnervensymptome im Sinne von Okulomotoriusparese beiderseits, Abduzensparese rechts, Fazialisparese links bei verhältnismäßig niedriger Zellzahl und hohen Eiweißwerten. Zucker und Chloridwerte bleiben im Bereich der Norm. Sechs Wochen nach Beginn der Erkrankung kommt Patient unter dem Bilde eines akuten Versagens des Kreislaufes ad exitum. Die Autopsie ergibt eine Leptomeningitis tuberculosa subacuta nach Streptomycin, im rechten Oberlappen einen Primäraffekt mit chronischer Lymphdrüsenbeteiligung. Der kurz nach der Aufnahme des Patienten eingeleitete Tierversuch kam, einen Tag nach dem Ableben des Patienten, mit positivem Ergebnis zurück.

Fall 2: M. M., 21 Jahre, in der Anamnese mehrmaliger Spontanabortus ohne Anhaltspunkt für luetiche oder tuberkulöse Genese. Kurz nach einer neuorlichen Fehlgeburt kommt es zum Auftreten von Kopfschmerzen, Verwirrtheit und meningealen Zeichen. Die neurologische Untersuchung ergab sonst keine Besonderheiten. Zellzahl 1400/3, Eiweiß 200 mg%, Liquorzucker herabgesetzt (36 mg%), Chloride im Bereich der Norm. Die gynäkologische, ophthalmologische und interne Untersuchung ergab keinen Anhaltspunkt für eine tuberkulöse Erkrankung, hingegen war die K. B. R. mit dem Tuberkuloseantigen wiederholt positiv. Es wurde die Verdachtsdiagnose einer septischen Meningitis gestellt. Kurze Zeit vor dem, unter den Zeichen eines akuten Versagens des Kreislaufes erfolgten Exitus, gelang im Liquor eine positive Färbung nach Halberg. Nach dem Ableben der Patientin traf auch der positive Kultur- und Tierversuchbefund ein, der dann auch durch die Autopsie — Meningitis tuberculosa cum Hydrocephalo interno — bestätigt wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei der großen Bedeutung, welche in der Streptomycinära heute der Frühdiagnose einer Mg. thc. zukommt, jede Unterstützung der klinischen Untersuchung von unschätzbarem Vorteil ist. Dazu ist heute wohl auch die biologische Untersuchung des Liquors zu zählen, die, mit den nötigen Kontrollen durchgeführt — wozu auch die Untersuchung des Serums zu rechnen ist —, bei einer Versagerquote von 2 unter 28 und einer relativ hohen Spezifität, wohl als ein nicht unwichtiges Hilfsmittel des Klinikers bezeichnet werden kann.

Literatur. K. Erichson: Mschr. f. Kinderhkd. 1951, 99, 28. — Goldmann: Abh. preuß. Akad. Wiss. Physik.-Mathem. Kl. I, 1913; ref. Hdb. d. Int. Med. V, 3, 184. — H. Gwalter und W. Pulvor: Schweizer. med. Wschr. 1951, 27, 637. — W. Horrmann und A. Massenborg: Ztschr. f. Kinderhkd. 1949, 67, 191. — E. Heuckeroth: Med. Klin. 1950, 45, 1425. — S. R. Jamieson: Brit. Med. J. 1952, 12, 83. — P. Jelasic: Mschr. Psych. 1952,

124, 85. — R. Koch: Ztschr. f. Immunforsch. 1950, 107, 348; zit. nach G. H. Waezecha. — J. A. Kolmor: Tho J. of Ven. Dis. Inf. 1949, Suppl. Nr. 22, 75. — A. Massenborg und H. Kuettner: Klin. Wschr. 1949, 27, 234. — D. Mueller: Ref. im Handb. d. Int. Med. 1952, V, 3, 189. — F. J. Pothmann: Neue Med. Welt 1950, 19, 233. — C. Rudolph: Ztschr. f. Kinderhkd. 1950, 68, 259. — A. R. Sommer: Brit. Med. J. 1952, 16, 356. — Sonnemann: Mschr. f. Kinderhkd. 345, 73. — H. Spatz: Arch. f. Psych. 1933, 101, 26. — Tietz und F. Heepe: Med. Klinika 1950, 4, 111. — Widal: Zit. n. Herrmann und Massenborg: Ztschr. f. Kinderhkd. 1949, 67, 191. — F. Zappi: Rivista d. Neurol. 1953, 23, 61.