

(Aus der anatomischen Abteilung [Prof. *Spatz*] und aus der histopathologischen Abteilung [Prof. *Hallervorden*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung Berlin-Buch.)

## Über den Zusammenhang zwischen Meningitis und Ependymitis und über die Morphogenese der Ependymitis granularis<sup>1</sup>.

Von

Th. Hasenjäger und G. Stroescu.

Mit 22 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Juli 1938.)

Die vorliegende Arbeit bringt ein Teilergebnis von Untersuchungen über die entzündlichen Vorgänge im Gebiet der *Liquorräume*. Es handelt sich um Art und Ausbreitung entzündlicher Veränderungen an den Wänden der *inneren* Liquorräume, also der Hirnventrikel. Über Befunde bei Prozessen in den äußeren Liquorräumen, insbesondere in den Zisternen, soll später berichtet werden.

Der Ausdruck der entzündlichen Veränderung der inneren Liquorwege ist die Ependymitis. Gute Beschreibungen der Ependymitis finden sich schon frühzeitig im Schrifttum (*Brünner* 1694!). Die Deutungsversuche dieser wohlcharakterisierten, schon mit bloßem Auge wahrnehmbaren Bilder waren mannigfaltig. Teils sprach man von einer selbständigen Erkrankung der Ventrikelwände, teils dachte man an Zusammenhänge mit den verschiedensten Gehirnaffektionen, wobei bald der Hydrocephalus internus, bald das einfache Senium oder eine Encephalitis, wie sie z. B. bei der progressiven Paralyse vorkommt, in Betracht gezogen wurden. Verhältnismäßig selten wurde an die Tatsache gedacht, daß bei den engen anatomischen Beziehungen zwischen inneren und äußeren Liquorräumen auch Zusammenhänge des krankhaften Geschehens zu erwarten sind, daß also Ependymitis und Meningitis zusammengehören. In dieser Richtung lenkten wir nun unsere Untersuchungen.

Die inneren und äußeren Liquorräume stehen durch die Foramina Mangendie und Luschka miteinander in Verbindung. Diese früher oft geleugnete Kommunikation, die auch in der Pathologie eine große Rolle spielt, ist durch die Erfahrungen der Encephalographie eindeutig festgestellt. Das Vitalfarbstoffexperiment gibt interessante Aufschlüsse in dieser Richtung. Wenn man nämlich Trypanblau in die äußeren Liquorräume einspritzt, so findet man es nicht allein in den inneren Liquorräumen und in den Wänden derselben wieder, sondern es ruft im chronischen Versuch sowohl eine „Trypanblau-Meningitis“ bzw. Meningo-Encephalitis als auch eine „Trypanblau-Ependymitis“ hervor (*Spatz*).

<sup>1</sup> Herrn Prof. *Anders* (Berlin-Buch) und Herrn Dr. *Stauder* (München) sind wir zu besonderem Dank verpflichtet.

Der Farbstoff diffundiert sowohl vom äußeren als auch vom inneren Liquor aus in eine schmale Randzone des nervösen Gewebes hinein. So entsteht eine Farbstoffzone entlang der äußeren Liquorräume (wobei die Konvexität des Gehirns gewöhnlich nicht erreicht wird) und eine zweite Farbstoffzone entlang der Ventrikelwände. Nach wiederholten Einspritzungen kommt es innerhalb dieser Randzonen nicht nur zur granulären Speicherung des Trypanblaus, sondern gleichzeitig zur Entzündung. Wir haben also hier das Modell dafür, wie eine in den äußeren Liquor gebrachte Noxe gesetzmäßig entzündliche Veränderungen in einer schmalen Randzone der inneren Liquorwege hervorruft.

*Auf Grund derartiger Überlegungen haben wir im Gegensatz zu den bisherigen Bearbeitern der Ependymitisfrage nicht die Befunde am Ependym zum Ausgangspunkt der Betrachtungen gemacht, sondern die entzündlichen Veränderungen in den weichen Häuten.*

Bei 50 einwandfreien Fällen von akuter, subakuter und chronischer bzw. abgelaufener *Meningitis* ist das Aussehen der Wände der inneren Liquorräume untersucht worden. Zunächst wurde geprüft, wie oft bei Entzündung der äußeren Liquorräume auch eine solche der inneren vorkommt. Ferner wurde beschrieben, wie aus dem Bilde einer akuten Ependymitis das einer chronischen, also ein Endzustand, entsteht. Schließlich beschäftigen wir uns noch kurz mit der Art der Verteilung der ependymitischen Erscheinungen innerhalb des Ventrikelsystems.

Wir wollen mit einigen *Bemerkungen über die Meningitis* beginnen, die zum Verständnis des folgenden unerläßlich sind. Wie oben gesagt, wählten wir Fälle von akuter, subakuter und chronischer bzw. abgelaufener Meningitis verschiedener Ätiologie als Ausgangsmaterial. So leicht nun die anatomische Diagnose frischer oder im Abklingen begriffener meningitischer Prozesse ist, so schwierig kann die Beurteilung von Endzuständen sein, wenn es nicht zu auffälligen schwierigen Verdickungen der weichen Häute gekommen ist. Um auch bei geringgradigen Veränderungen die Diagnose zu sichern, muß man die *Prädilektionsstellen der Meningitis* kennen, die sich aus einigen anatomischen Besonderheiten der äußeren Liquorräume ergeben. Die Verteilung der Exsudate und Infiltrate hängt ab von der Tiefe der äußeren Liquorräume, die bekanntlich große örtliche Verschiedenheiten zeigt. Im Gebiet der Zisternen, *den größten Erweiterungen der Subarachnoidalräume, sind die entzündlichen Erscheinungen am hochgradigsten.* Ferner folgt der Grad der entzündlichen Veränderungen der Dichtigkeit des subarachnoidalen Netzwerkes. Auch die Rückbildung spielt sich bei dichtem Netzwerk langsamer ab; der Endzustand kann an solchen Stellen meist schon makroskopisch in Form von Schwielen- oder Cystenbildung erkannt werden. Bei unseren anatomischen Untersuchungen fanden wir den größten Reichtum an subarachnoidalem Netzwerk in hinteren Abschnitten der Cisterna ambiens und in der Cisterna basalis (besonders in der Umgebung des Chiasma

opticum und in der Fossa interpeduncularis). Etwas geringer ist er in der Cisterna pontomedullaris (um die Nerven VI, VIII und IX bis XII) und in der Cisterna Fissurae Sylvii (s. Einteilung der Zisternen nach Spatz und Stroescu). An diesen Stellen nun finden wir nach abgelaufener Meningitis am sichersten Erscheinungen des Endzustandes.

Im Bereich des Rückenmarks sind die Subarachnoidalräume zisternenartig weit, wenn man hier auch nicht von Zisternen spricht. Die Dichtigkeit des Netzwerkes ist sehr verschieden; während am vorderen Umfang das Netzwerk und die Septen spärlich sind, bilden sie am hinteren Umfang ein kompliziertes System von weiteren und engeren Maschen. Am dichtesten ist das Maschenwerk im Bereich des Septum posterius des Brustmarks (Key und Retzius). Dementsprechend fand Singeisen in diesem Gebiet im Endzustand der luischen Meningitis eine ausgesprochene Schwielenbildung, während die weichen Häute am vorderen Umfang zart waren.

Bei den schon makroskopisch in Erscheinung tretenden Bildern am Ependym fanden wir dieselben Formen, die bereits aus der älteren Literatur bekannt sind.

Am häufigsten ist wohl die *Ependymitis granularis*, bei der man kleine umschriebene, flache Knötchen von pilzartigem und konischen Aussehen an den Ventrikelwänden findet. Bei der *Ependymitis varioliformis* (Pierre Marie) sieht man pockennarbenähnliche Bildungen mit erhöhten Rändern und eingesunkenem Zentrum. Die *Ependymitis reticularis* (Rokitanski und Virchow) zeigt eine netzförmige Anordnung feiner Stränge auf dem Ependym. Außerdem gibt es noch eine *Ependymitis diffusa*.

Die uns zur Verfügung stehenden Meningitiden haben wir nach der Art des Erregers und nach der Phase des Prozesses unterteilt. Wir untersuchten 14 Fälle von *Meningitis purulenta*, 18 Fälle von *Meningitis luica* und 18 Fälle von *Meningitis tuberculosa*. Wir bringen jeweils einige ausgewählte Fälle aus dem Material, an dem wir zu unseren Ergebnissen gelangt sind.

## I. Das Ependym bei Meningitis purulenta.

1. Fall (Nr. 2219, München). 15jähriger Knabe, der nach 3tägiger, klinisch nicht geklärter akuter Krankheit starb.

Aus der Gehirnsektion: Weit ausgebreitete, ganz akute Meningitis purulenta. Histologisch findet man die weichen Häute vollgepfropft mit polymorphkernigen Leukocyten, die noch keinerlei Zerfallerscheinungen aufweisen. Der Meningococcus intracellularis wird nachgewiesen.

Auf dem Boden der Rautengrube findet sich gleichfalls ein vorwiegend leukocytäres Exsudat, die Menge erreicht aber nicht annähernd den Grad wie in den äußeren Liquorräumen. Immerhin sind an den Lieblingsstellen, so z. B. in der zentralen Rinne des Rautengrubenbodens, mehrere Lagen von Exsudatzellen übereinander geschichtet. Auch hier sind Meningokokken nachweisbar. Im subependymären Gewebe besteht eine leichte Subependymitis, insbesondere eine Infiltration der Virchow-

*Robinschen Räume* der Gefäße mit Leukocyten und großen mononucleären Zellen. An der Glia ist in diesem Stadium noch nichts Auffälliges zu bemerken. Die Ependymreihe ist geschlossen, wenn auch an manchen Stellen eine Schädigung der Zellen wahrscheinlich ist. Das auffällige Bild der „Ependymbreschen“, wie es beim nächsten Fall beschrieben werden soll, findet sich hier noch nicht. Im Rückenmark ist der Zentralkanal offen; das Lumen enthält reichlich Leukocyten. Im nervösen Gewebe in der Umgebung des Zentralkanal finden sich ebenfalls entzündliche Veränderungen mit reichlich freien Leukocyten. Ein Durchtritt von Leukocyten durch die Ependymreihe kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

2. Fall (Nr. 3097). Akute eitrige Meningitis, Dauer der Erkrankung: etwa drei Wochen.

*Aus der Gehirnsektion:* Im Bereich der vorderen Zweidrittel der Konvexität beiderseits lokale Ansammlungen von gelblichem Eiter. Eine größere subarachnoideale Eiteransammlung liegt im Gebiet der Cisterna interhemisphaerica. Die Cisterna Fossae Sylvii ist ganz mit Eitermassen ausgefüllt. An der Basalzisterne sieht man gelbliche Verfärbungen und Verdickungen leichteren Grades. Geringere Eiterablagerungen finden sich in der Cisterna ambiens.

Die Zeichnung der Hirnsubstanz auf dem Querschnitt ist verwaschen (Hirnschwellung). Das Cavum septi pellucidi ist stark erweitert.

Das Ependym der erweiterten Hirnkammern ist nicht glatt; es erscheint vielmehr aufgelockert und verdickt, sowie stellenweise mit schmierigen Auflagerungen bedeckt.

*Mikroskopisch* findet man in den Eiteransammlungen der Meningen massenhaft Meningokokken. Auf Schnitten durch die Ventrikel erkennt man sofort die Mitbeteiligung der Hirnkammerwände an dem Krankheitsgeschehen. Unsere Abb. 1 und 2 zeigen Ausschnitte aus dem dritten Ventrikel: Auf dem wohlerhaltenen Epithel liegen flächenhaft ausgebreitet dichte Exsudatmassen. An einer Stelle sieht man eine Lücke im Epithel, eine „Ependymbresche“, wie wir sagen wollen. Durch solche Breschen hindurch steht das subependymäre Gewebe mit den zelligen Auflagerungen in Verbindung. Von einer Knötchenbildung ist noch keine Rede. Bei Betrachtung mehrerer Schnitte hat man den bestimmten Eindruck, daß geschwänzte Zellen, offenbar vorwiegend *Hortegasche* Gliazellen, durch die Breschen in die Auflagerungen auswandern. Innerhalb der Auflagerungen nimmt man eine Schichtung der Zellen wahr: dem Ependym unmittelbar anliegend findet man eine Glia-schicht, die aus *Hortega*-Zellen und Astrocyten besteht. Gegen das Ventrikellumen zu liegt eine Schicht, die rein aus freien Exsudatzellen besteht, und zwar findet man ganz zu oberst hauptsächlich polynucleäre Leukocyten, etwas tiefer auch Lymphocyten und Makrophagen. Zwischen der Zone der freien Exsudatzellen und derjenigen der Gliazellen liegt ein mittleres Gebiet, in dem beide sich mischen.

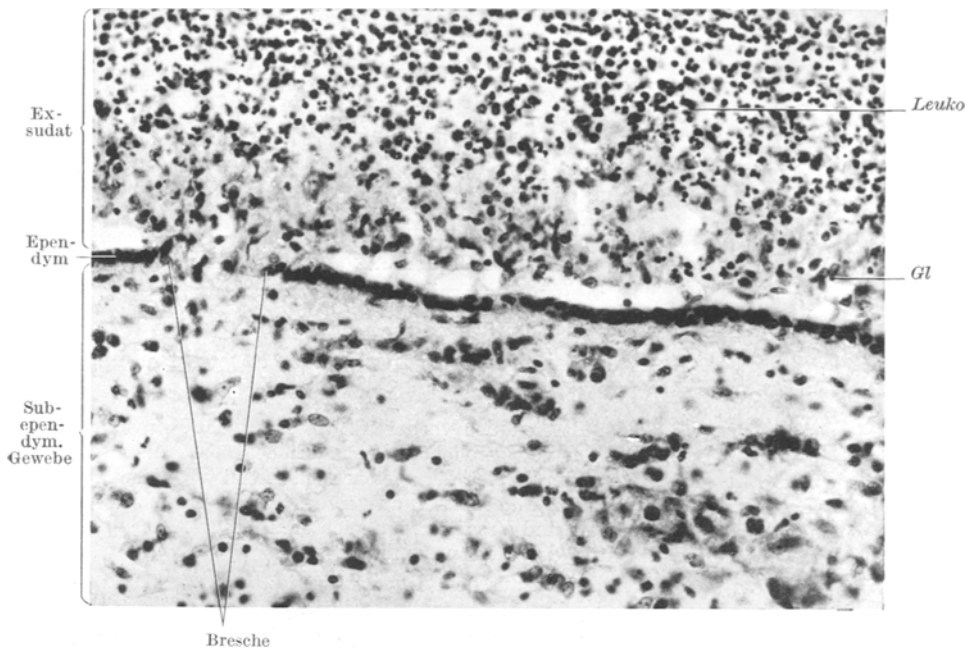


Abb. 1. Nr. 3097. Fall 2. Zelliges Exsudat auf dem Ependym des 3. Ventrikels bei eitriger Meningitis. An der Bresche geschwänzte Gliazellen, die offenbar hier durchwandern. *Leuko* Vorwiegend Leukocyten. *Gl* Reichlich mit Gliazellen durchsetzte Leukocyten. Subependymitis. *Nissl*. Etwa 250fache Vergr.

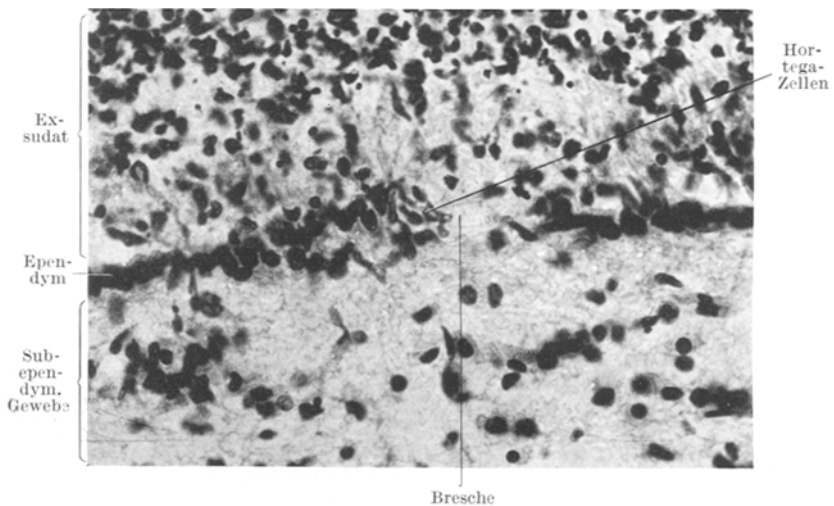


Abb. 2. Nr. 3097. Derselbe Fall. Auswanderung von Gliazellen durch die Ependymbresche in das zellige Exsudat. 3. Ventrikel. *Nissl*. Etwa 480fache Vergr.

3. Fall (Nr. 198/29, F. A.). Subakute eitrige Meningitis. Dauer der Erkrankung: etwa 10 Wochen.

Aus der *Gehirnsektion*: Die Meningen sind an der Basis verdickt und gelblich verfärbt. Es besteht ein mäßiger Hydrocephalus internus. In den Hirnkammern befindet sich eine trübe Flüssigkeit. Die Hirnkammerwände erscheinen verdickt und schmutzig verfärbt.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* zeigt sich, daß der entzündliche Prozeß, besonders im Bereich der Basis, von den weichen Häuten auf eine schmale Randzone des Gehirns übergegriffen hat (Meningo-Encephalitis). In allen Infiltraten sieht man außer Leukocyten bereits reichlich *Plasmazellen*.

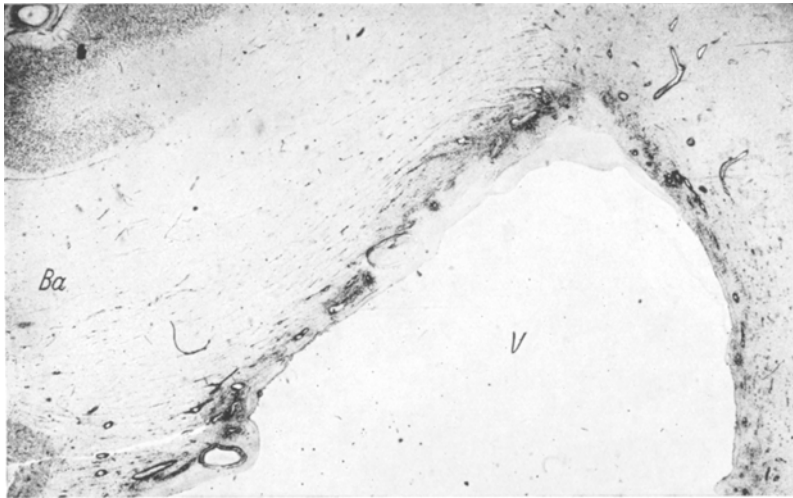


Abb. 3. Nr. 198/29, F. A. Fall 3. Subependymitis des Seitenventrikels bei eitriger Meningitis. V Ventrikel. Ba Balken. Nissl. Etwa 5fache Vergr.

Auf einem *Übersichtsschnitt durch den Seitenventrikel* bietet sich ein überraschendes Bild (Abb. 3). Die gesamte subependymäre Zone ist von dem Krankheitsgeschehen ergriffen. Mächtige, vorwiegend perivaskuläre Infiltrationen stehen im Vordergrund. In ganz ähnlicher Weise ist das ganze Ventrikelsystem betroffen, auch der Aquädukt. Die Infiltratzellen bestehen größtenteils aus Plasmazellen, weniger Leukocyten und vereinzelt Makrophagen. Die Astrocyten und *Hortega-Zellen* sind gewuchert. Im Gegensatz zum vorhergehenden Fall finden sich nur stellenweise Auflagerungen auf dem Ependym. Diese Auflagerungen enthalten nur vereinzelt freie Exsudatzellen. Dieselben sind nekrotisch verändert und meist nur als Schatten erkennbar (Abb. 4). Das Ependym ist stellenweise verloren gegangen. Ausgesprochene Breschen mit auswandernden Gliazellen finden sich hier nur sehr selten. Das Wesentliche bei diesem Fall ist die Subependymitis. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man eine enorme Zellvermehrung im subependymären Gewebe.

Die strotzend mit Blut gefüllten Gefäße sind mit Mänteln von Infiltratzellen umgeben, die sich aber auch reichlich im Gewebe zwischen gewucherten Gliazellen befinden. Wir nehmen an, daß die Subependymitis dadurch zustandekommt, daß Erreger aus dem Liquor in eine schmale Randzone des nervösen Gewebes eindringen. Durch hämatogene Aussaat kann dieses Bild nicht erklärt werden, weil dann auch an beliebigen Stellen in der Tiefe entzündliche Veränderungen zu erwarten wären.

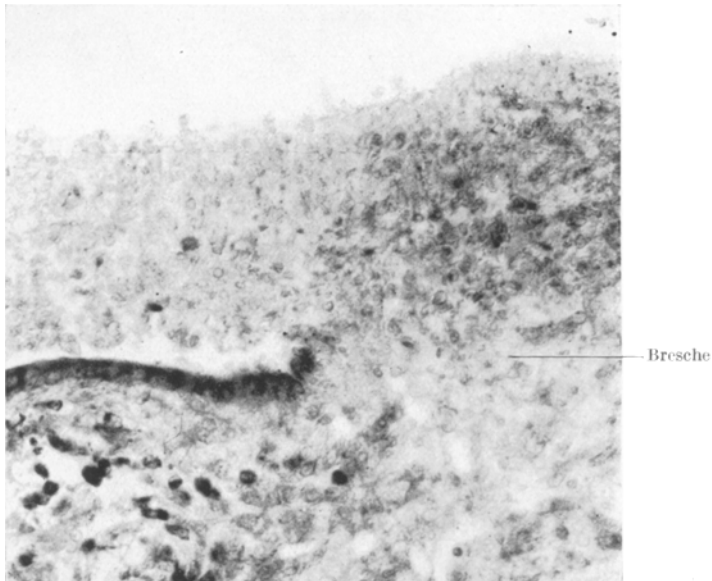


Abb. 4. Nr. 198/29. F. A. Derselbe Fall. Nekrotisches Exsudat im Gebiet der Bresche, von jungen, schlecht gefärbten Gliazellen durchsetzt. Nissl. Etwa 300fache Vergr.

4. Fall (Nr. 3417). Abgeheilte Meningitis purulenta<sup>1</sup>. Dieser Patient muß vor 22 Jahren im Anschluß an eine mit Ventrikeleröffnung verbundene Hirntumoroperation eine Meningitis durchgemacht haben.

Die Meningen sind an der Konvexität leicht, an der Hirnbasis stärker chronisch getrübt und verdickt. In der rechten Hemisphäre befindet sich ein großer Defekt, in dem ein Teil der Konvexität des Stirnhirns und die Zentralregion aufgegangen sind. An den Rändern der mit Liquor gefüllten Höhle sieht man einen Wall von altem Narbengewebe („Hirn-Dura-Narbe“). *In der Tiefe kommuniziert die Höhle breit mit den Ventrikeln.* Am Ependym aller Ventrikel findet man massenhaft stark ausgeprägte Wärschen. Bei diesem Fall hat die Infektion der Hirnkammerwände, umgekehrt wie bei unserem anderen Material, höchstwahrscheinlich *direkt*, d. h. gelegentlich der Ventrikeleröffnung, stattgefunden. Offenbar ist es dann bei der Fortleitung der Infektion von den inneren in die äußeren Liquorräume zu einer

<sup>1</sup> Wir verdanken diesen Fall Herrn Oberarzt Dr. Wittermann an der Heil- und Pflegeanstalt Winnental.

Basalmeningitis gekommen, deren Reste in der Verdickung der weichen Häute im Gebiet der Cisterna basalis erkennbar sind. Zugunsten der Annahme dieses Weges spricht die Tatsache, daß die Ependymitis im Gebiet der Seitenventrikel ihren höchsten Grad erreicht, während sie im 4. Ventrikel weniger ausgesprochen ist. Bei der Fortleitung der Entzündung von den äußeren in die inneren Liquorräume pflegt es umgekehrt zu sein. Übrigens kommt es uns hier nur darauf an, ein Zustandsbild nach einer lange zurückliegenden Infektion der Ventrikel zu bringen.

*Mikroskopisch* findet man an den weichen Häuten im Bereich aller

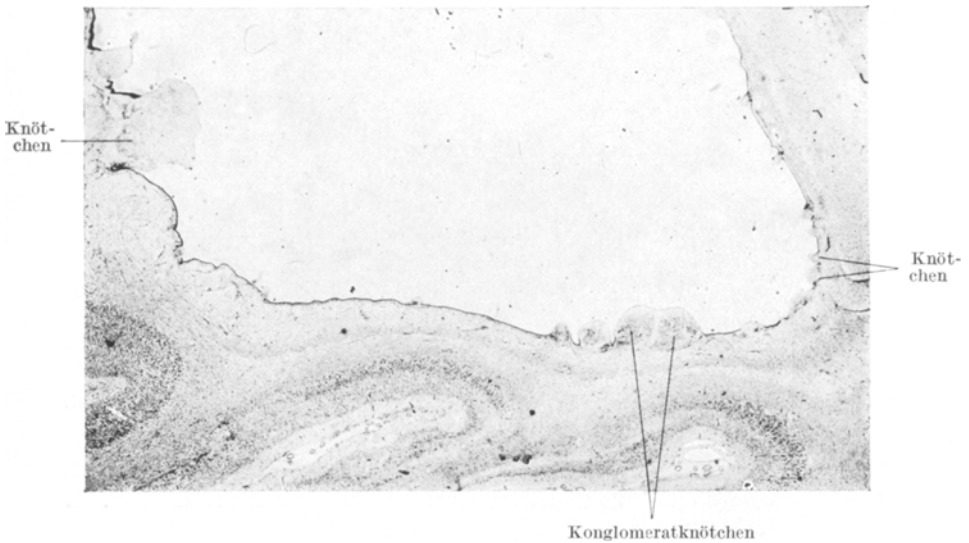


Abb. 5. Nr. 3417. Fall 4. Rein gliöse Knötchen an der Wand des Hinterhorns als Endzustand nach einer vor 22 Jahren durchgemachten postoperativen Infektion der Liquorräume. Nissl. Etwa 6fache Vergr.

Zisternen eine starke Verdickung des subarachnoidalen Netzwerkes als Endzustand nach einer früheren Entzündung.

An den Ventrikelwänden finden sich ebenfalls nur alte Veränderungen. Abb. 5 zeigt einen Ausschnitt aus dem mächtig erweiterten Hinterhorn. Das sonst intakte Ependym ist stellenweise unterbrochen und jeder dieser Lücken sitzt ein kleineres oder größeres Wärzchen (Granulation) auf. Gelegentlich verschmelzen zwei derselben zu einem größeren Konglomeratknötchen. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß das Ependym häufig ein Stück an den Seitenwänden der einzelnen Granulationen hinaufzieht, sie aber niemals in ihrer ganzen Ausdehnung bekleidet. Es handelt sich um *rein gliöse* Bildungen, die sich aus Faserglia aufbauen. Manchmal läßt sich eine bestimmte Anordnung innerhalb der Knötchen erkennen, z. B. zeigt das Konglomeratknötchen unserer Abb. 5 eine kernreichere Innenzone und eine kernärmere Randzone.



Charakteristisch ist auch die bogenförmige, gegen das subependymäre Gewebe konkave Begrenzung der Granulationen (Abb. 6). Mit Silber-



Abb. 6. Nr. 3417. Derselbe Fall. Zwei zellarme, gliafaserreiche Knötchen im Endzustand. Nissl. Etwa 100fache Vergr.

färbungen lassen sich in den Granulationen kleine Gefäßchen darstellen, die auf unseren Schnitten meist im Querschnitt getroffen sind (Abb. 7).

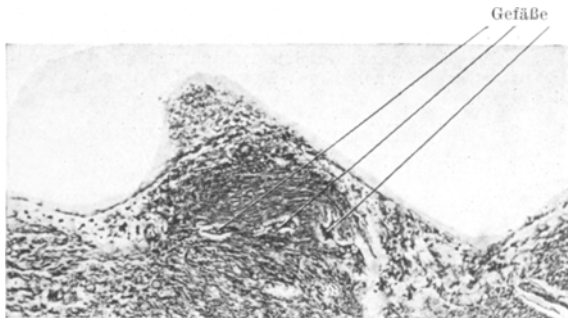


Abb. 7. Nr. 3417. Derselbe Fall. Ein Knötchen im Endzustand mit Gefäßen. Perdrau. Etwa 100fache Vergr.

### *Ergebnis I.*

Zunächst sei festgestellt, daß wir ebenso wie bei den vier herausgegriffenen Fällen, bei allen 14 Fällen von eitriger Meningitis gleichzeitig eine Ependymitis — wenn auch oft geringeren Grades — fanden. Sowohl in frischen Phasen als im Endstadium sind die Veränderungen an

den Ventrikelwänden auf schmale periventriculäre *Randzonen* beschränkt. Bei den akuten Fällen fand sich niemals ein in den Ventrikel durchgebrochener, ventrikelnaher Eiterherd als Quelle der Infektion, vielmehr drängt sich gerade hier der Gedanke auf, daß die Infektion von den äußeren Liquorräumen auf dem Wege der physiologischen Kommunikationen auf die inneren Liquorräume fortgeschritten ist. D. h. also, es geschieht hier das gleiche, wie bei den erwähnten Vitalfarbstoffversuchen; wir haben den „Ausbreitungsweg über den Liquor“ vor uns. Wir glauben nicht, daß dem Plexus chorioideus bei dieser Fortleitung grundsätzlich eine Rolle zukommt. Daß die Entzündung von den weichen Häuten auf das Plexusbindegewebe übergreifen *kann*, ist zwar nach den anatomischen Verhältnissen selbstverständlich, doch ist der Plexus keineswegs in allen Fällen mitbetroffen. Wenn sich hier Veränderungen finden, so ist auch die Möglichkeit zu erwägen, daß die Infektion vom Liquor aus zustande gekommen sein könnte, d. h. also, nicht über das Stroma des Plexus, sondern über sein Epithel. (Auch bei den Farbstoffversuchen zeigt es sich ja, daß der entzündungserregende Farbstoff vom inneren Liquor her durch die Plexuszellen aufgenommen werden kann.)

Die Feststellung eines „gleichzeitigen“ Vorkommens von Trübungen und Verdickungen der weichen Häute und von Ependymitis granularis findet sich im Schrifttum schon frühzeitig, z. B. bei *Virchow*, ohne daß aber die beiden Ereignisse in ursächliche Beziehung miteinander gebracht würden, so wie wir es tun. *Ludwig Meyer* (1859), der vom Studium der Erkrankungen der Arachnoidea ausging, kam gleichfalls zu dem Resultat, daß Ependymgranulationen dabei fast niemals vermißt werden. Er meint aber, daß beide Veränderungen unabhängig voneinander durch denselben pathologischen Prozeß im Zentralnervensystem hervorgerufen werden. Auch *Ripping* gibt an, daß die Ependymitis granularis hauptsächlich in Begleitung chronisch-entzündlicher Prozesse der weichen Häute vorkomme, — über den Zusammenhang erfahren wir aber nichts Genaueres. *Westphal* betrachtet bei der progressiven Paralyse sowohl die Befunde an den weichen Häuten, als auch die am Ependym als gleichwertig und Ausdruck des im Wesen dieser Krankheit begründeten chronisch-interstitiellen Reizes. Bezüglich der tuberkulösen Meningitis behauptet *Ophüls*, die typische Granulierung des Ependyms sei ein konstanter Befund bei derselben, ohne sich über den Zusammenhang auszusprechen. Genauere Vorstellungen finden wir zuerst bei *Nauss*. *Nauss* nimmt an, daß die Entzündung der weichen Häute des Gehirns auf die Tela chorioidea und den Plexus übergreift, von wo aus eine Entzündung des Ependyms entstehen soll. Die akute Ependymitis sei daher stets mit einer Meningitis „peripherica“ verbunden. *Boenninghaus* (1897) hält eine selbständige Entzündung der Ventrikelauskleidung für so gut wie ausgeschlossen. *Der Ursprung sei stets in den weichen Häuten zu suchen, von wo die Entzündung sich per continuitatem auf „die Pia der Ventrikel“ fortsetze.* *Tillgren*

kommt unserer Vorstellung noch etwas näher. Er ist der Ansicht, daß es bei der eitrigen Meningitis zunächst zu einem Pyocephalus internus komme, wobei das Ependym aufgelockert und von Eiterzellen durchsetzt würde. *Merle*, der Verfasser einer Monographie über die Ependymitiden (1910), ist zwar auch der Meinung, daß die Meningitis sehr oft der Ursprung einer Ependymitis sei, indessen könne sich das Ependym auch ohne die Zwischenrolle der Meningitis entzünden. Auf diesen letzten Punkt wollen wir später noch genauer eingehen. *Opalski* hält in seiner ausführlichen Studie (1933) die Ependymgranulationen für eine Reaktion auf verschiedenartige Schädlichkeiten, welche das subependymäre Gewebe treffen (ähnlich wie eine „Gliose“ aus verschiedenen Gründen entsteht). Er hat niemals Granulationen bei akuten Erkrankungen (akute eitrige Meningitis oder Tuberkulose) gesehen, daher kommt für ihn als Ursache der Ependymitis granularis jede, nicht allzu starke, jedoch längere Zeit auf die Hirnkammerwände einwirkende Noxe in Frage. Der Bedeutung der Meningitis als Quelle der Ependymitis wird *Opalski* unseres Erachtens nicht gerecht.

Wir kommen jetzt zur *Morphogenese der Ependymitis granularis*. Bei unserem ersten Fall mit der ganz kurzen Krankheitsdauer ist die Ependymreihe noch vollkommen intakt, aber man sieht auf der einen Seite eine *Subependymitis* und auf der anderen Seite, d. h. als Auflagerung auf die Ventrikelwand, *Exudatmassen*, die sich im wesentlichen aus denselben Zellen zusammensetzen, wie sie sich in den äußeren Liquorräumen finden. Außer den Zellen sind meist auch nichtzellige Massen <sup>1</sup> vorhanden. Das Exsudat mag zum Teil wohl gleichzeitig mit den Erregern auf dem Liquorweg in die Ventrikel eingeschwemmt werden. Es bleibt aber daneben auch die Möglichkeit, daß das Exsudat an Ort und Stelle vom subependymären Gewebe aus gebildet wird. Es gelang allerdings nicht, ein Durchwandern von Leukocyten durch das Ependym mit Sicherheit festzustellen.

Bei den Fällen eines etwas *älteren* Krankheitsgeschehens fanden wir ebenfalls einerseits die Subependymitis in einer schmalen periventrikulären Randzone und andererseits ein dem Ependym aufliegendes Exsudat mit mehr oder weniger reichlichen, freien Zellen (Leukocyten oder großen mononucleären Zellen). Nun kommt aber etwas Neues dazu: man sieht, wie die glatte Flucht der Ependymzellen unterhalb dem Exsudat an bald kleineren bald ausgedehnteren Stellen unterbrochen wird. An diesen „*Ependymbreschen*“ begegnet man regelmäßig Gliazellen, nämlich *Hortega-Zellen* und vielfach auch astrocytenartigen Gebilden, in einer Anordnung, daß man annehmen muß, daß sie hier in das Exsudat einwandern. Wie

<sup>1</sup> Leider stand uns kein Material für Fibrinfärbungen mehr zur Verfügung. Nach unseren Hämatoxylin-Eosin-Bildern nehmen wir aber an, daß auch unsere Exsudatauflagerungen von Fibrin durchsetzt sind. Durch dieses Fibrin wäre dann die Anheftung der eitrigen Massen an den Ventrikelwänden noch besser zu erklären.

z. B. unser Fall 2 (Abb. 1) besonders deutlich zeigt, vermischen sich die ausgewanderten Gliazellen mit den freien Zellen des Exsudats zunächst in dessen unteren Schichten. Im Anfang begegnet man hier nur vereinzelt *Hortega*-Zellen zwischen den Eiterzellen, während später die Gliazellen mehr und mehr das Bild beherrschen. Schließlich hat man Gebilde, die sich fast ganz aus dichtliegenden, jungen Gliazellen zusammensetzen, als flache Erhebungen der Ventrikelwand aufsitzen, und die immer einen Zusammenhang mit einer Bresche erkennen lassen. Hier kann man dann schon von „Ependymknötchen“ sprechen. Die Knötchen unterscheiden sich aber dadurch von dem Endstadium, daß sie sehr zellreich sind. Das *Endstadium* mit dem gewöhnlichen Bild der Ependymitis granularis findet sich bei unserem Fall 4, von dessen Besonderheiten oben die Rede war.

*Wir kommen zu dem Schluß: das altbekannte Bild der Ependymitis granularis kommt dadurch zustande, daß im Frühstadium ein dem Ependym aufgelagertes Exsudat durch Gliazellen, die durch Breschen des Ependyms auswandern, organisiert wird. Die Ependymitis granularis ist der Endzustand dieses entzündlichen Vorganges.*

Nun muß freilich hinzugefügt werden, daß das Exsudat keineswegs immer in allen Fällen so deutlich war, wie bei den herausgestellten Fällen. Manchmal sind die Veränderungen an den inneren Ventrikelwänden überhaupt im Vergleich zur Meningitis geringgradig, in wieder anderen findet man fast nur Subependymitis und nur nach längerem Suchen sieht man an den Prädilektionstellen (z. B. in der medianen Rinne der Rautengrube) ein ganz dürftiges, zellarmes Exsudat der Ventrikelwand aufgelagert.

Die gewöhnliche Deutung der Entstehung der Ependymgranulationen ist bekanntlich eine andere. Unsere Vorstellung, daß die Knötchen durch Organisation eines Exsudats entstehen, taucht allerdings schon frühzeitig im Schrifttum auf, der Gedanke ist dann aber immer wieder fallengelassen worden.

*Cohn* spricht bereits 1854 von einem Exsudationsprozeß ganz eigentümlicher Art; die Granulationen bestehen nach ihm aus „Faserstoffplasma“, das in der Organisation zu Bindegewebe begriffen sei (dies ist vor der Entdeckung der Glia durch *Virchow*). Eiteransammlung auf dem Ependym beschreibt dann 1860 *Förster*, aber ohne den Gedanken der Organisation.

*Rokitansky* nimmt an, daß die Knötchen der Ependymitis granularis teils auf einer Massenzunahme des Ependyms beruhen, teils auf „aufgelötetem Exsudat“. Eine Fortleitung von der Meningitis wird aber nicht angenommen. *Schnopfhagen* (1879) ist der Ansicht, daß eine „linsenförmige Masse“ die als „entzündliches Exsudat“ anzusprechen sei, zwischen der „subepithelialen Schicht“ und dem „Bindegewebslager“ auftritt. Das Epithel sei darüber zunächst völlig unversehrt. Bei zunehmender Exsudation würde es durchbrochen, überwuchert und zugrunde gerichtet. Das Exsudat selbst gehe alsbald Veränderungen ein, welchen „mit der endlichen Umwandlung zu grobfasrigem, bindegewebigen Gewebe ein Ende gesetzt sei“. Die bindegewebige Umwandlung geschehe vom Mutterboden aus, allenthalben

könne man direkte Übergänge von demselben in die Wucherungen wahrnehmen. Hier ist also offenbar der Gedanke ausgesprochen, daß die Ependymgranulationen durch Organisation von Exsudaten durch das gliöse Gewebe entstehen. Auch *Walther* (1897) hält es für sehr wohl denkbar, daß bei Entzündung des Ependyms die „Auflagerungen von zellig-fibrinösem Exsudat an der Oberfläche“ zu einer Wucherung der Glia und der Gefäße führen, ähnlich wie man das bei serösen Häuten beobachtet. Diese Wucherung führe schließlich zur Substitution der aufgelagerten Massen. Später tritt, wie gesagt, der Gedanke der Organisation eines Exsudates völlig zurück und andere Vorstellungen beherrschen die Lehre von der Morphogenese der Ependymitis granularis.

*Virchow* meint, die Veränderungen seien ebenso wie die oft gleichzeitig vorhandenen Trübungen und Verdickungen der Arachnoidea der Ausdruck eines chronischen Reizzustandes und ließen sich als solche zu den perlartigen Wucherungen, die man zuweilen auf dem Visceralblatt des Herzbeutels und in großer Ausdehnung auf dem Peritoneum findet, in Analogie setzen. In einer anderen Arbeit rechnet *Virchow* merkwürdigerweise die Ependymgranulationen zu den Gliomen, zumal er auch größere Bildungen als die üblichen hirsekorngroßen gesehen hat. Doch haben sie selten Erbs- und niemals Kirschgröße überschritten. Er spricht in diesem Zusammenhang von kleinen Gliomen des Ependyms und meint, daß man einen Übergang chronischer Reizzustände in Geschwulstbildung vor sich habe. Auch *Pellegi* bezeichnet die Ependymgranulationen als kleine Gliome. *Magnan* und *Mierzejewsky* halten sie für Fibrome. *Beadles* spricht von Bindegewebstumoren. *Weiss* nimmt an, daß die Ependymitis granularis eine bindegewebige Entartung auf einen das Zentralnervensystem in toto treffenden Reiz chronisch-entzündlicher Natur darstelle. *Saltykow* meint, die Ursache der Ependymitis granularis in „Zirkulationsstörungen im weitesten Sinne“ sehen zu dürfen. Am häufigsten in der Literatur begegnet man aber der Vorstellung, daß die Granulationen durch Ruptur der Ependymdecke mit nachfolgender Vorstülpung und Wucherung der Neuroglia entstehen auf Grund eines „chronisch-formativen Reizes“.

Die Frage der *Vascularisation der fertigen Knötchen* ist seit den ersten Beschreibungen immer wieder aufgetaucht. Sicher sind die Knötchen gefäßarm. Häufig begegnet man der Ansicht, sie seien absolut gefäßfrei. *Schnopfhagen*, der bei frischeren Knötchen kleine Gefäße in einer Skizze festgehalten hat, glaubt aber, daß es sich dabei nur um aus der subependymären Zone „losgewühlte“ Capillaren handelt, die rein zufällig in die Knötchen gekommen sind. „Ich finde das normale Ependym von Gefäßen durchzogen, die Granulationen stets gefäßlos.“ Andere beschreiben die (tatsächlich häufigen) bogenförmigen Capillaren an der Basis der Knötchen. Oder es wird behauptet, jedes Knötchen habe ein „zentrales Gefäß“. Schließlich werden häufig die Lagebeziehungen der Knötchen zu den größeren Gefäßen (Venen) des Ependyms beschrieben.

*Wir haben nun an unserem Material die Gefäßfrage an den alten Knötchen mit Silberfärbungen auf Serienschnitten untersucht.* Dabei ergab sich, daß die gliösen Granulationen, also der *Endzustand*, teils mehr teils minder zahlreiche, auf unseren Schnitten meist im Querschnitt getroffene, kleine Gefäßchen enthalten (Abb. 7 und 15). Dieselben weisen keine gesetzmäßige Anordnung auf, es handelt sich vielmehr um durchaus banale Bildungen. Es muß demnach betont werden, daß die gliösen Knötchen *nicht gefäßlos*, aber *gefäßarm* sind. Außerhalb der Gefäße

findet sich kein mesodermales Gewebe in ihnen. Dagegen ist es uns bei frischen Fällen mit beginnender Organisation niemals geglückt, in den Ependymbreschen oder zwischen den Auflagerungen neben den Gliazellen Gefäße zu entdecken. *Obwohl die subependymären Gefäße lebhaft entzündliche Veränderungen aufweisen, beteiligen sie sich offenbar nicht an der Organisation des Exsudats.* Dies ist eine sehr wichtige Feststellung, denn bei vergleichbaren Prozessen an serösen Häuten außerhalb des Nervensystems geht die Organisation von Exsudaten immer von Gefäßen aus!

Auch die Frage nach der Lokalisation der Knötchen taucht bereits in den ersten Beschreibungen auf. Zweifellos kommen bestimmte *Prädilektionsstellen des Sitzes* vor, wie auch wir bei unserem Material nachprüfen konnten. Wir fanden dieselben Stellen betroffen, die bereits im älteren Schrifttum angegeben sind. Weitaus am häufigsten befallen ist der Boden des 4. Ventrikels mit seiner medianen Rinne. Dann folgt die nächste Umgebung des Foramen Monroi, das Septum pellucidum, der Eingang in das Unterhorn und auch der Aquädukt. Doch kann man auch sämtliche Ventrikel vollkommen gleichmäßig mit Granulationen besät finden, allerdings die ventralen Abschnitte fast immer deutlicher als die dorsalen (Einzelheiten finden sich bei *Rokitansky, Schnopfhagen, Merle, Saltykow, Hollmann-Zimmermann* u. a.). Die Bevorzugung der Rautengrube erklärt sich wohl aus der Nähe des Foramen Mangendie, welches ja nach unserer Auffassung für gewöhnlich die Eintrittspforte der mit Erregern durchsetzten Exsudatmassen bildet. Im übrigen mag die Bevorzugung einzelner Gebiete des Ventrikelsystems wohl damit zusammenhängen, daß sich die Exsudatmassen, auf deren Boden später, nach unserer Auffassung, die Ependymitis granularis entsteht, dem Gesetz der Schwere folgend an bestimmten Stellen, tiefliegenden Rinnen, Buchten und engen Passagen, absetzen.

## II. Das Ependym bei Meningitis luica.

Die luische Meningitis ist uns deshalb besonders wichtig, weil sie ausgesprochen *chronisch* verläuft. Wir beginnen mit 2 Fällen der verhältnismäßig seltenen subakuten nicht gummösen luischen Meningitis, wie sie von *K. Krause* beschrieben wurde. Es folgt dann eine Gruppe, in welcher spätere Phasen der Hirnlues (im engeren Sinne) vereinigt sind. Hier treten teilweise die frischen entzündlichen Veränderungen an den äußeren Liquorräumen zurück, das Bild der *Heubnerschen* Endarteriitis der in den Zisternen verlaufenden großen Hirngefäße wird deutlich, Gummien können hinzutreten. Endlich sind auch einige Fälle von progressiver Paralyse verwertet worden, nämlich solche, bei denen auch ausgesprochene Veränderungen im Sinne der syphilitischen Basalmeningitis und der *Heubnerschen* Endarteriitis vorlagen.

5. Fall (Nr. 1655). Subakute luische Meningitis. Krankheitsdauer: 6 Monate nach der Infektion Auftreten der Meningitis; 4 Wochen später Exitus. Klinische Diagnose: Syphilis maligna praecox.

*Aus der Gehirnsektion:* Ausgesprochene Trübung und Verdickung der weichen Häute im Bereich der Basalzisternen. Hirnschwellung mäßigen Grades und Erweiterung der Hirnkammern. An den Hirnkammerwänden weißliche Erhebungen verschiedener Form. *Mikroskopisch* findet sich in den weichen Häuten, besonders der Basis, eine Infiltration mit Lymphocyten, reichlich Plasmazellen und Makrophagen und vereinzelt Riesenzellen. An der Intima der Gefäße zeigen die Endothelzellen lebhaft Proliferation. Gummien kommen nicht vor.

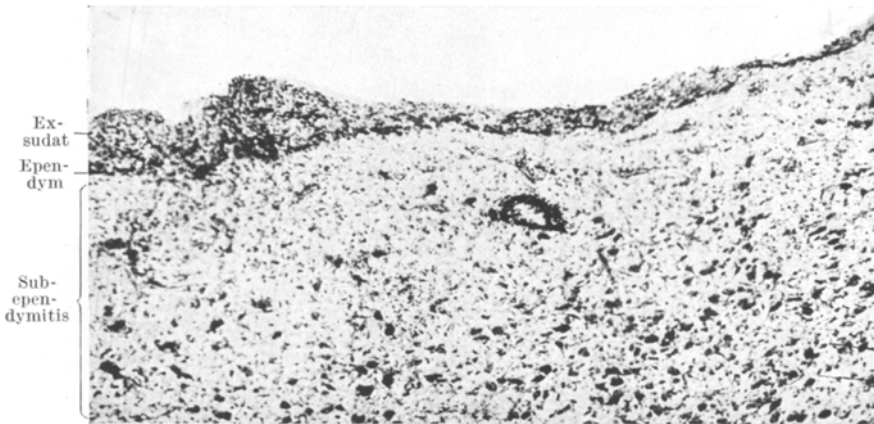


Abb. 8. Nr. 1669. Fall 6. Von Gliazellen durchsetztes Exsudat auf dem Ependym bei subakuter luischer Meningitis. Subependymitis. *Nissl*.

An den *Ventrikelwänden* fällt sofort die deutliche Subependymitis auf. Es ist hier ähnlich wie bei unserem Fall 3 (subakute eitrige Meningitis): Das Ependym selbst erscheint weitgehend intakt, Auflagerungen werden kaum gefunden. In der subependymären Zone sind die Gefäße infiltriert (Lymphocyten und weniger Plasmazellen), zwischen den infiltrierten Gefäßen findet sich eine Proliferation der *Hortega*-Zellen und der Astrocyten. Wir haben hier einen ganz ähnlichen Fall von Frühluës des Nervensystems vor uns, wie sie von *Pette* beschrieben wurde. Auch *Pette* stellte ausgesprochene Subependymitis fest (Fall 2). Zur Illustration verweisen wir auf die Abb. 8 von *Pette*. Dort hat die Erkrankung 6 Monate gedauert.

6. Fall<sup>1</sup> (Nr. 1669). Subakute Meningitis luica non gummosa.

*Aus der Gehirnsektion:* An der Konvexität sind die weichen Häute mäßig verdickt und getrübt. Die beiden *Sylvius*schen Furchen und die Cisterna ambiens sind mit sulzigen Massen ausgefüllt, die Hirnnerven an der Basis sind in solche Massen eingebettet. Auf dem Frontalschnitt sieht man einen erheblichen Hydro-

<sup>1</sup> Fall aus der Publikation von *Spatz*: Zbl. 28, 519 (1922).

cephalus internus. Das Cavum septi pellucidi ist sehr stark erweitert. Das Ependym zeigt in beiden Seitenventrikeln, im 3. Ventrikel und besonders am Boden der Rautengrube reichlich Granulationen.

*Mikroskopisch* sieht man in den weichen Häuten, besonders im Bereich der Zisternen, eine starke Infiltration aus Lymphocyten und Histioeyten. Plasmazellen und Mastzellen sind selten. Stellenweise kommen Riesenzellen vor.

An den *Ventrikelwänden* finden wir zunächst auch wieder das Bild der Subependymitis wie beim vorhergehenden Fall. Dazu kommen hier

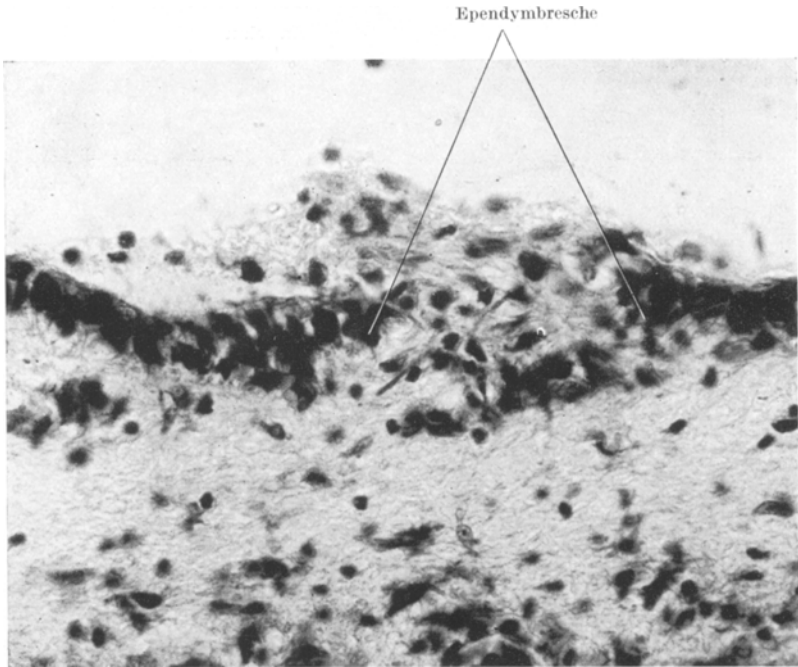


Abb. 9. Nr. 1669. Derselbe Fall. Beginnende Knötchenbildung im Bereiche einer Ependymbresche. *Hortega*sche Gliazellen, durch die Bresche hindurchtretend.  
Nissl. Etwa 520fache Vergr.

aber noch deutliche zellige Auflagerungen (Exsudat) auf dem Ependym (Abb. 8). In dieser Hinsicht erinnert das Bild an unseren zweiten Fall. Die Ependymreihe ist an vielen Stellen aufgelockert oder unterbrochen. In den Auflagerungen sieht man dieselben Elemente, die auch im subependymären Gewebe und in den Meningen vorkommen, nämlich Lymphocyten und große mononucleäre Zellen. An anderen Stellen sieht man aber auch bereits Gliazellen zwischen den Exsudatzellen, und hier und dort ist die Bildung glöser Knötchen schon in vollem Gange. Unsere Abb. 9 zeigt eine solche Stelle. Im Bereich der Bresche sieht man geschwänzte Zellen mit länglichen Kernen, offenbar zu Elementen der *Hortega*-Glia gehörend, die in die Auflagerungen einzuwandern scheinen. Wie die



Abb. 10 aus dem Eingang in den Aquädukt zeigt, findet man *an manchen Stellen aber auch schon das Bild der soliden Knötchen*, wie wir sie als Endzustand bei der eitrigen Meningitis kennengelernt haben.

Wir kommen jetzt zu einer Gruppe von Fällen von Hirnluës, bei denen die Meningitis nicht so ausgesprochen ist wie bei den bisherigen. Die *Infektion liegt durchweg länger zurück* und man darf annehmen, daß die frischen entzündlichen Veränderungen in den Meningen abgelaufen sind (hier und da treten sie als „Schübe“ noch einmal hervor). Dafür

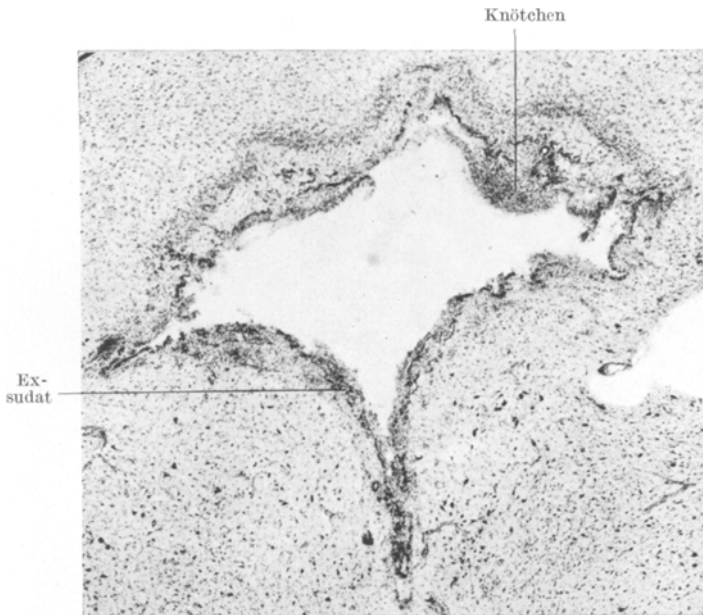


Abb. 10. Nr. 1669. Derselbe Fall. In Organisation begriffenes Exsudat und frisches Knötchen in der Rautengrube am Eingang in den Aquädukt. Nissl. Etwa 30fache Vergr.

sieht man jetzt in dem einen Fall gummöse Erscheinungen, im anderen die bekannten Bilder der *Heubnerschen* Endarteriitis. Wie die Meningitis hier als entzündlicher Vorgang abgelaufen ist, so ist auch das Krankheitsgeschehen der Ependymitis (die eigentliche „itis“) abgeschlossen und der Endzustand erreicht. Aus dieser Gruppe bringen wir einen Fall.

Es sei daran erinnert, daß man im Gegensatz zur Ansicht *A. Jakobs* die Erscheinungen der Gefäßluës ebenfalls auf die Meningitis zurückführen kann, denn die größeren Gefäßbäste laufen ja alle durch die Zisternen, d. h. durch die von der Meningitis am meisten betroffenen Abschnitte der äußeren Liquorräume, wo die Entzündung sich vom subarachnoidalen Bindegewebe auf das Bindegewebe der Gefäße fortsetzt. (Näheres siehe bei *Spatz*.)

7. Fall (Nr. 3221). An den weichen Häuten die Zeichen überstandener Meningitis. *Heubnersche* Entarteriitis. Besonders bemerkenswert ist der 4. Ventrikel (Abb. 11). Hier finden sich nur noch in der Tiefe Ependymreste, welche die ehemalige Oberfläche der Rautengrube anzeigen. Fast das ganze Lumen ist von neugebildetem Gliagewebe ausgefüllt, das sogar mit dem Dach des 4. Ventrikels verwachsen ist. Bei L sieht man einen Teil des Restlumens. Dieses Bild stellt eine besonders ausgedehnte Form der Ependymitis diffusa dar, auf die wir später noch eingehen werden.



Abb. 11. Nr. 3221. Fall 7. Ependymitis diffusa mit teilweisem Verschluß des 4. Ventrikels bei alter Hirnlues. *Gl.* Neugebildete faserreiche Gliaschicht. *L.* Restlumen. *M.* Rest der ursprünglichen medianen Rinne. *Nissl.* Etwa 30fache Vergr.

Wenn im Aquädukt ähnliche Vorgänge stattfinden, so kann es zum teilweisen oder völligen Verschluß desselben kommen. Solche Aquäduktstenosen und Verschlüsse sind des öfteren als Ursache von Hydrocephalus mit plötzlichem Tod beschrieben worden (*Sheldon, Parker und Kernohan, Holz* [bei einer Pferdekrankheit], *R. M. Stewart*).

Als nächstes wollen wir noch 2 Fälle von *progressiver Paralyse* bringen. Von progressiver Paralyse haben wir nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen die ausgesprochenen Veränderungen einer chronischen haischen Basalmeningitis und eine *Heubnersche* Endarteriitis vorlagen, bei denen also eine Kombination von Hirnlues und Paralyse bestand.

8. Fall (Nr. 2620). Wir beginnen mit einem Fall von juveniler Paralyse, bei dem neben den paralytischen Veränderungen ausgesprochene, teilweise

frische Anzeichen der Hirnlues im engeren Sinne vorhanden sind, nämlich eine chronische Lymphocytenmeningitis und eine Arteriitis. Ein Schnitt durch den 4. Ventrikel (Abb. 12) zeigt einen einheitlichen, massiven Ausguß des ganzen Rautengrubenbodens. In der Tiefe liegen Reste des Ependyms, aus denen man unschwer die ursprüngliche Grenzlinie rekonstruieren kann. Die Ependymbreschen sind also hier, ähnlich wie bei dem vorhergehenden Fall, ganz besonders groß, d. h. die Stellen,

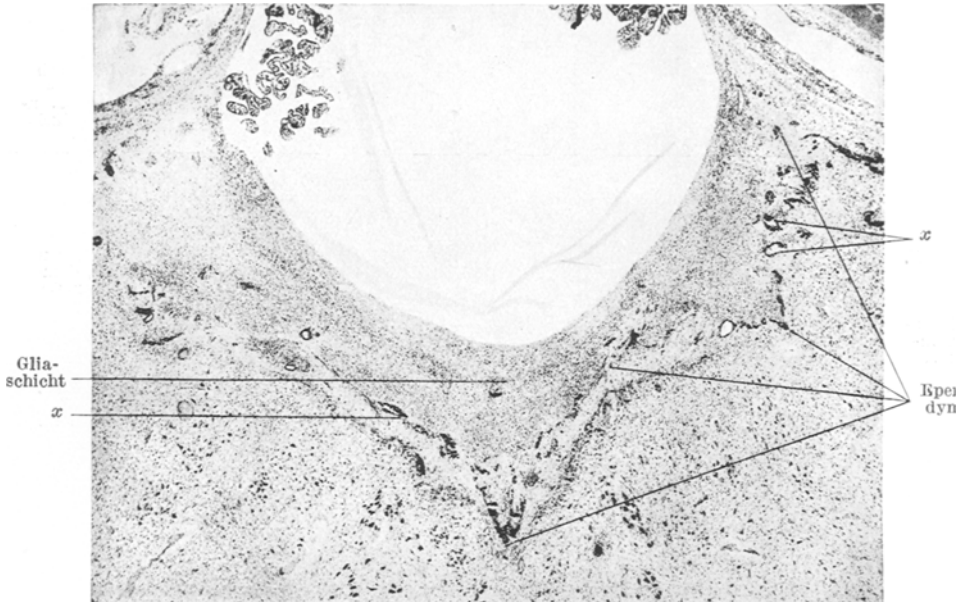


Abb. 12. Nr. 2620. Fall 8. Ependymitis diffusa bei Paralyse und abgelaufener Meningitis luica. Auf den in der Tiefe sichtbaren Ependymresten liegt eine dicke Gliaschicht, die das Lumen des Ventrikels konzentrisch einengt. Bei x kleine von Epithel ausgekleidete Hohlräume. Nissl. 20fache Vergr.

an denen das Ependym fehlt, sind größer als diejenigen, an denen es noch nachweisbar ist. Die Ausdehnung der Breschen ist wohl die Ursache, daß es hier nicht zu einer Ependymitis granuläris, sondern zu einer Ependymitis diffusa gekommen ist. Wahrscheinlich entstehen solche ausgedehnten Breschen dann, wenn ein besonders massiges Exsudat vorgelegen hat<sup>1</sup>. Die neugebildete Schicht, die das Ventrikellumen kon-

<sup>1</sup> Erwähnt sei noch eine andere Möglichkeit der Entstehung der Ependymitis diffusa, die sich in der Literatur findet. Danach soll die diffuse aus der granulären Form durch Verschmelzung vieler Knötchen miteinander entstehen. Bekannt ist ja eine gewisse Neigung der Knötchen zum Zusammenfluß unter Bildung von größeren Konglomeratknötchen. Durch eine Verschmelzung von Knötchen wird auch das Vorkommen von allseits von Epithel umschlossenen Räumen in der Tiefe erklärt, so wie sie unsere Abb. 12 bei x zeigt. Einmal sollen besonders hohe Knötchen,

zentrisch einengt, besteht wieder aus faserreicher Glia. Dieses Bild der Ependymitis diffusa ist allerdings auch im Bereich der Rautengrube nicht gerade häufig; der übliche Endzustand ist die Ependymitis granu-

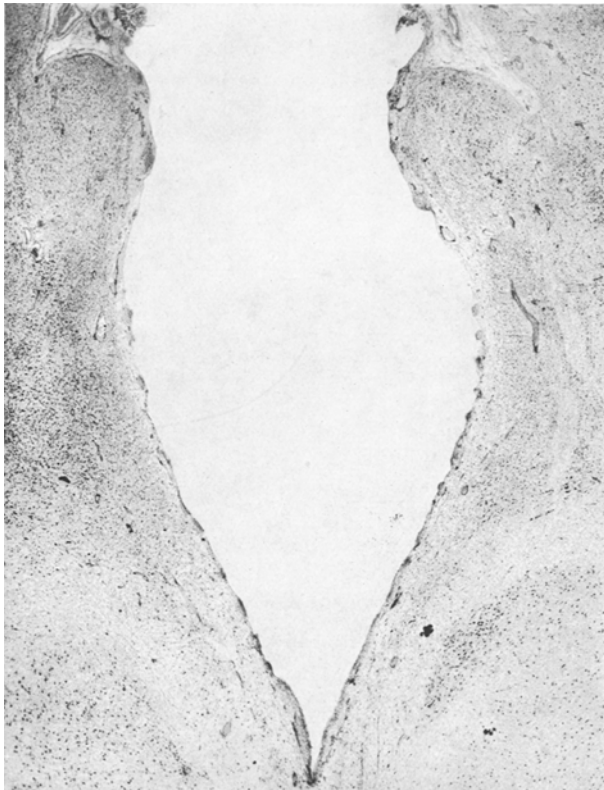


Abb. 13. Nr. 2620. Derselbe Fall. Ependymitis granularis des 3. Ventrikels.  
*Nissl*. 8fache Vergr.

laris. Eine solche findet sich auch bei dem vorliegenden Fall, wenn man das Ventrikelsystem oralwärts verfolgt.

Abb. 13 zeigt den 3. Ventrikel allseits mit einzelstehenden Knötchen besetzt. Im Gegensatz zum 4. Ventrikel finden wir hier noch stellenweise deren Seitenwände noch von Epithel bekleidet sind, sich umbiegen und mit ihrem Gipfel mit der Ventrikelwand verwachsen, oder es sollen zwei benachbarte Knötchen in ihren oberen, epithelfreien Partien miteinander verschmelzen, zwischen sich eine dreieckige epithelbekleidete Lücke lassend. Unseres Erachtens könnten derartige Lücken aber auch im Stadium der Organisation des Exsudates entstehen. Stehenbleibende Reste des Ependyms könnten sich vielleicht später wieder zu Hohlräumen zusammenschließen. Auf jeden Fall bezeichnen die in der Tiefe erkennbaren Ependymreste die alte Ventrikelwand und es ist keineswegs so, daß sie später hinabgewandert wären.

entzündliche Veränderungen als Zeichen dafür, daß der Prozeß noch nicht zum Stillstand gekommen ist. Die Infiltratzellen bestehen aus Lymphocyten und Plasmazellen. Mit Vorliebe sieht man sie auf der Höhe der gliösen Knötchen, und meistens sind zwischen diesen freien Exsudatzellen einzelne gliöse Elemente, vorwiegend vom Typus der *Hortega-Zellen*, eingelagert. Unsere Abb. 14 zeigt ein Ependymknötchen bei stärkerer Vergrößerung. Auf seiner Höhe sieht man die obenbeschriebenen freien Exsudatzellen, die bereits mit Gliazellen durchmischt sind. Das nächste

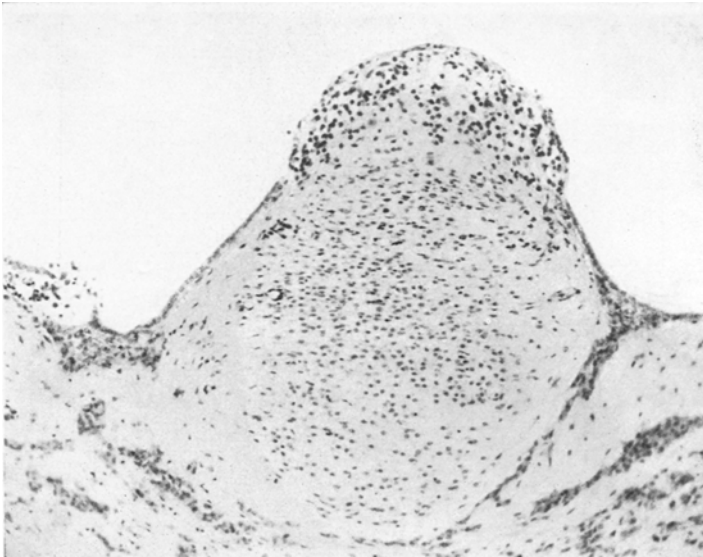


Abb. 14. Nr. 2620. Derselbe Fall. Ein gliöses Knötchen mit einigen Exsudatzellen auf der Kuppe. Man sieht deutlich die konkave Begrenzung gegen das subependymäre Gewebe. Nissl. Etwa 100fache Vergr.

Bild, Abb. 15, aus der Serie durch dieses Knötchen, stellt eine *Perdrau-Färbung* dar. Es beweist, daß sich im Inneren des Knötchens (aber nicht an seiner Spitze, wo die frischen Exsudate sind), kleine Gefäße befinden. Unsere Abbildung läßt nicht erkennen, daß das Knötchen im Vergleich zu der Nachbarschaft gefäßarm ist.

9. Fall (Nr. 3847). Fall von progressiver Paralyse beim Erwachsenen ebenfalls mit Anzeichen der chronischen syphilitischen Basalmeningitis und der *Heubnerschen* Endarteriitis.

Die Abb. 16 zeigt den Boden des 4. Ventrikels. Wir sehen hier vorwiegend größere, wohl umschriebene gliöse *Knötchen* im Endzustand. Solche Bilder sind es, die der *Ependymitis granularis* oder *granulosa* ihren Namen gegeben haben, obwohl es sich ja nicht mehr um eine

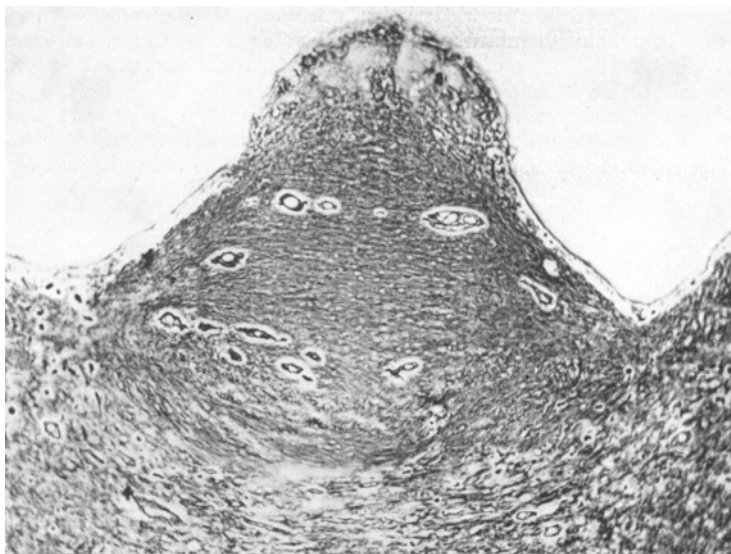


Abb. 15. Nr. 2620. Derselbe Fall. Das nämliche Knötchen mit Gefäßen. *Perdrausche* Bindegewebsfärbung. Etwa 100fache Vergr.



Abb. 16. Nr. 3847. Fall 9. Ependymitis granularis bei progressiver Paralyse mit chronischer Basalmeningitis. *Nissl*, 17fache Vergr.

„Ependymitis“ im eigentlichen Sinne handelt, sondern um einen Endzustand, dem nichts Entzündliches mehr anhaftet.

Wir wollen hier nicht alles wiederholen, was in der Literatur über die verschiedenen morphologischen Strukturen derartiger Knötchen zusammengetragen wurde. Einige kurze Mitteilungen des Wesentlichen mögen genügen. „Die Ependymwucherungen treten in sehr verschiedenen Formen auf, als feinste Granula, als flache Hügel und Kuppen, die allmählich in die Umgebung verlaufen, oder mit benachbarten zusammenfließen, als derlei an der Basis eingefurchte unterminierbare Hügel, als Netzwerke, zarte Wülste, Platten usw. Diese verschiedenen Formen, welche bei größerer Ausbreitung des Prozesses meist nebeneinander sich finden, gehen vielfach ineinander über“ (*Schnopfhagen*). Innerhalb der Knötchen selbst werden einige charakteristische Formen der Anordnung des Gliagewebes beschrieben. *Frommann* u. a. beobachteten innerhalb der Knötchen eine dichtere zentrale Partie, die als „Kern“ bezeichnet wurde und eine mehr lockere periphere. *Virchow* und viele andere sahen eine konzentrische Schichtung der Fasern innerhalb der Knötchen. Bei *Förster*, *Magnan* und *Mierzejewsky*, *Frommann* u. a. ist die Rede von „Gewebszügen“, die aus dem Ependym „stielartig“ in die Granulation aufsteigen, wo sie sich „fächerförmig ausbreiten“.

Wir können nur bestätigen, daß auch unsere Befunde diesen Bildern entsprechen.

Hinzuzufügen wäre noch, daß wir auf Serienschnitten nachweisen konnten, daß die früher gemachte Angabe, die Knötchen seien zuweilen zur Gänze von Ependym bekleidet, mit Vorsicht aufzunehmen ist. Auf unseren Serien fanden wir zumindest die Kuppe der Granulationen immer frei von Ependymbekleidung. Dieses Fehlen des Ependymbelages an den Knötchen scheint uns mit der Entstehung derselben in Verbindung zu stehen. Wir denken dabei an die Breschen im Ependym, wo die Organisation beginnt. Wenn übrigens in alten Fällen doch einmal ein vollkommener Ependymbelag auf Serien nachweisbar sein sollte, so wäre immer noch an die Möglichkeit einer Regeneration des Epithels zu denken.

### *Ergebnis II.*

Ebenso wie bei den dargestellten Fällen, fanden wir bei allen unseren 18 luischen Meningitiden, den frischen und den alten, eine Mitbeteiligung der Ventrikelwände im Sinne der Ependymitis.

Bezüglich des *Zusammenhanges zwischen Meningitis und Ependymitis* gilt dasselbe, was wir in unserem Ergebnis I über die eitrigen Meningitiden gesagt haben. Wir haben keinen Grund, eine selbständige, hämatogen entstandene Erkrankung der Ventrikelwände anzunehmen. Die encephalitischen Veränderungen bei der luischen Meningitis finden sich sowohl in einer schmalen Randzone der äußeren Oberfläche des Gehirns (ausgehend vom äußeren Liquor) als Meningoencephalitis, wie in einer schmalen Randzone entlang der „inneren Oberfläche“ (vom inneren Liquor ausgehend) als Ependymitis. Das ist der *Ausbreitungstypus „vom Liquor aus“*<sup>1</sup>, derselbe Verteilungstyp den wir, wie schon betont, bei der

<sup>1</sup> Nach *Spatz* kann uns die Verteilung der entzündlichen Veränderungen ein Hinweis sein, welcher von den beiden Ausbreitungswegen im Gehirn („von den Blutgefäßen der Hirnsubstanz“ oder „vom Liquor aus“) jeweils pathogenetisch in Betracht zu ziehen ist.

Farbstoffmeningitis vor uns haben. Wir nehmen daher auch hier an, daß sich die Infektion auf dem Wege der natürlichen Kommunikationen von den äußeren in die inneren Liquorräume fortgesetzt hat. Dabei mag ähnlich wie bei der eitrigen Meningitis das Exsudat teils in die Ventrikel eingeschwemmt werden, teils mag es an Ort und Stelle im Zusammenhang mit der Subependymitis entstehen. Man könnte sich wieder vorstellen, daß die auf dem Liquorwege herangetragenen Erreger das (wahrscheinlich schon vorher geschädigte) Ependym durchdringen und zu einer entzündlichen Reaktion des subependymären Gewebes führen.

Bezüglich der *Morphogenese* der Ependymgranulationen bei luischer Meningitis gilt grundsätzlich dasselbe, was wir bei der eitrigen ausgeführt haben. Das Exsudat in den akuten Phasen setzt sich aber, entsprechend der Zusammensetzung der meningealen Infiltrate, nicht aus Leukocyten, sondern vorwiegend aus Lymphocyten und auch aus Plasmazellen zusammen. Ferner tritt im Gegensatz zu den eitrigen Formen das Endstadium, die Ependymitis granularis, bzw. diffusa, zahlenmäßig viel häufiger auf. Dies hängt damit zusammen, daß die syphilitische Meningitis verhältnismäßig gutartig ist und nur selten als solche zum Tode führt. So kommt es, daß das Vorkommen einer Ependymitis granularis in den meisten Fällen auf eine syphilitische Ätiologie hinweist. Bei der eitrigen Meningitis sehen wir eben nur selten, bei der tuberkulösen so gut wie überhaupt nicht den Endzustand.

Die Frage der *Vascularisation* der Knötchen muß dahingehend beantwortet werden, daß die frischen Auflagerungen gefäßfrei gefunden wurden, während die glösen Knötchen im Endzustand fast stets von wenigen kleinen Gefäßchen durchsetzt sind. Die Knötchen sind entsprechend ihrer Entstehung über den Ependymbreschen auf ihrer Kuppe immer frei von Ependymbelag, wie wir auf Serienschnitten nachweisen konnten.

Wir brachten bei unserem Material auch einige Fälle von progressiver *Paralyse*, bei denen die Ependymgranulationen ohne weiteres mit einer anatomisch nachgewiesenen syphilitischen Basalmeningitis in Zusammenhang gebracht werden können. Es fragt sich nun, welche Bedeutung haben die Ependymgranulationen bei der gewöhnlichen progressiven Paralyse? Bekanntlich findet man sie hier so regelmäßig, daß sie früher einmal als pathognomonisch für dieselbe angesehen wurden (*Joire*). Wir leugnen mit *Spatz*, daß die Ependymgranulationen bei der progressiven Paralyse überhaupt mit dem Entzündungsvorgang in der Rinde (also mit der paralytischen Polioencephalitis) zusammenhängen; sie sind vielmehr nichts anderes, als ein Restzustand nach einer alten syphilitischen Infektion der Liquorräume. Liquoruntersuchungen in den verschiedenen Stadien des luischen Krankheitsgeschehens haben ergeben, daß besonders im Sekundärstadium leichtere meningitische Prozesse die Regel sind.



Es ist also auch beim Paralytiker damit zu rechnen, daß er einmal im Verlaufe seiner Erkrankung eine luische Meningitis durchgemacht hat.

Diejenige Form der syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei der die entzündlichen Veränderungen am meisten zurücktreten, ist die *Tabes dorsalis*. Immerhin ist anzunehmen, daß auch der Tabiker einmal eine syphilitische Meningitis durchgemacht hat. In diesem Sinne sprechen auch die meningealen Schwielen am hinteren Umfang des Rückenmarks, die von *Singeisen* in unserem Laboratorium beschrieben wurden. Wir haben deshalb noch eine Reihe von Fällen mit *Tabes* untersucht, die in unserem obengenannten Material nicht enthalten sind. Bei ihnen fanden sich außer der Schwielenbildung an den weichen Häuten des Rückenmarks auch leichtere Veränderungen an den weichen Häuten der Basalzisterne als Residuen einer durchgemachten Meningitis. *An den Ventrikelwänden fanden sich regelmäßig Veränderungen. Das häufigste Bild ist wieder das der Ependymitis granularis.* Einmal wurde sogar eine Ependymitis diffusa der Rautengrube festgestellt. Bemerkenswert ist endlich, daß neben dem Endzustand der faserreichen gliösen Knötchen gelegentlich auch Anzeichen frischer Entzündung in Form von Exsudatzellen auf der Kuppe der Knötchen und frische entzündliche Erscheinungen in der subependymären Zone beobachtet wurden. Der Prozeß ist also auch bei der *Tabes* offenbar nicht ganz zur Ruhe gekommen. Auch in den weichen Häuten findet man ja nicht selten bei der *Tabes* hier und dort noch entzündliche Veränderungen.

### III. Das Ependym bei Meningitis tuberculosa.

Bei dieser Form müssen wir darauf verzichten, abgeheilte Fälle mit den anatomischen Zeichen des Endzustandes zu bringen. Bei der ungeheueren Mortalität der tuberkulösen Meningitis wird man wohl äußerst selten einmal Gelegenheit zur Sektion eines Endzustandes erhalten.

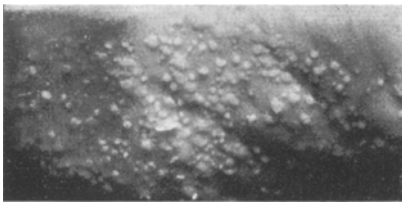


Abb. 17. Nr. 3759. Fall 10. Ventrikelwand bei tuberkulöser Meningitis. Lupenvergrößerung (5fach).

10. Fall (Nr. 3759) Meningitis tuberculosa. Dauer der Erkrankung: 2 Wochen.

*Aus der Gehirnsektion:* Die Basalzisterne ist von sulzigen, teilweise gelbgrünen Massen ausgefüllt, die sich in die Fissura Sylvii und transversa hineinerstrecken. Die Ventrikel sind hochgradig erweitert und mit Granulationen bedeckt, welche sich vor allem im 3. Ventrikel und in den Vorderhörnern befinden (Abb. 17).

*Mikroskopisch* findet man in den weichen Häuten eine sehr starke lymphocytäre Infiltration, weniger Plasmazellen und Epitheloidzellen. Stellenweise kommt es zur Ausbildung typischer kleiner Tuberkel. Um die Gefäße sieht man mächtige Infiltrate. Der Tuberkelbacillennachweis ist positiv.

Auf Schnitten durch die Ventrikelwände fällt sofort auf, daß neben rein oberflächlich gelegenen Knötchen auch reichlich tiefere, subepitheliale vorkommen. Abb. 18 zeigt ein oberflächliches Knötchen. Serien bestätigen, daß es an keiner Stelle weiter in die Tiefe hinabreicht. Aufgebaut ist es aus Lymphocyten, Epitheloidzellen und einer faserigen Substanz. An seiner Basis befindet sich eine Ependymbresche, durch welche man Elemente vom subependymären Gewebe her einwandern sieht. In der Nachbarschaft des Knötchens liegen auf dem erhaltenen Ependym fädige, Zellen enthaltende Massen, ganz ähnlich wie wir sie bei eitriger und luischer Ependymitis hatten. Die subependymäre

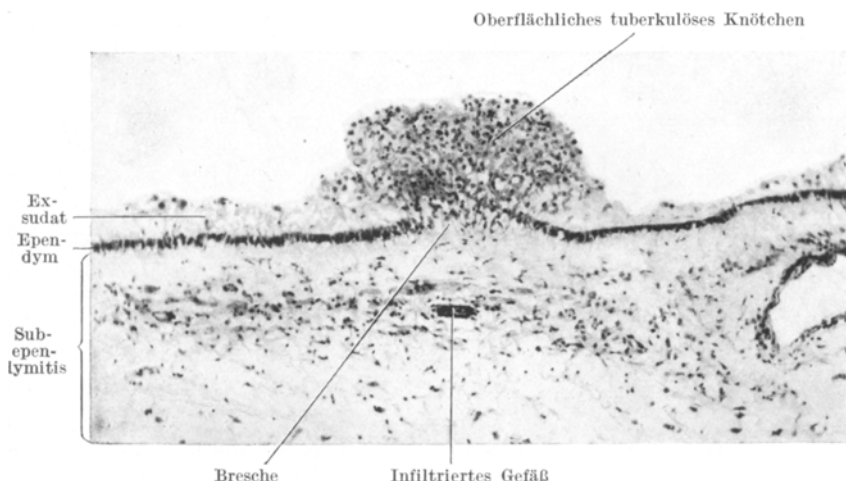


Abb. 18. Nr. 3759. Derselbe Fall. Mikroskopischer Schnitt des vorhergehenden Präparates. Das oberflächlich gelegene Knötchen besteht vorwiegend aus Lymphocyten und Epitheloidzellen. Seitlich neben dem Knötchen sieht man Auflagerungen mit vereinzelt Zellen auf dem Ependym. Subependymitis. Nissl. Etwa 100fache Vergr.

Schicht zeigt außer infiltrierten Gefäßen äußerst lebhaft Wucherung der Glia (Makro- und Mikroglia) und vereinzelt im Gewebe verstreute Infiltratzellen. Bei der Untersuchung des erhaltenen Ependyms mit starken Vergrößerungen sieht man in jedem Gesichtsfeld mehrere langgestreckte, stellenweise fadenförmig dünne, meist dunkle Kerne von oft bizarren Formen (Abb. 18 a). Manchmal liegt ein Teil des Kerns noch in der subependymären Schicht, während der andere bereits in das Ventrikellumen ragt. Vielfach fällt auf, daß der faden- oder stiftförmige Teil, der im Ependym steckt, langgestreckt und dunkel gefärbt ist, während der Teil, der in den Ventrikel ragt, sich knospen-, keulenartig oder auch bläschenförmig abrundet und hell gefärbt ist. Es gibt dann alle Übergänge von diesen hellen Kernteilen zu solchen Kernen, die frei im Exsudat liegen und meist auch einen Zelleib erkennen lassen. Man kann die Bilder wohl nicht anders deuten, als daß diese Zellen im Begriff

sind, sich wie Schlangen durch die nur wenig aufgelockerte Reihe der Epithelzellen hindurchzuzwängen, um in das Exsudat einzutreten. Auch unter dem Ependym sieht man vielgestaltige, dunkle Kerne, oft langgestreckt und spirochätenartig gewunden, oft kontrahiert, oft auch winkelig abgebogen. Die Mehrzahl dieser Gebilde sind wohl als *Hortega*-sche Gliazellen anzusprechen, die in diesem Falle also nicht nur am Orte der Breschen, sondern auch durch das noch intakte Ependym hindurch

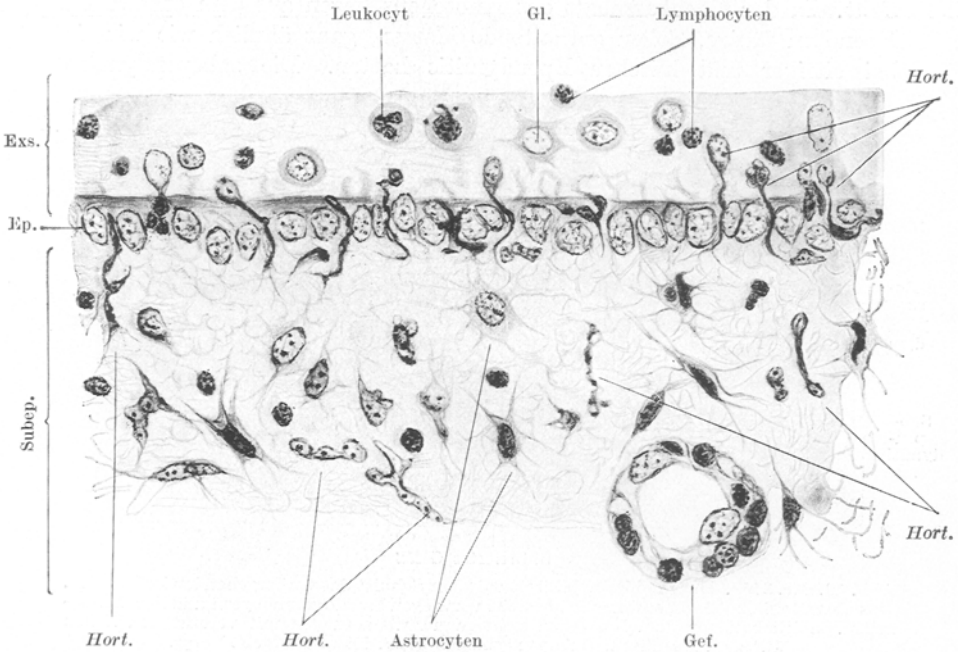


Abb. 18a. Fall Nr. 3759. Tuberkulöse Meningitis. *Hortega*-sche Gliazellen (*Hort.*) in allen Phasen der Durchwanderung durch die geschlossene Ependymreihe. Gliazellwucherung und infiltrative Erscheinungen in der subependymären Schicht. Gef. Gefäß mit Lymphocyt im *Virchow-Robinschen* Raum. Nissl. 560fache Vergr.

in die Ventrikel übertreten. Gelegentlich hat man aber auch den Eindruck, daß Infiltratzellen, die in der subependymären Zone nicht nur im *Virchow-Robin*-Raum, sondern auch vereinzelt frei vorkommen, auf dem gleichen Wege durch das Ependym hindurchtreten. — Auf Abb. 19 sieht man ein subependymär gelegenes, rundes, aus Lymphocyt, Epitheloidzellen und vereinzelt Plasmazellen bestehendes Knötchen, welches gerade dabei ist, gegen das Ventrikellumen zu durchzubringen. Dieses Knötchen ist als ein kleiner Tuberkel anzusprechen (Verkäsung wird nicht gefunden).

11. Fall (Nr. 3891). Man sieht auf einem Übersichtsbild der Rautengrube die verschiedenen Formen nebeneinander (Abb. 20). Bei *x* befindet

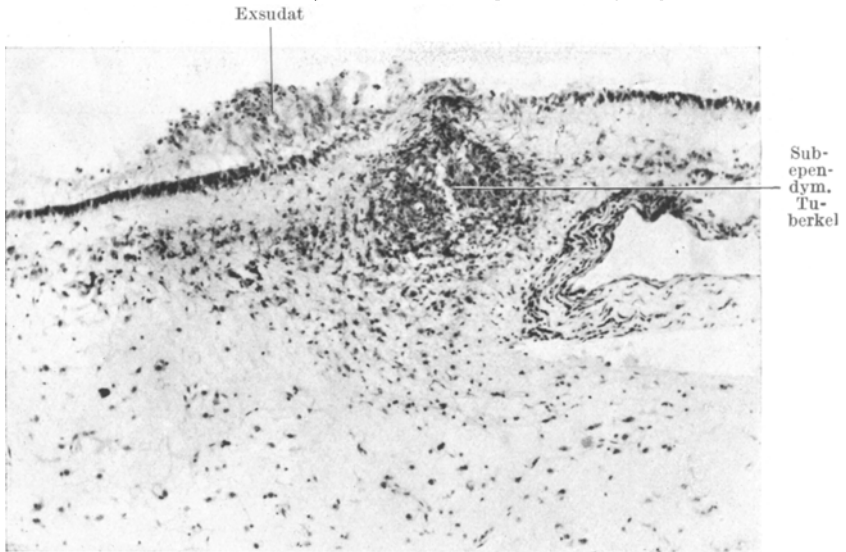


Abb. 19. Nr. 3759. Derselbe Fall. Subependymär gelegenes tuberkulöses Knötchen, das im Begriff steht, gegen die Oberfläche zu durchzubrechen. *Nissl*. Etwa 100fache Vergr.

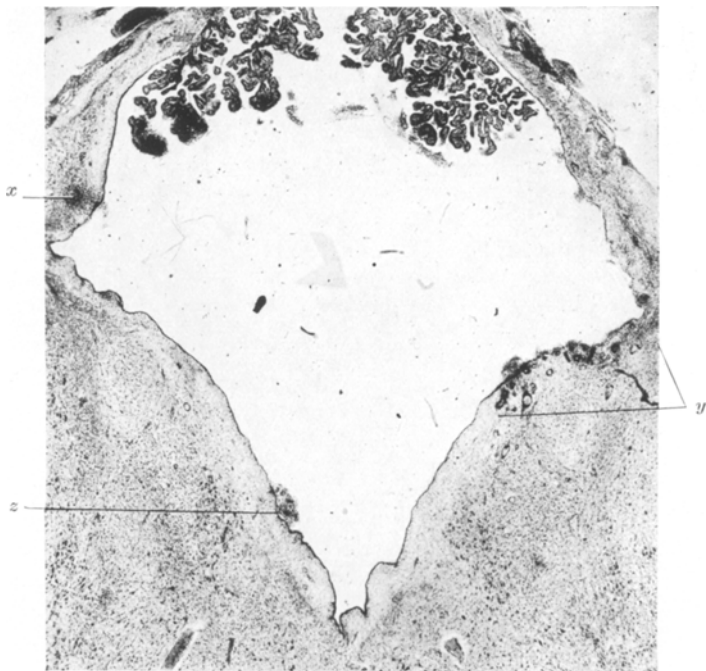


Abb. 20. Nr. 3891. Fall 11. Übersichtsbild über den 4. Ventrikel bei tuberkulöser Meningitis. Bei *x* tieferes tuberkulöses Knötchen, bei *y* infiltrierte subependymäre Gefäße mit beginnender Knötchenbildung, bei *z* oberflächliches Knötchen. Außerdem Infiltration des Plexus. *Nissl*. Etwa 15fache Vergr.

sich eine subependymär gelegene, runde Zellansammlung, bei *y* sieht man eine ganze Reihe stark infiltrierter Gefäße mit Knötchen, die gegen den Ventrikelraum zu durchbrechen. Endlich findet sich bei *z* ein oberflächliches Knötchen von der zuerst beschriebenen Art. Auf der Abb. 21 (Vergrößerung aus einem benachbarten Schnitt) erkennt man deutlich

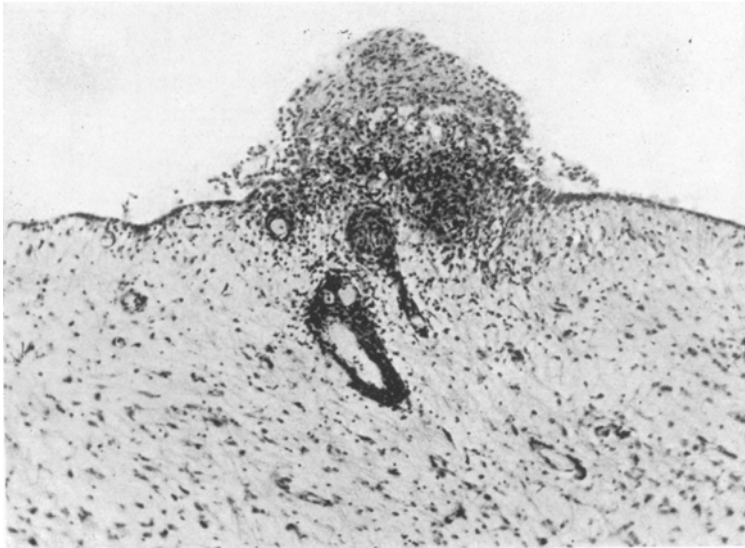


Abb. 21 Nr. 3891. Derselbe Fall. Vergrößerung eines Knötchens aus dem 4. Ventrikel. Subependymär infiltrierte Gefäße. *Nissl*. Etwa 100fache Vergr.

einen Zusammenhang des dargestellten Knötchens mit den tieferen infiltrierte Gefäßen. Das Lumen des kleineren Gefäßes ist verschlossen.

### *Ergebnis III.*

Bei unseren 15 Fällen von tuberkulöser Meningitis war das Ependym jedesmal an dem Krankheitsgeschehen beteiligt. Die wichtigsten Bilder haben wir im vorhergehenden gezeigt. Interessant ist nun die Frage, ob es sich dabei um spezifische oder unspezifische Manifestationen handelt. In der Literatur begegnet man vielfach der Ansicht, es sei eine unspezifische Reaktion der Ventrikelwände auf den Reiz von der Meningitis her. Andererseits trifft man, besonders im älteren Schrifttum die Auffassung, daß die Knötchen am Ependym tuberkulöse Bildungen seien („miliare Ependymtuberkulose“, „Ependymitis tuberculosa“).

Nach *Ophüls* (1897) fehlen bei tuberkulöser Affektion der Hirnhäute die Ependymveränderungen in fast keinem Falle und sind selbst tuberkulöser Natur. Die Knötchen scheiden sich schon bei oberflächlicher Betrachtung in solche, die ihren Sitz offenbar vom ersten Beginn an, an der Oberfläche des Ependyms haben und

solche, die in der Tiefe desselben entstehen. Diese morphologische Verschiedenheit beruhe auf einer verschiedenen Art der Infektion. Bei den tiefen Herden fand *Ophüls* regelmäßig im Zentrum ein Blutgefäß, das durch Zellanhäufungen in der Gefäßwand bald zum Verschuß kommt. Die tiefen Knötchen dringen nach peripher allmählich bis zur Oberfläche vor, wo das Epithel gewöhnlich schon vorher Defekte aufweist. *Ophüls* meint, die tiefen Herdchen (vgl. unsere Abb. 19) würden durch Infektion der perivaskulären Lymphwege hervorgerufen, während die oberflächlichen durch direkte Infektion vom Ventrikel entstehen. Die Lokalisation der tuberkulösen Knötchen sei dieselbe wie bei der unspezifischen Ependymitis granularis, nämlich im 4. Ventrikel am sichersten der Recessus lateralis, im dritten in der Umgebung des Infundibulum und im Seitenventrikel am Boden der Vorderhörner, besonders in der Umgebung der Striae corneae. *Walbaum* kommt bei einem Material von 28 Fällen zu denselben Ergebnissen. Er untersuchte die Ependymknötchen durchgehend auf Tuberkelbacillen, die sich auch in fast allen Fällen fanden. Er hält aber den Nachweis von Tuberkelbacillen nicht unbedingt notwendig zur Diagnose „tuberkulöse Affektion“ des Ependyms. Die Knötchen bestanden durchweg aus Lymphocyten und Epitheloidzellen. Riesenzellen und Verkäsung fand er niemals! (Auch wir fanden bei unseren Fällen weder *Langhanssche* Riesenzellen noch Verkäsung.) Ebenso wie *Ophüls* (und in Übereinstimmung mit unseren eigenen Befunden) beschreibt auch *Walbaum* oberflächliche und tiefe Knötchen. Den oberflächlichen möchte er den Namen „Tuberkel“ absprechen, da sie keinen typischen Aufbau zeigen. „Ganz anders ist es bei den tiefen Knötchen. Diese beweisen durch ihre Lage regelmäßig ihren Ursprung aus einem kleinen Gefäß oder einer Capillare, die meistens im Zentrum noch deutlich sichtbar sind. Wird ein solcher Herd quer getroffen, so hat man das typische Bild des Tuberkels: eine annähernd kreisförmige Zellansammlung mit deutlichem, in der Mitte zuweilen unterbrochenem Reticulum wird von konzentrisch geordneten dichteren Gliazügen umgeben.“ *Walbaum* nimmt ferner an, daß die Infektionserreger durch die stets zahlreich vorhandenen Ependymücken in das subependymäre Gewebe gelangt sind. Ob es den Bacillen auch möglich ist, durch das unverletzte Epithel hindurchzudringen, konnte er nicht nachweisen. *Saltykow* betont wiederholt, die gewöhnlichen Ependymitisknötchen dürften nicht verwechselt werden mit der Ependymitis tuberculosa, welche bei tuberkulöser Meningitis gefunden wird. „Die mehr abgerundete Form der epitheloiden Tuberkelzellen, ihre Neigung zum Zerfall und das Vorhandensein von Tuberkelbacillen lassen die Tuberkel leicht von den in Rede stehenden Knötchen unterscheiden.“ Nach *Brodmann* finden sich bei tuberkulöser Meningitis regelmäßig kleine Knötchen am Ependym. Makroskopisch unterscheiden sich dieselben gewöhnlich in nichts von der Ependymitis granularis und lassen auch mikroskopisch selten etwas morphologisch direkt auf Tuberkulose hinweisendes erkennen, dennoch müssen diese Ependymveränderungen als spezifisch tuberkulöser Natur betrachtet werden, da in allen Fällen, meist auffallend reichlich in den Knötchen, Tuberkelbacillen nachgewiesen werden. *Wernicke* fand bei der tuberkulösen Meningitis der Kinder häufig eine dichte, gallertige Exsudatansammlung an den Falten der Pia, durch welche dieselbe sich in die Tela choriodea des 3. Ventrikels fortsetzte. Demnach denkt also *Wernicke* an einen direkten Übergang von den äußeren Liquorräumen in die inneren. *Merle* unterscheidet bei der tuberkulösen Ependymitis „typische“ und „nichtklassisch gebaute Knötchen“. In den typischen fand er sogar Riesenzellen. Beide Läsionen scheinen ihm durch den Bacillus selbst hervorgerufen (nicht durch Toxine), da er ihn bei beiden Formen direkt nachweisen konnte. *Aschoff* gibt an, daß man bei der tuberkulösen Meningitis häufig Ependymitis granularis oder subependymär entwickelte Miliartuberkel findet. Neuerdings hat *R. A. Pfeifer* Stellung zur Ependymitis tuberculosa genommen. Er fand das Ependym durch zahlreiche Knötchen und miliare Tuberkel förmlich aufgerauht. Die Entstehung der subependymären Tuberkel konnte er an seinen Präparaten deutlich

aus einer Arteriitis tuberculosa, insbesondere im Bereich der Arteriolen und Präcapillaren verfolgen. Tuberkelbacillen ließen sich in Form scharlachrot gefärbter „eingeschmolzener Wachsmassen“ nachweisen, die die Knötchen fleckig besetzten und das Ependym unterpolsterten. Er hält die Herkunft derselben für hämatogen.

Bei der Untersuchung unserer Fälle kommen wir ebenfalls zu dem *Ergebnis*, daß die *Mitbeteiligung der Hirnkammerwände an dem Krankheitsgeschehen der tuberkulösen Meningitis spezifischer Natur ist*. Die tieferen, subependymären Knötchen sind zum Teil als miliare Tuberkel anzusprechen, zum Teil handelt es sich um nichtklassisch gebaute tuberkulöse Knötchen im Sinne von *Merle*. Außerdem gibt es oberflächliche Knötchen, die ähnlich aussehen wie die bei der eitrigen und luischen Form beschriebenen, und die auch wieder über einer Bresche entstehen; die Zellzusammensetzung ist aber hier eine andere, auf die tuberkulöse Infektion hinweisende. Die Ausbreitung der Veränderungen spricht wieder dafür, daß es sich um eine Fortleitung der Infektion von den äußeren auf die inneren Liquorräume handelt, und daß die Infektion der Ventrikelwände vom Liquor aus stattfindet. Eine hämatogene Aussaat ist unwahrscheinlich, weil wir auch hier wieder nur eine schmale periventrikuläre Zone von der Infektion betroffen sehen. Bei der Ausbreitung vom Liquor aus müssen aber die auf dem Ependym gefundenen Infiltratzellen durchaus nicht immer, wie oben gesagt, von den äußeren Liquorräumen her eingeschwemmt sein. Die erwähnten Bilder von eigenartig langgestreckten Kernen, die sich durch das Ependym hindurchzuzwängen scheinen, sprechen zugunsten der Annahme, daß die Exsudatzellen auch in der entzündeten subependymären Zone gebildet werden können. Die tiefen, subependymären Knötchen zeigen Zusammenhänge mit infiltrierten Gefäßen, während die oberflächlichen ebenso gefäßfrei sind wie die noch nicht im Endzustand befindlichen Auflagerungen bei der luischen und eitrigen Meningitis.

### Schluß.

Die Ergebnisse bei der eitrigen, der luischen und der tuberkulösen Meningitis stimmen darin überein, daß die Infektion der äußeren Liquorräume stets von einer solchen der inneren gefolgt wird.

Das gewöhnliche Bild der Ependymgranulationen ist ein Endzustand. Wie sich dieser aus der frischen Subependymitis und den flächenhaften Exsudaten auf dem Ependym entwickelt, suchten wir im Vorhergehenden abzuleiten. Es scheint, daß gewöhnlich zuerst die Exsudatmassen da sind, mögen sie nun mit dem Liquor eingeströmt oder mögen sie durch Übertritt aus dem subependymären Gewebe an Ort und Stelle entstanden sein. Dann folgen aber bald, unter Umständen vielleicht gleichzeitig, gliöse Elemente, welche sich mit den Exsudatzellen vermischen. Die Gliazellen *organisieren* die zunächst vorwiegend aus freien Elementen bestehenden Auflagerungen. Es ist sehr merkwürdig, daß Gefäße bei

diesem Organisationsprozeß keine Rolle spielen. Flächenhafte Ausgüsse des Ventrikelbodens durch Fasergha lassen sich ohne weiteres als Endzustand eines organisierten Exsudates verstehen. Warum kommt es aber für gewöhnlich zum Bild der Ependymitis granularis mit ihren freistehenden Knötchen? Wir möchten dies mit unserer Beobachtung der „Ependymbreschen“ bei den akuten Stadien in Zusammenhang bringen. Die Gliazellen wandern eben für gewöhnlich nicht diffus in das flächenhaft ausgebreitete Exsudat ein, sondern an umschriebenen Stellen, den „Breschen“, über denen später die Gliaknötchen entstehen. Bei der Ependymitis diffusa finden sich entsprechend große Defekte des Ependyms, von dem nurmehr geringe Reste in der Tiefe zurückgeblieben sind. Man wird annehmen können, daß hier im akuten Stadium besonders massige Exsudate vorgelegen haben, die größere Strecken des Ependyms schädigten, wodurch ein Eindringen der Glia auf breiter Basis ermöglicht wurde.

Bei der Morphogenese der Ependymitis granularis ist ein Vergleich mit den Entzündungsvorgängen an der Bekleidung anderer Körperhohlorgane (Perikard, Pleura, Peritoneum) naheliegend. Im Rahmen dieser Arbeit konnte aber auf dieses Problem nicht eingegangen werden. Erwähnt sei nur, daß bei der Organisation der Exsudate bei Perikarditis, Pleuritis und Peritonitis dieser Vorgang vom Gefäßbindegewebsapparat ausgeht, während bei der Ependymitis die Organisation, wie gesagt, fast ausschließlich von der Glia geleistet wird.

*Das Ergebnis unserer Untersuchung macht die Zusammenhänge zwischen Ependymitis und Meningitis besonders deutlich. So ist es sicher berechtigt, bei dem Vorliegen einer alten Ependymitis zunächst nach den Spuren einer überstandenen Meningitis zu fahnden.*

Die Meinung von Virchow, die auch Aschoff zu teilen scheint, daß bei jedem senilen Gehirn wenigstens vereinzelte Ependymgranulationen zu finden wären, wenn man nur genau genug suche, konnten wir nicht bestätigen. (Wir haben seit einigen Jahren bei unserem Münchener und Bucher Material darauf geachtet.) Richtig ist aber, daß Anzeichen einer alten Ependymitis im Senium nichts Seltenes sind. Wir fanden in solchen Fällen aber auch immer Veränderungen an den Meningen, die als Ausdruck einer überstandenen Meningitis gedeutet werden konnten. Das Fehlen von bestimmten Anhaltspunkten in der Krankengeschichte spricht nicht dagegen, daß irgendeinmal, vielleicht Jahrzehnte vor dem Tode, eine Meningitis durchgemacht wurde. Daß auch bei schweren Meningitiden die klinische Diagnose oft nicht gestellt wird, ist eine immer wiederkehrende Erfahrung; noch viel häufiger mag es vorkommen, daß leichte Fälle klinisch nicht erkannt werden.

Im Schrifttum wird häufig angenommen, daß die Ependymitis eine Begleiterscheinung der Encephalitis sei. Wir haben deswegen verschiedenartige Encephalitiden ohne Meningitis auf das Verhalten des



Ependyms geprüft. Bei dem zur Untersuchung herangezogenen großen Material von Encephalitis epidemica acuta und chronica, Lyssa, *Heine-Medinscher* Krankheit (mit cerebraler Beteiligung), *Bornascher* Krankheit, Vaccineencephalitis und akuter Encephalomyelitis fanden wir niemals das Bild einer deutlichen Ependymitis, wie es bei der Meningitis und bei der Meningoencephalitis vorkommt. Die Meningoencephalitis steht also bezüglich der Beteiligung des Ependyms im scharfen Gegensatz zu den genannten anderen Encephalitiden. Nach der Einteilung der Encephalitiden von *Spatz* fehlt noch die luische Polioencephalitis der Großhirnrinde, also die progressive Paralyse. Hierbei findet sich wieder regelmäßig eine Ependymitis. Wie bereits auseinandergesetzt, nehmen wir aber an, daß hier ein Zusammenhang mit einer früher durchgemachten Meningitis luica besteht. Dasselbe gilt auch bezüglich des regelmäßigen Vorkommens einer Ependymitis bei der Tabes dorsalis.

Nur noch bei einer entzündlichen Krankheit fiel ein überdurchschnittlich häufiges Vorkommen von Ependymgranulationen auf, das war bei der multiplen Sklerose. Bei dieser wird ja nach *Hallervorden* und *Spatz* eine Ausbreitung der Schädlichkeit auf dem Liquorwege (neben dem Blutwege) angenommen. Man kann sich vorstellen, daß es dabei außer zu den bekannten periventrikulären Entmarkungsherden auch zu umschriebenen Schädigungen kommt, die unter dem Bilde der Ependymitis granularis ausheilen.

Selbstverständlich kann aber eine Infektion der inneren Liquorräume auch unmittelbar, d. h. ohne den Umweg über die äußeren Liquorräume, zustande kommen. Das kann z. B. geschehen bei perforierenden Verletzungen (eine Reihe von Kriegsverletzungen wurde daraufhin untersucht), nach Operationen mit Ventrikeleröffnung, bei in den Ventrikel durchbrechenden Abscessen, bei Parasiten innerhalb der Liquorräume und endlich auch bei Tumoren. Auf das Verhalten des Ependyms bei Tumoren hat *Th. Hasenjäger* in einer besonderen Arbeit hingewiesen. Die von ihr beschriebene „*Ependymitis blastomatosa*“<sup>1</sup> bei ventrikelnahen Tumoren unterscheidet sich scharf von den hier gezeigten Ependymgranulationen. Es handelt sich dabei um miliare echte Tumorknötchen, die im Gegensatz zu den Gliaknötchen dadurch ausgezeichnet sind, daß sie Knäuel von gewucherten Gefäßen enthalten. Daneben fand sie aber auch die gewöhnliche Ependymitis granularis. Man wird also zu dem Schluß kommen müssen, daß auch Reize, die von ventrikelnahen Blastomen ausgehen, geeignet sind, Ependymgranulationen hervorzurufen. Dasselbe gilt für Parasiten, die sich an den Liquorwegen ansiedeln.

Endlich soll es nach *J. Arnold* eine „primäre Ependymitis“ als eigene, seltene Krankheit geben, die im Endzustand durch Verlegung der Liquorkommunikation zum Tode führen kann (Literatur darüber siehe bei *J. Arnold*). *Holz* beschreibt Ependymitis bei Pferden als besondere Krankheit. Die Entstehung einer solchen „primären Ependymitis“

<sup>1</sup> Z. Neur. **161**, 153. Eine ausführlichere Arbeit über dieses Thema ist in Vorbereitung.

ist ungeklärt; eine Meningitis wird von *Arnold* ausdrücklich abgelehnt. Vielleicht kann ein Fall von *Stewart* einen Hinweis geben. Hier entwickelt sich eine Ependymitis im Anschluß an eine Endokarditis, ohne daß gleichzeitig eine Meningitis oder Encephalitis vorhanden gewesen wäre. Hier muß man unseres Erachtens daran denken, daß die Infektion des inneren Liquors von einem subependymären Gefäß ihren Ausgang genommen hat. Es ist denkbar, daß ein einziger, mikroskopisch kleiner Herd in der Nähe des Ventrikels genügt, um zur Infektion des Liquors zu führen, der den Erregern dann offenbar besonders günstige Bedingungen zur Vermehrung und Ausbreitung bietet. Auch bei der Meningitis ist es ja in den meisten Fällen so, daß die *Eintrittspforte* in einem intrameningealen Gefäß zu suchen ist. Die Ausbreitung ist dann, so wie im obigen Fall, die „über den Liquor“. Wenn aber bei einer Endokarditis, um bei diesem Beispiel zu bleiben, die Erreger in kleinen Gefäßen der Hirnsubstanz hängen bleiben, so entsteht daraus das Bild der Encephalitis embolica, die ohne Ependymitis und Meningitis einherzugehen pflegt.

Obwohl das Vorkommen von Ependymitis bei Meningitis zumindest in der anatomischen Literatur bisher schon lange bekannt war, ist bei den Lokalisationsversuchen der *klinischen Meningitissymptome* an die Ependymitis kaum gedacht worden. Die so häufig vorkommenden Bewußtseinsstörungen hat man gewöhnlich mit einer Allgemeinschädigung (?) des Gehirns zu erklären gesucht. Wenn man sich unsere Abbildungen ansieht, wo eine kontinuierliche Zone entlang der Ventrikelwandungen erkrankt ist, so ist es doch sehr naheliegend, hier an einen Zusammenhang mit einer Störung ventrikelnaher Zentren zu denken. Näher wollen wir hier nicht darauf eingehen. — In den Vorstellungen der Alten, im Mittelalter und noch in der Renaissance wurden den Hirnhöhlen und ihrem geheimnisvollen Inhalt eine übergroße Bedeutung beigelegt (Pneumalehre). Die modernen Hirnpathologen und die Lokalisationslehre andererseits haben sich eine Zeitlang von den Ventrikeln zu sehr abgewandt. Seitdem wir etwas von der Wichtigkeit des Höhlengraus und den darinliegenden kleinen, ventrikelnahen Zentren für die Steuerung vegetativer und auch psychischer Funktionen wissen, dürften die Ventrikel wieder ein verstärktes Interesse beanspruchen.

*Sokolansky* und *Kowalew* berichten über 3 Fälle von Meningitis cerebrospinalis epidemica, bei denen sich das Befinden trotz Rückgang der Zellzahlen im Liquor spinalis verschlechterte. Statt der meningitischen Reizung traten „cerebrale Symptome“, wie Störungen der Herztätigkeit und Atmung auf. Die post mortem vorgenommene Ventrikelpunktion ergab einen trüben Ventrikelliquor mit sehr viel Zellen. Die anatomische Untersuchung wies in den *Meningen nur relativ geringe entzündliche Erscheinungen auf, dafür aber eine Schädigung des Ventrikelependyms und starke Infiltration der subependymären Zone*. Besonders betroffen war der 4. Ventrikel. Die Verfasser erklären auch aus dem Befund der „*Paraventriculitis*“ den Wechsel im klinischen Bild von leichten meningitischen zu schweren cerebralen Symptomen trotz Besserung des Lumballiquorbildes.

### Zusammenfassung.

1. *An einem Material von 50 Meningitiden verschiedener Ätiologie und in verschiedenen Stadien wurde immer eine Beteiligung der inneren Liquorwege in Form einer Ependymitis festgestellt.*

2. Die Ependymitis entsteht für gewöhnlich durch Fortleitung einer Infektion von den äußeren Liquorräumen auf die inneren, aber, von Ausnahmen abgesehen, nicht hämatogen und nicht durch Ausbreitung eines encephalitischen Prozesses. Nur der „Weg über den Liquor“ erklärt die Beschränkung der Veränderungen auf eine schmale periventriculäre Randzone.

3. Seltener (nämlich nach perforierenden Verletzungen, Abscessen u. a.) kommt die Ependymitis durch unmittelbare Infektion der inneren Liquorräume zustande; dann ist die Infektion der äußeren Liquorräume die notwendige Folge.

4. Bei der Morphogenese der Ventrikelwandveränderungen lassen sich drei Stadien verfolgen:

a) Im Anfang sieht man eine Subependymitis und ein mehr oder weniger deutliches zelliges Exsudat auf der Ventrikelwand. Das Exsudat kann teilweise aus den äußeren Liquorräumen eingeschwemmt sein, zum Teil entsteht es offenbar an Ort und Stelle dadurch, daß Infiltratzellen aus dem entzündeten subependymären Gewebe (vielleicht gleichzeitig mit nichtzelligen Ausschwitzungen) durch das Ependym hindurch an die Oberfläche treten.

b) *Anfangs enthält das Exsudat freie Infiltratzellen, nach und nach findet eine zunehmende Organisation durch Gliazellen statt; letztere wandern durch Ependymbreschen aus, während Gefäße merkwürdigerweise an dem Organisationsvorgang keinen erkennbaren Anteil nehmen.*

c) Als Endzustand dieses Vorganges findet man die bekannten faserreichen, zellarmen Gliaknötchen der Ependymitis granularis oder die ausgedehnten Gliaschichten der Ependymitis diffusa. An der Unterfläche dieser Bildungen fanden sich stets Defekte der Ependymdecke, die nichts anderes sind als die Breschen in den Frühstadien.

5. Die widersprechenden Mitteilungen in der bisherigen Literatur über die Vascularisierung alter gliöser Ependymgranulationen können wir dahingehend klären, daß fast auf allen Schnitten kleine, nicht gewucherte, an keine bestimmte Anordnung gebundene Gefäße vorkommen. Die Knötchen sind aber gefäßarm im Vergleich zu ihrer subependymären Umgebung.

6. *Die regelmäßig vorkommende Ependymitis granularis bei der progressiven Paralyse und bei der Tabes wird als Restzustand nach einer früher durchgemachten Meningitis luica angesehen.*

7. Die Ependymknötchen im Gefolge der tuberkulösen Meningitis nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als es sich um spezifisch tuberkulöse Bildungen handelt (oberflächliche, nichtklassisch gebaute Knötchen und tiefere, subependymäre miliare Tuberkel).

## Schrifttum.

- Alamell*: Thèse de Nancy 1897. — *Arnold*: Arch. of Neur. **32**, 143 (1934). — *Aschoff*: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1894**, 250. — Pathologische Anatomie, 8. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1936. — *Bayle*: Maladies du cerveau et de ces membranes. Paris 1826. — *Biondi*: Arch. f. Psychiatr. **101**, 666 (1934). — *Björk*: Finska Läk.sällsk. Hdl. **79**, 429—452 (1936). — *Boenninghaus*: Die Meningitis serosa acuta. Eine kritische Studie. Wiesbaden 1897. — *Brodmann*: Inaug.-Diss. Leipzig 1898. — *Brünner*: De hydrocephalo laborantium anatomis, Ephemer. Acad. coes. Leopold. 1694. — *Cervesato*: Policlinico **20**, 22 (1897). — *Cohn*: *Günsburgs* Z. klin. Med. **5**, 217 (1854). — *Eichhorst*: Z. klin. Med., Suppl. **19** (1891). — *Förster*: Mitt. path.-anat. Anst. Würzburg **1860**. — *Friedmann*: Arch. f. Psychiatr. **16** (1885). — *Globus* and *Strauss*: Arch. of Neur. **19**, 623 (1928). — *Hallervorden* und *Spatz*: Arch. f. Psychiatr. **98**, 641—701 (1933). — *Hasenjäger*: Z. Neur. **161**, 153 (1938). — *Henschen*: Verh. dtsh. path. Ges. **1929**, 229. — *Hollmann-Zimmermann*: Inaug.-Diss. Heidelberg 1934. — *Holz*: Zur Histopathologie der Erkrankungen des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung der ansteckenden Blutarmut der Einhufer, 1938. — *Holz*: Berl. tierärztl. Wschr. **1888**, 257. — *Huqueuin*: *Ziemssens* Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 11. 1873. — *Jahnel*: Pathologische Anatomie der progressiven Paralyse. Handbuch der Geisteskrankheiten Bd. 11, S. 417—497. 1930. — *Jakimowicz*: Archives d'Anat. **21**, 323 bis 357 (1936). — *Jakob, A.*: Die Syphilis des Gehirns und seiner Häute. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, S. 349—412. 1930. — *Joffroy et Archard*: Arch. Méd. expér. **7**, 254 (1895). — *Joslin*: Amer. J. med. Sci., Okt. **1900**. — *Jumentié et Barbeau*: Revue neur. **33** (1926). — *Lothar*: Inaug.-Diss. Leipzig 1934. — *Mangan*: Thèse Paris **1866**. — *Mangan et Mierzejewski*: Arch. Physiol. norm. et path. **5**, 196 (1873). — *Merle*: Etude sur les épendymites cérébrales. Paris: Steinheil 1910. — *Meyer, Ludwig*: Virchows Arch. **17**, 209—227 (1859). — *Mierzejewski*: Arch. Physiol. norm. et path. **2**, 195 (1875). — *Niemeyer*: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 11. Aufl. 1885. — *Opalski*: Z. Neur. **149** (1933). — *Ophüls*: Arch. f. path. Anat. **150** (1897). — *Parkes-Weber*: Brain **40** (1902). — *Pette*: Z. Neur. **92**, 346 (1924). — Erkrankungen der Hüllen des Zentralnervensystems. *Bumke u. Foersters* Handbuch für Neurologie, Bd. 10. 1936. — *Pfeifer*: Die Pathoangioarchitektonik der Hirntuberkulose. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1935. — *Ripping*: Allg. Z. Psychiatr. **36**, 698 (1880). — *Rokitansky*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1844. — *Saltykow*: Verh. dtsh. path. Ges. Stuttgart **1906**. — Beitr. path. Anat. **42**, 115 (1907). — *Schnopfhagen*: Jb. Psychiatr. **1—3** (1879—1882). — *Sheldon, Parker and Kernohan*: Arch. of Neur. **23**, 1183 (1930). — *Spatz*: Z. Neur. **28**, 519 (1922); **89**, 138 (1924); **101**, 644 (1926). — Encephalitis, Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11, S. 157—281. 1930. — Arch. f. Psychiatr. **101**, 267 (1934). — Pathologische Anatomie der syphilitischen Geistesstörungen. *Bumkes* Lehrbuch der Geisteskrankheiten, 4. Aufl. 1936. — *Spatz u. Stroescu*: Nervenarzt **7**, H. 4 (1934). — *Spielmeyer*: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922. — *Steffen*: *Gerhardts* Handbuch der Kinderkrankheiten. *Stewart*: Brain **61**, 192 (1938). — *Stroescu*: Bull. Acad. Méd. **115**, 657 (1936). — C. r. Soc. Biol. Paris **72**, Nr 19, 399 (1936). — *Tillgren*: Z. klin. Med. **63**, 142 (1907). — *Turkewitsch*: Arch. f. Anat. **21**, 323—357 (1936). — *Urechia et Bumbacescu*: Revue neur. **63**, 272—277 (1935). — *Virchow*: Z. Psychiatr. **3**, 242 (1846). — Krankhafte Geschwülste, Bd. 2, S. 134. Berlin: August Hirschwald 1864/65. — *Walbaum*: Arch. f. path. Anat. **160**, 85 (1900). — *Walther*: Diss. med. Friburgenses 1897. — *Weigert*: Med. Jb. **1878**. — *Weiss*: Jb. Ges. Wien. Ärzte **1878**. — *Wernicke*: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten. Kassel: Th. Fischer 1881. — *Wiederhofer*: Allg. Wien. med. Ztg, **1886**, Nr 36. — *Wolff, K.*: Virchows Arch. **298**, 98 (1937).