

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. LENNERT)

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS IM MARKLAGER LOKALISIERTE HIRNÖDEM

Von

A. BEN-SHMUEL*

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Juni 1964)

Die konventionelle Neuropathologie definierte das Hirnödem als eine Volumenvermehrung infolge Ansammlung freier, nicht kolloidal gebundener Flüssigkeit in den perivaskulären und perizellulären Räumen, also als eine extrazelluläre Wasseranschoppung des nervösen Zentralorgans. Diese Definition setzte voraus, daß im Hirngewebe ein solcher entfaltungsbereiter Raum vorhanden ist. Es hat sich jedoch in den letzten Jahren herausgestellt, daß ein mit Flüssigkeit oder Grundsubstanz in nennenswerten Mengen ausgefüllter zwischenzelliger Raum offenbar nicht existiert, jedenfalls nicht in der bisher fast ausschließlich untersuchten grauen Substanz (HORSTMANN 1962, DE ROBERTIS 1962). Hier sind alle interzellulären Spalten etwa 150 Å breit (HORSTMANN 1958). Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Ultrastruktur des experimentellen und perifokalen Hirnödems (NIESSING und VOGELL 1960; ULE 1962; ULE und KOLKMANN 1962) erbrachten den Beweis, daß dem Hirnödem in der grauen Substanz eine intrazelluläre Wasseranschoppung zugrunde liegt (Abb. 1).

Graue und weiße Substanz sind jedoch im Gehirn sehr unterschiedlich strukturiert. Es sei nur auf die besondere Ödembereitschaft des Marklagers (JABURECK 1936) hingewiesen. Es erhebt sich daher die Frage, ob die an der Hirnrinde erhobenen Befunde bedenkenlos auf das Marklager übertragen werden können.

RAIMONDI, EVANS und MULLAN (1962) haben sich mit dem experimentellen Marködem ausführlich auseinandergesetzt und meinen, daß das Ödem in der weißen Substanz mit einem bedeutenden Zuwachs des Extrazellulärarraumes verbunden sei, zusätzlich und ehe sich morphologische Veränderungen an der Feinstruktur der perivaskulären Gliafortsätze zeigen. Auch ULE (1963) wirft die Frage auf, ob nicht in der weißen Substanz neben dem nachweislichen Hydrops der perivaskulären Astrogliafortsätze, der lichtmikroskopisch bereits von GREENFIELD (1939) gesehen wurde, zusätzlich das extrazelluläre Spaltsystem durch die Ödemflüssigkeit eröffnet werden kann.

GONATAS, ZIMMERMANN und LEVINE (1963) gelangten zu der Auffassung, daß der extrazelluläre Raum in der weißen Substanz schon physiologischerweise bis 600 Å breit sein und sich ohne obligatorische Destruktion des Gewebes beim Ödem ausbreiten kann. BRAMBRING (1964) konnte für das ödemfreie Mark an der Ratte und der Maus den Beweis erbringen, daß der bis 200 Å breite Interzellularraum zwischen unmittelbar benachbart liegenden Markfasern — im Gegensatz zu den Verhältnissen in der grauen Substanz — schon unter normalen Bedingungen an zahlreichen Stellen um ein Vielfaches verbreitert sein kann.

* Unter Leitung von Prof. Dr. G. ULE.



Abb. 1. Experimentelles Großhirnrindenedem beim Kaninchen. Perikapillär extrem geschwollene Astrozytenfortsätze bei sonst noch weitgehend intaktem Neuropil. *A* Axon; *AF* geschwollene Astrozytenfortsätze; *E* Endothel; *Ery* Erythrozyt; *GF* Gliafortsätze; *Ka* Kapillare; *Mi* Mitochondrien; *MS* Markscheide; *NP* Neuropil; *U* Umschlagstelle der Astrozytenfüßchenmembran auf die Basalmembran. Fall: U-104/62. Platte Nr. 136/63. Elektr. opt. Vergr. 1:4000. Nachvergr. 2,4 ×

In der vorliegenden Arbeit wurde das im Marklager lokalisierte Hirnödem im Tierexperiment und am menschlichen, bei Operationen gewonnenen Hirngewebe elektronenmikroskopisch untersucht¹.

Material und Methode

Das experimentelle Marködem beim *Kaninchen*. Unter Thiogenal-Narkose wurde bei vier 9 bis 12 Monate alten Kaninchen ein perifokales Marködem durch Koagulation von Markgewebe (mit dem Siemens-Mikrotherm 556 bei 5 mV für die Dauer 4 sec) ausgelöst. 6 bis 7 Tage nach der Koagulation bekamen die Tiere intraperitoneal 20 cm³ physiologische Kochsalzlösung sowie eine Ampulle (5 E) Tonephin (= diuresehemmende Fraktion des Hypophysenhinterlappens). 8 bis 9 Std danach wurden die Tiere trepaniert. Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung wurde in Urethannarkose Hirngewebe (Rinde und Mark) aus der unmittelbaren Umgebung der Koagulationsnekrose entnommen. Die herausgeschnittenen Gewebstücke wurden mit entfetteten Rasierklingen in 1—2 mm dünne Schnitte zerlegt und sofort in eine gepufferte 1%ige Osmiumtetroxyd-Lösung (nach RHODIN) für die Dauer von 2¹/₂ Std gebracht. Diese Manipulation dauerte nicht länger als 20 sec. Nach Entwässerung (mit aufsteigenden Acetonlösungen bis 100%) wurden die Schnitte in ein Aralditgemisch (Mittel) eingebettet (nach GLAUERT und GLAUERT). Zur Härtung kamen die Blöcke für 3 Tage in einen Brutschrank bei einer Temperatur von 60° C. Mit dem Porter-Blum-Mikrotom wurden 600 Å dicke Schnitte angefertigt und auf Kupfernetze (Typ 200) mit Formvar-Film aufgefangen. Zuletzt erfolgte eine einstündige Nachkontrastierung mit einer 1%igen Kaliumpermanganatlösung. Die Schnitte und die Aufnahmen wurden mit dem Siemens Elmiscop 1 bei 80 kV betrachtet bzw. fotografiert.

Das perifokale Marködem beim *Menschen*. Hirngewebsproben wurden bei neurochirurgischen Operationen aus der ödematös aufgelockerten Umgebung von Hirntumoren und andersartigen herdförmigen Hirnprozessen entnommen (3 Meningiome, 3 Glioblastome, 2 Astrozytome, 1 Oligodendrogliom, 1 chromophobes Adenom der Hypophyse, 1 histologisch nicht untersuchter Kleinhirn-Tumor, 1 Fall von Purpura cerebri sowie ein weiterer umschriebener granulomatös-entzündlicher Prozeß im Schläfenlappenmark). Die weitere Bearbeitung des Operationsmaterials erfolgte in der gleichen Weise wie bei den Tierexperimenten. Lichtmikroskopische Kontrollen am Paraffin-Material, Färbungen nach MASSON-GOLDNER, KLÜVER, NISSL und mit Hämatoxylin-Eosin.

Ergebnisse

Lichtmikroskopische Kontrollen. Mit den konventionellen histologischen Methoden ist das Hirnödem besonders in der Umgebung der Gefäße erkennbar. An den Kapillaren (Abb. 2) sind die sogenannten Heldschen Gliakammern entfaltet; die Basalmembran der Kapillare ist von einem optisch leeren Raum umgeben, der die Markfasern von der Kapillarwand abdrängt und von einzelnen faserartigen Strukturen — den Cytomembranen der hydropisch geschwollenen Astrozytenfüßchen — durchzogen wird. Die Virchow-Robinschen Räume sind stark erweitert. Die kapillarfreien Abschnitte der Marksubstanz zeigen eine schwammige Auflockerung (beginnender Status spongiosus).

Das elektronenmikroskopische Bild. Das experimentelle Marködem beim Kaninchen und das perifokale Ödem in der Umgebung von Tumoren im menschlichen Klein- und Großhirnmark zeigen die gleiche Ultrastruktur. Das Ödem führt zu Veränderungen an den Haargefäßen, an den Gliazellen, an den Markscheidern und am Interzellularfugensystem, die im folgenden gesondert besprochen werden.

¹ Dem Leiter der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel, Herrn Prof. Dr. E. BUES, bin ich für freundliche Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet.

Die Kapillaren. Das Mark hat, wie bekannt, im Gegensatz zur Rinde nur sehr wenige Kapillaren. Bei einer Reihe von Kapillaren ist das Endothel von vielen Vakuolen verschiedener Größe und Form durchsetzt. Entlang der Basalmembran sind außer Anhäufungen von Vakuolen auch Invaginationen des Grundhäutchens in die Endothelzelle nachweisbar (Abb. 3). Die Vakuolen entsprechen den zytopenptischen Bläschen von MOORE und RUSKA (1957) und sind wohl als Ausdruck eines Stofftransportes durch das Endothelzytoplasma ohne wesentliche Bedeutung für den Zellhaushalt zu werten.

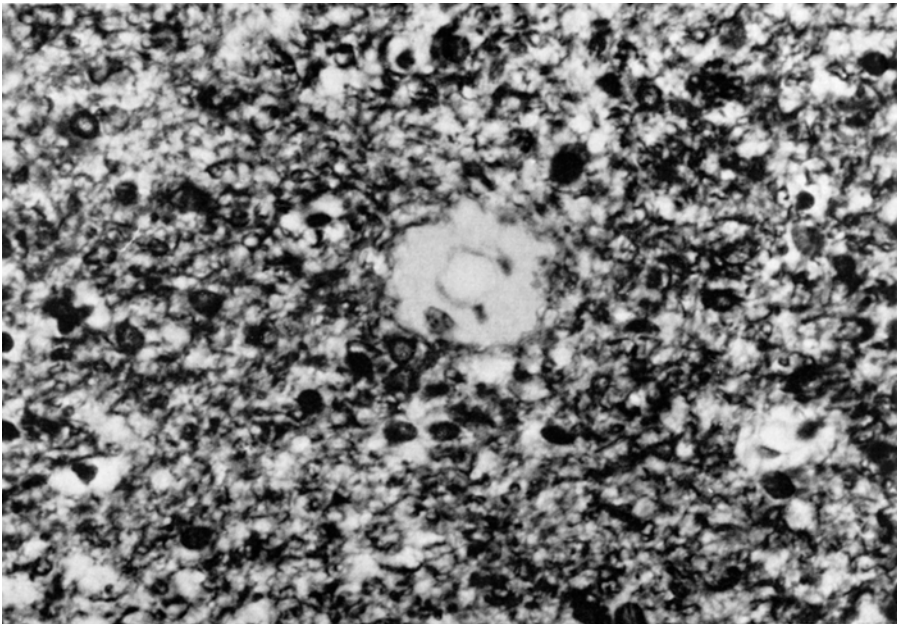


Abb. 2. Perikapilläre Auflockerung beim Kleinhirnmärkodem in der Umgebung eines endotheliomatösen Meningioms der rechten Pyramidenspitze. Die Basalmembran der Kapillare ist von einem optisch leeren Raum umgeben, der die Markfasern von der Kapillarwand abdrängt und von einzelnen faserartigen Strukturen durchzogen wird. Fall: U-118/63; Klüver-Färbung. Vergrößerung 450 ×

Die Gliazellen. Wir deuten als Astrozyten jene Gliazellen, die einen großen chromatinarmen Kern und ein breites, helles, strukturarmes Zytoplasma haben. Zu den Oligodendrozyten rechnen wir jene Gliazellen, deren chromatinreicher Kern von einem schmalen, elektronendichten Zytoplasma umgeben ist (Abb. 4). Die Astrozyten haben die Fähigkeit, durch Wasseraufnahme anzuschwellen. Beim Ödem sind die perikapillär gelegenen Astrozytenendflüßchen größtenteils geschwollen (Abb. 4). Nach Überdehnung scheinen die einzelnen Membranfortsätze einreißen zu können. So bilden sich die schon aus der Lichtmikroskopie bekannten sogenannten Ödemseen.

Auch NIESSING und VOGELL (1960) sowie ULE und KOLKMANN (1962) haben auf diesen Befund hingewiesen und ihn als Ausdruck einer intravitale Entstehung der Einrisse gedeutet, während andere Autoren diese Einrisse lediglich für Fixierungs- und Einbettungsartefakte halten (STRUCK und KÜHN 1963).

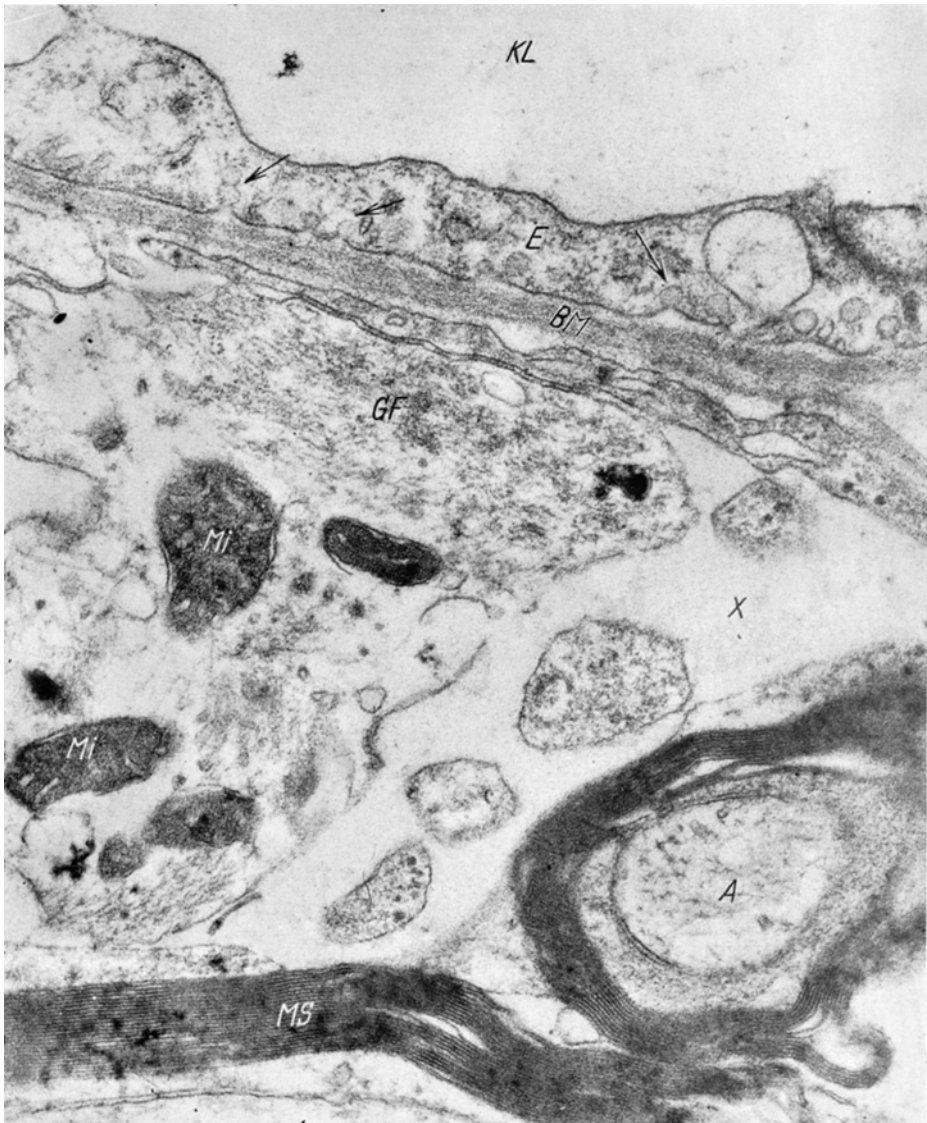


Abb. 3. Perifokales Marködem aus der Umgebung eines frontalen Oligodendroglions. *A* Axon; *BM* Basalmembran; *E* Endothel; *GF* Gliafortsatz; *KL* Kapillarlumen; *Mi* Mitochondrien; *MS* Markscheide; → = Vesikel; *X* extrazellulärer Raum. Fall: U-119/63. Platte Nr. 687/63. Elektr. opt. Vergr. 1:20 000. Nachvergr. 2,5 ×

An den Oligodendrogliazellen konnte ich derart eindeutige ödematöse Veränderungen nicht sicher feststellen, im Gegensatz zu GABRYEL (1962), der über eine Schwellung auch der Oligodendrogliazellen in seinen Ödemversuchen berichtet.

Die Markscheiden. In den meisten Bildern ist die Mehrzahl der Markscheiden infolge Auseinandersprengung der Myelinlamellen aufgelockert, deformiert und an einigen wenigen Stellen sogar ganz zerstört (Abb. 5). Ich habe aber auch

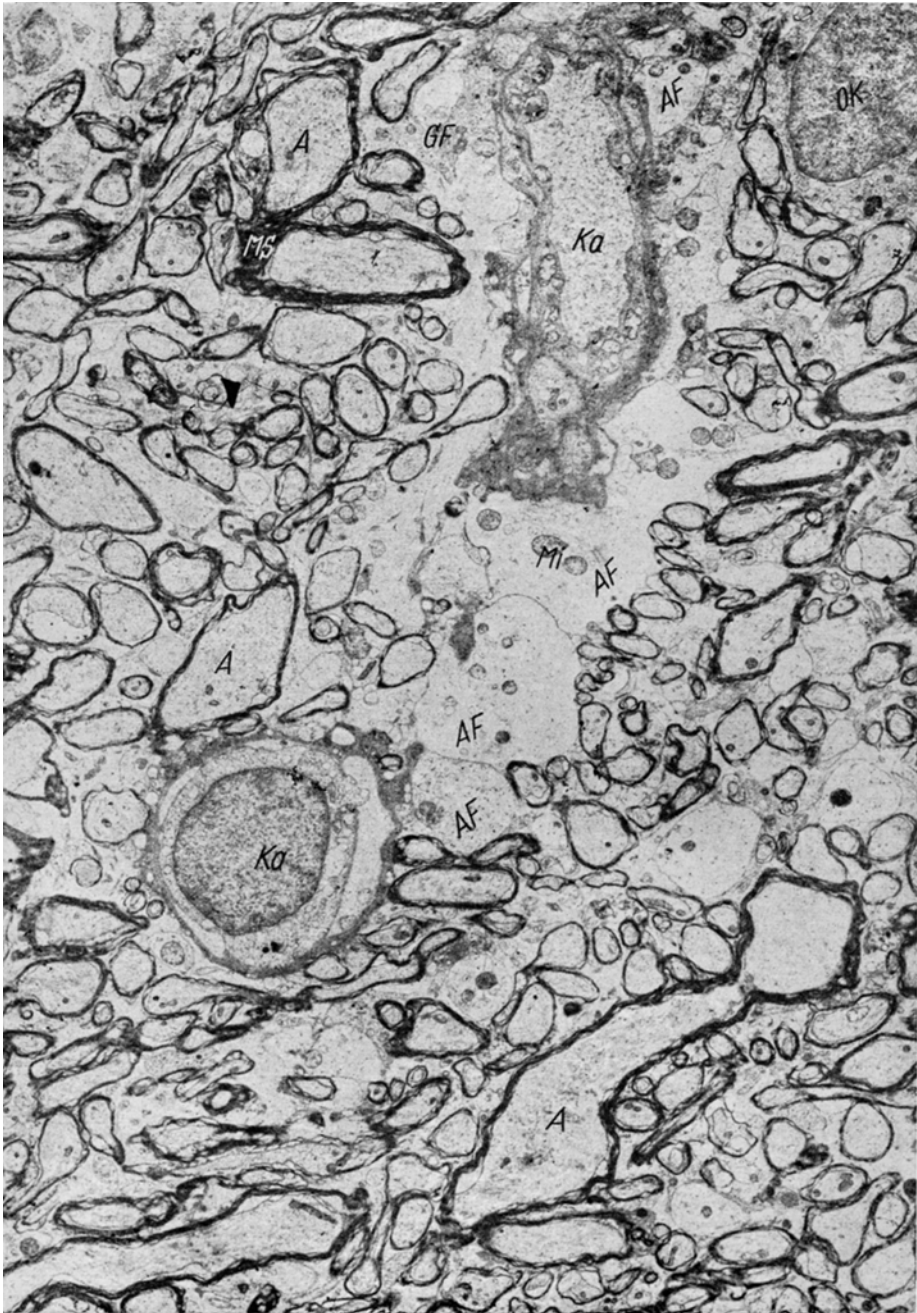


Abb. 4. Hydropische Schwellung der perikapillären Gliafüßchen beim perifokalen Großhirnmark-
 ödem des Menschen aus der Umgebung eines gegen die Stirnhirnbasis vorgewachsenen chromophoben
 Adenoms der Hypophyse. Die wiedergegebene Kapillare wird nicht nur von hydropischen Astro-
 zystenfüßchen, sondern auch von Gliafortsätzen umhüllt, die ein dichteres Zytoplasma aufweisen.
A Axon; *AF* geschwollene Astrozytenfortsätze; *GF* Gliafortsätze; *Ka* Kapillare. *Mi* Mitochondrion;
MS Markscheiden; *OK* Oligodendroglia Kern. Fall: U-114/63. Platte Nr. 510/63. Elektr. opt. Vergr.
 1:1600. Nachvergr. 2,5 ×



Abb. 5. Hochgradiges experimentelles Großhirnmarködem beim Kaninchen mit Erweiterung des Extrazellulärraumes und Entwicklung von Ödemseen. Die einzelnen Gliafortsätze sind nicht sicher zu differenzieren. *A* Axon; *E* Endothel; *GF* Gliafortsätze; *KL* Kapillarlumen; *Mi* Mitochondrien; *MS* Markscheide; *ÖS* Ödemsee; *X* extrazelluläre Räume. Fall: U-111/62. Platte Nr. 893/63. Elektr. opt. Vergr. 1:8000. Nachvergr. 2,5 ×

Bilder gewonnen, auf denen die Markscheiden trotz Ödem noch gut erhalten sind (Abb. 6). Eine eindeutige Antwort auf die Frage, ob diese Markscheidendestruk-



Abb. 6. Extrazelluläre Räume bei z. T. noch gut erhaltenen Markscheiden. Perifokales Großhirnmark-
 ödem beim Menschen aus der Umgebung eines frontalen Oligodendroglioms. *A* Axon; *MS* Markscheide;
X extrazelluläre Räume. Fall: U-119/63. Platte Nr. 882/63. Elektr. opt. Vergr. 1:8000. Nachvergr.
 2,4 ×

tionen auf das Ödem zurückzuführen sind, oder ob es sich um Artefakte durch Quetschungen oder Einwirkungen während der Fixierung und Einbettung

handelt, ist im Einzelfall fast unmöglich. Wenn man aber bedenkt, daß die Markscheiden durch Aufeinanderichtung mehrerer Oligodendrogliafortsätze gebildet werden, wäre es vorstellbar, daß sich eine hydropische Schwellung der Oligodendrogliafortsätze über die Cytoplasmazungen auf die Markscheide ausbreiten und so eine Auseinanderdrängung der einzelnen Lamellen verursachen könnte. Daß in meinem Material eine eindrucksvolle Schwellung der Perikaryen der Oligodendrogliazellen (noch) nicht nachweisbar war, beruht vielleicht darauf, daß ein so fortgeschrittenes Stadium des Ödems hier noch nicht vorlag.

Die extrazellulären Räume. Auch in meinem Untersuchungsmaterial ist der extrazelluläre Raum in der Marksubstanz in der Regel 150—200 Å breit. Das trifft besonders für diejenigen Aufnahmen zu, auf denen die Markfasern parallel getroffen sind. Diese Angabe stimmt mit den an der grauen Substanz erhobenen Normalbefunden überein. An zahlreichen Stellen war jedoch der Extrazellulärraum wesentlich breiter als 150—200 Å. Verschiedentlich ist zwischen nebeneinander liegenden quergeschnittenen, dickkalibrigen Markfasern eine zwickel- bzw. dreieckförmige Erweiterung des zwischenzelligen Raumes zu beobachten (Abb. 5, 6), ein Befund, den schon GONATAS u. Mitarb. (1963) erhoben haben. In fortgeschrittenen Stadien des Ödems dehnen sich diese interzellulären Dreiecke auf die angrenzenden Abschnitte des Fugensystems derart aus, daß die einzelnen Zellfortsätze und Fasern weit auseinanderrücken.

Infolge der Dissoziation des Fasergeflechtes geht der Eindruck der Gewebekontinuität verloren (Abb. 6). An anderen Stellen ist der sonst spaltförmige ca. 200 Å breite Abschnitt des zwischenzelligen Raumes ohne sichtbare Vergrößerung der extrazellulären Zwickel um ein Vielfaches gleichmäßig vergrößert.

Man darf also annehmen, daß die Erweiterung des spaltförmigen extrazellulären Raumes einmal mit einer Auftreibung der Zwickel beginnen kann, daß zum anderen aber im Marklager auch ohne diese einleitende Phase die fugenbegrenzenden Doppelmembranen über weite Strecken auseinanderrücken können. Das Fehlen von Gewebserreißen bei extremem Auseinanderweichen der Fugemembranen (Abb. 6) beweist, daß dieses Spaltsystem im Marklager — im Gegensatz zu dem der Rinde — ein potentiell entfaltungsfähiger Raum ist, vergleichbar dem Disseschen Spaltraum der Leber, der unter Ödembedingungen auch Wasser aufnehmen kann. Das bedeutet, daß das Hirnödem im Marklager — im Gegensatz zu dem der Hirnrinde (Abb. 1) — nicht nur als astrozyter Gliazellhydrops abläuft, sondern auch mit einer extrazellulären Wassereinlagerung einhergeht, d. h. mit einer ödematösen Entfaltung des zwischenzelligen Raumes.

Zusammenfassung

Das perifokale, durch intracerebrale Koagulationsnekrose beim Kanichen erzeugte Großhirnmarködem, ferner menschliches Marködemgewebe aus der Umgebung operierter Hirntumoren oder herdförmiger Hirnprozesse wurde elektronenmikroskopisch untersucht. Im Gegensatz zum Ödem der grauen Substanz, bei dem die Wasseranreicherung des Gewebes lediglich als intrazelluläre Wasserspeicherung in Form eines Hydrops der Astroglia abläuft, kommt es beim Marködem zusätzlich zu einer extrazellulären Wassereinlagerung in das zwischenzellige Fugensystem und damit zu einer Dissoziation des Markfasergefüges.

Literatur

- BRAMBRING, P.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Weite des Extrazellulärraumes im Großhirnmark. *Acta Neuropath.* (im Druck).
- GABRYEL, P.: Morphologische Veränderungen im Hirngewebe beim experimentellen Ödem. Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. IV. Internat. Kongr. für Neuropathologie, Bd. 3, S. 173—176. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- GONATAS, K., H. M. ZIMMERMANN, and S. LEVINE: Ultrastructure of inflammation with edema in the rat brain. *Amer. J. Path.* **42** (1963).
- GREENFIELD, J. G.: The histology of cerebral oedema, associated with intracranial tumors. *Brain* **62**, 129 (1939).
- HORSTMANN, E.: Zur Frage der extrazellulären Räume im Zentralnervensystem. *Verh. anat. Ges. (Jena)* **55**, 100 (1958).
- Was wissen wir über den interzellulären Raum im Zentralnervensystem? *Wld Neurol.* **3** (1962).
- JABURECK, L.: Über das Gewebslückensystem des Großhirns und seine Bedeutung für die Ausbreitung verschiedener pathologischer Prozesse. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **105**, 121 (1936).
- MOORE, D. H., and H. RUSKA: The fine structure of capillaries and small arteries. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 457—462 (1957).
- NIESSING, K., u. W. VOGEL: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Strukturveränderungen in der Hirnrinde beim Ödem und ihre Bedeutung für das Problem der Grundsubstanz. *Z. Zellforsch.* **52**, 216—237 (1960).
- RAIMONDI, J., P. EVANS, and S. MULLAN: Studies of cerebral edema 3. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 177—197 (1962).
- ROBERTIS, E. DE: Some old and new concepts of brain structure. *Wld Neurol.* **3** (1962).
- STRUCK, G., u. M. KÜHN: Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der normalen, ödematös veränderten Hirnrinde des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **204**, 209—221 (1963).
- ULE, G.: Elektronenmikroskopische Studien zum experimentellen Hirnödem. IV. Internat. Kongr. für Neuropathologie, Bd. 2, Thema 2 und 3. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- Zur Ultrastruktur des Hirnödems. *Klin. Wschr.* **41**, 735 (1963).
- , u. F. KOLKMANN: Zur Ultrastruktur des perifokalen und histotoxischen Hirnödems bei der Ratte. *Acta neuropath. (Berl.)* **1**, 519—526 (1962).

Prof. Dr. G. ULE,
 Institut für Neuropathologie der Universität Heidelberg,
 69 Heidelberg, Voßstr. 2