

wie wir so viele Thiere durch Wochen und Monate nach der Schilddrüsen-Exstirpation gesund gefunden haben, es dabei bleiben, dass wohl die Entfernung der Schilddrüse das Leben gefährdet, nicht aber die Schilddrüse ein lebenswichtiges Organ ist.

XV.

Ueber Ependymveränderungen bei tuberculöser Meningitis.

Von Dr. Ophüls,

Assistenten am Pathologischen Institut zu Göttingen.

(Hierzu Taf. VI.)

Seitdem am pathologischen Institut zu Göttingen das Verhalten des Ependym bei tuberculöser Meningitis genauer betrachtet worden ist, haben sich jedesmal an demselben typische Veränderungen nachweisen lassen, über deren Vorkommen in der Literatur auffallend wenig bekannt zu sein scheint. Ein kurzer Bericht über dieselben dürfte deshalb vielleicht nicht ohne Interesse sein.

Ich beginne mit einer Zusammenstellung der Beobachtungen, jedoch werde ich mich darauf beschränken, in jedem Falle kurz die wesentlichen Befunde am Gehirn anzugeben, und nur auf die am Ependym gefundenen Veränderungen genauer eingehen.

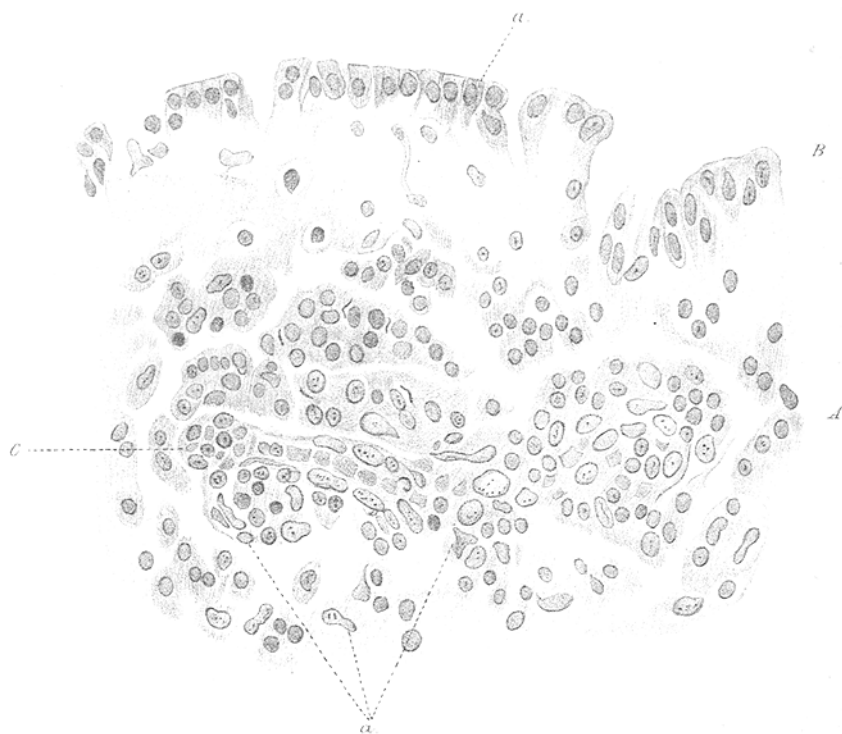
I. 1896/97. Sect. 145. 7½-jähriger Knabe.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Tuberkelbildung an der Pia der Basis. Hydrocephalus acutus. „Zahlreiche, durchscheinende, graue Knötchen treten im Ependym besonders an den Streifenhügeln hervor.“ Conglomerattuberkel in der linken, hinteren Centralwindung.

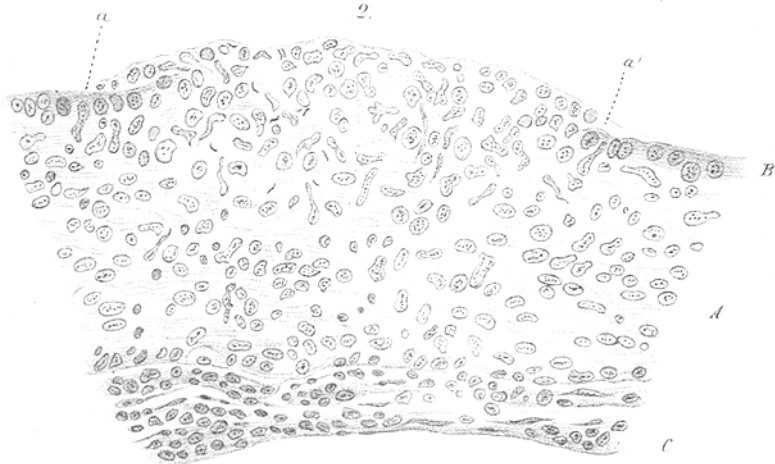
II. 1896/97. Sect. 159. 12-jähriger Knabe.

Befund: Zahlreiche Tuberkel an den Gefässen der Basis und der Convexität. Hydrocephalus acutus. „Das Ependym, besonders in den Hinterhörnern, mit kleinen Knötchen dicht besät. Ebenso deutlich treten die Knötchen an den Wandungen des erweiterten 3. Ventrikels hervor.“

1 L.



2.



Der 4. Ventrikel zeigt keine deutliche Erweiterung, auch keine deutliche Körnung.“

III. 1896/97. Sect. 188. 11jähriger Knabe.

Befund: Sulzige Infiltration an Stellen der Convexität und am Chiasma. Spärliche grosse Tuberkel an den Gefässen der Sylvi'schen Grube. Tuberculose der Plexus. Hydrocephalus acutus. „Die Innenfläche der Seitenventrikel erscheint überall deutlich gekörnt, besonders am Kopf des Nucleus caudatus. Am Boden des 4. Ventrikels auffallende rothe Flecke, zum Theil wohl Blutungen. Hierselbst auch ein deutliches graues Knötchen.“

IV. 1896/97. Sect. 210. 8 Wochen altes Mädchen.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Tuberkelbildung an der Pia der Basis. „Das Ependym ist an dem Septum pellucidum, den vorderen Abschnitten des Vorderhorns, am Eingang in das Unterhorn, am Boden desselben durchsetzt von feinsten, eben sichtbaren, grauen Knötchen. Auch in dem Ependym des 4. Ventrikels finden sich zahlreiche graue Knötchen, die stellenweise eine bedeutendere Grösse erreichen, bis über stecknadelkopfgross werden.“

V. 1896/97. Sect. 214. 8jähriges Mädchen.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Tuberkelbildung an der Pia der Basis. Hydrocephalus acutus. Tuberculose der Plexus. „Das Ependym am Boden der Vorderhörner, im Hinterhorn, im 3. Ventrikel, zu beiden Seiten des Septum pellucidum mit feinen grauen Knötchen besetzt. Im 5. Ventrikel sind einige Knötchen von hämorrhagischen Höfen umgeben.“

VI. 1896/97. Sect. 216. 25jähriger Mann.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Pia der Basis. „Das Ependym aller Ventrikel durchsetzt von feinen, eben sichtbaren, grauen Knötchen, die am Boden des Vorderhorns besonders deutlich hervortreten.“ Tuberculose der Plexus. Hydrocephalus acutus.

VII. 1896/97. Sect. 217. 8jähriger Knabe.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Pia der Basis. „Das Ependym der Seitenventrikel, sowie des 4. Ventrikels ganz durchsetzt von grauen, durchscheinenden Knötchen.“ Hydrocephalus acutus. Tuberculose der Plexus.

VIII. 1897/98. Sect. 2. 34jähriger Mann.

Piatuberkel in der Gegend der rechten Centralwindung. Kleines Infiltrat und ausgedehnte Gefässtuberculose an der Basis. „Das Ependym aller Ventrikel zeigt auf der Oberfläche, besonders am Boden der Vorderhörner, des 3. Ventrikels und in den Unterhörnern zahlreiche grau durchscheinende, eben sichtbare Knötchen.“ Ganz geringer Hydrocephalus.

IX. 1897/98. Sect. 14. 20jähriger Mann.

Befund: Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Basis. Hydrocephalus acutus. „Am Boden des Vorderhorns, am Uebergang zwischen Hinterhorn und Unterhorn, im 3. Ventrikel und im 4. Ven-

trikel ist das Ependym reichlich durchsetzt von feinen, eben sichtbaren, grauen, durchscheinenden Knötchen.“

X. 1897/98. Sect. 73. 9jähriger Knabe.

Befund: Tuberculose der Dura und Pia mater spinalis. Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Basis. Rechts Gefässtuberculose an der Convexität. Geringer Hydrocephalus acutus. Erweichung des Gewölbes und des Balkens. „Das Ependym der Streifenhügel, besonders des linken, zeigt zahlreiche feinste, graue, knotige Verdickungen. Dieselben finden sich auch im 3. Ventrikel, an den Gewölbeschenkeln und am Eingang in das Unterhorn, ebenso im 4. Ventrikel, wo sie zum Theil ein wenig grösser sind.“ Encephalomalacischer Heerd im linken Linsenkern, der auf Streifenhügel und Thalamus übergreift.

Die folgenden 4 Fälle verdanke ich dem gütigen Entgegenkommen der Herren Dr. Beneke, Prosector am herzoglichen Krankenhaus in Braunschweig, und Dr. Benda, Prosector am Urbankrankenhaus in Berlin. Ich möchte nicht verfehlen, denselben auch an dieser Stelle meinen besten Dank für die Ueberlassung des Untersuchungsmaterials, sowie für die Mittheilung der sonstigen Befunde bei den betreffenden Sectionen auszusprechen.

XI. (Dr. Beneke.)

Befund: Ausgedehnte tuberculöse Meningitis. Deutliche Knötchenbildung im Ependym.

XII. (Dr. Benda.) Erwachsene männliche Leiche.

Befund: Ausgedehnte Tuberculose der Pia. Hydrocephalus acutus. „In den Seitenventrikeln zahlreiche Knötchen, zum Theil mit beginnender Verkäsung; ebenso zahlreiche, aber kleiner und frischer aussehende im 3. Ventrikel. Im 4. Ventrikel sah ich keine Knötchen.“

XIII. (Dr. Benda.)

Befund: Ganz frische Tuberculose der Meningen; kein sulziges Infiltrat. Hydrocephalus internus und externus. Feinste graue Knötchen im Ependym des 4. Ventrikels.

XIV. (Dr. Benda.) 22jähriger Mann.

Ausgedehnte sulzige Infiltration und Gefässtuberculose an der Basis. An der Convexität Oedem der Pia und Hämorrhagien in derselben. „Beide Seitenventrikel enthalten eine geringe Menge fast klarer Flüssigkeit. Im Ependym, besonders an der Stria cornea beiderseits zahlreiche, feinste Tuberkel.“ Tuberculose der Plexus. In den Basalganglien erweichte, von Blutungen durchsetzte Heerde.

Wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich, konnten in allen diesen Fällen von tuberculöser Meningitis regelmässig feine

Knötchen im Ependym erkannt werden. Dieselben stellten sich makroskopisch gewöhnlich dar als eben sichtbare bis stecknadelkopfgrosse, grau durchscheinende Gebilde, die erst, wenn man das Licht auf der sonst glatten Ependymoberfläche spiegeln lässt, deutlich hervortreten. Das Ependym bot also in seinem makroskopischen Verhalten keine Verschiedenheiten von dem Aussehen bei Ependymitis granulosa. Nur bei einem Fall (XII) finden wir vermerkt, dass bei einem Theil der Knötchen im Centrum verkäste Stellen zu erkennen waren. Aus den Protocollen geht fernerhin hervor, dass diese Knötchen nicht regellos über die ganze Ventrikeloberfläche zerstreut waren, sondern gewöhnlich an gewissen Stellen zu grösseren Anhäufungen vereinigt lagen. Bei der Entnahme von Stücken zur mikroskopischen Untersuchung wurde in Fall I—X incl. auf diesen letzteren Punkt noch besonders geachtet und es liess sich feststellen, dass in allen Fällen das Ependym zu beiden Seiten des Septum pellucidum, am Boden der Vorderhörner besonders in der Umgebung der Stria cornea, am Uebergang des Hinterhorns in das Unterhorn vorzugsweise verändert war. War der III. Ventrikel, was nicht immer der Fall war (s. I, III, VI, VII)¹⁾, ergriffen, so fanden sich die meisten Knötchen in und in der Umgebung des Infundibulum und beim IV. Ventrikel liessen sich auch in den Fällen, wo bei erstmaliger Betrachtung nichts von ihnen bemerkt wurde, bei genauerer Untersuchung wenigstens einzelne in den Recessus laterales nachweisen. Wie wir sehen, stimmen die gefundenen Ependymverdickungen also auch in ihrer Localisation mit denen, die wir bei Ependymitis granulosa beobachten, überein.

An den genannten Stellen konnte noch ein Unterschied in der specielleren Vertheilung festgestellt werden, und zwar derart, dass ein Theil der Knötchen eine reihenweise Anordnung längs der feinen, das Ependym versorgenden Gefässe zeigte, während andere keinen Zusammenhang mit denselben erkennen liessen.

Es würde zu weit führen, die Ergebnisse der mikroskopi-

¹⁾ Allerdings ist dabei zu bemerken, dass bei der gewöhnlichen Sectionsmethode gerade die Wände des 3. Ventrikels am ehesten der Betrachtung entgehen.

schen Untersuchung für jeden einzelnen Fall mitzuthellen, auch lassen sich die gefundenen Veränderungen leicht auf 2 Haupttypen zurückführen, deren Beschreibung dann noch einige besonders bemerkenswerthe Abweichungen von der Regel anzuschliessen sind.

Als das wichtigste Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung ist wohl der Nachweis zu betrachten, dass es sich bei der oben beschriebenen Knötchenbildung im Ependym bei tuberculöser Meningitis um eine tuberculöse Veränderung desselben handelt; denn an allen untersuchten Stellen liessen sich in den Knötchen Tuberkelbacillen nachweisen. Dieselben fanden sich meist in auffallend reichlicher Anzahl. Nur selten war es nöthig, eine Reihe von Schnitten genau zu durchmustern, um zu einem positiven Resultat zu kommen.

Trotz der einheitlichen Aetiologie lassen die Ependymtuberkel ganz auffallende Verschiedenheiten im Aufbau, vor Allem aber in der Localisation erkennen. Schon bei oberflächlicher Betrachtung scheiden sie sich in solche, die in der Tiefe des Ependyms entstehen, und in solche, die ihren Sitz, offenbar vom ersten Beginn an, an der Oberfläche desselben haben. Diese räumliche Verschiedenheit beruht auf einer verschiedenen Art der Infection des Ependym.

Bei den in der Tiefe des Ependym sich entwickelnden Knötchen lässt sich wenigstens an den frischeren Formen bei Durchmusterung von Schnittfolgen regelmässig ein Blutgefäss im Centrum nachweisen; ein Verhältniss, wie es in Abbildung 1 wiedergegeben ist. Aber selbst bei den älteren Heerden, wo man dieses Verhalten wegen der Veränderungen, die mit dem Fortschreiten des Prozesses eintreten, nicht mehr mit Sicherheit feststellen kann, verräth die innige Verbindung mit den umliegenden Blutgefässen den Ort ihrer Entstehung. Hervorheben möchte ich noch, dass das centrale Gefäss meist ein kleineres Gefäss oder eine Capillare ist, und dass man auch bei den in der Umgebung von grösseren Gefässen gelegenen Heerden den Eindruck gewinnt, dass es sich um tuberculöse Veränderungen an ihren kleinen, meist capillären Seitenästen handelt.

Bei der engen räumlichen Beziehung, die im Ependym zwischen Blutgefässen und Lymphbahnen bestehen, bleibt noch

die Frage zu erörtern: „Geschieht die Infection an diesen Stellen auf dem Wege der Lymphbahnen oder vom Blutgefässsystem aus?“ Bei den jüngsten Heerden, die sich auffinden liessen, lagen die Tuberkelbacillen entweder frei oder in Zellen eingeschlossen in den perivascularären Lymphräumen von unveränderten, blutführenden Gefässchen, und es war zu verfolgen, wie sich an diese Infection der Lymphbahnen die unten zu beschreibenden Veränderungen in der Umgebung anschlossen. Anhaltspunkte zur Entscheidung der Frage, ob die Bacillen hierhin nicht etwa durch Uebertritt aus dem Blut gelangt seien, liessen sich nicht gewinnen.

In den inficirten Lymphwegen und in ihrer Umgebung entstehen Anhäufungen von Lymphocyten untermischt mit einigen polynucleären Leukocyten, denen sich schon ganz im Beginn grosse zellige Elemente mit chromatinarmen, unregelmässig gestalteten Kernen zugesellen, auf deren wahrscheinliche Bedeutung ich späterhin eingehen möchte. Die Zellanhäufung in der Gefässwand führt bald zu einem Verschluss des Gefässes. Späterhin kann im Centrum des Zellhaufens eine Verkäsung auftreten. Dieses Stadium wurde aber bei unseren Beobachtungen nur in seltenen Fällen erreicht. Noch seltener (im Ganzen 2mal) wurde Riesenzellbildung beobachtet. Peripherisch im eigentlichen Ependymgewebe dringt die zellige Wucherung allmählich bis zur Oberfläche vor, wo das Epithel gewöhnlich schon vorher Defecte (Abb. 1) aufweist.

Die oberflächlichen Heerde legen schon durch ihre Lage die Vermuthung nahe, dass es sich bei ihnen um eine Infection des Ependym vom Ventrikeliunern aus handeln möchte. Diese Annahme wird auch dadurch wahrscheinlich gemacht, dass die Infectionsträger, die Tuberkelbacillen, in denselben eine oberflächliche Lage einnehmen. Weniger beweisend in dieser Beziehung erscheinen die Verhältnisse in den älteren Heerden, wo sich gewöhnlich einzelne Bacillen auch in den tieferen Schichten nachweisen lassen, wenn es auch immer unverkennbar bleibt, dass die Mehrzahl oberflächlich gelegen ist. Die Untersuchung der allerfrischesten derartigen Veränderungen aber lässt keinen Zweifel darüber bestehen, dass ein Eindringen der Tuberkelbacillen von der Ventrikeloberfläche in das Ependym stattfindet. Nur

in diesem Sinne z. B. kann man meines Erachtens, den Befund an einer Stelle deuten, wo in der Umgebung der Tuberkelbacillen noch kaum eine Reaction eingetreten ist, wo also die Infection erst vor kurzer Zeit stattgehabt hat. Es besteht hier eine leichte Vorwölbung der Ependymoberfläche nach dem Ventrikellumen zu. Die vorgewölbte Stelle ist in der Peripherie mit Epithel bekleidet. Dasselbe fehlt dagegen in der Mitte auf eine ganz kurze Strecke und gerade hier finden sich, in den oberflächlichsten Ependymschichten gelegen, die einzigen 4 nachweisbaren Tuberkelbacillen¹⁾.

In diesem frischesten Knötchen erkennt man in dem umgebenden Gewebe neben den normalen Bestandtheilen vereinzelte Lymphocyten, wenige Leukocyten, daneben einige der schon oben erwähnten grossen Zellen mit unregelmässig gestalteten, chromatinarmen Kernen. Die letzteren beherrschen in späteren Stadien das Bild vollständig, ein Verhalten, welches auf Abbildung 2 deutlich hervortritt.

Diese Abbildung lässt noch eine andere Eigenthümlichkeit der oberflächlichen Ependymtuberkel in ihren späteren Entwicklungsstadien erkennen. Anscheinend wegen der starken Zellanhäufung in ihnen quellen die oberflächlichen Ependymschichten über die Oberfläche hervor, wobei es nicht selten seitlich zu einem pilzartigen Ueberhängen der vorgequollenen, zellreichen Gewebsmassen über die noch mit Epithel bekleidete Umgebung kommt. Diese Erscheinung findet sich bei anderen Präparaten in noch viel ausgesprochenerem Maasse wie in dem abgebildeten. Dass wir es hier übrigens nicht mit blossen Auflagerungen zu thun haben, geht daraus hervor, dass man zwischen den Zellen Gliafasern nachweisen kann, wenn auch manchmal nur in geringer Menge.

Verkäste Stellen oder Riesenzellen wurden bei den untersuchten Fällen in den oberflächlichen Ependymtuberkeln nicht aufgefunden.

Mit ein paar Worten möchte ich noch auf die die Hauptmasse derselben ausmachenden, merkwürdigen zelligen Elemente

¹⁾ Es wurde durch Vergleichen mit den vorhergehenden und nachfolgenden Schnitten festgestellt, dass es sich wirklich um ein kleinstes Knötchen und nicht um den Rand eines grösseren Herdes handelte.

eingehen. Es handelt sich dabei um Zellen mit überaus unregelmässig¹⁾ gestalteten Kernen, die sich von den ihnen in der Form einigermaassen ähnlichen, gelappten Leukocytenkernen deutlich durch ihre Grösse und ihre Chromatinarmuth unterscheiden. Ein genetischer Zusammenhang mit diesen lässt sich deshalb wohl mit Sicherheit ausschliessen. Die Grösse und die Chromatinarmuth der Kerne deuten vielmehr auf eine Abstammung von den Zellen des Ependymgewebes hin. Als weitere Erklärungsmöglichkeit bliebe noch ihre Identificirung mit, aus den Gefässen ausgewanderten, grosskernigen, mononucleären Leukocyten übrig. Für letztere Annahme liegen aber weitere Anhaltspunkte als eine gewisse morphologische Aehnlichkeit nicht vor; besonders lässt sich keine irgendwie auffallende Anhäufung von grosskernigen, mononucleären Leukocyten in den umliegenden Gefässen nachweisen. Dies müsste doch wohl der Fall sein, wenn eine massenhafte Auswanderung derselben stattfände und nur die Annahme einer solchen würde genügen, um die grosse Menge der vorhandenen Zellen zu erklären. Dahingegen findet man überall Uebergangsformen zwischen den bizarr gestalteten Kernen der in Frage stehenden Gebilde und den ovalen oder mehr rundlichen Kernen der Gewebszellen, ein Umstand, der wohl auch für eine Herkunft von letzteren spricht.

Ein weiterer, für die Auffassung dieser Zellen wichtiger Befund lässt sich an vielen Stellen in den Randpartien von oberflächlichen Ependymtuberkeln erheben und ist in Fig. 2 bei a und a' abgebildet. Man sieht sie nehmlich hier mit einem Theil ihres Leibes zwischen den Epithelzellen, mit dem Rest desselben noch im Ependymgewebe liegen. In diese Lage können sie wohl nur durch ein actives Vorwärtsdringen gekommen sein. Wir haben also Wanderzellen vor uns. Diese Voraussetzung erklärt vielleicht auch die eigenthümliche Form ihrer Kerne. Arnold²⁾ konnte an überlebenden Zellen, die in

¹⁾ Leider liessen sich die Gestalten dieser Kerne in den Abbildungen nur unvollkommen wiedergeben, da die unregelmässigen Ausläufer derselben, die mit der Hauptmasse des Kerns manchmal nur durch eine schmale Brücke verbunden sind, in den verschiedensten Ebenen liegen.

²⁾ Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre pro-

amöboider Bewegung begriffen waren, Formveränderungen am Kern erkennen. Er berichtet hierüber¹⁾: „Diese auf den Septen liegenden Zellen werden zuweilen wieder mobil, gleichzeitig nimmt der früher bläschenförmige Kern eine längliche, gewundene oder verzweigte Form an“, und weiterhin²⁾: „Dabei (bei den Formveränderungen der Zelle bei der amöboiden Bewegung) erfahren die Kerne innerhalb der Zellen sehr bemerkenswerthe Ortsveränderungen. Bei den in die Länge gezogenen Zellen liegt der Kern gewöhnlich im hinteren Abschnitt; wird sie verästigt, so reicht der Kern mit Ausbuchtungen in die Fortsätze hinein.“ Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass Arnold auch Eigenbewegungen des Kerns ohne Bewegungserscheinungen an den Zellen beobachtet hat; auch sind ähnliche Kernformen, wie die in unseren Fällen beobachteten, als Degenerationserscheinungen oder als Anzeichen einer amitotischen Theilung beschrieben worden. Da jedoch in den tuberculösen Ependymveränderungen die Kerne durchaus keine sonstigen Anzeichen von Degeneration aufweisen, auch die beobachteten, überaus wechselnden Gestalten zumeist durchaus nicht den Eindruck machten, als seien sie durch Theilungsvorgänge hervorgerufen, so liegt es einigermaassen nahe, die Entstehung der Kernformen auf Bewegungsvorgänge an den Zellen zurückzuführen, besonders da sich, wie oben dargethan wurde, auf andere Weise hat feststellen lassen, dass wir es höchst wahrscheinlich mit Kernen von Wanderzellen zu thun haben. Eine völlige Klärung der Frage, inwieweit in den einzelnen Fällen die verschiedenen, oben erwähnten Möglichkeiten (Wanderung, amitotische Theilung, Degeneration u. s. w.) in Betracht kommen, lässt sich wohl nur von der directen Beobachtung lebender Zellen erhoffen.

Es sei mir gestattet, hier noch darauf hinzuweisen, dass solche Kernformen fast regelmässig bei den sogenannten epithelioiden Zellen bei allen tuberculösen Neubildungen, manchmal auch im gewöhnlichen Granulationsgewebe³⁾ vorkommen,

gressiven und regressiven Metamorphosen. Arch. für mikrosk. Anatomie. Bd. XXX. 1887. S. 205.

¹⁾ a. a. O. S. 223.

²⁾ a. a. O. S. 248.

³⁾ Von Goecke (Die experimentelle Entzündung der Hornhaut bei Frosch

ein Umstand, der daran denken lässt, dass hier vielleicht auch Wanderzellen vorliegen könnten¹⁾). Es würde die Entscheidung dieser Frage nicht ohne Interesse sein, da die grosse Zahl grosszelliger Elemente in tuberculösen Neubildungen sich natürlich leichter erklären lässt, wenn gleichzeitig ein Zuwandern von solchen Zellen aus der Umgebung stattfindet, als wenn man sich darauf beschränken muss, eine Zellwucherung an der gerade inficirten Stelle anzunehmen. Ein solches Heranwandern der Gewebszellen wäre nur dadurch zu erklären, dass die Tuberkelbacillen neben ihrer bekannten Eigenschaft, die in ihrer Umgebung liegenden Gewebszellen zur Proliferation zu veranlassen, noch die weitere besässen, einen chemotactischen Einfluss und zwar im positiven Sinne gerade auf die Gewebszellen auszuüben. Dass bei der tuberculösen Ependymitis denselben ein solcher Einfluss auf die Zellen des Ependym zukommt, halte ich nach den gemachten Beobachtungen mindestens für höchst wahrscheinlich.

Natürlich kann auch hier durch die Annahme einer Zuwanderung von Zellen aus der Nachbarschaft allein die grosse Zahl der vorhandenen, grosszelligen Elemente nicht erklärt werden. Es muss daneben auch eine Proliferation stattfinden.

und Taube. Ziegler's Beiträge. Bd. XX. S. 293) sind ähnliche Kernfiguren in den Hornhautzellen in der Umgebung von Aetzbezirken beschrieben und vom Frosch auch abgebildet worden. Auch Goecke ist geneigt, als Grund ihrer Entstehung Bewegungsvorgänge an den Zellen anzunehmen.

- ¹⁾ Bei der tuberculösen Entzündung seröser Häute lässt sich übrigens manchmal direct der Nachweis führen, dass die den Tuberkel zusammensetzenden zelligen Elemente die Fähigkeit besitzen müssen, zu wandern; denn man findet manchmal typische Tuberkel mitten in dem Exsudatfibrin, ohne directe Verbindung mit dem in dasselbe eindringenden Granulationsgewebe. Diese Erscheinung ist wohl zuerst von König (Die Bedeutung des Faserstoffes u. s. w. Centralblatt für Chirurgie. 1886. No. 25) bei der Tuberculose der Gelenke und Sehnen-scheiden beschrieben worden. Noch vor Kurzem wurde am hiesigen pathologischen Institut ein Fall von Pericarditis tuberculosa beobachtet, wo ein Tuberkel mit centraler Riesenzelle, umgeben von epithelioiden Zellen und Lymphocytenanhäufung in der Peripherie durch eine deutliche, noch nicht organisirte Fibrinschicht von der Hauptmasse des tuberculösen Granulationsgewebes getrennt war.

Obschon nun das Material in manchen der beobachteten Fälle bei Weitem frühzeitiger gewonnen werden konnte, wie andersartige Organ- und Geschwulststücke, die gut erhaltene Kernteilungsfiguren in grosser Zahl aufwiesen, konnten solche trotz besonders auf diesen Punkt gerichteter Aufmerksamkeit nicht aufgefunden werden.

Wie oben erwähnt, wurde im Centrum auch der jüngsten beobachteten, oberflächlichen Ependymtuberkel ein kleiner Epitheldefect aufgefunden. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dieser Defect in manchen Fällen von den Tuberkelbacillen selbst erzeugt wird, dass dieselben also im Stande sind, den das Eindringen derselben sicher erschwerenden Schutzwall des Epithels zu durchbrechen. Wenigstens ist manchmal eine andere Ursache für das Entstehen zerstreuter, allerkleinster Epitheldefecte nicht nachzuweisen. In anderen Fällen wird aber offenbar zuerst durch eine andere Ursache ein Epitheldefect hervorgerufen, und erst secundär siedeln sich nun an der von Epithel entblösten Stelle die Tuberkelbacillen an. So beobachtet man, wie schon oben erwähnt und wie auch aus Fig. 1 zu ersehen ist, über perivaskulären Tuberkeln, auch wenn sie noch nicht bis zur Oberfläche vorgedrungen sind, Defecte im Epithel. Als Folge davon sind nicht selten entsprechend tiefliegenden, perivaskulären Tuberkeln auch oberflächliche Tuberkel vorhanden. Aber nicht nur über perivaskulären Tuberkeln, sondern auch überhaupt oberhalb von im Ependym verlaufenden Gefässen scheint das Epithel eine Schädigung, vielleicht eine Lockerung durch den gerade an dieser Stelle besonders intensiv einwirkenden Exsudationsstrom zu erfahren, denn es ist ganz auffallend, wie häufig die oberflächlichen Tuberkel in ihrer Lage in der Tiefe des Ependyms verlaufenden Gefässen entsprechen, mit denen sie nachweislich nirgends in directem Zusammenhang stehen.

Neben Epitheldefecten, durch die gleichsam eine bequeme Eintrittspforte für die Tuberkelbacillen geschaffen wird, begünstigen die Ansiedlung der Infectionsträger offenbar Faltenbildungen im Ependym, wie sie sich gewöhnlich in den Seitenventrikeln an den Umschlagsstellen, im Aquaeductus Sylvii und im 4. Ventrikel median und seitlich an einzelnen Stellen finden. Denselben Einfluss können auch wohl pathologische Epithelein-

senkungen haben. Selbst die seichten Dellen, die durch die grösseren im Ependym verlaufenden Gefässe an der Ependymoberfläche bedingt werden, scheinen dabei in Betracht zu kommen.

Nach der Beschreibung der beiden Haupttypen von Ependymtuberkeln bliebe noch eine Besonderheit zu erwähnen, die sich in allen Fällen an den grösseren Gefässen des Ependym vorfand. Die Lympheiden und Gefässwände zeigten nemlich fast regelmässig eine starke Infiltration mit Lymphocyten, zwischen denen vereinzelte Leukocyten liegen. Die untere Begrenzung von Fig. 2 bildet die Wand eines grösseren Ependymgefässes, das die betreffenden Veränderungen in typischer Weise erkennen lässt. Es gelang nicht, an den so veränderten Stellen Tuberkelbacillen aufzufinden.

In allen untersuchten Fällen wurden oberflächliche, tuberculöse Heerde im Ependym gefunden, dagegen nur in 12 von 14 Fällen perivasculäre Tuberkel. Es hatte den Anschein, als wenn in den Seitenventrikeln häufiger oberflächliche, im 3. und besonders im 4. Ventrikel häufiger perivasculäre Tuberkel zu beobachten wären.

Sowohl oberflächliche, wie perivasculäre Tuberkel liessen im Allgemeinen eine grosse Gleichmässigkeit im histologischen Aufbau erkennen. Nur in wenigen Fällen waren Abweichungen von dem gewöhnlichen Verhalten vorhanden, und zwar betrafen dieselben perivasculäre Heerde. Einmal fanden sich nemlich in ihrer Umgebung ausgedehnte Hämorrhagien, wie sie bei den Tuberkeln der serösen Häute so häufig beobachtet werden. Bei 2 anderen Fällen, bei denen in den veränderten Abschnitten Tuberkelbacillen in ganz ungeheurer Menge vorhanden waren, bestehen die zahlreichen perivasculären Heerde fast allein aus einer Anhäufung von dicht an einander gelagerten, polynucleären Leukocyten. Dabei ist es in ihrer Mitte zu einer völligen Zerstörung des Ependymgewebes gekommen. Die Heerdchen zeigen also eine nicht geringe Aehnlichkeit mit kleinen Abscessen. Dieser Befund beweist wieder, dass durch die Tuberkelbacillen nicht nur chronische, sondern auch, wenigstens dem morphologischen Charakter nach, ganz acut entzündliche Prozesse hervorgerufen werden können; dass also der gleichen Aetiologie

bei gleichbleibendem Substrat durchaus nicht das gleiche morphologische Verhalten der hervorgerufenen Veränderungen entsprechen muss. Die enorme Anzahl von Tuberkelbacillen in beiden Fällen scheint darauf hinzuweisen, dass vielleicht hierin der Grund für die andersartige Reaction des Gewebes zu suchen ist.

Gerade bei dem auffälligen Hervortreten der polynucleären Leukocyten in den letzterwähnten Fällen lag es allerdings nahe an die Möglichkeit einer Mischinfection zu denken. In dieser Annahme konnte man durch eine Mittheilung von Pasquale¹⁾, der angiebt, er habe in einem Fall von Ependymtuberculose aus den Ependymtuberkeln Streptokokken gezüchtet, bestärkt werden, obschon der sichere Beweis, dass eine solche Mischinfection vorliegt, wohl nur durch den Nachweis der beiden in Betracht kommenden Organismen in Schnitten und zwar in bestimmten Lagebeziehungen zu den Gewebsveränderungen erbracht werden kann. In unseren Fällen gelang es nicht, neben den Tuberkelbacillen mit den gebräuchlichen Färbemethoden andere Mikroorganismen nachzuweisen. Wir müssen also die vorgefundenen Veränderungen allein auf eine Einwirkung der Tuberkelbacillen beziehen.

Es erübrigt noch kurz auf das Verhalten der Neurogliafasern²⁾ bei der Tuberculose des Ependyms einzugehen. Die oberflächlichen Heerde führen erst spät zu einer deutlichen Zerstörung der Glia. Das die Hauptmasse des Ependymgewebes ausmachende Gewirr von Gliafasern bleibt an den betroffenen Stellen gewöhnlich so dicht, dass die in ihm liegende Anhäufung von Zellen fast völlig verdeckt wird. Nur die über die Oberfläche hervorragenden zelligen Elemente, zwischen denen nur wenige Gliafasern liegen, treten deutlich hervor. Im Gegensatz hierzu tritt in der Umgebung der perivascularären

¹⁾ Pasquale, Streptokokken bei der tuberculösen Infection. Mittheil. aus dem XV. internationalen med. Congress zu Rom. Centralbl. für Bakteriologie. Bd. XVI. S. 114.

²⁾ Die Neurogliafärbung wurde nach einer dem Director des Instituts durch schriftliche Mittheilung gütigst übermittelten Vorschrift von Mallory gemacht, die uns hier wie auch in anderen Fällen gute Dienste geleistet hat.

Heerde schon frühzeitig eine ausgedehnte Zerstörung des Gliagewebes ein.

Nachdem so durch die mikroskopische Untersuchung sich in 14 Fällen von tuberculöser Meningitis, die nach einander zur Beobachtung kamen, ausgedehnte tuberculöse Veränderungen am Ependym haben nachweisen lassen, ist wohl der Schluss erlaubt, dass eine Tuberculose des Ependyms wenn nicht in allen, so doch in der weitaus überwiegenden Mehrzahl von Fällen dieser Erkrankung vorhanden sein wird. Dass dieselbe auch in ganz frischen Fällen nicht fehlt, zeigt Fall XIII. Bei diesem waren nicht nur die bei der Section an der Pia gefundenen Veränderungen sehr geringe, sondern es hatten auch zu Lebzeiten des betreffenden Patienten nur sehr zweifelhafte Symptome einer Gehirnerkrankung bestanden.

Man sollte erwarten, dass sich in der Literatur vielfach wenigstens kurze Hinweise auf das häufige Vorkommen dieser Erkrankung des Ependyms bei tuberculöser Meningitis finden würden. Die gebräuchlichsten Lehr- und Handbücher enthalten jedoch zumeist Angaben, die in ganz auffallendem Widerspruch mit den von uns gemachten Beobachtungen stehen. Zwar wird bei der Erwähnung des in der Regel bei dieser Erkrankung bestehenden Hydrocephalus acutus internus ausnahmslos auch des Verhaltens des Ependym gedacht, doch wird nicht selten nur erwähnt, dass man dasselbe in einem mehr oder weniger fortgeschrittenen Zustand der Erweichung angetroffen habe. Von Rindfleisch¹⁾ wird hervorgehoben, dass er bei tuberculöser Meningitis häufig Sugillationen in demselben gesehen habe. Der oben beschriebene Fall von hämorrhagischer Tuberculose des Ependym dürfte wohl eine Erklärung für diesen Befund geben.

Ueber die übrigen Beobachtungen, die wenigstens in einigen Punkten mit unseren Befunden übereinstimmen, lässt sich kurz zusammenfassend Folgendes sagen: Von einigen Autoren ist allerdings das nicht seltene Vorkommen von Granulationen am Ependym bei tuberculöser Meningitis hervorgehoben worden. Jedoch wurde von denselben die tuberculöse Natur dieser Veränderung nicht erkannt, sondern diejenigen, die auf diese Ver-

¹⁾ Rindfleisch, Pathol. Gewebelehre. III. Aufl. Leipzig 1873.

hältnisse näher eingehen, nahmen als Ursache entzündliche Prozesse an. Andere Autoren wieder berichten über das Vorkommen von miliaren Tuberkeln im Ependym, betonen dabei aber in der Regel ausdrücklich, dass es sich hierbei um eine seltene Erkrankungsform des Ependym handelt. Es sei mir noch gestattet, auf die einzelnen Mittheilungen etwas näher eingehen.

Der Erste, der auf das häufige Vorkommen von Granulationen im Ependym bei tuberculöser Meningitis aufmerksam gemacht hat, ist wohl West, dessen Erfahrungen über diesen Punkt ich nach der deutschen Bearbeitung seiner „Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood“¹⁾ wörtlich wiedergebe:

„Meine eigene Beobachtung lässt mich annehmen, dass in $\frac{2}{3}$ der Fälle diese Veränderungen schon dem unbewaffneten Auge leicht erkennbar sind, durch das Mikroskop aber ohne Zweifel fast constant wahrgenommen werden können. Zunächst verliert das Ependym seine Durchsichtigkeit, wobei seine Gefässe oft, wenn auch nicht immer turgesciren. Dabei wird dasselbe rauh und dick, so dass man es mit der Messerspitze trennen kann²⁾. Zuweilen ist es auch granulirt, wo es die Thalami und die Corp. striata überzieht. Diese Granulirung, die bald mehr, bald weniger deutlich hervortritt, wird durch papilläre Auswüchse erzeugt, welche aus einer auf dem Ependym gelagerten Zellschicht hervorwachsen und selbst aus zahlreichen rundlichen Zellen mit durchsichtigen Kernen bestehen.“ Schon West weist darauf hin, dass sich zwischen der Reichlichkeit dieser Granulationen und der Menge des entzündlichen Exsudats in den Hirnhöhlen kein constantes Verhältniss nachweisen lässt, dass also der Erguss nicht allein durch die Veränderungen an der Ependymoberfläche bedingt sein kann. Die Richtigkeit dieser Angabe lässt sich auch an Hand der von uns beobachteten Fälle leicht bestätigen.

¹⁾ West, Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. London 1848. p. 52. — West, Pathologie und Therapie der Kinderkrankheiten. Deutsch bearbeitet von Henoch. 1872. S. 50.

Dieselben Angaben, die im Text wiedergegeben sind, finden sich auch in der ersten Auflage l. c. mit Ausnahme der Mittheilung über den mikroskopischen Befund.

²⁾ Englisch: „can be raised by ...“.

In der neueren Literatur habe ich nur wenige Angaben¹⁾, die diese Ausführungen von West bestätigen, finden können. Seine Beobachtungen werden aber nicht nur selten erwähnt, sondern Huguenin²⁾ hat das Vorkommen dieser sogenannten entzündlichen Veränderungen am Ependym zuerst überhaupt in Frage gezogen und späterhin nur in ganz beschränktem Maasse zugegeben.

In Sectionsprotocollen³⁾ findet man nicht selten das Vorkommen von Granulationen am Ependym bei tuberculöser Meningitis erwähnt. Jedoch geht dann gewöhnlich aus der Darstellung mit Sicherheit hervor, oder es erscheint wenigstens nicht unwahrscheinlich, dass die betreffenden Veränderungen von den Beobachtern der so häufigen Ependymitis granulosa zugerechnet worden sind. In der Möglichkeit dieser Verwechslung

¹⁾ Jaccoud, Nouveau dictionnaire de médecine, Artikel Méninges. Mening. tuberc. p. 217. Fast wörtliches Citat von West.

Traité de médecine générale. VI. p. 554. „Quant à la membrane épendymaire elle présente à la surface des 3^e et 4^e ventricules et des ventricules latéraux des signes manifestes d'inflammation; elle est rouge, opaque, rugueuse, chagrinée, granuleuse. L'état granuleux est du à de nombreuses saillies papillaires, qui bérissent la surface de la membrane; elles abondent surtout au niveau des couches optiques et des corps striés.

Denning, Ueber die Tuberculose des Kindesalters. Leipzig, Vogel, 1896. S. 25. Wohl die jüngste ausführliche Beschreibung der Meningitis tuberculosa, bei der besonders auf die pathologisch-anatomischen Verhältnisse Rücksicht genommen wird. Hier heisst es: „Das Ependym zeigt mehr oder weniger Granulationsbildung und Verdickungen.“

²⁾ Huguenin, v. Ziemssen's Spec. Path. und Therapie. XI. 1. 1. Aufl. S. 454. „Was das Ependym betrifft, so ist eine acut entzündliche Veränderung desselben noch eine offene Frage; wir hatten nie Gelegenheit, sie zu constatiren, obschon die unter dem Ependym liegenden Gefässe oft eine starke Füllung zeigen.“ 2. Aufl. S. 496. „Wir vermissen sie (entzündliche Veränderungen) am Ependym nicht ganz.“

³⁾ Lambl und Löschner, Erfahrungen und Beobachtungen aus dem Franz Josef-Kinderspital. I. Prag 1860. S. 50.

Ogle, Cases illustrating the Formation of Morbid Growths, Deposits, Tumours, Cysts etc. in connection with the Brain and Spinal Cord and their Investing Membranes. British and foreign medico-chirurgical Review. XXXIV. 1864. p. 475 u. a. m.

ist wohl der Schlüssel zum Verständniss dafür gegeben, dass diese Granulationen nicht längst ihrem Wesen nach richtig erkannt worden sind. Eine solche Verwechslung lag nur zu nahe, da die Tuberkel sich makroskopisch gewöhnlich in nichts von den gewöhnlichen Ependymgranulationen unterscheiden und auch mikroskopisch selten etwas morphologisch direct auf Tuberculose Hinweisendes erkennen lassen.

Ueber das Vorkommen von miliaren Tuberkeln im Ependym wird von Lancéreaux¹⁾, Birch-Hirschfeld²⁾, Schmaus³⁾ und von Huguenin⁴⁾ berichtet. Wie schon oben erwähnt, betonen diese Autoren mit Ausnahme von Schmaus, dessen Mittheilung sehr kurz gefasst ist, dass es sich hierbei um etwas Ungewöhnliches handelt.

Casuistische Beiträge zu dieser Frage scheinen nur in geringer Menge⁵⁾ geliefert worden zu sein. Nur bei Lambl und Colberg finden sich nähere Angaben, während sonst das Vorkommen von Tuberkeln im Ependym nur als Nebenbefund kurze Erwähnung findet. Lambl stützt, soweit ersichtlich, seine Diagnose auf den Befund von Verkäsungen in den zell-

¹⁾ Lancéreaux, *Traité d'anat. path.* 1889. III. p. 604.

²⁾ Birch-Hirschfeld, *Lehrbuch der pathologischen Anatomie.* II. 1. 4. Aufl. 1894. S. 268.

³⁾ Schmaus, *Grundriss der pathologischen Anatomie.* S. 484.

⁴⁾ Huguenin, *a. a. O.* 2. Aufl. S. 454. „Miliartuberkel im Ependym werden angegeben; wir besitzen über diesen Punkt keine sicheren Beobachtungen.“

⁵⁾ Ogle, *a. a. O.* Fall 59.

Hectoën, *Journ. of. Experim. Med.* I. Jan. 1896. p. 140.

Pasquale, *a. a. O.*

Lambl und Löschner, *a. a. O.* S. 68 und 70.

Colberg, *Zur Casuistik der Gehirn- und Herzkrankheiten.* Arch. für klin. Medicin. V. 1869. S. 560.

Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in der sehr grossen Casuistik über Meningitis tuberculosa sich noch einzelne Fälle finden, wo in den Sectionsprotocollen kurz das Vorkommen von Tuberkeln im Ependym angegeben ist. Jedoch wurde nach Durchsicht einiger grösserer Zusammenstellungen auf eine genaue Durchmusterung der sonstigen veröffentlichten Fälle in Bezug auf die uns interessirende Frage verzichtet, da hiervon ein für die vorliegende Arbeit wesentliches Ergebniss nicht erwartet werden konnte.

reichen, makroskopisch sichtbaren Knötchen, „die er besonders in den Winkeln der venösen Gefässe (Vv. des Sept. pellucidum und den Vv. der Corpora striata)“ vorfand. Die Beobachtung Colberg's gewinnt dadurch ein besonderes Interesse als sich bei derselben weder makroskopisch, noch mikroskopisch eine Tuberculose der Pia feststellen liess. Es bestand ein Hydrocephalus acutus und in dem Ependym fand sich mikroskopisch: „eine kleinzellige Infiltration der Adventitia vieler Gefässe und Proliferation der Kerne an vielen Capillargefässen“. Colberg glaubt, diese Veränderungen als eine beginnende Tuberculose des Ependym ansprechen zu müssen, eine Deutung, die durch unsere oben mitgetheilten Beobachtungen an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Dieser Beobachtung von Colberg schliesst sich ein zweiter von Lamb¹⁾ beschriebener Fall an, bei dem ein vereinzelter miliarer Tuberkel im Ependym des linken Vorderhorns ebenfalls ohne gleichzeitig bestehende tuberculöse Meningitis vorhanden war. Durch die erste der beiden letzterwähnten Veröffentlichungen werden wir darauf hingewiesen, dass sich vielleicht einzelne der seltenen Fälle von Hydrocephalus acutus int. ohne tuberculöse Meningitis in Zukunft ebenfalls als tuberculöse Erkrankungen und zwar als acute Miliartuberculosen des Ependyms erweisen werden.

Um festzustellen, ob sich nicht häufiger neben ausgedehnter Tuberculose anderer Organe auch tuberculöse Veränderungen am Ependym fänden ohne Gehirnerscheinungen und ohne Hydrocephalus int., wurde bei den Fällen von ausgebreiteter Tuberculose, die in letzter Zeit im pathologischen Institut zu Göttingen zur Section kamen, das Ependym einer genauen Besichtigung unterzogen, und, wenn sich Granulationen an ihm fanden, Stücke desselben mikroskopisch untersucht. Es fanden sich aber jedesmal keine tuberculösen, sondern die für Ependymitis granulosa charakteristischen Veränderungen.

Fassen wir das Ergebniss unserer Untersuchungen kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Bei tuberculöser Meningitis bestehen immer oder wenigstens sehr häufig gleichzeitig tuberculöse Veränderungen am Ependym. Die Ependymtuberkel haben eine typische Localisation und

¹⁾ a. a. O.

zwar bevorzugen sie im Allgemeinen die abhängigsten Stellen in den Hirnhöhlen.

Man kann oberflächliche und tiefe Tuberkel des Ependym unterscheiden, von denen die oberflächlichen durch eine Infection der Ependymoberfläche vom Ventrikel aus, die tiefen durch eine Infection der perivascularären Lymphwege entstehen.

Die Infection der Ependymoberfläche kann an einer von intactem Epithel bekleideten Stelle geschehen, wird aber gewöhnlich durch gewisse prädisponirende Momente (Epitheldefecte, Falten) erleichtert.

Die durch ihre Kernformen auffallenden, zelligen Elemente, die sich besonders in den oberflächlichen Ependymtuberkeln in grosser Anzahl finden, müssen wohl als wandernde Gewebszellen gedeutet werden.

Trotz gleicher Aetiologie und gleicher Localisation können die tuberculösen Veränderungen am Ependym ein sehr verschiedenes morphologisches Verhalten zeigen, ein Umstand, der durch die wechselnde Menge der vorhandenen Tuberkelbacillen bedingt zu sein scheint. —

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem verehrten Chef, Herrn Geheimrath Orth für die Anregung zu vorliegender Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VI.

- Fig. 1. Perivascularer, tiefliegender Tuberkel des Ependym. A Ependymgewebe. B Epithel, das an verschiedenen Stellen Lücken aufweist. C mit Blut gefüllte Capillare im Centrum der tuberculösen Neubildung. Bei a sind die unregelmässig gestalteten, chromatinarmen Kerne der als wandernde Gewebszellen angesprochenen Gebilde abgebildet. In der Tiefe in der Zellanhäufung um die Capillare schwarz gezeichnete Tuberkelbacillen.
- Fig. 2. Oberflächlicher Ependymtuberkel mit seitlich über das Epithel überhängenden Rändern. A Ependymgewebe. B Epithel. Bei a und a' zum Theil im Ependymgewebe, zum Theil zwischen den Epithelzellen liegende („durchwandernde“) Zellen. C Abschnitt der Wand eines grösseren Ependymgefässes mit Lymphocyteninfiltration in der Wand und im perivascularären Lymphraum. Links in den oberen Schichten reichliche, in den tieferen Schichten spärlichere, schwarz gezeichnete Tuberkelbacillen.