

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
[Direktor: Professor Dr. H. Siegmund].)

Über die Gefäßveränderungen bei der tuberkulösen Meningitis und ihre Bedeutung für die Rolle der subendothelialen Schicht als mesenchymales Keimlager.

Von

Dr. med. Kuno Spang.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. Februar 1936.)

In Bd. 290, Heft 1 dieser Zeitschrift berichtete *Siegmund* zusammenfassend über die Bedeutung des Endokards und seiner subendothelialen Schicht als mesenchymales Keimlager bei Speichervorgängen und gesteigerten Resorptionsleistungen. Durch seine Befunde angeregt wollen wir mit dieser Mitteilung einen Beitrag zur Klärung der Frage liefern, inwieweit die subendotheliale Schicht der peripheren Gefäße in entsprechender Weise wie die des Herzens als mesenchymales Keimlager zu betrachten ist. Als Gegenstand für unsere Untersuchungen wählten wir die tuberkulöse Meningitis, weil sie Gefäßveränderungen bietet, die in stets gleichmäßiger deutlicher Form zu finden sind und weil die dabei auftretenden Infiltrate durch besondere Zellformen ausgezeichnet sind, die für unsere Schlüsse nicht ohne Bedeutung sind.

Wir haben *nicht* die Absicht, sämtliche bei tuberkulöser Hirnhautentzündung vorkommenden Gefäßveränderungen hier zu beschreiben, da wir im allgemeinen keine von den längst bekannten abweichenden Befunde erheben konnten. Aus demselben Grunde erübrigt es sich auch, eine Literaturübersicht zu geben. *Biber* ist unseres Wissens der letzte, der sich eingehend mit diesen Gefäßveränderungen befaßt hat; dort finden sich die früheren Arbeiten besprochen. Einer genaueren Beschreibung bedürfen lediglich die subendothelialen Zellanhäufungen, da aus *Bibers* Darstellung Art und Wesen dieser Zellen nicht mit genügender Deutlichkeit hervorgeht. Vorausschicken möchten wir noch, daß wir zur genauen Untersuchung der im folgenden niedergelegten Zellbefunde im wesentlichen Gefäße verwandten, die wohl in der Zone der Entzündung lagen, selbst aber keine tuberkulösen Wandveränderungen, auch nicht in der Adventitia, wenigstens an der durch den Schnitt getroffenen Stelle, aufwiesen.

Regelmäßig finden wir in solchen Gefäßen zwischen Endothel und *Elastica interna* ausgebreitet eine bald lockere, bald dichte Anhäufung verschiedenartiger Zellen. Häufig bilden sie ein konzentrisches Band rings um die Lichtung; aber auch Buckelbildung und warzenartige Erhebungen finden wir nicht selten. An den in den tuberkulösen Entzündungsprozeß einbezogenen Gefäßen schieben sich meist auf der Seite

der Wandnekrose die Zellen halbmondförmig gegen das Lumen vor. Bei den von uns zur genaueren Untersuchung gewählten Gefäßen mit nicht verkäster Adventitia bildet die innere elastische Schicht eine scharfe, nie überschrittene Grenzschicht zwischen subendotheliale Zellpolster und übriger Gefäßwand. Deutliche, zahlenmäßig faßbare Unterschiede in der Verteilung der Zellen in Intimanähe gegenüber denen in Elasticanähe können wir nirgendwo sehen. Wir betonen dies deshalb, weil *Konschegg* bei den Gefäßveränderungen, die er bei käsiger Pneumonie in der Lunge findet, in der größeren Zellzahl in Elasticanähe die Hauptstütze für seine Anschauung sieht, daß die subendothelialen Zellpolster ihr Dasein einer *Einwanderung von außen* verdanken.

Die Veränderungen lassen sich bei geeigneten Fällen mühelos in all ihren Entwicklungsstufen nebeneinander beobachten. In der Norm ist die Zahl schmaler subendothelialer Mesenchymzellen außerordentlich spärlich in der plasmatischen Zwischensubstanz. Auch bei der tuberkulösen Meningitis finden sich anfänglich nur in größeren Zwischenräumen aneinandergerückte Zellen. Allmählich rücken sie enger zusammen, bis sie einen lückenlosen Ring bilden. Das Zellband wird dann mehrzeilig (Abb. 1) und schließlich kann die Lichtung so eingeeengt werden, daß dem Blutstrom nur noch ein spaltförmiger, von Endothel ausgekleideter Raum zur Verfügung steht. Auch dieser kann mitunter verschwinden; der Verschluß des Gefäßes bildet dann das Ende der eben beschriebenen Entwicklung. Ernährungsstörungen des Hirngewebes, zum Teil durch hinzukommende Thrombosen, im Versorgungsgebiet des befallenen Gefäßes mit all ihren Begleiterscheinungen sind die unausbleibliche Folge. Alle Veränderungen treten in gleicher Weise wie an den Arterien auch an den Venen auf.

Bei genauer Betrachtung der Zellen können wir im wesentlichen drei Gruppen unterscheiden, die wir in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens aufzählen wollen.

Ganz vereinzelt finden wir Zellen, die auch im Blut vorkommen: Gelapptkernige Leukocyten, Lymphocyten und einige Plasmazellen. Dann folgen typische fibrocytenartige Mesenchymzellen mit hellem länglichen Kern, mit Nucleolen und kaum sichtbarem Zelleib. Die bisher aufgeführten Zellformen werden aber an Zahl und Größe weit über-

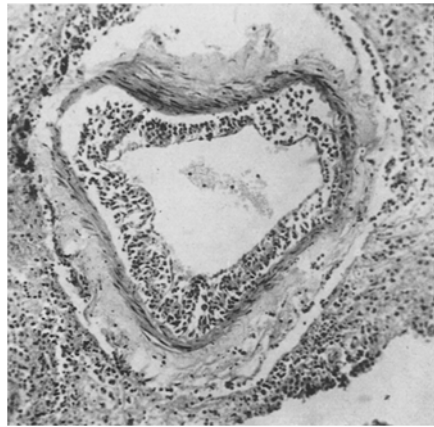


Abb. 1. Subendotheliale Zellproliferation in einer Arterienwand.

troffen durch die dritte Zellart. Diese Zellen haben einen runden, nieren- oder hantelförmigen, manchmal sogar gelappten Kern mit deutlichem Chromatingerüst. Der Chromatingehalt der verschiedenen Zellen wechselt jedoch ziemlich stark. Stets ist eine ausgeprägte Verdichtung des Chromatins am Rande festzustellen. Gewöhnlich erreicht der Kern die Größe eines Leukocyten, doch auch hier finden sich Unterschiede. Die Lage des Kerns zum Zelleib ist ganz unregelmäßig. Er kann in der Mitte liegen, exzentrisch oder ganz am Rande. Die Eigenschaften des Plasmas lassen zusammen mit denen des Kerns die Zugehörigkeit zu einer Zellart erkennen. Der Zelleib ist basophil und zeigt die verschiedensten

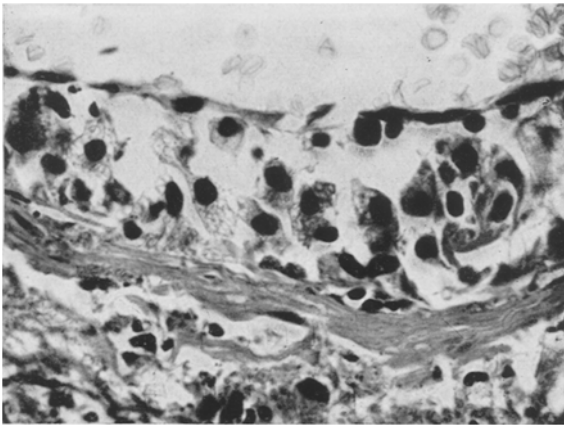


Abb. 2. Histiocytäre Zellformen unter dem Endothel.

Strukturen. Bald ist er völlig gleichmäßig, bald zeigt er wabigen Bau; manchmal finden wir größere Vakuolen (Abb. 2). Seine Form kann rund sein oder durch zackige Ausläufer seltsame Gestalt annehmen. Wir finden auch Zellen gleicher Art mit zwei Kernen. Diese Neigung zur Mehrkernigkeit finden wir am deutlichsten ausgeprägt

im Befund von Riesenzellen, deren Kerne und Plasma die gleichen Eigenschaften wie die eben beschriebenen Zellen aufweisen, und die weder durch ihre Form noch durch ihre Kernverhältnisse an *Langhanssche* erinnern.

Ungeachtet dieser Variationsmöglichkeit begegnen wir am häufigsten Zellen mit ausgesprochenem Wabenplasma. Ihr Leib sieht wie gefeldert aus. In einem dieser Felder liegt meist der Kern. Ob die Wände dieser Felder nur Plasmaverdichtungen sind, ob sie oder die von ihnen umschlossenen Plasmateile Strukturen bestimmter funktioneller Bedeutung darstellen, vielleicht als Vorläufer oder Reste von Vakuolen, sei dahingestellt. Alle die erwähnten Eigenschaften sprechen für die histiocytäre Natur der gefundenen Zellen. Auch der Ausfall verschiedener Spezialfärbungen deutet in diese Richtung. Nie lassen sich bei Giemsa-Färbung Granulierungen nachweisen, auch wenn die danebenliegenden Leukocyten sich positiv verhielten. Nie zeigten die Zellen Oxydase- oder Peroxydasegranula. Auch bei genauester Untersuchung konnten niemals, auch nicht im Dunkelfeld, Tuberkelbacillen nachgewiesen werden, wenn sie sich auch außerhalb der Zellwucherungen in Massen fanden. Nirgends konnten wir Bindegewebsfasern oder gar Capillaren finden, so daß *Bibers*

Bezeichnung der subendothelialen Zellwucherung als „Granulationsgewebe“ wenigstens aus unseren Fällen nicht gerechtfertigt erscheint.

Nur bei einem im Alter von 6 Monaten an ausgesprochen produktiv-granulierender Meningealtuberkulose verstorbenen Kinde konnten wir keine histiocytäre Zellulation unter dem Endothel, sondern nur fibroplastenhaltige Faserpolster finden. Hier war von vornherein die ganze Reaktion des subendothelialen Gewebes in andere Richtung gelenkt. Es erscheint durchaus denkbar, daß der

Reaktionszustand des Gesamtorganismus, der dessen Gegenäußerungen in die Richtung mehr exsudativer oder mehr produktiver Entzündung lenkt, auf die Art der entstehenden Zellen einen bestimmten Einfluß ausübt. Aber auch eine spätere Fibrillenproduktion halten wir bei eintretender Heilung oder beim Chronischwerden der Entzündung für durchaus möglich. So erklären

sich vielleicht die Befunde von Fasern und „Granulationsgewebe“, die wir selbst bis auf den eben erwähnten Fall stets vermißten.

Die Grundsubstanz, in der die Zellen liegen, ist häufig eigentümlich schollig oder wabig umgewandelt. Größere Schollen können mit dem Endothel verbacken sein (Abb. 3, 4). Diese Massen färben sich mit Eosin leuchtend rot, mit Kresylechtviolett hellblau und geben bei der Weigertschen Fibrinfärbung positive Fibrinreaktion.

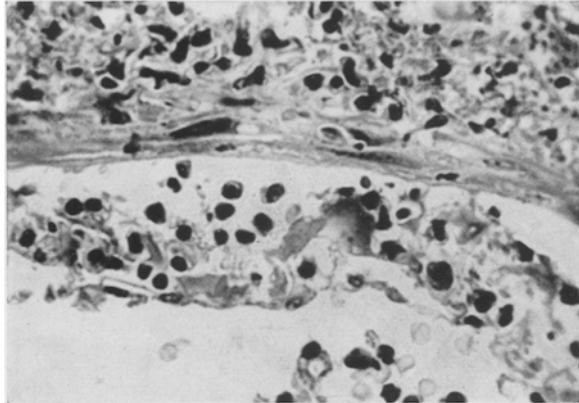


Abb. 3. Schollige Umwandlung der Grundsubstanz unter dem Endothel.

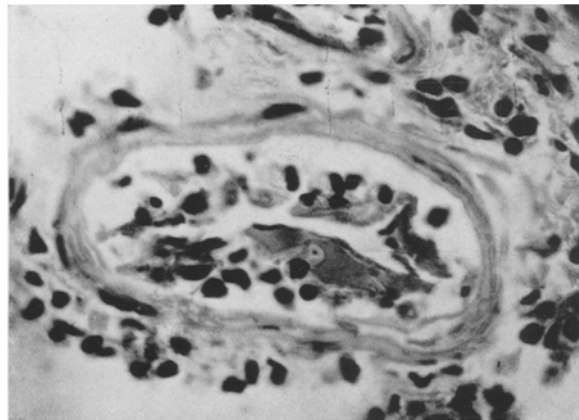


Abb. 4. Fibrinoide Quellung der Grundsubstanz.

Der Kern der eigentlichen Endothelzellen erscheint häufig verändert, bald verdichtet, bald gequollen. Manchmal sieht der Endothelring infolge knotiger Verdickung der einzelnen Zellen wie eine Perlschnur aus.

Wenn wir jetzt der Frage nach der Herkunft der Zellen nähertreten, so lassen sich theoretisch 4 Möglichkeiten ins Auge fassen, die schon *Biber* erwog. 1. Die Zellen stammen von den Endothelzellen ab. Dagegen spricht das völlig andere Aussehen und Verhalten der subendothelialen Zellen. Ferner ist entsprechend der Ansicht von *Maximow* auch nach unserer Untersuchung die Endothelzelle als eine hochdifferenzierte Zelle zu betrachten, die nicht mehr die Fähigkeit besitzt, Histiozyten zu bilden. 2. Die Zellen sind Abkömmlinge der Blutzellen. Dieser Ursprung ist in späteren Stadien für die spärlich vorhandenen Leukozyten wohl ohne weiteres anzunehmen. Die Abstammung der Histiozyten von eingewanderten Blutzellen ist aber unwahrscheinlich, wenn auch die Möglichkeit ihrer Entstehung aus eingewanderten Lymphocyten besteht, deren Umwandlung nach *Maximow* möglich ist. 3. Die Einwanderung aus den *äußeren* Gefäßschichten spielt nach unseren Beobachtungen überhaupt keine Rolle, weil wir nirgends Zellen auf der Wanderschaft durch die doch beträchtlich dicke Gefäßwand antreffen konnten und weil wir für unsere Untersuchungen Gefäße wählten, die keine entzündlichen Veränderungen der äußeren Wandschichten aufwiesen. Wir müssen die Annahme des Hereinwachsens von außen, die *Konschegg* für die Zellwucherungen bei der käsigen Pneumonie macht, durchaus ablehnen. Die elektive Lokalisation und Veränderungen im subendothelialen Gewebe bei völligem Freibleiben der Media spricht für den Fall der tuberkulösen Meningitis durchaus gegen eine solche Annahme.

So bleibt als 4. Möglichkeit noch die Entstehung an Ort und Stelle, d. h. aus einer als mesenchymales Keimlager dienenden subendothelialen Schicht. In der normalen Anatomie wird allerdings vom regelmäßigen Vorhandensein einer derartigen der wohlbekannten subendokardiale entsprechenden Schicht in den Gefäßen wenig berichtet. Immerhin wird für die Aorta und größeren Gefäße eine subendotheliale streifige und mukoide Bindesubstanz beschrieben, in der vereinzelt Fibrocyten und Histiozyten vorkommen. Auch für die *kleineren Hirnarterien* ist sie von *Benninghoff* erwähnt. Wir glauben nach vielfältigen Erfahrungen an unserem Institut annehmen zu dürfen, daß diese subendotheliale Schicht, wenn auch nur andeutungsweise, an allen Gefäßen vorkommt und daß die sich darin findenden Zellen, die normalerweise sehr spärlich sind, als Keimschicht dienen können. Es sind Zellen mit pluripotenten Entwicklungsmöglichkeiten, die bei Beanspruchung irgendwelcher Art aktiviert werden und sich vermehren. Diese Zellen sind als Reste des Mesenchyms zu betrachten, das zunächst undifferenziert den Endothel-

schlauch umgibt und den Baustoff zur Bildung der perithelen Wand darstellt.

Die Frage nach der Herkunft der Zellen hängt aufs engste mit der Frage nach den Bedingungen ihrer Entstehung zusammen. Untersuchen wir planmäßig die Gefäße aus den verschiedensten Hirngebieten, so finden wir in allen uns zur Verfügung stehenden Fällen das gleiche Verhalten. Die Gefäße weitab von den Orten der Entzündung sind anatomisch normal. Nur die Gefäße, die mitten in den entzündlichen Exsudatmassen oder mindestens an ihren Randgebieten liegen, zeigen die gekennzeichneten Veränderungen. Die Gefäßwand braucht dabei nicht in jedem Schnitt sichtbar erkrankt zu sein. Durch die Beschränkung der Gefäßveränderungen auf die Orte der Entzündung und ihres Abflußgebiets ist die ursächliche Bedeutung einer vom Blut aus direkt oder erst nach Durchlässigkeitsänderung der Endothelschicht wirksamen Schädlichkeit sehr unwahrscheinlich.

Wie oben dargelegt, finden wir die Gefäßveränderungen inmitten oder am Rande der tuberkulösen Entzündung. Durch die mit der „Entzündung“ verbundenen Kreislautörung und örtlichen Stoffwechselstörung, die peristatische Hyperämie und ihre Abwandlungen, wird der Saftstrom der Gefäßwände und ihr Stoffwechsel durch Permeabilitätsänderungen in stärkstem Maße verändert. Bei größeren Gefäßen geschieht dies mittelbar durch Übergreifen der Erregung auf die Gefäßnerven der Vasa vasorum, während die kleineren Gefäße unmittelbar an allen Veränderungen des Gewebes teilnehmen, zu dem sie durch das Fehlen einer eigenen ernährenden Strombahn in besonders enger Stoffwechselbeziehung stehen. Durch die peristatische Hyperämie, in deren Wirkungsbereich also die größeren wie die kleinen Gefäße liegen, und die nicht mit der anatomisch faßbaren Gefäßentzündung zusammenfällt, tritt eine Saftstromverlangsamung mit Anhäufung von Stoffen auf, die auf ruhende Zellen wachstumsanregend wirkt. Die normal nur in geringer Zahl vorhandenen subendothelialen Zellen beginnen unter dem Einfluß der veränderten örtlichen Stoffwechsellage zu wachsen und sich zu vermehren, so daß der Vergleich mit einer Zellkultur nicht gekünstelt erscheint. Auf gleiche Weise, wie wir uns die Entstehung der hier beschriebenen Gefäßveränderungen denken, erklärt *Nordmann* die der obliterierenden Endarteriitis. Auch das Wachstum des Granulationsgewebes erfolgt nach *Nordmann* bei peristatischer Hyperämie.

Hand in Hand mit diesen Veränderungen geht auch eine Störung in der „Schränkenfunktion“ des Endothels, eine Dysorie im Sinne *Schürmanns* und *MacMahons*. Diese Durchlässigkeitsänderung ist gleichfalls Ausdruck und Folge der geänderten Stoffwechsellage im anders durchströmten Strombahngebiet. Die Frage, ob die Schollen nur Umwandlungsprodukte der Substanz zwischen den Zellen oder ob ihnen infolge

Dysorie noch Bestandteile des Blutplasmas beigemischt sind, kann hier unbeantwortet bleiben.

Das Exsudat bei tuberkulöser Meningitis ist durch eigentümliche Zellen ausgezeichnet, durch die großen Exsudatzellen. Ihrer Natur und funktionellen Bedeutung nach sind es histiocytäre Zellen, die unter dem Reiz der tuberkulösen Entzündung und anscheinend nur hier entstehen. Nach genauer Betrachtung und Vergleich mit den Befunden *Wietholds* kamen wir zu dem Ergebnis, daß diese Zellen und unsere subendothelialen Histiocyten die gleiche Zellart darstellen. Sogar die Neigung zur Mehrkernigkeit und Riesenzellbildung haben die Zellen gemeinsam. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir ihre Entstehung, hier wie dort, auf bestimmte, nur bei tuberkulöser Meningitis erforderliche Resorptionsleistungen beziehen; denn die Reaktionsart des Mesenchyms ist nicht allein von einer bestimmten Einstellung seiner Stoffverarbeitungsfähigkeit, der Immunitätslage, abhängig, sondern auch von der Art des angebotenen und zum Abbau gelangenden Stoffes.

Schon *Diamond* leitet die großen Exsudatzellen von der subendothelialen Schicht ab und auch *Wiethold* stimmt dieser Möglichkeit, wenn auch nur in beschränktem Umfange, zu. So dürfen wir wohl annehmen, daß die großen Exsudatzellen wenigstens zum Teil aus der subendothelialen Schicht abstammen, wo sie wie in den Maschen der Pia aus den ruhenden Wanderzellen auf Grund besonderer Ernährung und Beanspruchung entstehen.

Zusammenfassung.

Der histiocytäre Charakter der bei tuberkulöser Meningitis vorkommenden, bereits bekannten Zellanhäufungen wird nachgewiesen und ihr Zusammenhang mit den großen Exsudatzellen dargelegt. Als Ursprungsort werden differenzierungsfähige Mesenchymlager betrachtet, die als subendotheliale Substanz einen Bestandteil der Gefäßwand darstellen. Veranlassung zu ihrem Wachstum bilden Störungen von Saftstrom und Stoffwechsel, die durch Änderung der Kreislaufverhältnisse und Permeabilitätsverhältnisse hervorgerufen in den Gebieten der Entzündung und an ihrem Rande auch die Gefäße in Mitleidenschaft ziehen.

Schrifttum.

Benninghoff: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Teil 1. Berlin 1931. — *Biber*: Frankf. Z. Path. **6** (1911). — *Diamond*: Zit. nach *Wiethold*. — *Konschegg*: Virchows Arch. **260** (1926). — *Nordmann*: Kreislaufstörungen und pathologische Histologie. Dresden und Leipzig 1933. — *Pagel* u. *Henke*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von *Henke-Lubarsch*, Bd. 3, Teil 2. Berlin 1930. — *Schürmann* und *MacMahon*: Virchows Arch. **291** (1933). — *Siegmund*: Virchows Arch. **290** (1933). — *Wiethold*: Frankf. Z. Path. **26** (1922).