

(Aus der Außenstelle für Gehirnforschung des luftfahrtmedizinischen Forschungsinstitutes des R.L.M. [Leiter: der Außenstelle Oberfeldarzt Prof. Dr. H. Spatz].)

Die Mitbeteiligung des Gehirns bei der traumatischen Leptomeningitis¹.

Von

H. Noetzel,

Stabsarzt z. Z. im Felde.

Mit 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Dezember 1943.)

Bei der eitrigen Leptomeningitis wird zu oft nur an die entzündlichen Veränderungen der weichen Häute gedacht, während das Mitbefallensein der benachbarten Hirnsubstanz nicht genügend berücksichtigt wird. Doch finden sich neben Beobachtungen an Einzelfällen im Schrifttum mehrfach Hinweise, daß parallel gehende cerebrale Veränderungen nicht nur bei der luischen und der tuberkulösen Meningitis (*Sittig*, *Bodechtel* und *Opalsky*) vorkommen, sondern auch bei Meningokokken — und anderen eitrigen Meningitiden. So schreibt *Ernst* in *Aschoffs* Lehrbuch, daß bei der epidemischen Meningitis „die Hirnsubstanz durch Fortkriechen der Entzündung den Gefäßen und Piascheiden entlang häufiger erkrankt als man allgemein annimmt.“ *Kaufmann* äußert in seinem Lehrbuch die gleiche Ansicht: „Die Rinde kann serös durchtränkt sein. Mitunter finden sich Blutungen, entweder in den weichen Häuten allein oder auch zugleich in der Rindensubstanz. Oft ziehen Leukocyten bzw. Lymphocyten den von der Pia ausgehenden Gefäßen folgend, in die Hirnsubstanz, wo sie meist nur kleine encephalitische Herde in den Randzonen der Rinde hervorrufen.“ *Southard* beobachtete bei der Pneumokokkenmeningitis in den meisten Fällen die Rinde mit polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt und bei der Streptokokkenmeningitis eine ausgesprochene Neigung zur frühen Gliose. *Wertham* bringt seine Überraschung zum Ausdruck, bei der eitrigen Leptomeningitis derart ausgedehnte Veränderungen im Parenchym des Zentralnervensystems zu finden. Zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit der Mitbeteiligung des Nervenparenchyms lagen nur in folgenden Arbeiten vor: *Gruber* begegnete unter 40 Fällen von Meningokokkenmeningitis nur 1mal meningo-encephalitischen Rindenherden, während *Bettencourt* und *Franca* in 17,8% ihres Materials und *Löwenstein* in 21% Rindenveränderungen angaben.

¹ Die Arbeit wurde der medizinischen Fakultät der Friedrich Wilhelm-Universität zu Berlin als Habilitationsschrift vorgelegt.

Auch eine klinische Statistik kann hierfür herangezogen werden, welche für die hier zu erörternde Frage vielleicht einige Bedeutung hat. *Anspach* berichtet darin über den Verlauf von an Meningitis erkrankten Kindern über den Zeitraum von 10 Jahren und kommt zusammenfassend zu folgendem Resultat:

32 entlassene Kinder wurden 2—11 Jahre nach Beginn der Erkrankung zu einer Nachuntersuchung bestellt. Es zeigte sich, daß von den ungeheilten Kindern (6) nur ein Kind zur Zeit der Nachuntersuchung noch am Leben war. Von den Kindern, welche ohne pathologischen Befund entlassen wurden, waren nur 40% beschwerdefrei; bei den anderen bestanden neuropathische Symptome, z. B. nervöse Übererregbarkeit, häufige Kopfschmerzen, schnelle Ermüdbarkeit usw. Von den 6 Kindern, welche mit Restbefunden entlassen wurden, zeigten 5 zwar eine weitgehende Besserung, wiesen aber größtenteils neuropathische Symptome auf. In den 5 Fällen, wo sich ein Hydrocephalus internus entwickelt hatte, bestand bei wenig gestörter körperlicher Entwicklung eine vollständige Entwicklungshemmung der geistigen Funktionen.

Die Untersuchung einer großen Zahl von Gehirnen mit Schädelanschußverletzungen gab uns Gelegenheit, der Frage der Häufigkeit einer Mitbeteiligung des Zentralnervensystems bei der traumatischen Meningitis nachzugehen.

Ein größeres Vergleichsmaterial von hämatogenen und fortgeleiteten Meningitiden stand uns nicht zur Verfügung, so daß wir über die Häufigkeit bei diesen Meningitisarten den Angaben des erwähnten Schrifttums nichts hinzufügen können.

Die Häufigkeit des Mitbefallenseins der Hirnsubstanz.

Sie ist wahrscheinlich in erster Linie von der Art des Erregers¹, und besonders von der Toxizität abhängig, wie dies auch aus den später zu schildernden Tierversuchen zu ersehen ist. Bei unseren Untersuchungen² mußten wir uns, wie gesagt, auf die traumatische Meningitis, welche sich in mancher Beziehung, besonders aber durch den Infektionsweg von der hämatogenen Meningitis unterscheidet, beschränken.

Wie in einer früheren Arbeit (1942) schon ausgeführt wurde, haben wir bei der Entstehung der traumatischen Meningitis zwischen einer direkten und einer indirekten Form zu unterscheiden, wobei der indirekten Meningitis die größere Bedeutung zukommt.

Während die direkte Meningitis sich unmittelbar in der Umgebung des Wundgebietes in den äußeren Liquorräumen ausbreitet und häufig nur umschriebene Bezirke befällt, entsteht die indirekte Meningitis auf dem Wege der Ventrikelerinfektion, sei es nach primärer Ventrikeleröffnung durch die Knochensplitterpyramide oder das Geschoß selbst, sei es nach

¹ Bakteriologisch handelt es sich hierbei wohl immer um Mischinfektionen. In den Präparaten wurden Streptokokken und Staphylokokken nachgewiesen.

² Es wurden im wesentlichen Großschnitte durch eine und auch durch beide Hemisphären dafür verwendet, wobei Rinde und subependymäre Markpartien zugleich untersucht werden konnten.

Durchbruch eines Abscesses oder im Anschluß an die traumatische Markencephalitis (*Spatz* 1942).

Bei 100 ohne Auswahl gesammelten Fällen konnte hierbei 92mal eine Mitbeteiligung der den Liquorräumen angrenzenden Hirnpartien festgestellt werden. Bei der indirekten Meningitis geht der Infektion der basalen Meningen (Basalmeningitis) eine Infektion der inneren Liquorräume voran, die sich häufig im Bilde eines ausgesprochenen Pyocephalus äußert¹. Diese Tatsache erklärt, daß wir in einem Viertel der Fälle nur ein Mitbefallensein der subependymären Markpartien in wechselnd starkem Ausmaße beobachten, während die bereits vorhandene leichte basale Meningitis sich auf die weichen Häute beschränkt.

In 65 % sah man außer der Beteiligung des periventrikulären Gewebes, entsprechend der Ausbreitung der Basalmeningitis, die den basalen Zisternen anliegenden Hirnteile mitbefallen und selten auch die der Rinde an der Konvexität.

Bei 9 % war nur die Rinde beteiligt. Hierbei handelte es sich um direkte von der Wunde ausgehende Infektionen der Meningen, meist einhergehend mit einer gleichzeitigen Infektion des Subduralraumes.

Nur 8 Fälle wiesen keine faßbaren Veränderungen der Hirnsubstanz auf, weder im Gebiet der inneren noch im Gebiet der äußeren Liquorräume.

Wie diese Zahlen beweisen, kommt bei der traumatischen Meningitis eine morphologisch nachweisbare Mitbeteiligung der Hirnsubstanz sehr oft vor.

Diese so häufig gefundenen Veränderungen der Hirnrinde und vornehmlich diese der ventrikelnahen vegetativen Zentren dürfte bei der Verursachung des Todes sicher in Rechnung zu setzen sein.

Das Übergreifen der Entzündung von den weichen Häuten auf die Hirnsubstanz bei der Meningitis stellt man sich nach der herrschenden Meinung so vor, daß Leukocyten, Lymphocyten und andere Infiltratzellen von den Subarachnoidalräumen auf dem Wege der Kommunikation mit den *Virchow-Robinschen* Räumen mit den Gefäßzweigen² ein Stück weit in die nervöse Substanz eindringen (z. B. *Borst*, *Buzzard*, *Greenfield*, *Stieda*, *Pette*), so daß das Bild der „Meningoencephalitis“ entstehen kann. Besonders eindrucksvoll ist diese Entstehungsweise der Meningoencephalitis bei der Hefemeningitis (*Klarfeld*, *Demme* und *Mumme*) nachzuweisen.

¹ Über die Veränderungen im Gebiet der inneren Liquorräume mit besonderer Berücksichtigung der vegetativen Zentren ist eine Arbeit von *Link* in Vorbereitung.

² Wir unterscheiden mit *Spatz* 1939 scharf zwischen den extracerebralen in den Meningen verlaufenden Gefäßen, welche dem Gehirn das Blut zutragen und den intracerebralen Gefäßen und nennen die ersteren Gefäßäste und die letzteren Gefäßzweige.

Wenig verfolgt und berücksichtigt wurden die Beobachtungen von *A. Ziehen*, *A. Jakob* und *Biernond*, welche ein Einbrechen der Entzündungszellen in breiter Front durch die Pia in die Hirnsubstanz erwähnen, wobei sich Leukocyten in der Grenzzone der Rinde diffus verstreut finden sollen. Als Reaktion des Gehirns auf die Meningitis darf die Wucherung der ortsständigen Glia, welche von *Hortega* sowohl für die akute als auch für die subakute Meningitis beschrieben wurde, nicht übergangen werden. Außerdem kann die Hirnsubstanz in ihrer Ernährung durch die Schädigung der in den Meningen verlaufenden Gefäßäste, wie dies *Bodechtel* und *Opalsky* sowie *Sittig* im Beispiel der tuberkulösen Meningitis gezeigt haben, gestört werden.

Bei der Durchsicht einer großen Zahl von eitrigen Meningitiden, vorwiegend nach Hirnschußverletzung, sahen wir neben den bekannten Veränderungen relativ häufig das diffuse Eindringen in breiter Front aus den weichen Häuten durch die Pia unabhängig von den Gefäßzweigen und ferner auch am inneren Liquorweg durch das Ependym in die angrenzenden Markpartien.

Um zu ergründen, ob es sich hierbei tatsächlich von Anfang an um ein diffuses Eindringen der Entzündungszellen aus dem subarachnoidalen Raum durch die Pia in die äußeren Hirnschichten und vom Ventrikel durch die Pia in die subependymären Markpartien handelt und nicht allenfalls nur um eine sekundäre Ausstreuung von den Gefäßzweigen aus, sowie um zu erforschen, zu welchem Zeitpunkt dieses diffuse Eindringen beginnt, wurde bei Versuchstieren eine künstliche eitrige Meningitis erzeugt.

Zur Technik.

Für die Erzeugung einer experimentellen eitrigen Meningitis stehen uns zwei Wege offen.

1. Die hämatogene Infektion durch Injektion von Erregern in die Blutbahn, wodurch eine Bakteriämie erzeugt wird.

Versuche mit dieser Art der Infektion wurden fast ausschließlich zur Prüfung der Häufigkeit der Entstehung einer Meningitis oder Encephalitis oder zur Prüfung der Pathogenität der einzelnen Erreger durchgeführt. Zu nennen sind hier unter anderen die Arbeiten von *Grumbach* und *Lüthy*, welche mit Streptokokken beim Kaninchen bei 589 Versuchstieren 36mal eine Mitbeteiligung des ZNS im Sinne einer disseminierten Encephalitis und einer leichten Meningitis fanden (6,1 %) und die Arbeiten von *Ayer*, welcher die gleichen Versuche mit verschiedenen Erregern ausführte. *Weed*, *Wegeforth*, *Ayer* und *Felton* fanden, daß man in einem höheren Prozentsatz eine Meningitis nach intravenöser Impfung erzeugen könne, wenn gleichzeitig durch zisternale Punktion und Ablassen von

Liquor die „Resistenz“ der weichen Häute herabgesetzt wird. Sie konnten hierbei unter anderem auch mit dem wenig tierpathogenen Meningococcus eine experimentelle Meningitis erzeugen. Auch die Untersuchungen von *E. Fränkel* sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Bei all diesen Versuchen müssen die Erreger die Blutliquor-, bzw. Blutgehirnschranke überschreiten, um eine Infektion zu erzeugen.

2. Die direkte Infektion durch Einbringen von Erregern in den subarachnoidalen Raum.

Hierdurch wird also die Blutliquorschranke umgangen. Es ist eine Unterteilung je nach dem Ort der subarachnoidalen Eröffnung notwendig, da durch die verschiedene Weite der Liquorräume an der Konvexität und an der Basis, und hier besonders der Zisternen, verschiedene Ergebnisse hinsichtlich der Häufigkeit des Angehens der Infektion vorliegen.

a) Bei der Impfung in den Subarachnoidalraum über der *Konvexität* ist es meist nicht zu vermeiden, daß hierbei auch die Pia und sogar die Hirnrinde verletzt wird, so daß dadurch häufig Rindenschädigungen und Hirnabscesse entstehen (*Homén, Irsigler und Südhof*). Auch kommt es infolge der geringen Liquorzirkulation in den engen Subarachnoidalräumen und der frühzeitigen Verklebung meist nur zu einer lokalen Entzündung der weichen Häute (*Streit*). Die gleichen Beobachtungen kann man bei den Hirnschußverletzungen machen, wie kürzlich wieder *Spatz* und auch *Noetzel* gezeigt haben.

b) Die besten Bedingungen für das Angen einer experimentellen eitrigen Meningitis bietet, wie schon aus den Arbeiten von *Ayer, Lloyd, Felton* und *Wegforth* und *Stewart* zu ersehen ist, die *zisternale Infektion*. Es kommt hierbei zu einer Verteilung der meningitischen Infiltrate, welche mit der Ausbreitung eines in den Zisternalraum gebrachten Farbstoffes (*Goldmann, Spatz*) weitgehend übereinstimmt.

Abhängigkeit von der Art der Erreger.

Wie allgemein bekannt, kann man nur mit einer geringen Anzahl der menschenpathogenen Keime beim Tier eine Infektion im allgemeinen und speziell eine Meningitis erzeugen. Diese Tatsache veranlaßte *Homén* zur Einteilung der Erreger in 3 Gruppen, je nach ihrer Affinität zu den weichen Häuten:

1. Solche ohne spezifische Affinität zu den weichen Häuten (*Staphylococcus* und wahrscheinlich *Typhus* und *Koli*).

2. Solche mit geringer Affinität, welche meist nur die weichen Häute passieren und dann unerhebliche Veränderungen hinterlassen; bei sehr herabgesetzter Widerstandskraft jedoch schwere eitrige Meningitiden

hervorrufen können (*Streptococcus pyog.* und *mucosus*. *Diplococcus pneumoniae*).

3. Solche mit ausgesprochener Affinität (*Meningococcus*. Influenza-artige Stäbchen, *Spir. pallida*).

Ähnliche Fragen waren auch in den Arbeiten der oben zitierten amerikanischen Autoren gestellt, welche auch zu gleichsinnigen Ergebnissen kamen.

Um die Anfälligkeit für wenig pathogene Keime zu erhöhen, wurden von bakteriologischer Seite verschiedene Versuche mit dem Ziel der Herabsetzung der Abwehrkraft ausgeführt. Hier sind unter anderem die neueren Arbeiten von *Sacharow* zu erwähnen, welcher durch die Eigelbaktivierungsmethode auch bei der sonst gegen Meningokokken unempfindlichen Maus eine Meningitis erzeugen konnte.

Versuchsbedingungen. Um möglichst regelmäßige und gleichzubeurteilende Befunde zu erhalten, haben wir für unsere Versuche ausschließlich die Infektion durch zisternale Injektion einer Bakterienaufschwemmung gesetzt.

Bei der Suche nach einem geeigneten Erreger erwies sich das *Bact. suisepiticum* als am geeignetsten. Mit diesem ließ sich in jedem Fall, sowohl beim Kaninchen als auch bei der Katze eine Meningitis erzeugen. Desgleichen gelang auch die Erzeugung einer Meningitis mit einem aus der Hirnwunde der Katze gezüchteten Staphylokokkenstamm (*albus*) mit großer Regelmäßigkeit, wobei allerdings die Menge von $\frac{1}{2}$ Öse nicht unterschritten werden durfte. Mit mehreren versuchten menschenpathogenen Stämmen (*Staphylococcus aureus*, hämolyt. und *Streptococcus mucos.*) ließ sich eine Meningitis nur unregelmäßig oder überhaupt nicht hervorrufen.

Befunde.

Bact. suisepiticum. Von 17 Versuchstieren starben alle unter den Zeichen einer Meningitis. Nach 8—10 Stunden gingen 5 Tiere ein; davon zeigten 3 schon eine Mitbeteiligung des Gehirns, bei 2 Tieren blieben die sichtbaren Veränderungen lediglich auf die weichen Häute beschränkt. Zwischen 20—24 Stunden starben 4 Tiere, zwischen 30—36 Stunden 3, und die restlichen zwischen 70 und 102 Stunden. Nach der 10. Stunde wurde *bei allen Tieren* eine Mitbeteiligung des Gehirns gefunden.

Staphylococcus albus. 9 Tiere waren im Versuch und starben zwischen dem 1. und 6. Tag unter den Zeichen einer Meningitis. Sie zeigten ebenfalls *alle* eine Mitbeteiligung des Gehirns.

A. Gehirn.

I. Das Eindringen der Entzündung an der äußeren Oberfläche¹ und die Mitbeteiligung der Hirnrinde.

Nach 8—10 Stunden. Während man bei *makroskopischer* Betrachtung am Gehirn zu diesem Zeitpunkt nur eine etwas vermehrte Gefäßfüllung

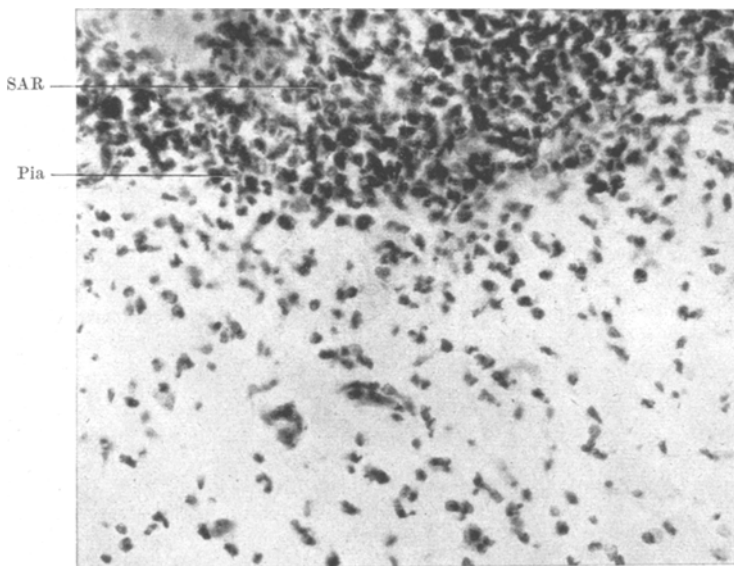


Abb. 1. *H 4*, Best-Karmin, 300 \times , Kaninchen. Beginnendes diffuses Eindringen der Leukocyten aus dem Subarachnoidalraum (SAR.) durch die Pia in breiter Front in die äußere Randzone. Tod 10 Stunden nach der Infektion durch Suboccipitalstich.

erkennen kann, sind bei der *mikroskopischen* Untersuchung im Subarachnoidalraum weit über das Gebiet der Zisternen hinausgehend schon reichlich Zellinfiltrate festzustellen, und zwar handelt es sich, wie die Oxydasereaktion und die *Best-Kramin*-Färbung ergibt², fast ausschließlich um polymorphkernige Leukocyten. Diese Leukocytenansamm-

¹ Wir unterscheiden zwischen einer äußeren Oberfläche des Gehirns und Rückenmarkes an der Grenze gegen die Pia und einer inneren Oberfläche am Ependym der Ventrikel und des offenen Zentralkanals. Die äußere Oberfläche wird vom äußeren, die innere vom inneren Liquor umspült. Diesen Oberflächen entspricht eine äußere und eine innere Randzone des nervösen Gewebes. Über die Berechtigung dieser Bezeichnungsweise s. *Spatz* 1926, S. 650.

² Die Anwendung der Glykogenfärbung für den Nachweis der Leukocyten in der Hirnrinde bei der Meningitis beruht auf der bekannten Tatsache, daß jene bei entzündlichen Vorgängen nach Auswanderung aus den Gefäßen sehr rasch Glykogen speichern. (*Czerny* zit. nach *Gierke*). Bei der Meningitis geht diese Glykogenspeicherung mit einem Glykogenschwund aus dem Liquor einher (*Säker* u. a.).

lungen sind über und in den Windungsfurchen stärker entwickelt als über den Windungskuppen, wo der subarachnoidale Raum nur sehr seicht ist.

Überall dort, wo sich dichtere Zellansammlungen im Subarachnoidalraum ablagern, also besonders in den Windungsfurchen, beobachtet man schon ein eindeutiges „diffuses“ Eindringen von vereinzelt Leukocyten in breiter Front in die obersten Schichten der anliegenden Hirnrinde, vollkommen unabhängig von den Gefäßzweigen (Abb. 1). Bei der Imprägnation nach *Perdrau* erweist sich das Stroma der Pia als völlig intakt. Einige wenige Leukocyten folgen den Gefäßzweigen entlang den Scheiden bis in die Pialtrichter, jedoch nicht über diese hinaus. Ein Auswandern von Leukocyten aus den Gefäßzweigen und ein Eindringen in die Hirnsubstanz auf diesem Wege kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht festgestellt werden.

Über dem Kleinhirn ist die Zellansammlung in den weichen Häuten ausgeprägter, jedoch ist ein Übergreifen der Entzündung auf die Kleinhirnrinde nicht sicher erkennbar.

Nach 20—24 Stunden. *Makroskopisch* bemerkt man auch jetzt nur eine vermehrte Gefäßfüllung der weichen Häute über der Großhirnkonvexität, während über dem Kleinhirn schon eine leichte Trübung auffällt. Bei der *histologischen* Untersuchung erkennt man dagegen schon eine massive Zellansammlung in den weichen Häuten. In den äußeren Rindenschichten sind Leukocyten in dichter, gleichmäßiger Lagerung, von der Pia nach der Tiefe zu abnehmend, eingestreut. An einzelnen Stellen reicht diese Leukocyteninfiltration bis an die Ganglienzellschicht (II) heran. Jetzt finden sich auch in den Gefäßscheidern der in die Hirnrinde eintretenden Gefäßzweige Leukocyteninfiltrate, welche aber nicht tiefer reichen als der von den weichen Häuten sich gleichmäßig in die Tiefe hineinsenkende Leukocyten Schleier. Die gleiche Beobachtung wurde auch am Kleinhirn wahrgenommen (Abb. 2). Die Leukocyten sind in die oberen $\frac{2}{3}$ der Molekularschicht eingedrungen. Hier kann man stellenweise sogar schon eine deutliche Schädigung der *Purkinje*-Zellen feststellen.

Auch in den Ventrikeln finden sich dem Ependym und den Plexus anliegend Leukocyten, die offenbar auf dem Liquorweg hierher gelangt sind. Ein Eindringen durch das Ependym in die subependymären Zonen ist zu diesem Zeitpunkt nicht zu beobachten.

Nach 30—36 Stunden. *Makroskopisch* zeigen die weichen Häute jetzt eine ausgesprochen pralle Füllung der Gefäße. Ferner erkennt man jetzt auch mit dem bloßen Auge eine Trübung der weichen Häute.

Bei der histologischen Untersuchung ist eine weitere Steigerung des diffusen Eindringens in breiter Front in die Hirnrinde bemerkbar (Abb. 3). Die Leukocyteinstreuung, welche unter den Gefäßästen

der weichen Häute besonders dicht ist, reicht jetzt bis an die II. Rindenschicht heran und stellenweise sogar bis in diese hinein.

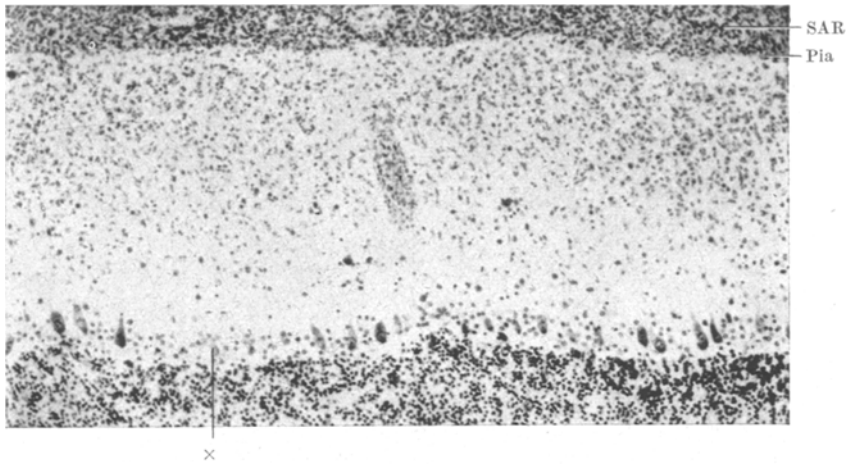


Abb. 2. *H 4*, Nissl, 80 \times , Kaninchen. Desgleichen nach 20 Stunden mit diffuser Einwanderung der Leukocyten in die Kleinhirnrinde und Ausfall der Purkinjezellen (\times).

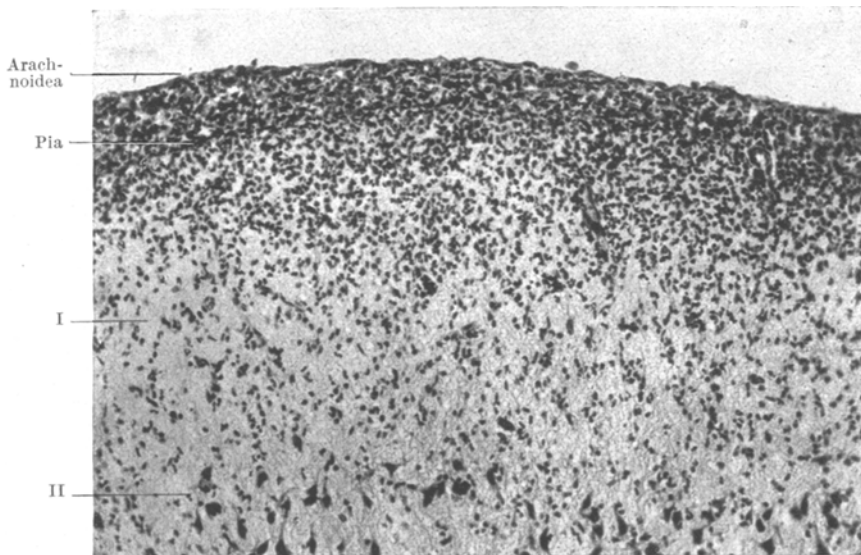


Abb. 3. *H 18*, Nissl, 150 \times , Kaninchen. Desgleichen nach 30 Stunden. Der Leukocyten-schleier reicht jetzt bis nahe an die zweite Rindenschicht (II) des Großhirns.

Eine wesentliche Auswanderung aus den Gefäßzweigen der Hirnrinde ist noch nicht zu beobachten.

Ein weiterer auffälliger, jetzt in Erscheinung tretender Befund ist die Gefäßwandschädigung. Die Wandungen der Venen der weichen Häute, besonders an der Basis und um den Hirnstamm, sind stark aufgelockert und mit Rundzellen durchsetzt. Die Gefäßendothelien sind geschwollen und teilweise abgeschilfert (Abb. 4). Die Gefäßveränderungen beschränken sich jedoch noch vorwiegend auf die Äste der weichen Häute. Die



Abb. 4. H 13, Elv. Gieson, 160 \times , Kaninchen. Durchwanderung der Leukocyten durch die geschädigte Venenwand eines Gefäßastes in die Maschen des Subarachnoidalraumes. Tod 30 Stunden nach der Infektion.

Befunde am Kleinhirn entsprechen denen am Großhirn.

2.—6. Tag. Nach dem 2. Tag werden an den untersuchten Gehirnen wechselnd starke Meningitiden mit schon *makroskopisch* erkennbarer Eiteransammlung in den weichen Häuten gefunden. Die Eiteransammlung ist am deutlichsten sichtbar an der Einstichstelle, also in der Cisterna magna und in den basalen Zisternen, während sie in den engen Subarachnoidalmaschen der Konvexität viel geringer ausgeprägt ist. Auf diese mechanisch bedingte Gesetzmäßigkeit hat schon *Pette* unter Berücksichtigung der *Spatz*schen Farbstoffversuche hingewiesen. Die *histologische* Untersuchung der Präparate in diesem Zeitraum zeigt jetzt neben dem diffusen Eindringen in breiter Front auch eine Auswanderung aus den in das Gehirn eintretenden Ge-

fäßzweigen und gelegentlich schon eine Reaktion der Glia, welche in der Kleinhirnrinde des Gliastrauchwurks in Erscheinung tritt.

Je länger der Krankheitsprozeß dauert, um so mehr wird ein Austritt von Entzündungszellen aus den in das Gehirn eintretenden Gefäßzweigen beobachtet. Hierdurch entstehen Veränderungen, wie sie allgemein bei der Meningoencephalitis bekannt sind. Es kann aus diesem Grunde auf eine Einzelbeschreibung verzichtet werden.

Wesentlich erscheint mir der Befund, daß bei der akuten experimentellen Meningitis die Entzündungszellen bei ihrem Vordringen von den weichen Häuten aus auf die äußeren Rindenschichten beschränkt bleiben und, bei unseren Versuchen wenigstens, nie auf die tieferen Schichten, geschweige denn auf das Mark übergreifen. Die Entzündung beschränkt sich also

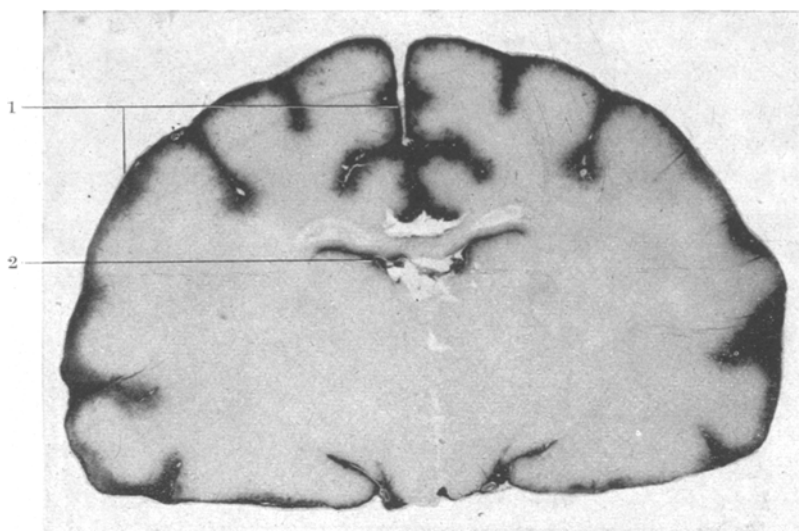


Abb. 5. H 57, Oxydasereaktion, 2,5 \times , Katze. Gleichmäßiges Eindringen der Leukocyten in die äußere (1) und in die innere (2) Randzone des Gehirns analog der Farbstoffdiffusion Tod 4 Tage nach der Infektion.

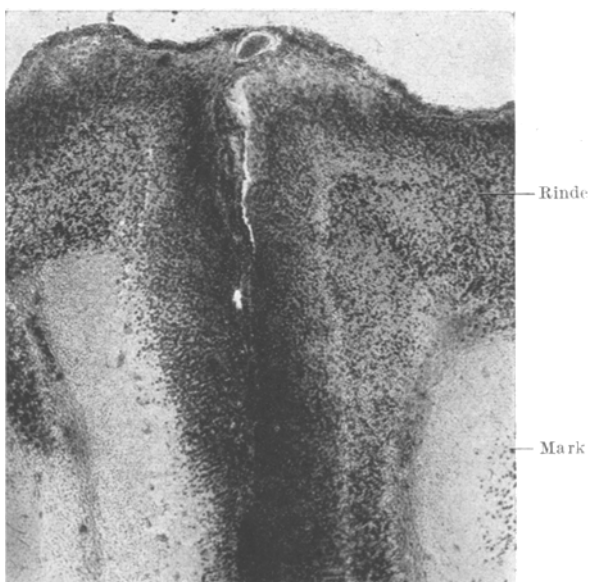


Abb. 6. H 28, Oxydasereaktion, 50 \times , Katze. Desgleichen, diffuses Eindringen in die Kleinhirnrinde.

mit anderen Worten auf eine Randzone der äußeren Oberfläche. Dies gilt sowohl für das Groß- als auch für das Kleinhirn. Abb. 5 und 6

zeigen bei Anwendung der Oxydasereaktion das Eindringen der Leukocyten entlang der gesamten äußeren Oberfläche in die Hirnrinde¹.

II. Das Eindringen der Entzündung an der inneren Oberfläche und die Mitbeteiligung des Markes.

Durch die zisternale Infektion werden fast regelmäßig Keime in das Ventrikelsystem verschleppt, wodurch eine Ventrikelvereiterung ausgelöst werden kann. Eine Mitbeteiligung des subependymären Gewebes konnten

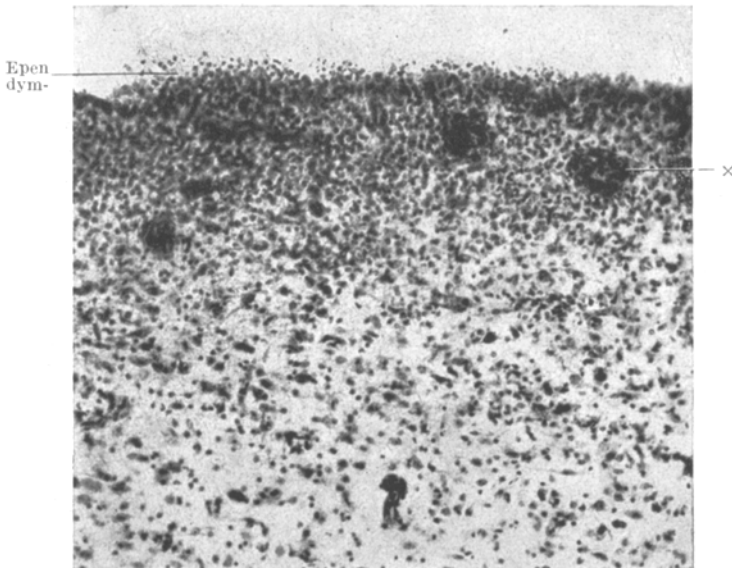


Abb. 7. H 31, Nissl, 150 \times , Katze. Diffuses Eindringen der Leukocyten in breiter Front vom Ventrikel in die subependymäre Markzone. Beginnende Auswanderung der Zellen aus den subependymären Gefäßen (\times).

wir in den ersten 40 Stunden mit Sicherheit nicht beobachten. Auch in späteren Stadien ließ sich ein Übergreifen der Entzündung vom Ventrikel auf die subependymären Markzonen nicht mit der Regelmäßigkeit feststellen, wie dies an der Hirnrinde der Fall war. War jedoch die Ependym-schranke geschädigt, so konnte man auch ein diffuses Eindringen von Leukocyten (und manchmal auch von Bakterien) in breiter Front in die subependymären Markzonen feststellen (Abb. 7). Die Leukocyten müssen dabei das Ependym durchwandern, ein Eindringen auf dem Wege von Gefäßen kommt ja nicht in Frage. Fast gleichzeitig kommt es aber dann

¹ Nach Fertigstellung der Arbeit wurde von Irsigler und Südhof im Tierexperiment bei infizierten Hirnwunden auch eine Einwanderung von Leukocyten in breiter Front gesehen. Nach den eigenen Ergebnissen, wie gesagt, findet sich diese diffuse Leukocytenwanderung jedoch nicht gleichzeitig mit der Infiltration der Adventitiascheiden, wie diese Autoren angeben, sondern vorher.

auch zu einer Auswanderung von Leukocyten aus den Gefäßen des Subependyms, so daß hier auch sehr bald das Eindringen in breiter Front durch die gefäßbedingte celluläre Infiltration überdeckt wird. Wichtig ist aber, daß hier ein Eindringen entlang den Gefäßen vom Ventrikel aus, analog den einstrahlenden Rindenzweigen, nicht möglich ist, da vom

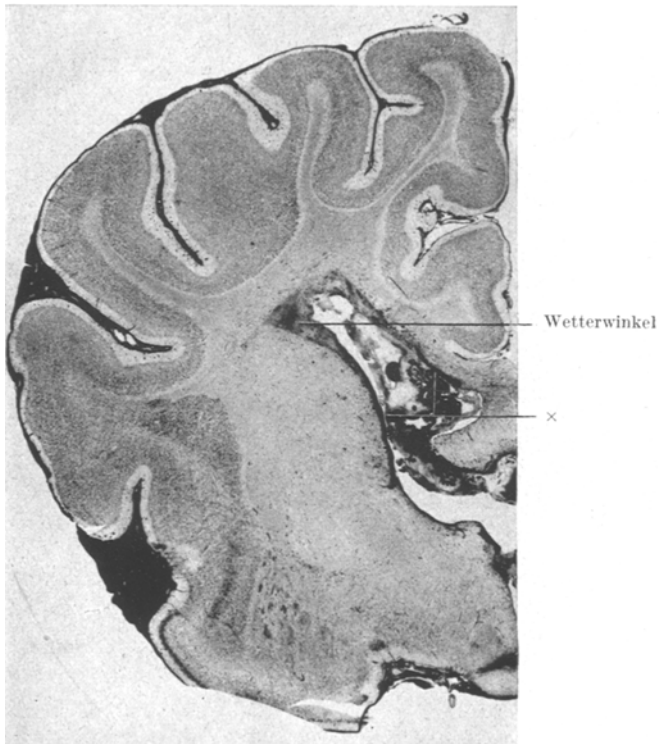


Abb. 8. H 31, Nissl, 4 \times , Katze. Schwere eitrige Meningitis 4 Tage nach der Infektion. Diffuses Eindringen in das subependymäre Mark (\times) mit besonderer Bevorzugung des Ventrikelwinkels.

Ventrikel aus keine Gefäße in die Hirnsubstanz führen. Die Auswanderung der Leukocyten aus den subependymären Gefäßen bedeutet eine Reaktion auf eine bereits eingedrungene Schädlichkeit, nämlich der Toxine. Bevorzugt scheint das subependymäre Mark der Ventrikelwinkel der Großhirnkammern befallen zu werden, da hier fast regelmäßig die Infiltrate viel tiefer in das Mark hineinreichen als in den übrigen subependymären Partien. Außerdem fanden wir in einigen Fällen encephalitische Herde, wahrscheinlich hämatogener Herkunft.

Das Gehirn einer solchen Katze, von der Abb. 8 stammt, zeigt eine makroskopisch deutlich sichtbare Meningitis und bei der Zerlegung in

Frontalscheiben einen ausgeprägten Pyocephalus internus. Die histologische Untersuchung eines Großhirnschnittes läßt, bei einer stark eitrigen Meningitis, nur eine geringe Mitbeteiligung der obersten Schichten der Hirnrinde erkennen. Im Ventrikel findet sich massenhaft freier Eiter, welcher Ependym und Plexus bedeckt. Das Plexusepithel und das Ependym sind größtenteils zerstört. Das subependymäre Gewebe, besonders da wo das Ependym geschädigt oder zerstört ist, wird von Leukocyten

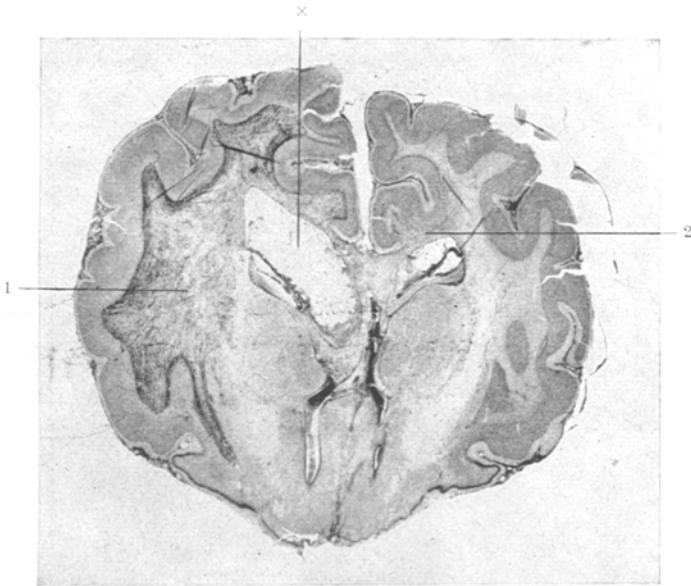


Abb. 9. H 23, Nissl, 2,5 \times , Katze. Pyocephalus int. (x) besonders links mit diffuser Durchsetzung des linksseitigen Markes (1) mit Bakterien und Nekrose desselben. Rechts derselbe Vorgang im Beginn (2).

diffus durchsetzt. Besonders tief reicht diese Leukocytendurchsetzung zwischen seitlicher Ventrikelwand und Ventrikeldach (Wetterwinkel) in das Mark hinein (Abb. 8). Diese Bevorzugung des Ventrikelwinkels fanden wir bei mehreren anderen Gehirnen bestätigt.

Während sich also für gewöhnlich die Entzündung an der inneren Oberfläche auch auf bestimmte Randzonen beschränkt, war dies bei *einem* Fall anders. Bei dieser Katze (Nr. 33) waren massenhaft Bakterien in der linken Hemisphäre über das ganze Mark bis an die Rindengrenze, welche nirgendwo überschritten wird, vorgedrungen (Abb. 9), (alles dunkelgefärbte auf dieser Abbildung sind Bakterien). Dabei besteht auf dieser Seite eine ausgesprochene Ventrikelerweiterung. In der rechten Hemisphäre sind diese Veränderungen noch auf die Umgebung des Ventrikelwinkels beschränkt. Es scheint, daß auch hier also der Prozeß von der gleichen Stelle wie in dem oben geschilderten Fall seinen Ausgang genommen hat, nämlich vom Wetterwinkel aus (Abb. 9). Es kommt zu

einer an das Bild der diffusen Sklerose erinnernden ausgedehnten Entmarkung, welche bis an die Großhirnrinde heranreicht, die Rinde jedoch verschont. Das Mark ist hier mit reichlich Bakterien durchsetzt und die Markscheiden und Glia weisen Zeichen akuter Nekrose auf, ebenso sogar die Gefäße; zu den Zeichen der Entzündung war es nicht gekommen. An der äußeren Oberfläche hatte kein derartiges hemmungsloses Einwandern von Bakterien stattgefunden.

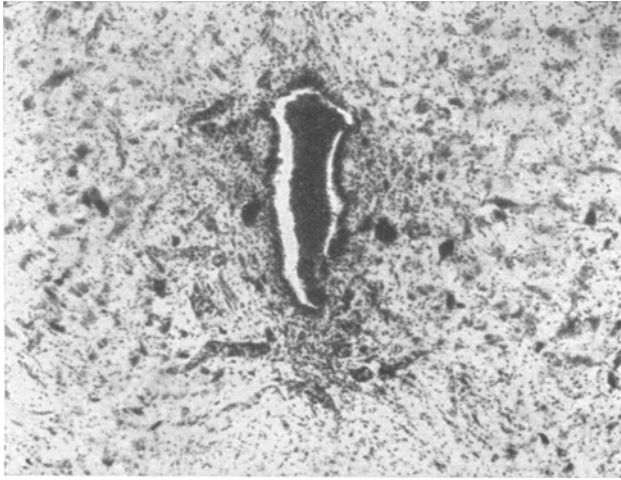


Abb. 10. H 27, Nissl, 60 \times , Katze. Diffuses Eindringen der Leukocyten aus dem Zentralkanal des Rückenmarkes durch das Ependym in das Höhlengrau mit beginnender Gefäßreaktion und schwerer Schädigung der Ganglienzellen und der Glia.

B. Rückenmark.

Entsprechend den Befunden bei der eitrigen Meningitis des Menschen breiteten sich auch bei unseren Versuchstieren die eitrigen Infiltrate von den Zisternen auf die mit diesen gut kommunizierenden Subarachnoidalräume des Rückenmarks aus und befielen dann auch gelegentlich die Rückenmarkssubstanz selbst (Meningomyelitis). Die Entzündungszellen dringen in gleicher Weise, wie wir das an der Großhirnrinde beschrieben haben, vom Subarachnoidalraum in die äußere Randzone des Rückenmarkes ein. In anderen Fällen dagegen sah man nur eine reaktive Gliawucherung in der Randzone. Bevorzugt für das Eindringen der Entzündungszellen waren die Austrittsstellen der Nervenwurzeln, welche selbst auch mit Zellinfiltraten durchsetzt waren.

Der Zentralkanal, welcher gewissermaßen dem Ventrikelsystem des Gehirns entspricht, und bei der Katze regelmäßig offen ist, im Gegen-

satz zum erwachsenen Menschen, wo er meist verschlossen ist, war ebenfalls regelmäßig mit Eiterzellen ausgefüllt. Ausgehend von dieser Eiterung sah man wiederum eine diffuse Durchsetzung des angrenzenden Höhlengraues mit Entzündungszellen in wechselnd starkem Ausmaße. Teilweise fanden sich auch hier Ependymbreschen, an welchen die Leukocyten leicht vorzudringen scheinen (Abb. 10).

Auch hier beschränkt sich also für gewöhnlich die Entzündung auf eine Randzone in der Umgebung der inneren Oberfläche. In einem

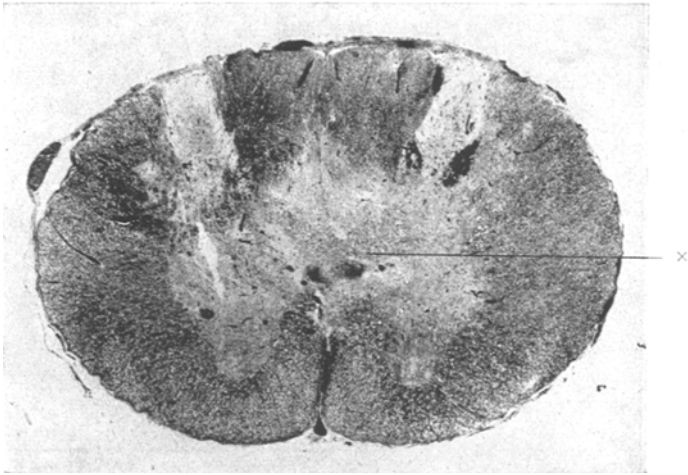


Abb. 11. *H 50*, Heidenhain, 10 \times , Katze. Erweichung (\times) des Höhlengraus und zentraler Anteile der *Clarkschen Säule* infolge Eiterung des Zentralkanales.

ortgeschritteneren Fall ist der Zentralkanal nicht mehr nachweisbar und das Ependym ist allseitig zerstört. An seiner Stelle findet sich eine zentralgelegene Nekrose mit vollständiger Zerstörung des Höhlengraues; von da aus breitet sich die Nekrose noch weiter aus und zerstört sogar zentrale Teile der *Clarkschen Säule* sowie angrenzende Teile des Hinterstranges (Abb. 11). Markscheiden und Ganglienzellen und auch die Gliazellen sind hier restlos verschwunden und auch die Gefäße sind nur noch in Spuren nachweisbar. In den Randgebieten dieser abscheßartigen Nekrose findet sich ein dichter Saum von Leukocyten und reaktiv gewucherter Glia.

Besprechung der Befunde und Schlußfolgerungen.

Bei unseren Tierexperimenten fanden wir eine Mitbeteiligung des Gehirns an der akuten Entzündung der weichen Häute bei den angewandten Erregern mit einer so großen Regelmäßigkeit, wie dies bei der hämato-

genen Meningitis beim Menschen nie beobachtet wird. Das mag seinen Grund in der hochtoxischen Wirkung des angewandten tierpathogenen Erregers haben. Wir fanden nämlich, daß mit anderen Erregern, auch wenn ein Angehen der Infektion gelang, die Meningitis sich häufig nur auf die weichen Häute beschränkte.

Bisher wurde für gewöhnlich angenommen, daß die Eiterzellen bei der Meningitis vom Subarachnoidalraum über die Pialtrichter in die *Virchow-Robinschen* Räume der Gefäße der Rinde einwandern, um von hier aus in das Rindengewebe überzutreten. Dieser Vorstellung standen ein Teil unserer Befunde bei der eitrigen Meningitis nach Schädelanschußverletzungen gegenüber. Hier wurde wiederholt beobachtet, daß Entzündungszellen in breiter Front von den weichen Häuten aus in die obersten Rindenschichten eindringen (*Noetzel* 1942).

Die Befunde dieser Tierexperimente lehren uns nun, daß analog unseren Befunden bei der Meningitis beim Menschen ein diffuses Eindringen in breiter Front nach Durchwanderung der Pia in die äußeren Randzonen des Gehirns stattfand. Man kann hier zwei Phasen unterscheiden:

1. Phase. Nach erfolgter Infektion kommt es zunächst zu einer Auswanderung von Leuko-, Lympho- und Monocyten aus den im Subarachnoidalraum verlaufenden Gefäßästen in die Maschen dieses Raumes und sodann zu einem direkten Einwandern dieser Zellen durch die Pia in die Hirnrinde (Abb. 1—3), welche von der 8.—40. Stunde in steigendem Maße in Erscheinung trat, aber immer auf eine Randzone entlang der äußeren Oberfläche beschränkt blieb. Dieses direkte Eindringen der Leukocyten durch die Pia wird durch die dabei auftretende gleichzeitige Schädigung der Pia begünstigt, wobei es zu einer Abschilferung der Piadeckzellen kommt, wie dies von *Gruber*, *Stone* und *Weed* bei akuten Meningitiden nachgewiesen wurde. *Essick* konnte im Experiment nach Injektion von Blut in den Subarachnoidalraum dieses Abschilfern schon nach 6 Stunden beobachten.

2. Phase. Bei längerer Krankheitsdauer dringen die Leukocyten dann auch in die *Virchow-Robinschen* Räume ein; bzw. es kommt zu einer Auswanderung und zu einem Übertreten der Entzündungszellen von den Rindengefäßen (Zweigen) in die Hirnsubstanz. *Es hat den Anschein, als ob mit zunehmender Dauer des meningitischen Prozesses die „gefäßgebundene“ Ausstreuung zunimmt, während die diffuse Einwanderung direkt von den weichen Häuten aus zurücktritt.* Gleichzeitig wird jetzt auch die Gefäßwandschädigung morphologisch erkennbar, welche ja bei länger dauernden Meningitiden, wie sie insbesondere die Tbc. und luische Meningitis darstellt, immer mehr in den Vordergrund tritt.

Wenn man sich nun der experimentellen *Trypanblau-Meningitis*¹ von *Spatz* (1923, 1926, 1934) hinsichtlich der Ausbreitung eines durch Suboccipitalstich in den Subarachnoidalraum verbrachten semikolloidalen, sauren Farbstoff erinnert, so kann man feststellen, daß nicht nur, wie später auch *Pette* betont hat, eine weitgehende Analogie in der Ausbreitung innerhalb der weichen Häute besteht, sondern auch bezüglich der Ausbreitung in der Hirnsubstanz (Abb. 5 und 6). Wesentlich ist in beiden Fällen die Beschränkung auf *Randzonen*. Im Trypanblauversuch hat man den Vorteil, die Schädlichkeit, nämlich den toxisch wirkenden Farbstoff, und die durch sie hervorgerufenen Gewebsreaktionen unmittelbar nebeneinander zu sehen. Als erstes kann man das Eindringen des Farbstoffes verfolgen. Dieser ist — auch bei längerdauernder Zufuhr — immer *nur in bestimmten Randzonen der äußeren und inneren Oberfläche nachweisbar*. Die Tiefe des Eindringens des Trypanblaus entspricht seiner Dispersität, denn im Reagenzglasversuch verhält er sich gegenüber Gelatine ebenso. Farbstoffe von höherer Dispersität dringen entsprechend tiefer, grobdisperse Farbstoffe weniger tief oder überhaupt nicht ein (bei Tuscheinjektion kommt es z. B. lediglich zu einer Meningitis). Aus dem Verhalten zog *Spatz* den Schluß, daß das Eindringen von Vitalfarbstoffen in die Hirnsubstanz an der äußeren und inneren Oberfläche des Gehirns den Gesetzen der *Diffusion* folgt. Daß bei der Diffusion der Vitalfarbstoffe ein gerichteter „Liquorstrom“ im Sinne *Monakows* eine Rolle spielt, lehnt *Spatz* ab, da das Eindringen vom äußeren Liquor aus in der nämlichen Weise erfolgt wie vom inneren Liquor aus (auch geschieht die Diffusion in ganz ähnlicher Weise am toten Tier). Was nun nach der Diffusion innerhalb der vom Farbstoff erreichten Randzone geschieht, ist Reaktion des lebenden Gewebes. Der hochtoxische Farbstoff, welcher schon in den Meningen Entzündung hervorruft, löst in den Randzonen der äußeren und inneren Oberfläche neben der Speicherung eine entzündliche Reaktion der örtlichen Gefäßzweige aus („Trypanblau-Meningoencephalitis“ und „Trypanblau-Subependymitis“). Der Farbstoff verhält sich also wie ein gefärbtes Toxin, dessen Eindringungsvermögen von den Gesetzen der Diffusion abhängig ist und das dementsprechend nur in den von ihm erreichten Randzonen eine entzündliche Reaktion des Gewebes hervorruft. Es erhebt sich nun die Frage, ob bei unseren Versuchen auch ein Diffusionsvorgang im Spiele ist, d. h. ob die farblosen und daher morphologisch nicht nachweisbaren Toxine der Bakterien sich bei ihrem Eindringen in das nervöse Gewebe ähnlich verhalten wie semikolloidale saure Vitalfarbstoffe. Die von uns gefundene Ausbreitung der Gewebs-

¹ Erwähnt seien hier ferner die Versuche von *Schaltenbrand* und *Bailey* [J. Psychol. u. Neur. 35, 199 (1928)]. Diese Autoren spritzten Silbernitratlösung lebenden Katzen in die Cisternen und stellten dabei ein Eindringen „in breiter Front“ fest; die Silberniederschläge fanden sich in mehreren konzentrischen Schichten in einer Randzone der nervösen Substanz.

reaktion spricht in diesem Sinne, denn sie beschränkt sich auf die beiden Randzonen. An der äußeren Oberfläche bleibt noch die Möglichkeit einer Fortbewegung der Leukocyten auf dem Wege der Scheiden der einstrahlenden Gefäßzweige offen, an der inneren Oberfläche aber ist dieser Weg gar nicht vorhanden. Die Auswanderung der Leukocyten aus den subependymären Gefäßen der inneren Randzone kann nichts anderes bedeuten als bereits eine entzündliche Reaktion auf Toxine, deren Eindringen wir uns nur durch Annahme einer Diffusion vorstellen können. Wahrscheinlich gilt für die „gefäßgebundene“ Leukocytenauswanderung in der Rinde das Gleiche. *Wir kommen also zu dem Schluß, daß bei der eitrigen Meningo-Encephalitis, in Analogie mit den Farbstoffversuchen, die an die Randzone der äußeren und inneren Oberfläche des nervösen Gewebes gebundene entzündliche Reaktion eine Toxindiffusion zur Voraussetzung hat.* Der Fall der Katze Nr. 33 bildet nur scheinbar eine Ausnahme. Hier bestand eine Einwanderung von massenhaft Bakterien in das tiefe Mark. Daß Bakterien als Lebewesen nicht an die Gesetze der Diffusion gebunden sind, ist klar. Ihre hemmungslose Ausbreitung mag mit besonders günstigen Lebensbedingungen der Bakterien im Mark zusammenhängen.

Es liegt also nahe anzunehmen, daß der Leukocyteninfiltration eine Diffusion von Toxinen vorangegangen ist, wobei uns bei diesen Fällen die reaktive Leukocyteneinwanderung als Indikator für die Diffusion der Toxine dient. Eine Beobachtung, welche diese Hypothese stützt, wurde in einer früheren Arbeit (Noetzel 1940) mitgeteilt. Dort wurde gezeigt, daß es nach einer Schädigung der weichen Häute, bzw. des Ependyms (Carcinose der weichen Häute mit Blutungen) zu einer Diffusion von Blutfarbstoff in die äußere und innere Randzone des Gehirns kommt, welche hinsichtlich des Eindringens in die Hirnsubstanz mit den Farbstoffversuchen übereinstimmt.

Durch die experimentellen Arbeiten von Jung und Silberberg wissen wir, daß in Anfangsstadien der akuten eitrigen Meningitis aus den blutüberfüllten Venen und Capillaren der weichen Häute Leukocyten, Lymphocyten und Monocyten durch die Gefäßwand in den Subarachnoidalraum auswandern. Diese Zellauswanderung erreicht nach etwa 8 Stunden ihren Höhepunkt. *Wir fanden, daß darüber hinaus zu diesem Zeitpunkt das diffuse Übertreten der Zellen in die äußeren Rindenschichten durch die Pia beginnt und ungefähr nach 40 Stunden seinen Höhepunkt erreicht.* Bis zu diesem Zeitpunkt konnten wir keine sichere Auswanderung aus den Gefäßzweigen der Hirnrinde beobachten. *Diese tritt erst danach in der 2. Phase merklich in Erscheinung und erreicht dann meist derartige Ausmaße, daß das diffuse Eindringen überdeckt wird.* Es entstehen dann die Veränderungen, wie wir sie gewöhnlich bei der Meningoencephalitis sehen.

Mit der Infektion der äußeren Liquorwege kommt es fast immer, auch analog den Farbstoffversuchen, zu einer Infektion der inneren

Liquorräume des Gehirns und Rückenmarks. Doch haben wir nur bei einer Minderzahl der Fälle ein Eindringen in das subependymäre Gewebe gesehen, aber dann auch wieder in breiter Front. Ein *Locus minoris resistentiae* für das Eindringen war offenbar der dorsolaterale Winkel des Seitenventrikels, welcher bei der multiplen Sklerose als „Wetterwinkel“ gilt. Tatsächlich erinnert die Ausbreitung der Entzündung und die damit einhergehende Entmarkung in solchen Fällen an die periventrikulären Herde der multiplen Sklerose. Auch hier beschränkte sich der Prozeß für gewöhnlich auf eine Randzone.

Diese Beobachtungen stützen die Hypothese von *Hallervorden* und *Spatz*, daß beim Zustandekommen der bekannten periventrikulären Herde der multiplen Sklerose ein Diffusionsvorgang vom inneren Liquor aus eine Rolle spielt — nämlich Diffusion eines markscheidenzerstörenden Stoffes. Entgegen der Ansicht von *Hallervorden* und *Spatz* lehnt *Döring* die Erklärung für die periventrikulären Herde bei der multiplen Sklerose durch eine vom Liquor herwirkende toxische Noxe ab und führt diese Herde auf konfluierende gefäßbedingte Entmarkung zurück. Auf Grund der eben entwickelten Befunde glauben wir jedoch mit *Hallervorden* und *Spatz* an die Möglichkeit einer vom Liquor her wirkenden Schädigung, bedingt durch Diffusion eines markscheidenauflösenden Toxins aus dem Liquor durch das unversehrte Ependym. Nur in dem vereinzelt gebliebenen Fall der Katze 33 breitete sich eine Nekrose vom Seitenventrikel aus im gesamten Hemisphärenmark aus, um erst an der Rindenmarkgrenze halt zu machen. Das Bild, welches dadurch entstand, hat hinsichtlich der Ausbreitung eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Bilde der entzündlichen diffusen Sklerose.

Der Fall zeigt, daß die Infektionserreger selber vom inneren Liquor aus sich im Mark geradezu hemmungslos bis an die Rindenmarkgrenze ausbreiten können, während sie vom äußeren Liquor aus nur bis in die erste Rindenschicht gelangten. Die das Eindringen der Bakterien begleitende Entmarkung erinnert, wie gesagt, an das Bild der diffusen Sklerose, doch handelt es sich hier im Gegensatz zu dieser um einen äußerst akuten Prozeß, der zur Nekrose und zu keiner entzündlichen Reaktion geführt hat. Sollte beim Zustandekommen der entzündlichen diffusen Sklerose ¹ allenfalls auch Diffusion eine Rolle spielen, so müßte man einen besonders diffusiblen Stoff voraussetzen.

Befunde beim Menschen.

Die Schädigungen des Zentralnervensystems können bei der Meningitis, wie schon eingangs erwähnt wurde, mannigfacher Art sein, und sind möglicherweise, wie dies von *Southard* angedeutet wird, abhängig von

¹ Für das Zustandekommen der konzentrischen Sklerose nehmen *Hallervorden* und *Spatz* den Sonderfall einer rhythmischen Diffusion nach Art der *Liesegang*schen Ringe an.

der Art des Erregers. Bevor wir jedoch in die Beschreibung der histologischen Bilder eintreten, erscheint es notwendig, ihre Prädisloktionsorte anzugeben. Sie sind immer am deutlichsten dort zu erwarten, wo die Eiterung am stärksten und am frühesten ausgebildet ist. Im Gegensatz zu Leptomeningitiden anderer Genese sind bei der indirekten traumatischen Meningitis entsprechend der primären Ventrikeileiterung die Parenchymschädigungen am ausgeprägtesten in den subependymären Markpartien zu treffen, während die Veränderungen im Bereich der äußeren Liquorräume hierbei geringer sind. Da sich die indirekte Meningitis dann häufig nur in den basalen Zisternen ausbreitet und nur gelegentlich die weichen Häute der Konvexität stärker befällt, sind dann die angrenzenden basalen Hirnpartien und die austretenden Hirnnerven hier ausgiebiger befallen als die Rinde über der Konvexität. Umgekehrt sind bei der Konvexitätsmeningitis die Parenchymschädigungen in der Hirnrinde ausgiebiger als im subependymären Mark, wobei die Rinde in der Tiefe der Windungsfurchen stärker befallen wird als jene der Windungskuppen.

Bei den hier zur Erörterung stehenden Veränderungen an der inneren und äußeren Randzone des Gehirns und des Rückenmarkes sind verschiedene Formen zu unterscheiden. Am bekanntesten und am meisten beschrieben ist die gefäßgebundene Ausstreuung der Leuko- und Lymphocyten entlang den in die Hirnrinde eintretenden Gefäßzweigen, welche deshalb hier übergangen werden kann. Ferner wurden petechiale Blutungen (*Löwenstein*, *Bettencourt* und *Franca* u. a.) örtliche Erbleichungen, Nekrosen und kleine Abscesse in der Rinde beschrieben. Diese Veränderungen finden sich nicht nur bei chronischen Meningitiden, wie sie die luische und tuberkulöse Meningitis darstellen, sondern auch bei der eitrigen Meningitis, worauf *Bodechtel* und *Opalsky* besonders hinweisen.

Bei unseren Untersuchungen haben wir unsere Aufmerksamkeit besonders auf das diffuse Eindringen der Entzündungszellen in breiter Front durch das Ependym und die Pia gerichtet.

Im akuten Stadium der eitrigen Meningitis steht in gleicher Weise wie im Tierexperiment die entzündliche Infiltration in den Randzonen im Vordergrund. Neben der bekannten gefäßgebundenen Einstreuung, ausgehend von den Gefäßzweigen der Hirnrinde, kann man in demselben Gehirn an anderen Stellen gelegentlich auch über größere Strecken ein diffuses Eindringen von vorwiegend leukocyären Elementen in die erste und teilweise bis tief in die zweite Rindenschicht hinein erkennen, während tiefere Schichten und das Mark frei bleiben; Befunde also, die in jeder Hinsicht denen des Tierexperimentes gleichen. Das Endothel der Pia und wahrscheinlich auch ihr Stroma ist aufgelockert und weitgehend geschädigt, doch ist seine grobe Struktur, wie die *Perdrausche* Reaktion zeigt, noch erhalten. Schon bei Lupenvergrößerung sieht man

in solchen Rindengebieten eine dunkle Zone, aus Leukocyten bestehend, welche sich in direktem Anschluß an den Subarachnoidalraum in der ersten Rindenschicht ausbreitet (Abb. 12). Dann findet man aber auch Abschnitte, bei welchen dieser Leukocytenwall besonders in der zweiten Rindenschicht hervortritt, während die erste Schicht nunmehr schwächer mit Leukocyten durchsetzt ist, so daß der Eindruck entsteht, als sei der Zellwall in die Tiefe gerückt (Abb. 13) (s. auch Noetzel 1942). Dieser

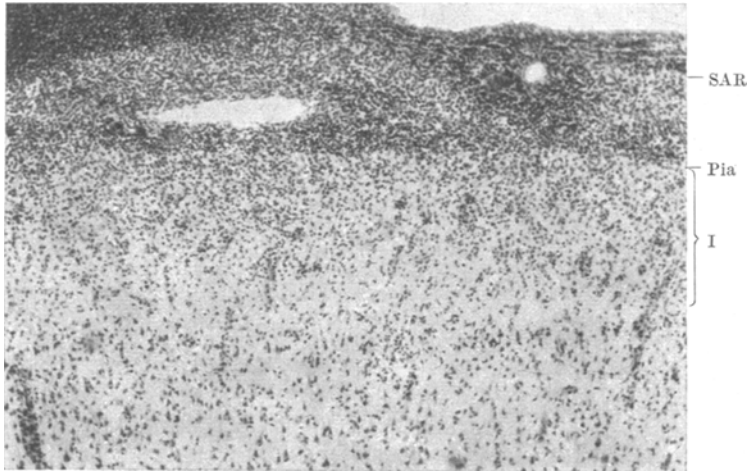


Abb. 12. L 9, H.E., 60 \times , Mensch. Diffuses Eindringen der Leukocyten aus dem Subarachnoidalraum durch die Pia in die erste Rindenschicht. Eben beginnende gefäßbedingte Ausstreuung in der Tiefe.

Befund darf dort wohl so gedeutet werden, daß die Zellinvasion allmählich in die Tiefe vorrückt. Gleichzeitig tritt jetzt auch wieder die von den Gefäßen ausgehende Zelleinstreuung in der ersten Rindenschicht mehr in Erscheinung.

Auf Grund dieser Beobachtung haben wir auch bei der Meningitis und besonders bei der traumatischen des Menschen den Eindruck gewonnen, daß in gleicher Weise wie im Tierexperiment der gefäßgebundenen Auswanderung von Entzündungszellen aus den Gefäßzweigen der Hirnrinde eine diffuse Einwanderung in breiter Front aus den weichen Häuten vorangeht und daß uns häufig dieser Befund nur deshalb verborgen bleibt, weil es sich wahrscheinlich nur um ein flüchtiges Zustandsbild handelt, das dann der perivaskulären Ausstreuung, bzw. der Gliaproliferation weicht, wie wir dies auf Grund unserer Tierexperimente zu deuten versuchten. Hierbei ist zu bemerken, daß die Hirnrinde und Ventrikel beim gleichen Menschen an verschiedenen Orten zu verschiedenen Zeiten befallen sein können.

Häufiger als die eben beschriebene celluläre Durchsetzung der Randzonen des Zentralnervensystems fand man als Zeichen der Mitbeteiligung eine Wucherung der ortsständigen Glia, und zwar sowohl der Astrocyten als auch der Mikrogliazellen an der inneren und äußeren Randzone des

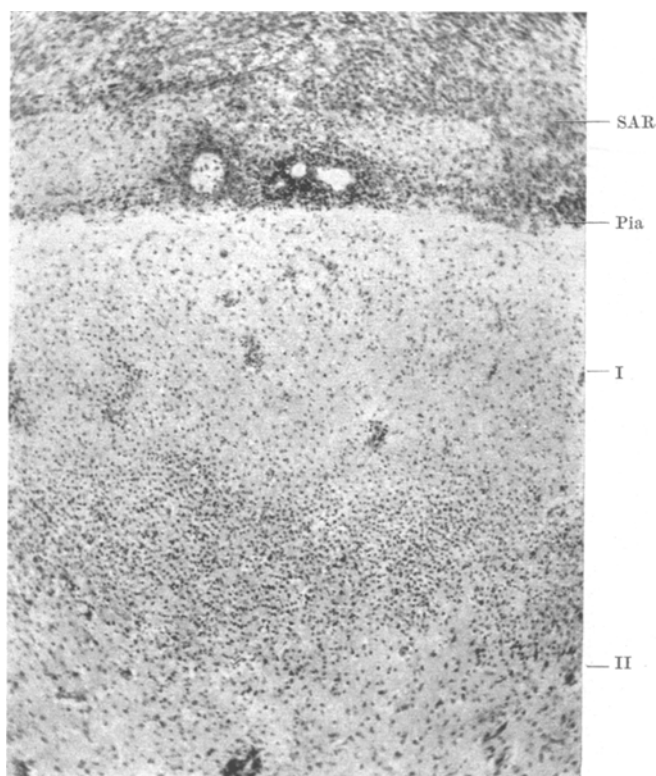


Abb. 13. L 9, H.E., 60 \times , Mensch. Vorrücken des Zellwalles in die II. Rindenschicht. Vgl. Abb. 12.

Gehirns, meist auf die erste Rindenschicht und eine schmale subependymäre Zone beschränkt. Diese Gliawucherung kann sich auch neben der entzündlichen Zelleinwanderung finden. Ob ihr ein celluläres Infiltrat vorangegangen sein muß oder ob sie nicht auch unmittelbar auf den toxischen Reiz hin als Schutzwall sich bilden kann, bleibt dahingestellt. Diese Art der Veränderungen bei akuten und subakuten Meningitiden (z. B. auch bei der tuberkulösen) wurde von *Hortega* eingehend beschrieben.

In schweren, meist chronischen Fällen oder als Folgezustand kann es dann auch bei der eitrigen Meningitis, offenbar gefäßbedingt, zu regel-

rechten Nekrosen und zur Narbenbildung kommen, wie sie z. B. *K. Krause* für die luische Meningitis beschrieben hat. In anderen Fällen dagegen kommt es zur Verödung der Hirnrinde mit Fehlen der Ganglienzellen und vikariierender Vermehrung protoplasmatischer Gliazellen. Besonders eindrucksvoll kann dieser Befund am Rückenmark sein, bei welchem man gelegentlich in der Randzone einen schmalen Entmarkungssaum findet, welcher meist, entsprechend der regelmäßig stärkeren Ausbildung

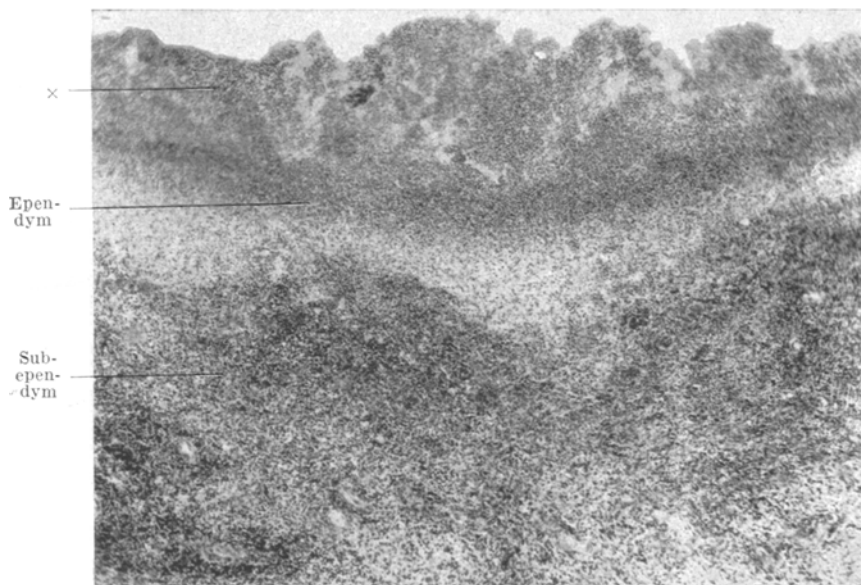


Abb. 14. *L. 371*, Nissl, 50 \times , Mensch. Diffuses Eindringen von der Ventrikeleiterung (x) in die subependymäre Zone bei zerstörtem Ependym, daneben ausgeprägte vasculär bedingte zum Teil konfluierende Infiltrate.

der Meningitis am hinteren Umfang des Rückenmarkes (*Singeisen, Feiler*) dort tiefer eindringt.

Ausgehend von der Ventrikeleiterung konnten wir auch beim Menschen nach infizierten Gehirnschußwunden eine Einwanderung von Entzündungszellen in das subependymäre Mark durch das Ependym in die periventrikulären vegetativen Kerne und in die Stammganglien und eine Auswanderung aus den subependymären Markgefäßen (Abb. 14) feststellen, worauf, wie kürzlich erst *Spatz* bei der traumatischen Meningitis hinwies, die klinisch zu beobachtenden vegetativen Störungen bei der Ventrikelinfection zurückzuführen sein mögen (z. B. Schwitzer eigenartige Rötung der Haut, Puls- und Temperaturanstieg und vegetative Störungen). Diese Entzündung des Subependyms ist von einer

Entmarkung der subependymären Markzone gefolgt (Abb. 15), welche in ausgeprägten Fällen erheblich tief in das Mark hineinreicht. So fanden wir nach einer abgelaufenen Meningitis eine tiefreichende, unvollkommene Erweichung, durch welche die subependymäre

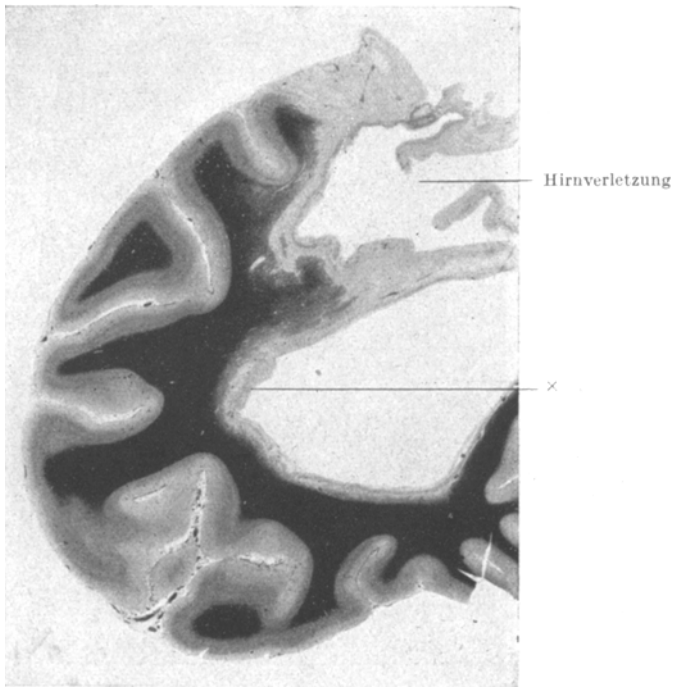


Abb. 15. L 371, Heidenhain, 1,25 \times , Mensch. Entzündung in der subependymären Markzone bei Pyocephalus internus nach infizierter Hirnschußverletzung mit entsprechender Entmarkung der subependymären Zone (\times).

Markzone des 4. Ventrikels sogar einschließlich des Nucleus dentatus zerstört war.

Diese durch die Ventrikeleiterung hervorgerufenen, häufig erheblichen Markschädigungen dürften, wie schon mehrfach betont, bei der traumatischen Meningitis eine viel größere Bedeutung haben, als z. B. bei der epidemischen Meningitis.

Der Seltenheit des Befundes wegen verdient auch eine analoge Veränderung ausgehend vom Zentralkanal des Rückenmarks der besonderen Erwähnung, zumal wir in der uns zugänglichen Literatur keine ähnliche Beobachtung finden konnten. Bekanntlich ist ja der Zentralkanal beim Erwachsenen meist, nicht jedoch im Kindesalter, durch Wucherung des Ependyms verschlossen und verodet (näheres s. *L. Stämmeler*).

Bei einem 22 Jahre alten Soldaten, welcher an einer Meningitis nach links-parietaler Hirnschußverletzung starb, fand sich ausgehend von dem offen gebliebenen, mit Eiter gefüllten Lumen des Zentralkanals, ähnlich den oben beschriebenen subependymären Veränderungen des Gehirns, eine Zellinfiltration des angrenzenden Höhlengraus (Abb. 16).

Beim Versuchstier kann man, entsprechend dem stets offenen Zentralkanal, derartige entzündliche Infiltrate und sogar Abscesse im Höhlengrau, wie im experimentellen Teil gezeigt wurde, häufig beobachten.



Abb. 16. L 74, Nissl, 100 \times , Mensch. Übergreifen einer basalen Meningitis auf den Zentralkanal des Rückenmarkes und diffuses Übertreten (1) in das Höhlengrau bei gleichzeitiger beginnender Auswanderung der Leukocyten aus den Gefäßen (2).

Spätfolgen der Meningitis mit besonderer Berücksichtigung des Kleinhirns.

In vielen Fällen wird die Meningitis fast spurlos abheilen und wir können dann höchstens eine Ependymitis granularis (*Hasenjäger* und *Stroescu*) und eine meist nur unerhebliche Verdickung der weichen Häute nachweisen. In anderen Fällen dagegen führt sie infolge eines entzündlichen Aquäduktverschlusses oder durch Vernarbung der weichen Häute im Gebiet des Foramen Magendie und der Foramina Luschka zu einem vollständigen oder teilweisen Verschluß und in der Folge zum Hydrocephalus oclusus. Dies ist besonders als Folge der Meningitis im frühkindlichen Alter bekannt, wird jedoch, wenn auch viel seltener, beim Erwachsenen beobachtet. Gelegentlich kommt es aber auch zu schweren irreparablen Parenchymschädigungen, welche ohne Kenntnisse der Anamnese nur schwer gedeutet werden können.

Wir konnten in den letzten Jahren 3 Fälle untersuchen, welche wegen der eigenartigen Veränderungen am Kleinhirn ausführlich geschildert werden sollen.

Fall 1, Nr. 1662. *Anamnese:* Die Familienvorgeschichte ist ohne Besonderheiten. Zangengeburt, wobei eine Verwundung der Lippe und eine Wunde im Nacken gesetzt wurde. In der ersten Zeit nahm das Kind viel ab und erbrach heftig nach dem Essen. Danach erholte es sich langsam und entwickelte sich in den ersten Monaten scheinbar normal. Den Eltern fiel jedoch später auf, daß es keine

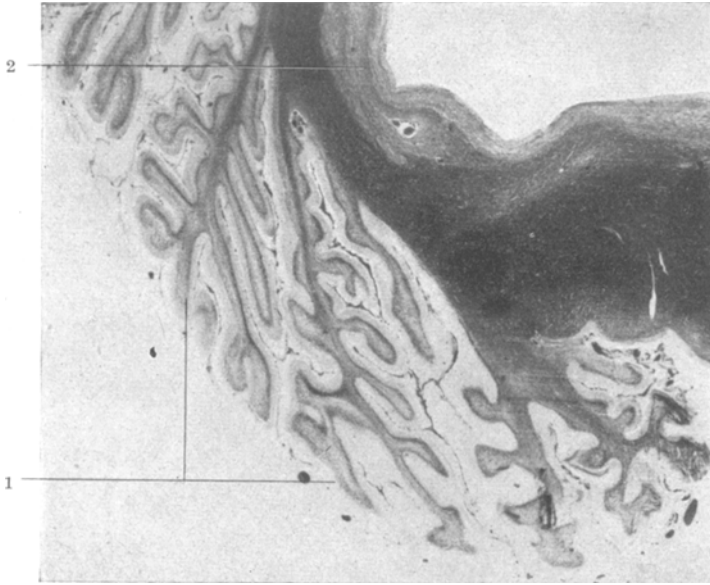


Abb. 17. L 662, Heidenhain, 5 \times , Mensch. Kleinhirnläppchensklerose mit entsprechender Entmarkung der äußeren (1) [Kleinhirn] und inneren (2) Randzone des 4. Ventrikels nach abgeheilter Meningitis mit entzündlichem Verschuß am Ausgang des 4. Ventrikels.

Greifversuche machte, nicht sprechen lernte und sich auch niemals aufsetzte. In den letzten Monaten machte sich eine zunehmende Vergrößerung des Schädels bemerkbar. Eine im 10. Monat vorgenommene Luftfüllung zeigte einen starken symmetrischen Hydrocephalus internus, bei welchem in der neurochirurgischen Klinik ein Verschuß am Ausgang des Ventrikels festgestellt wurde.

Anatomischer Befund (Dr. Noetzel). Großes, kindliches Gehirn mit symmetrischer Erweiterung aller Hirnkammern und starker Verschmälerung des Markmantels. Im Gebiet der Cisterna magna findet sich eine schwielige Verdickung der weichen Hirnhäute, wodurch ein totaler Verschuß der abführenden Liquorwege zustande gekommen ist. Die Verdickungen verlieren sich allmählich an der Kleinhirnkongexität und in der Brückegegend, sind aber im Wurmgebiet noch deutlich sichtbar.

Histologischer Befund. Die weichen Häute des Kleinhirns und der Medulla oblongata sind zu narbigen Schwielen umgewandelt, in welche die basalen Gefäße eingemauert sind. Die des Großhirns zeigen entsprechend dem makroskopischen Befund nur geringe Veränderungen. Am Ependym sind breite Brechen und geringe entzündliche subependymäre Gefäßinfiltrate nachweisbar.

Während man an der Rinde und am Mark des Großhirns außer einer ausgeprägten Verschmälerung keine wesentlichen Veränderungen erkennen kann, sind die Lämpchen des Kleinhirns vollkommen atrophiert. Besonders stark sind diese Veränderungen in den äußeren Teilen der Lamellen, wobei das Wurmgebiet am stärksten befallen ist. Bei der *Holzer-Färbung* erkennt man eine Faserглиose der ganzen Peripherie der Lämpchen, welche gegen das Zentrum zu allmählich abnimmt. Entsprechend der *Holzerглиose* erkennt man bei der *Heidenhainschen Färbung* eine Auflockerung und Lichtung der Markscheiden, welche von der Peripherie der Lämpchen gegen das Zentrum abnimmt (Abb. 17). Eine Entmarkung findet sich ferner in den angrenzenden Markpartien unter dem Ependym, während das tiefe Mark verschont bleibt.

Bei stärkerer Vergrößerung ist entsprechend dem Lebensalter die äußere Körnerschicht noch erhalten. Die Molekularschicht ist verschmälert und die Gliazellen sind teilweise verschwunden. Die *Purkinje-Zellen* sind unregelmäßig verteilt und an Zahl, besonders über den Kuppen, vermindert. Dagegen ist die *Bergmannsche* Glia-schicht hier stark gewuchert. Die *Zona granularis* zeigt keine sicheren Veränderungen. Die Markscheiden in den Lamellen sind deutlich aufgelockert und zeigen perlchnurartige und körbchenförmige Auftreibungen. Dazwischen bemerkt man eine nicht unerhebliche Vermehrung der Glia. Der Nucleus dentatus ist infolge der Ventrikel-erweiterung bandartig auseinandergezogen. Die Entmarkung des Vlieses ist nicht sehr ausgeprägt.

Diagnose. Hydrocephalus infolge entzündlichen Verschlusses am Ausgang des 4. Ventrikels nach abgelaufener Meningitis. Kleinhirnlämpchensklerose und Entmarkung des subependymären Markes.

Fall 2, Nr. 316. Auszug aus der Krankengeschichte der Universitätskinderklinik Berlin.

Anamnese. Keine erb- oder venerischen Erkrankungen in der Familie. Komplikationslose Geburt 4 Wochen vor dem Termin. Geburtsgewicht 2,2 kg. Nach einer normalen Entwicklung erkrankte das Kind einen Monat nach der Geburt mit tonischklonischen Krämpfen aller Glieder, welche bis zu einer Stunde dauerten. Dabei wurden die Augen maximal verdreht und es kam zur Cyanose. Bei der Aufnahme in die Kinderklinik wurde die Diagnose eitrige Leptomeningitis gestellt mit Zellvermehrung im Liquor. Auf Gaben von Albucid heilte die Meningitis aus. In der Folge entwickelte sich allmählich eine zunehmende Vergrößerung des Schädels, wobei der sich langsam entwickelnde Hydrocephalus durch Lumbalpunktion nicht beeinflußt werden konnte. Exitus letalis im Alter von 6 Monaten an den Folgen einer interkurrenten Erkrankung (Pertussis).

Anatomischer Befund (Path. Inst. d. Charité, Berlin). Hydrocephalus oclusus. Doppelseitige konfluierende Bronchopneumonie, allgemeine Anämie. Hyperämie der Nieren und der Leber.

Gehirnsektion (Noetzel). Großes hydrocephales Gehirn mit stark abgeplatteten Windungen und symmetrischer Erweiterung der Hirnkammern. Das Infundibulum ist ballonartig ausgeweitet. Im Gebiet der Cisterna magna verläuft eine dicke bindegewebige Membran, welche sich bis in das Oberwurmgebiet hinauf erstreckt. Hierdurch wurden das Foramen Magendie und die Foramina Luschka verschlossen. Die weichen Hirnhäute des Großhirns und das Ependym zeigen bei makroskopischer Betrachtung keinen auffälligen Befund.

Histologischer Befund. Die weichen Häute über dem Groß- und Kleinhirn, besonders jedoch in der Brückengegend, tragen die Zeichen einer abgelaufenen Entzündung mit noch geringen Rundzelleninfiltraten. Auch hier steht, wie im vorigen Fall, die Atrophie der Kleinhirnlämpchen im Vordergrund, welche am stärksten im Wurmgebiet ausgeprägt ist und auch hier besonders die peripheren Lämpchenenden

befallen hat. Entsprechend dem Alter ist auch hier die äußere Körnerschicht noch erhalten. Die Molekularschicht ist verschmälert. Die *Purkinje*-Zellen fehlen stellenweise völlig, besonders ausgeprägt jedoch über den Kuppen. Die *Bergmann*-sche Glia-schicht ist deutlich gewuchert, die *Zona granularis* zeigt dagegen relativ geringe Veränderungen. Das Mark der Lamellen ist weitgehend geschwunden und durch faserbildende Glia ersetzt. Außerdem ist es hier noch deutlicher als im vorigen Fall zu einem weitgehenden Schwund des zentralen Kleinhirnmarches und zu einer

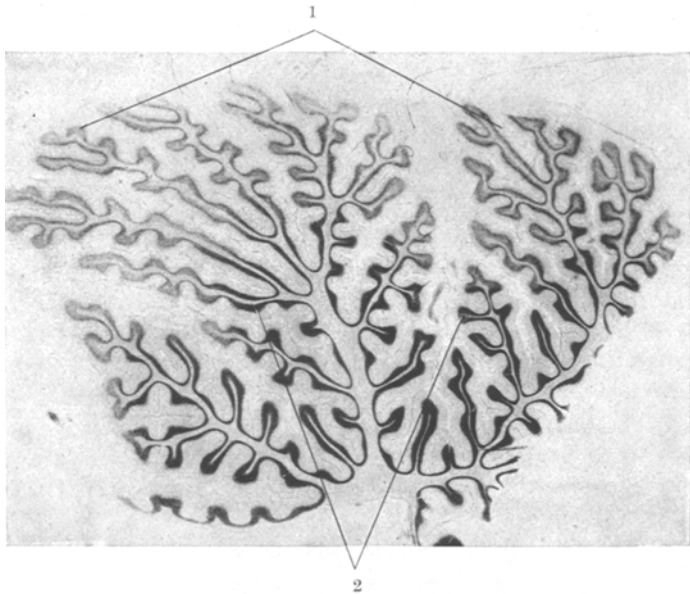


Abb. 18. 36/41, Nissl, 4 ×, Kind. Sagittalschnitt durch das Kleinhirn. Sklerose der Lappchen der Kleinhirnperipherie (1) bei chronischer luischer Meningitis. In der Tiefe sind die Lappchen intakt geblieben (2).

unvollkommenen Markscheidenlichtung des Hirnstammes und der Hirnschenkel gekommen.

. *Diagnose.* Zustand nach abgeklungener Meningitis mit Ausbildung eines ungeheuren Hydrocephalus internus infolge entzündlichen Verschlusses im Gebiet der Cisterna magna. Kleinhirnlappchensklerose und Atrophie des zentralen Markes.

Fall 3, Nr. 36/41¹. *Anamnese.* Normale Geburt. Mit 6 Monaten traten erstmalig Krämpfe auf, wobei das Kind etwa 5 Min. lang steif dagelegen haben soll. Die Krämpfe wiederholten sich ein bis zweimal wöchentlich. Hierbei kam es zu Zuckungen in den Gliedern, Zungenbiß, Einnäßen und es bildete sich Schaum vor dem Mund. Der Liquor wurde nicht untersucht. Das Kind lernte weder normal sitzen und laufen noch sprechen. Es mußte immer gefüttert werden. Mit 9 Jahren erfolgte die Aufnahme in die Heilanstalt. Dort wurde eine vierfache positive Wa.R. im Blut nachgewiesen. Nach 3jährigem Aufenthalt kam das Kind an einer interkurrenten Erkrankung und an Marasmus ad exitum.

Klinische Diagnose. Angeborene Syphilis.

¹ Dieser Fall wurde mir liebenswürdigerweise von Prof. *Hallervorden* zur Verfügung gestellt.

Hirnsektion. Hirngewicht 950 g. Schwere Zeichen einer chronischen Meningitis. Die weichen Häute sind enorm verdickt, besonders über den Frontalpolen und über der Konvexität. Es fällt schon bei der äußeren Betrachtung die Kleinheit des Cerebellums und die Atrophie der Kleinhirnläppchen auf. Durch diese Verschmälerung der einzelnen Läppchen ist der Abstand zwischen den einzelnen Läppchen vergrößert. Besonders verschmälert sind die Läppchen im Wurmgebiet. Die Ventrikel sind nur unwesentlich erweitert. Gummien werden nicht gefunden.

Histologischer Befund. Die weichen Häute des Kleinhirns sind zu einem dichten Netz aus reichlich feinen Bindegewebsfibrillen umgewandelt, so daß man den Subarachnoidalraum nicht mehr erkennen kann. Vereinzelt sind noch geringe Rundzelleninfiltrate zu erkennen. Desgleichen beobachtet man auch noch eine deutliche Ependymitis granularis.

Schon bei einer Übersichtsbetrachtung des Schnittes sieht man an den Kleinhirnläppchen bei der *Nissl*-Färbung eine deutlich sichtbare schwächere Anfärbung der Läppchenenden, welche wie in den vorigen Fällen, nach dem zentralen Mark zu allmählich abnimmt (Abb. 18). Bei stärkerer Vergrößerung sieht man eine Verschmälerung der Molekularschicht und eine relative Vermehrung der Glia. Die *Bergmannsche* Glia-schicht ist wiederum besonders stark in den kuppenständigen Gebieten gewuchert. Die *Purkinje*-Zellen fehlen im Gebiet der Läppchenkuppen fast völlig, sind jedoch auch in den Windungstälern nur vereinzelt nachweisbar. Dementsprechend ist es auch zu einer Lichtung der Markscheiden gekommen. Die Körnerschicht färbt sich in den peripheren Lamellenpartien schwächer als in den tiefer gelegenen. Auch ist die Zahl der Zellen der Körnerschicht in den Lamellenkuppen vermindert. An Stelle der zugrunde gegangenen Markscheiden ist eine Gliaproliferation getreten, welche mit der *Holzer*-Methode nachgewiesen werden kann.

Diagnose. Chronische luische Meningitis mit Kleinhirnläppchensklerose und Entmarkung.

Besprechungen der Befunde und Schlußfolgerungen.

Den drei letzten Fällen ist gemeinsam, daß sich nach einer morphologisch verifizierten Meningitis eine Kleinhirnläppchensklerose von besonderer Ausbreitung entwickelte. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Lokalisation und bei dem Ausmaß der Veränderungen um eine spezifische Reaktion des kindlichen Gehirns. Das wesentliche ist, daß die Veränderungen die Läppchen an der Peripherie ergreift, während die zentraler gelegenen mehr oder weniger intakt sind, also auch hier die Beschränkung auf ein Randgebiet. Beim Erwachsenen kann man nur gelegentlich einen Ausfall der *Purkinje*-Zellen und eine reaktive Gliawucherung bei oder nach einer eitrigen Meningitis feststellen, wie dies auch von *Bodechtel* und *Opalsky* bei der tuberkulösen Meningitis beschrieben und abgebildet wurde. Diese Autoren sind allerdings der Ansicht, daß es sich um ischämische Zellveränderungen nach toxischer Schädigung meningealer Gefäßäste handelt. Wir glauben, daß man auch eine unmittelbare Zellschädigung infolge Diffusion von Toxinen direkt aus den weichen Häuten dieses Bild erzeugen kann. Dafür spricht auch

das Experiment, wo wir zeigen konnten, daß auch am Kleinhirn die Infiltrate zuerst unabhängig von den Gefäßen in die Kleinhirnrinde eindringen und einen Ausfall der *Purkinje*-Zellen verursachen, wobei die äußersten Lappchen bevorzugt waren, während die tiefer liegenden Abschnitte weniger befallen waren. In gleicher Weise möchten wir auch die diffuse Sklerose der Kleinhirnrinde, welche *Guillain, Garcin* und *Bertrand* bei einer tuberkulösen Meningitis beschrieben, deuten. Wir möchten sogar die Vermutung aussprechen, daß andersartige Intoxikationen (Enteritiden usw.) mit Kleinhirnatrophie von besonderer Ausbreitung auch ohne nachweisbare entzündliche Reaktion den gleichen Entstehungsmechanismus haben können, da ja auch in unseren Fällen am Kleinhirn entzündliche Reaktionen nicht mehr nachweisbar sind. Es sei auch hier nochmals an die Diffusion von Blutfarbstoff erinnert, welcher unabhängig von den Gefäßen in breiter Front in die äußere Oberfläche des Gehirns und in die innere Randzone eingedrungen war (*Noetzel* 1940).

Auf Grund unserer Befunde glauben wir, daß bei der Entzündung der Hirnhäute und der sehr häufig damit verbundenen Ventrikelinfektion bei der traumatischen Meningitis, den morphologisch sichtbaren Veränderungen der Randzonen eine Diffusion der durch die Erreger erzeugten Toxine, analog der Diffusion von Vitalfarbstoffen, vorangeht. Es konnte gezeigt werden, daß sich die Veränderungen sowohl bei der akuten Entzündung als auch bei Endzuständen der eitrigen Leptomeningitis ebenso wie bei den sog. spezifischen Entzündungen auf die äußere und innere Randzone beschränken ähnlich jenen Veränderungen, welche durch Farbstoffdiffusion hervorgerufen werden.

Bodechtel und *Opalsky*, welche derartige Befunde als Folge einer Zirkulationsstörung im Gebiet meningealer Gefäßäste beschreiben, machen darauf aufmerksam, daß die Toxinwirkung primär eine Zirkulationsstörung hervorrufe. Doch wird dabei nicht darauf Rücksicht genommen, daß durch die Toxine auch gleichzeitig sehr rasch eine Durchwanderung der Gefäßäste für Leukocyten zustande kommt, welcher ein direktes Eindringen durch die Pia folgen kann.

Die Toxinwirkung erfaßt bei unseren Experimenten zuerst die Gefäßäste der weichen Häute und danach die Gefäßzweige der Hirnrinde. Der Schädigung folgt die Leukocytenauswanderung aus den Gefäßen. Zwischen die Schädigung der Äste und Zweige schaltet sich die direkte Einwanderung der Leukocyten aus den weichen Häuten durch die Pia in die Hirnrinde ein; die Auswanderung aus den Zweigen ist wahrscheinlich auch die Folge der vorausgegangenen Toxindiffusion in die Randzone. Der Prozeß der Leukocyteneinwanderung in breiter Front läuft allerdings, wie wir uns im Tierexperiment überzeugen konnten, in wenigen Stunden ab. Vielleicht kann man das diffuse Eindringen der Leukocyten beim Menschen nur deshalb selten erkennen, weil wir die Gehirne wegen der Flüchtigkeit des Prozesses zu diesem Zeitpunkt nur selten zur Untersuchung bekommen.

Hiermit sollen die durch Zirkulationsstörungen im Gebiet der meningealen Äste bedingten Veränderungen (*Bodechtel* und *Opalsky*) durchaus nicht geleugnet werden. Herde dieser Art entsprechen in ihrer Ausdehnung aber bestimmten vasculären Versorgungsgebieten und kommen daher auch in der Tiefe vor, während die von uns beobachteten Veränderungen zu zonenartigen Ausfällen an der inneren und äußeren Oberfläche führen. Auf die Bedeutung dieser *Oberflächenveränderungen* sollte in dieser Arbeit hingewiesen werden.

Die klinische Bedeutung solcher Oberflächenveränderungen hat *Sven Ingvar* betont, der das Zustandekommen der reflektorischen Pupillenstarre bei syphilitischen Prozessen sowie bei Tabes und Paralyse auf eine meningitisch bedingte Randdegeneration der optischen Bahnen zurückführt. Manche klinischen Symptome, die im Verlaufe der Meningitis auftreten, bleiben unerklärlich, wenn man voraussetzt, daß der Prozeß sich auf die Hirnhäute beschränkt. *Dagegen wird das Vorkommen schwerer psychischer und vegetativer Erscheinungen bei der Meningitis sehr gut erklärt durch das Vordringen von Toxinen in den Randzonen des 3. und 4. Ventrikels, denn gerade in ihnen sind wichtige vegetative Zentren gelegen (Spatz)*. Dies bezieht sich also auf die Diffusion von Toxinen vom inneren Liquor aus, aber auch die vom äußeren Liquor aus in breiter Front in die obersten Randschichten fortschreitende Entzündung dürfte nicht symptomlos verlaufen.

Zusammenfassung.

1. Bei der *traumatischen Meningitis* fand sich eine Mitbeteiligung der angrenzenden inneren und äußeren Randzone des Gehirns in 92% der Fälle. Entsprechend der früher auftretenden und stärkeren Ventrikelfektion sind die Veränderungen in den paraventrikulären Markzonen häufiger und ausgeprägter als in der Rinde. Diese Veränderungen der nervösen Substanz sind bei der traumatischen Meningitis wesentlich häufiger als sie bei der epidemischen Meningitis im Schrifttum angegeben wurden.

2. Zur Erforschung der Zeit und der Art der auftretenden Veränderungen wurden Tierversuche herangezogen. Hierbei wurde durch Suboccipitalstich eine Eiteraufschwemmung in den Subarachnoidalraum eingebracht. Mit den angewandten Erregern (*Bacterium suisepiticum* und *Staphylococcus albus*) ließ sich in allen Fällen eine Meningitis erzeugen, welche eine Mitbeteiligung der äußeren und der inneren Oberfläche von Gehirn und Rückenmark innerhalb bestimmter *Randzonen* nach sich zog.

3. Besonderes Augenmerk wird auf das diffuse Eindringen von Leukocyten in breiter Front aus dem Subarachnoidalraum durch die Pia in die *Randzonen* des Gehirns und Rückenmarks gerichtet. Diese Art des Eindringens der Leukocyten kann im Tierversuch von der 8.—40. Stunde

eindeutig beobachtet werden, wird danach *allerdings in zunehmendem Maße durch ein Eindringen über die Gefäßzweige der Hirnrinde abgelöst.*

4. Das Fortschreiten der Leukocyten aus dem Subarachnoidalraum durch die Pia in die Randzonen wird mit der Diffusion semikolloidaler saurer Vitalfarbstoffe in Randzonen der äußeren Oberfläche („Trypanblau-Meningoencephalitis“) verglichen. Wegen der Gleichartigkeit der Befunde wird angenommen, daß auch bei der eitrigen Meningoencephalitis die *Diffusion* eine Rolle spielt, nämlich die Diffusion eines Toxins, der eine Einwanderung der Leukocyten nachfolgt.

5. So wie von den äußeren Liquorräumen durch die Pia hindurch, so treten auch von den inneren Liquorräumen (Ventrikel, Zentralkanal) durch das Ependym hindurch die Leukocyten in eine entsprechende *innere* Randzone ein. Hierbei kommt der Weg über die Gefäße überhaupt nicht in Frage. Auch hier besteht eine Analogie mit den Farbstoffversuchen („Trypanblausubependymitis“). Nur in einem Fall wurde ein Vordringen von Bakterien über die periventrikuläre Randzone hinaus in das tiefe Mark bis zu den *Fibrae arcuatae* beobachtet.

6. In Analogie mit diesen Befunden wird auf die *periventrikuläre Entmarkungszone bei der multiplen Sklerose* und auf die *Hallervorden-Spatz'sche Hypothese* ihrer Entstehung als Diffusionsfolge von markscheidenauflösenden Stoffen aus dem Ventrikel hingewiesen.

7. Es werden zu den Tierversuchen analoge Befunde bei der *eitrigen Meningitis des Menschen* beschrieben. Im besonderen wird auf die postmeningitischen Veränderungen der Kleinhirnoberfläche (periphere Läppchensklerose) und ihre Genese eingegangen.

8. Das Eindringen von Toxinen in die nervöse Substanz, insbesondere vom 3. Ventrikel aus, vermag das Vorkommen schwerer vegetativer und psychischer Erscheinungen bei der Meningitis zu erklären.

Literaturverzeichnis.

- Anspach, K.: Mschr. Kinderheilk. **66**, 364 (1926). — Ayer, J.: Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **12/13**, 26 (1920). — Bettencourt u. Franca: Z. Hyg. **46**, 401 (1904). — Biernard, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **143**, 172 (1933). — Bodechtel u. Opalsky: Z. Neur. **125**, 401 (1930). — Borst, M.: Pathologische Histologie. Leipzig: F. C. W. Vogel 1922. — Busse, O.: Klin. Jb. **23** (1910). — Czerny, A.: Arch. f. exper. Path. **31** (1893). — Demme u. Mumme: Dtsch. Z. Nervenheilk. **127**, 1 (1932). — Döring, G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 146 (1940). — Ernst, P.: Lehrbuch von L. Aschoff. — Essick, C. R.: Contrib. to Embryol. **42**, 377 (1920). — Feiler, R.: Virchows Arch. **390**, 588 (1942). — Felton, J.: Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **12/13**, 45 (1920). — Ghon, A.: Prag. med. Wschr. **1911** **I**, 387. — Gierke, E.: Verh. dtsch. path. Ges. **1907**, 871. — Gruber, G. B.: Virchows Arch. **228** (1920). — Gruber u. Kerschensteiner: Erg. inn. Med. **15**, 413 (1917). — Grumbach u. F. Lüthy: Dtsch. Z. Nervenheilk. **144**, 187 (1937). — Guillaumin, Garcin u. Bertrand: Revue neur. **38**, 565 (1931). — Hallervorden u. Spatz: Arch. f. Psychiatr. **98**, 641 (1933). — Hasenjäger u. Stroescu: Arch. f. Psychiatr. **109**, 46 (1938). — Homén, E. A.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **2** (1921). — Hortege, P. del Río: Bol. Soc. espan. Biol. **9**, 68

(1919). — *Jakob, A.*: Normale Anatomie und Histologie und allgemeine Histopathologie des Großhirns. Leipzig: F. R. Deuticke 1927. — *Ingrar, S.*: Bull. Hopkins Hosp. **43**, 363 (1928). — *Irsigler u. Südhof*: Z. Neurochir. **8**, 32 (1943). — *Jung u. Silberberg*: Z. Hals- usw. Heilk. **28** (1931). — *Kaufmann, E.*: Lehrbuch der speziellen Pathologie, Bd. 12, S. 1415. 1922. — *Klarfeld, B.*: Z. Neur. **58**, 176 (1920). — *Klebs*: Virchows Arch. **34**, 327 (1865). — *Krause, K.*: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Hirnsyphilis. Jena: Gustav Fischer 1915. — *Lloyd, Felton, Wegeforth*: Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **12/13**, 113 (1920). — *Löwenstein*: Beitr. path. Anat. **47**, 282 (1910). — *Maschke*: Berl. klin. Wschr. **1908 II**, 1561. — *Noetzel, H.*: Arch. f. Psychiatr. **111**, 129 (1940); **115**, 392 (1942). — Zbl. Path. **81**, 3 (1943). — *Pette, W.*: *Bumke-Foersters Handbuch der Neurologie*, Bd. 10, S. 294. 1936. — *Sacharow, B.*: Zbl. Bakter. **143**, 450 (1938); **147**, 176 (1941). — *Säcker, G.*: Klin. Wschr. **1940 I**, 169. — *Singeisen, F.*: Arch. f. Psychiatr. **106**, 106 (1936). — *Sittig, O.*: *Bumke-Foersters Handbuch der Neurologie*, Bd. 12, S. 110. 1936. — *Southard, E., G. Keene u. Stratton*: Neuropathologische Papers Howard Univ. Medical School 1906—07. — *Sparbrod, M.*: Inaug.-Diss. Jena 1913. — *Spatz, H.*: Z. Psychiatr. **80** 285 (1923). — Z. Neur. **101** 650 (1926); **167** 301 (1939). — Arch. f. Psychiatr. **101**, 267 (1934). — Zbl. Neurochir. **6**, 162 (1941). — *Stämmler, M.*: Monographien Neur. **72** (1942). — *Sternberg*: Erg. Path. **1910 I**, 151. — *Stewart, F. W.*: J. of exper. Med. **46**, 391 (1927). — *Stone, Th.*: Arch. of Neur. **23**, 106 (1930). — *Streit, J.*: Arch. Ohrenheilk. **83**, 202 (1910); **89**, 177 (1912); **101**, 108 (1918). — *Weed, L. H.*: Penfield, Cytology and Cellular Path. of the Nervous-System. New York 1932. — *Weed, Wegeforth, Ayer and Felton*: Monogr. Rockefeller Inst. med. Res. **12/13**, 70 (1920). — *Wertham, Fr.*: Arch. of Neur. **26**, 549 (1931). — *Westenhöffer*: Klin. Jb. **15**, 675 (1906). — *Ziehen, Th.*: Handbuch der Nervenheilkunde im Kindesalter, S. 289.
