

## 2. LITERATURÜBERSICHT

### 2.1 MENINGEN IM ALLGEMEINEN

Das Zentralnervensystem (ZNS) wird bei den Wirbeltieren von einer oder mehreren Hüllen, den Meningen<sup>1</sup> (Hirn- und Rückenmarkshäuten) umgeben. Während der Phylogenese ist zunächst eine einheitliche Bindegewebshülle, die *Meninx primitiva*, ausgebildet. Diese kann sich in eine äußere, derbe Ektomeninx und in eine innere, zarte Endomeninx differenzieren. Bei höheren Vertebraten gehen aus der Ektomeninx die Periostauskleidung des Wirbelkanals (Endorhachis) und des Schädels (Endocranium), sowie die bindegewebige Dura mater, auch Pachymeninx<sup>2</sup> genannt, hervor. Im Wirbelkanal sind Endorhachis und Dura mater durch ein mit Bindegewebe und Fettgewebe angefülltes Spatium epidurale getrennt (BÖHME, 1992). Im Schädelbereich verschmelzen die beiden auch hier getrennt angelegten Ektomeninxblätter zu einer einheitlichen Dura mater encephali. Die ursprünglich zwischen beiden Blättern gelegenen Vv. extradurales bleiben nach der Verlötung der beiden Blätter als Sinus durae matris bestehen. Die Endomeninx wird bei den höheren Vertebraten zur Leptomeninx, die sich aus Pia mater<sup>3</sup> und Arachnoidea<sup>4</sup> zusammensetzt.

Die Pia mater folgt als innerste Hirnhaut dem Oberflächenrelief des Zentralnervensystems. Die Arachnoidea bildet den äußeren Teil der Leptomeninx<sup>5</sup> und ist mit der Pia mater durch ein zartes Maschenwerk bindegewebiger Bälkchen verbunden, in dem Blutgefäße aufgehängt sind. Dieses Maschenwerk schließt einen Hohlraum ein, in dem sich der Liquor cerebrospinalis befindet (CLARA, 1959). Nach den Nomina Anatomica Veterinaria (1994) wird dieser Hohlraum Cavum subarachnoideale genannt und ist mit einer kontinuierlichen Mesothelzellschicht ausgekleidet (FRICKE et al., 1997). HYRTL (1889) hat den einzelnen Hirnhäuten eine heute nicht mehr gebräuchliche, aber sehr treffende Bezeichnung gegeben. Er nennt die Pia

<sup>1</sup> Der Begriff *Meninx* (*μηνιγξ*) stammt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie "Hülle" oder "Umhüllendes". ARISTOTELES benutzte diese Bezeichnung als erster für das das Gehirn umgebende Gewebe. Später wurde der Text des GALEN über das Arabische in die lateinische Sprache übersetzt. Aus dem griechischen Wort "Hülle" wurde durch die Übersetzung der bildhaften Sprache der Araber ins Lateinische das Wort *mater*, da die Araber für die Worte "Umhüllendes" und "Mutter" ein und denselben Begriff verwenden (HYRTL, 1880).

<sup>2</sup> griech.: *παχυμηνιγξ*, von *παχυς* = dick, hart und *μηνιγξ* = Hülle (SKINNER, 1970).

<sup>3</sup> lat. = fein, weich, fromm.

<sup>4</sup> griech.: *αραχνιδεξ* = spinnwebähnlich (CLARA, 1959).

<sup>5</sup> griech.: *λεπτομηνιγξ*, von *λεπτός* = weich und *μηνιγξ* = Hülle (SKINNER, 1970).

mater als gefäßführende Schicht *Meninx vasculosa*. Die *Arachnoidea* wird von ihm *Meninx serosa* genannt, da sie das mit Mesothel ausgekleidete *Cavum subarachnoidale* umgibt. Die *Dura mater* bezeichnet HYRTL wegen ihres bindegewebigen Charakters als *Meninx fibrosa*.

Zur *Dura mater* hin grenzt die *Arachnoidea* an eine Schicht flacher Zellen, die früher als "subdurales Endothel" bezeichnet wurden. Heute werden diese Zellen zwischen *Arachnoidea* und *Dura mater* "Neurothel" genannt (ANDRES, 1967a).

*Pia* und *Arachnoidea* bilden durch die Bindegewebstrabekel des Subarachnoidalraums eine leptomeningeale Einheit, die sich im peripheren Nervensystem als Endoneurium fortsetzt. Das Neurothel wird beim Übergang vom zentralen zum peripheren Nervensystem zum Perineural-epithel und die *Dura mater* setzt sich als Epineurium auf die peripheren Nerven fort (ANDRES, 1967a).

### 2.1.1 Phylogenese der Meningen

Die stammesgeschichtliche Entwicklung der Meningen wurde von zahlreichen Autoren studiert (ARIENS KAPPERS, 1926; BARGMANN, 1954; CARUNCHO et al., 1993; RASCHER und WOLBURG, 1997). Dabei zeigte es sich, dass sich die Meningen der anamniotischen Vertebraten in ihrem Aufbau zum Teil wesentlich von denen der Säugetiere unterscheiden (ARIENS KAPPERS, 1926). Trotz zahlreicher morphologischer Unterschiede, die die Größe und Ausprägung des inneren und äußeren Liquorraums betreffen, wird angenommen, dass alle Wirbeltiere eine Blut-Liquor-Schranke besitzen. Beim Übergang vom Wasser- zum Landleben nahm die Größe des internen Liquorraums zu Gunsten des externen Liquorraums ab (CSERR und BUNDGAARD, 1984).

Bei Rundmäulern (*Cyclostomata*) ist eine einheitliche Hirnhaut ausgebildet, die STERZI (1901) *Meninx primitiva* nennt und die die Vorstufe der *Dura mater*, *Arachnoidea* und *Pia mater* der höheren Wirbeltiere darstellt. Bei den Fischen wird von vielen Autoren eine Ektomeninx von einer Endomeninx unterschieden. Ob die Ektomeninx in *Dura mater* und Endocranium, bzw. Endorhachis unterteilt ist, geht aus der Literatur nicht hervor. Bei Knochenfischen (Teleostier), z. B. beim Karpfen (*Cyprinus carpio*), ist die Leptomeninx bereits weiter differen-

ziert und zwar in eine äußere, kompakte avaskuläre Zelllage, die der Arachnoidea der Säugetiere entspricht, und in eine vaskularisierte innere Schicht aus großen, wabigen Zellen, dem Pendant der Pia mater der Säuger (BARGMANN, 1954; RASCHER und WOLBURG, 1997).

Die Untersuchungen von CARUNCHO et al. (1993) ergaben beim Knochenfisch sogar eine Dreiteilung der Endomeninx in eine äußere, mittlere und innere Zelllage. Die äußere Schicht besteht aus flachen, dicht gepackten Zellen, die an ein Epithel erinnern. Die mittlere Schicht besteht aus einer einzigen Lage länglicher, rechteckiger Zellen. Dieser Teil der Endomeninx zeichnet sich durch zahlreiche *gap junctions* zur äußeren und inneren Schicht aus. Untereinander stehen die Zellen der mittleren Endomeninx über *tight junctions* und kleinere Desmosomen in Verbindung. Die innerste Schicht zeichnet sich durch lange, spindelförmige Zellen aus. In den Interzellularspalten dieses lockeren Zellverbandes liegen kollagene Faserbündel. Über eine Zuordnung der aufgeführten Schichten zu Pia mater, Arachnoidea und Neurothel sagt der Autor nichts aus.

Die niederen Vertebraten, wie Cyclostomata und Teleostier besitzen keinen dem Subarachnoidalraum der Säugetiere entsprechenden äußeren Liquorraum (ARIENS KAPPERS, 1926; SCHALTENBRAND, 1955). Statt dessen ist bei ihnen der innere ventrikuläre Liquorraum stark ausgeprägt. Nach NAKAO (1979) ist bei Cyclostomata dort, wo bei höheren Vertebraten ein Subarachnoidalraum ausgebildet ist, eine gallertartige Zwischenschicht vorhanden. ARIENS KAPPERS (1926) fand bei Knochenfischen ein weites palisadenartiges Maschenwerk innerhalb der Leptomeninx. Dieses hält nach der Meinung des Autors jedoch einem Vergleich mit den Trabekeln des arachnoidalen Gewebes bei Säugetieren nicht stand. Der Grund dafür ist der Aufbau: Während ein Trabekel ein fibrilläres, bindegewebiges Grundgerüst besitzt, das von mesothelialen Zellen umkleidet wird, erinnert dieses Maschenwerk eher an das weite retikuläre Maschenwerk eines Lymphknotens, in dem einzelne Zellen sogenannte "Pseudotrabekel" umhüllen.

Amphibien und Reptilien zeigen bereits eine weiter fortgeschrittene Trennung der beiden leptomeningealen Lagen in Pia mater und Arachnoidea, so dass es zur Ausbildung eines Subarachnoidalraums kommt (CSERR und BUNDGAARD, 1984). Die Zellen der Leptomeninx der Amphibien weisen zahlreiche *tight junctions*, Desmosomen und *gap junctions* auf und besitzen viele Intermediärfilamente (RASCHER und WOLBURG, 1997).

Während ARIENS KAPPERS (1926), COHEN und DAVIES (1937), FARRAR (1906) und STERZI (1901) beim Vogel lediglich zwei voneinander zu trennende Meningen beschreiben, ähnlich der Ekto- und der Endomeninx bei Fischen, sind viele Autoren der jüngeren Literatur der Ansicht, dass die Meningen der Vögel sich in Pia mater, Arachnoidea und Dura mater untergliedern lassen (ACKERKNECHT, 1943, KLIKA und ZAJICOVA, 1976). Die Untersuchungen von BÖHME (1973) und RASCHER und WOLBURG (1997) beim Huhn ergaben, dass neben der Pia mater, Arachnoidea und Dura mater eine weitere Schicht vorhanden ist: das subdural gelegene Neurothel, das sich aus flachen, epithelartigen Zellen zusammensetzt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ausprägung der einzelnen Hirnhäute und das Vorkommen des Liquor cerebrospinalis bei den Wirbeltieren:

<b>Cyclostomata</b>	<b>Elasmobranchier</b>	<b>Teleostier</b>	<b>Amphibien</b>	<b>Reptilien</b>	<b>Vögel</b>	<b>Säugetiere</b>
Lage I (äußerste): entspricht Dura mater	kubisches Epithel, perimeningeale Flüssigkeit	äußere Lage (Stratum externum): epithelartig, wenige <i>gap junctons</i>	Dura mater	Dura mater	Dura mater	Dura mater <i>dural border cells</i>
Lage II: membranöser Teil (Barriere),  lockerer Teil (mit Kollagenfasern)	arachnoideaartige Zelllage, epithelartig, punktförmige <i>tight junctions</i>	intermediäre Lage (Barriere)	Arachnoidea, epithelartige Zellblätter (Desmosomen, Barriere), flache Zellen mit Ausstülpungen	Arachnoidea (Desmosomen), Barriere flache Zellen mit Ausstülpungen	Arachnoidea, dicke, kompakte Barriere	Arachnoideagrenzschicht, lockere Arachnoideazellen
Lage III: filamentöse Matrix, gelatinöse Zelllage			Subarachnoidalraum	Subarachnoidalraum	Subarachnoidalraum	Subarachnoidalraum
Lage IV (innerste): vaskulärer Anteil, lockerer Anteil	subarachnoidales Kompartiment, Bindegewebe und Blutgefäße	innere Lage (Stratum internum): Bindegewebe und Blutgefäße (kollagene Fasern)	Bindegewebe und Blutgefäße	Pia mater	Pia mater	Pia mater
kein Liquor cerebrospinalis	kein Liquor cerebrospinalis	kein Liquor cerebrospinalis ?	Liquor cerebrospinalis	Liquor cerebrospinalis	Liquor cerebrospinalis	Liquor cerebrospinalis

### 2.1.2 Ontogenese und Histogenese der Meningen

Woraus sich die Hirnhäute entwickeln, ist bis heute noch nicht zufriedenstellend geklärt und wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. Auf der einen Seite steht die These, dass die kranialen Meningen aus dem Mesoderm stammen (COULY et al., 1992; FARRAR, 1906; KÖLLIKER, 1879). Auf der anderen Seite wird eine neuroektodermale Herkunft diskutiert (MORSE und COVA, 1984; PEASE und SCHULZ, 1958; NODEN, 1973).

HARVEY et al. (1931 und 1933) untersuchten die Entwicklung der Meningen beim Huhn. Dabei fanden sie heraus, dass das embryonale Nervensystem von Neuralleistengewebe umgeben ist, um welches sich wiederum lockeres retikuläres Mesenchymgewebe angeordnet hat. Ihren Untersuchungen zu Folge entwickeln Hühnerembryonen, denen die Neuralleiste entfernt wurde, keine gefäßführende Leptomeninx. Stattdessen umhüllt ein fibröses Gewebe mesenchymalen Ursprungs das Zentralnervensystem. Aufgrund dieser Untersuchungen kamen sie zu dem Ergebnis, dass sich die Vorstufe der Leptomeninx aus der Neuralleiste und die Vorstufe der Pachymeninx aus dem Kopfmesenchym entwickeln.

Nach COULY et al. (1992) stammen beim Huhn die meningealen Umhüllungen des Mes- und Metencephalon aus dem medianen, paraxialen Mesoderm, die Meningen der weiter rostral gelegenen Hirnabschnitte aber aus der Neuralleiste. Anderen zu Folge, entwickeln sich beim Vogel alle mesenchymalen und bindegewebigen Zellen (also auch die Meningen), die sich rostral der Verbindung zwischen Mesencephalon und Diencephalon befinden, aus der Neuralleiste. Lediglich die weichen Hirnhäute des Rautenhirns und des Rückenmarks sollen mesodermalen Ursprungs sein (HALATA et al., 1990; LE DOUARIN und SMITH; 1988; NODEN, 1973).

Um Antwort auf die Frage der histologischen Herkunft der Meningen zu finden, wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Besonders der Nachweis spezifischer Intermediärfilamente sollte Aufschluss über die gewebliche Zuordnung der einzelnen Hirnhäute geben. Für Mesenchymzellen wird Vimentin als spezifisch angesehen.

Immunhistologische Studien mit monoklonalen Vimentin-Antikörpern an verschiedenen Organen der Katze führten zu dem Ergebnis, dass unter anderem meningeale Zellen positiv mit dem Antikörper reagieren (MULAS et al., 1994). Auch die Arachnoideazellen des Menschen

(KARTENBECK et al., 1984), der Ratte, des Rindes und des Huhns zeigen eine stark positive Reaktion auf den Vimentin-Nachweis, während die Arachnoideazellen von Amphibien nur schwach reagierten (ACHTSTÄTTER et al., 1989). Bei Amphibien konnten ACHTSTÄTTER et al. (1989) Intermediärfilamente vom Vimentintyp im Perineuralepithel, das die periphere Fortsetzung des meningealen Neurothels darstellt, nicht nachweisen. Das Perineuralepithel des Menschen und das der Ratte reagieren jedoch positiv auf den Vimentin-Nachweis. Untersuchungen am Plexusepithel ergaben, dass die Expression von Vimentin nicht auf mesenchymale Zellen beschränkt ist (KASPER et al., 1986; MULAS et al., 1994). Vielmehr bestimmt die spätere Funktion des Gewebes und nicht die Abstammung von bestimmten Keimblättern die Expression der Intermediärfilamente (ACHTSTÄTTER et al., 1989).

Säugetierembryonen zeigen ebenso wie niedere Wirbeltiere ohne Liquorraum (z. B. Fische) keine Aufgliederung der Endomeninx in Pia mater und Arachnoidea. Trotzdem existiert immer eine Abgrenzung zwischen Endo- und Ektomeninx, die BARGMANN (1954) als Stratum externum der Endomeninx bezeichnet.

Bei Rattenembryonen ist bereits am 12. und 13. Entwicklungstag um das Neuralrohr herum eine kompakte Zelllage, die Meninx primitiva, ausgebildet. Eine retikuläre Struktur, die den späteren Subarachnoidalraum darstellt, ist ab dem 14. Entwicklungstag zu erkennen. Eine Ektomeninx aus kollagenen Faserbündeln, stellt sich ab dem 15. Entwicklungstag dar, ebenso wie die Vorläufer des Plexus choroideus und der lateralen Ventrikel. Bis zum 21. Entwicklungstag ist die Ausbildung der Meningen nahezu abgeschlossen. Die Zellproliferation innerhalb der Meningen beginnt mit dem Auswandern der Neuralleistenzellen und ist am höchsten zwischen dem 12. und 13. Entwicklungstag, um dann zur Geburt hin wieder abzufallen. Die Differenzierung in die einzelnen Meninxabschnitte ist bis zum Zeitpunkt der Geburt abgeschlossen, lediglich die Ausdifferenzierung der Arachnoideazellen dauert bis in die ersten Lebenswochen hinein an (KAMYRIO et al., 1990).

Nach KÖLLIKER (1879) entstehen die Hirnhäute des Menschen aus dem mittleren Keimblatt und zwar aus dem Teil des Mesoderms, der auch die spätere Schädelkapsel bildet. Anfangs sind Meningen und Schädelanlage nicht zu unterscheiden. Bevor sich der knorpelige Primordialschädel ausbildet, entsteht bereits aus der inneren häutigen Schädelkapsel ein gallertartiges Bindegewebe mit zahlreichen Gefäßen, die Vorstufe der Gefäßhaut des Gehirns.

Mit Beginn der Verknorpelung des Schädels entsteht zusätzlich eine feste, faserige Lage, die harte Hirnhaut, die jedoch noch nicht von der Knorpelhaut zu trennen ist. Erst zum Zeitpunkt der Verknöcherung sind die jeweiligen Anteile deutlicher zu unterscheiden. Die Arachnoidea entwickelt sich erst in den letzten Monaten der Embryonalphase.

Die ersten Untersuchungen zur Entwicklung aviärer Hirnhäute stammen von FARRAR (1906). Diesen Untersuchungsergebnissen zu Folge entwickelt sich ein gemeinsamer Vorläufer von Pia mater und Arachnoidea (die sogenannte "Pia-Arachnoidea") aus einer lockereren Schicht bindegewebiger Bälkchen.

Bereits zwischen dem 6. und 8. Entwicklungstag kann beim Hühnchen eine kompakte Ektomeninx von einer vaskularisierten Endomeninx unterschieden werden (KLIKA und ZAJICOVA, 1976; TYLER, 1983). Die Arachnoidea beginnt sich am 12. Entwicklungstag zu differenzieren. Nach BÖHME (1973) haben sich bereits am 14. Tag auch das trabekuläre Netzwerk des subarachnoidalen Gewebes und eine dünne bindegewebige Membran, die dem Nervengewebe direkt anliegt, ausgebildet. Am 18. Entwicklungstag sind ultrastrukturell Desmosomen und Tonofilamente innerhalb der Arachnoidea zu erkennen (KLIKA und ZAJICOVA; 1976). Vom 12. bis ca. zum 19. Entwicklungstag des Hühnerembryos ist eine deutliche Zunahme der *tight junction*-Dichte in der Arachnoidea festzustellen (RASCHER und WOLBURG, 1997). Am 20. Entwicklungstag vergrößern sich die Arachnoideazellen und runden sich ab. Ihre vollständige mehrschichtige, epitheloide Form erreicht die Arachnoidea zwei Wochen nach dem Schlupf. Die Dura mater lässt sich ab dem 14. Entwicklungstag als eine locker geschichtete Schicht aus Fibrozyten, faseriger Interzellulärsubstanz und kleinen Gefäßen differenzieren, die sich parallel zur Gehirnoberfläche angeordnet hat. Ebenso ist das sich nach innen anschließende Neurothel aus einer flachen, zweilagigen Zellschicht als Grenze zum ungeordneten leptomeningealen Gewebe zu erkennen. Am 20. Entwicklungstag hat sich die Dura bereits zur kompakten Hülle ausdifferenziert (BÖHME, 1973).

## 2.2 MENINGES ENCEPHALI

### 2.2.1 Pia mater

Die Pia mater ist die innerste Meninx. Sie liegt dem ZNS direkt auf und folgt allen Erhebungen und Einziehungen. Auf diese Weise begleitet sie alle ein- und austretenden Gefäße, sowie die Wurzeln der ein- und austretenden Nerven. Zwischen Pia mater und ZNS befindet sich eine kontinuierliche Basalmembran (ANDRES, 1966; ANGELOV und VASILEV, 1988; KRISCH et al., 1984; THOMAS, 1966), die das piale Bindegewebe vom darunter gelegenen Nervengewebe trennt. Die Astroglia des ZNS bildet unterhalb dieser Basalmembran die sogenannte Membrana limitans gliae superficialis aus. Die Membrana limitans gliae superficialis wird dort, wo Gefäße in das Gehirn eintreten bzw. austreten, von der Membrana limitans gliae perivascularis fortgesetzt (SCHALTENBRAND, 1955).

Der Aufbau und die Einteilung der Pia mater wird in der Literatur sehr unterschiedlich dargestellt. MORSE und LOW (1972) beschreiben bei der Ratte eine einheitliche Schicht, die sich aus Fibrozyten, Kollagenfaserbündeln und Blutgefäßen zusammensetzt. ANDRES (1966) fand bei der Katze zwar eine einheitliche Pia mater ausgebildet, grenzt sie jedoch von einer "Intima piae" ab, die der Basalmembran des Gehirns direkt aufliegt und aus einer kontinuierlichen Lage abgeflachter Bindegewebszellen besteht. Demgegenüber wird von ANGELOV und VASILEV (1988) bei der Katze und von KRISCH et al. (1983) bei der Ratte eine zweischichtige Pia mater beschrieben. Der innere Abschnitt wird als "*inner pial layer*", der äußere, peripher gelegene als "*outer pial layer*" bezeichnet. Nach KRISCH et al. (1984) liegt der innere Abschnitt der Pia mater dem Gehirn direkt an und folgt der Membrana limitans gliae perivascularis bis in die tieferen Bereiche des ZNS. Die "*inner pial layer*" besteht aus ein bis zwei Lagen, flacher, länglicher Zellen mit langen Zytoplasmaausläufern. Das Zytoplasma selbst besitzt viele Vesikel und einen gut ausgeprägten Golgi-Apparat. In einigen Hirnabschnitten weicht die innere Piaschicht von der Basalmembran ab. An diesen Stellen entsteht der sogenannte "subpiale Spalt". Er enthält keine oder nur wenige kollagene Fasern. Ferner beschreiben sowohl ANGELOV und VASILEV (1988) als auch KRISCH et al. (1983) einen zwischen innerer und äußerer Pia mater gelegenen "*pial space*". Die "äußere" Piazellschicht besteht aus flachen Zellen, deren Zytoplasma reich an pinozytotischen Vesikeln, rauem endoplasmatischen Retikulum und freien Ribosomen ist. Die Zellen stehen untereinander über

lange Zellausläufer in Verbindung und bilden ein lockeres Bindegewebe mit darin enthaltenen kollagenen Fasern und kleinen Blutgefäßen (ANGELOV und VASILEV, 1988 u. 1989b; KRISCH et al., 1984). Diese "äußere" Pia mater entspricht der Beschreibung der eigentlichen Pia mater anderer Autoren (MORSE und LOW, 1972).

Eine Ausnahme stellen die Befunde von THOMAS (1966) beim Menschen und von ALLEN und LOW (1975) beim Hund dar: Bei diesen Spezies konnte keine kontinuierliche zelluläre Pia mater nachgewiesen werden.

Im lockeren Bindegewebe der Pia mater fanden MERCHANT und LOW (1979) und FRICKE et al. (1997) vereinzelt Lymphozyten und Makrophagen, die vermutlich via Diapedesis aus den Blutgefäßen in das piale Gewebe gelangt sind.

Die Pia mater des Huhns ist an den einzelnen Gehirnabschnitten unterschiedlich stark ausgeprägt. In den Bezirken, in denen der Subarachnoidalraum nur als kapillärer Spalt ausgebildet ist, sind die einzelnen Elemente der Pia lamellär und oberflächenparallel angeordnet, an anderen Stellen stellt sich die Pia mater als dicke zelluläre Schicht dar. An der Grenze zum Gehirn und zur Arachnoidea konnten neben kollagenen Fasern auch zahlreiche Retikulinfasern nachweisen werden, die sich flächenartig ausbreiten (BÖHME, 1973).

Die das Gehirn versorgenden Blutgefäße werden von sogenannten "Pia-Trichtern" oder "Virchow-Robinschen Räumen" bis zur Stufe der Arteriolen und Venulen begleitet. Dabei wird an den Eintrittsstellen der Blutgefäße ins ZNS die "outer pial layer" zusammen mit der Auskleidung des Arachnoidalraums ("inner arachnoid layer") trichterartig mit in die Tiefe gezogen (KRISCH et al., 1984). Am Grund dieser "Trichter" schlägt sich die Auskleidung des Arachnoidalraums auf das Gefäßendothel um, so dass ein gehirnständiges und ein gefäßständiges Blatt entstehen. Der sich zwischen aufgelockerter Gefäßadventitia und Membrana limitans gliae perivascularis befindliche Spalt wird von den Trabekeln des Subarachnoidalraums durchzogen und ist mit Liquor cerebrospinalis angefüllt (CLARA, 1959). Die perivaskulären Spalten spielen eine bedeutende Rolle. Zum einen werden hierdurch die Pulswellen der Arterien abgeschwächt und zum anderen werden Stoffwechselforgänge reguliert (Blut-Liquor-Schranke). Außerdem wird vermutet, dass den "Virchow-Robinschen Räumen" eine Art Abwehrfunktion zuzuschreiben ist, da dieses Gewebe reich an Lymphozyten und Makrophagen ist (GRAU, 1960). MERCHANT u. LOW (1979) führten Untersuchungen an immunisierten

Hunden durch und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass innerhalb der Pia mater neben Monozyten, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten, die via Diapedesis aus dem Blut in die Pia mater ausgewandert sind, gehäuft Makrophagen auftreten, die nicht hämatogenen Ursprungs sind. Sie unterscheiden sich von den Makrophagen hämatogenen Ursprungs durch ihre Oberfläche und entwickeln sich daher nach Ansicht der Autoren wahrscheinlich aus transformierten Piazellen. Die Piascheiden und damit auch die perivaskulären Räume begleiten die Gefäße bis zum Niveau der präkapillären Gefäßabschnitte. Den Kapillaren selbst fehlen die perivaskulären Spalten (KRISCH et al., 1984; SATTLER, 1958; SCHALTENBRAND, 1955).

Bei den Gefäßen der Pia mater handelt es sich um kleine Arterien und Venen (REINA-DE LA TORRE et al., 1998). Die meisten Autoren (z. B. FRICKE et al., 1997; THOMAS, 1966) bestreiten die Existenz von Kapillaren innerhalb der Leptomeninx. Lediglich CASSELLA et al. (1996) konnten Kapillaren innerhalb der Pia mater nachweisen. Im Gegensatz zu den cerebralen Kapillaren, sind die Kapillaren der Pia mater nicht mit Astrozyten umschichtet, besitzen aber einen hohen transendothelialen elektrischen Widerstand, so dass sie von den oben genannten Autoren als Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke angesehen werden. Innerhalb der Pia mater sind Nerven vorwiegend in Gefäßnähe anzutreffen, wobei efferente Nerven häufig myoneurale Synapsen in der Tunica media der Arteriolen ausbilden (FRICKE et al., 1997).

Untersuchungen zu den Gefäßen und Nerven der Pia mater, sowie zu den Virchow-Robin-schen Räumen beim Huhn liegen nicht vor.

### 2.2.2 Arachnoidea und Subarachnoidalraum

Die Arachnoidea setzt sich aus einem aufgelockerten inneren Teil, der dem Subarachnoidalraum zugewandt ist und einem kompakten, duraseitigen Abschnitt zusammen. Im Gegensatz zur Pia mater folgt die Arachnoidea nicht dem Oberflächenrelief des Gehirns, sondern zieht darüber hinweg, so dass zwischen Pia mater und Arachnoidea ein Hohlraum entsteht, der sogenannte Subarachnoidalraum (oder Cavum subarachnoidale). Dieser Raum ist je nach Gehirnabschnitt unterschiedlich weit: Über den Gehirnwindungen ist der Subarachnoidalraum bis auf einen kapillären Spalt reduziert, dort, wo die Pia mater den Vertiefungen des Gehirns

folgt, entsprechend weit (ALLEN und LOW, 1975). Der Subarachnoidalraum enthält in vivo den Liquor cerebrospinalis und wird von dünnen Bälkchen, den Trabekeln, durchzogen. Diese Trabekel, die sich zwischen Pia mater und Arachnoidea ausspannen, bestehen aus kollagenen Faserbündeln unterschiedlichen Durchmessers und werden der Arachnoidea zugerechnet. Sie sind von einer geschlossenen Zelllage bedeckt (ANDERSON, 1969; ANDRES, 1967a; SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978). Die zelluläre Auskleidung des Subarachnoidalraumes wird in der Literatur sehr unterschiedlich bezeichnet: ANDRES (1967a) nennt sie Mesothel, SATTLER (1958) Endothel, ANGELOV und VASILEV (1988) und THOMAS (1966) bezeichnen sie als modifizierte Fibroblasten und KRISCH et al. (1983) nennen diese Zelllage "inner arachnoid layer". Im Folgenden wird der Begriff "Mesothel" verwendet, sofern die vorliegende Literatur eine Zuordnung zulässt. Bei dem Mesothel handelt es sich um ein einschichtiges, flaches Epithel, deren Zellen sich an ihren Enden überlappen. Die Überlappung der einzelnen Mesothelzellen ist so stark, dass man im rasterelektronenmikroskopischen Bild keine genauen Abgrenzungen der Zellen untereinander feststellen kann (ALLEN und LOW, 1975; IBRAHIM, 1985). Transmissionselektronenmikroskopisch wird deutlich, dass die Mesothelzellen untereinander über *gap junctions* und Desmosomen in Verbindung stehen und dass die Mesothelzellen zahlreiche Poren aufweisen (ALLEN und LOW, 1975; ANDRES, 1967a). Eine Basalmembran zwischen Mesothelzellen und den Fibrillenbündeln fehlt in der Regel, wodurch auch die Instabilität dieses Maschenwerks, das nur bei guter Fixation vollständig erhalten bleibt, erklärt werden könnte (ANDRES, 1967a).

Zwischen den Mesothelzellen und den Kollagenfasern der Trabekel konnten FRICKE et al. (1997) zahlreiche kleine, marklose Nerven nachweisen, die nach Ansicht der Autoren als Mechanorezeptoren fungieren, indem sie den Druck des Bindegewebes kontrollieren. ALLEN und LOW (1975) fanden beim Hund an den Zelloberflächen des Mesothels zahlreiche Makrophagen, die einen extremen Pleomorphismus aufweisen und über mikrovilliartige Fortsätze mit der Oberfläche der Pia mater in Verbindung stehen.

Der Subarachnoidalraum wird außerdem von zahlreichen zerebralen Gefäßen durchzogen. Dabei handelt es sich größtenteils um Arteriolen, die ungefensterte Endothelien besitzen. Die Endothelzellen sind untereinander durch *tight junctions* verbunden (NABESHIMA et al., 1975). Auch die Gefäße werden von einer Mesothelzelllage umgeben, so dass eine glatte Oberfläche zum Subarachnoidalraum hin zustande kommt (BÖHME, 1973). An den glatten Muskelzellen der Arterien fanden FRICKE et al. (1997) kleine, unmyelinisierte Axone, deren

Varikositäten mit *clear* und *dense core vesicles* angefüllt sind. Den Untersuchungen von KRISCH et al. (1984) zufolge, liegen die Gefäße nicht im Subarachnoidalraum, sondern vielmehr im interzellulären Bindegewebe der Leptomeninx. Die "*outer pial layer*" und die "*inner arachnoid layer*" weichen im Bereich der Blutgefäße auseinander, so dass sich der dazwischen liegende Raum vergrößert, in dem die Blutgefäße und die kollagenen Fibrillen (Trabekel) liegen. Auf diese Weise stehen die interzellulären Kompartimente des Gehirns mit denen der Leptomeninx in Verbindung. Die "*inner arachnoid layer*" begleitet das Gefäß als kontinuierliche zelluläre Bedeckung durch den Subarachnoidalraum und geht dann in die "*outer arachnoid layer*" über.

Die in der Literatur geläufigen Begriffe "Cavum subarachnoidale" bzw. "Subarachnoidalraum" können zu Missverständnissen führen, da sich dieser Raum nicht unterhalb, sondern innerhalb der Arachnoidea befindet und damit sowohl die Trabekel als auch das Mesothel zur Arachnoidea gezählt werden. Darüber hinaus leitet sich der Begriff "Arachnoidea" (Spinnwebhaut) gerade von diesem feinen trabekulären Maschenwerk ab. BÖHME verwendete daher 1973 alternativ zum Terminus technicus "Cavum subarachnoidale" den Begriff "Cavum leptomeningicum" und in der jüngeren Literatur ist der Begriff "arachnoid space" häufig anzutreffen (ANGELOV, 1990a; ANGELOV und VASILEV, 1989b; KRISCH et al., 1984). Trotzdem wird in dieser Literaturübersicht weiterhin der Begriff "Subarachnoidalraum" verwendet, da dieser Terminus geläufiger ist und auch der Nomenklatur entspricht.

Der Terminus "Cavum" impliziert eine vollständige Mesothelauskleidung des Hohlraums, den BÖHME (1973) bei seinen Untersuchungen beim Huhn fand. Auch bei anderen Spezies konnte eine vollständige Mesothelauskleidung nachgewiesen werden (ANDERSON, 1969, ANDRES, 1967a; ANGELOV et VASILEV, 1988; NABESHIMA ET AL. et al., 1975; RASCOL und IZARD, 1976; SCHALTENBRAND, 1955). CLARA (1959) hingegen bevorzugt den Ausdruck *Spatium leptomeningicum*, da seiner Auffassung nach eine Endothelauskleidung des Raumes innerhalb der Leptomeninx fehlt und somit nicht von einem Cavum im eigentlichen Sinne gesprochen werden kann. Seinen Befunden über das Fehlen einer kompletten zellulären Auskleidung des Subarachnoidalraums stimmen ODA und NAKANISHI (1984), PEASE und SCHULZ (1958), RAMSEY (1965) und THOMAS (1966) zu. Als "*arachnoid reticular layer*" (ORLIN et al., 1991), bzw. "*arachnoid trabecular layer*" (ANGELOV und VASILEV, 1988) wird die zwischen dem Subarachnoidalraum und der kompakten äußeren Arachnoidea gelegene aufgelockerte Zellschicht bezeichnet. Sie ist beim

Schwein ca. 10 - 20 µm dick (ORLIN et al., 1991). Ultrastrukturell zeichnen sich die Zellen dieses Arachnoideaabschnitts durch elektronendichtes Zytoplasma mit reichlich Mikrofilamenten, großen Mitochondrien, rauem ER und endozytotischen Vesikeln aus. Die Zellkerne sind irregulär geformt und enthalten grobscholliges Chromatin (ORLIN et al., 1991). Zwischen den Zellen sind "Lakunen" bzw. "Cysternen" ausgebildet, die kollagene Fasern enthalten (HAINES, 1991; NABESHIMA et al., 1975; ORLIN et al., 1991). Die Zellen stehen über *gap junctions* und Desmosomen untereinander und mit den Zellen der äußeren kompakten Arachnoidea in Verbindung (NABESHIMA et al., 1975; SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978).

Am Übergang der "arachnoid trabecular layer" zur äußeren, kompakten Arachnoidea befindet sich bei vielen Spezies eine Basalmembran. Beim Menschen (RASCOL und IZARD, 1976; SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978) ist sie kontinuierlich, bei der Katze (ANDRES, 1967a; ANGELOV und VASILEV, 1988; NABESHIMA et al., 1975) und der Maus (ODA und NAKANISHI, 1984) nur teilweise ausgebildet. Über die Verhältnisse beim Huhn kann an dieser Stelle keine Aussage gemacht werden, da ultrastrukturelle Untersuchungen für den Subarachnoidalraum und die trabekuläre Arachnoidea bisher nicht vorliegen.

Der äußere, kompakte Arachnoideaabschnitt wird aufgrund seines epithelähnlichen Charakters von NABESHIMA et al. (1975), ORLIN et al. (1991) als *arachnoid barrier layer* bezeichnet. Dieser Abschnitt enthält keinerlei Gefäße und ist beim Säugetier wesentlich schwächer ausgeprägt als bei den niederen Vertebraten und Vögeln (ANDERSON, 1969; ANDRES, 1967a; NABESHIMA et al., 1975; THOMAS, 1966). Die äußeren Zellen der Arachnoidea sind unregelmäßig geformt und haben die Tendenz, lange, ineinander verwobenen Zytoplasmaausläufer auszubilden, die, wenn sie im Präparat quer angeschnitten sind, fingerförmig erscheinen (THOMAS, 1966). Die Zellen stehen untereinander hauptsächlich über Desmosomen (ACHTSTÄTTER et al., 1989; THOMAS, 1966) und *gap junctions* (ANGELOV und VASILEV, 1988; ORLIN et al., 1991) in Verbindung. Die Interzellularspalten sind sehr eng (10 nm) und enthalten elektronendichtes Material. In den am weitesten außen gelegenen Zellen dieser Schicht, an der Grenze zum Neurothel dominieren *tight junctions* (NABESHIMA et al., 1975; ORLIN et al., 1991; RASCHER und WOLBURG, 1997; SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978). Die rundlich bis oval geformten Zellkerne sind heterochromatisch (SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978). Das Zytoplasma wird beim Schwein und bei der Katze als elektronendicht (ANGELOV und VASILEV, 1988; ORLIN et al., 1991), bei

Labortieren (NABESHIMA et al., 1975) und beim Menschen (SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978) jedoch als elektronendurchlässig beschrieben.

Das auffälligste Merkmal dieser Arachnoideazellen ist die große Anzahl an Mitochondrien vom Cristae-Typ (ANGELOV und VASILEV, 1988), deren Querdurchmesser beim Menschen zwischen 0,5 und 1  $\mu\text{m}$  liegt (THOMAS, 1966), sowie der Reichtum an Intermediärfilamenten (SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978; THOMAS, 1966). Immunhistologische Studien belegen, dass es sich dabei um Intermediärfilamente vom Vimentin-Typ handelt (ACHTSTÄTTER et al., 1989). Im menschlichen Arachnoideagewebe sind sie häufig mit desmosomalen Plaques verbunden (KARTENBECK et al., 1984). Das Zytoplasma der äußeren Arachnoideazellen besitzt auffallend viel raues endoplasmatisches Reticulum und freie Ribosomen, während Golgi-Felder nur vereinzelt vorkommen (ORLIN et al., 1991; THOMAS, 1966).

Auch beim Huhn ist die Arachnoidea konstant ausgebildet und besteht aus einem mehrschichtigen Zellverband großer, polygonaler Zellen mit großen euchromatischen Kernen. Lichtmikroskopisch erscheinen die Arachnoideazellen oft "ausgewaschen" und leer und weisen häufig große Vakuolen auf, so dass das Bild von "Siegelringzellen" entsteht. Zwischen den Arachnoideazellen liegen vereinzelt und regellos angeordnet retikuläre Fasern, während kollagene und elastische Fasern nicht nachgewiesen werden konnten. Die Dicke der Arachnoidea variiert sehr stark: An den konvexen Gehirnabschnitten ist die Arachnoidea sehr dünn und zum Teil nur als dünne Lamelle ausgebildet, aber an den Stellen, wo das piale Bindegewebe stark ausgebildet ist, wie im Bereich des Bulbus olfactorius und an der Medulla oblongata, nimmt sie an Umfang zu (BÖHME, 1973). Im transmissionselektronenmikroskopischen Bild zeigt sich, dass die Zellen der äußeren Arachnoidea untereinander stark verzahnt sind und durch Desmosomen (ACHTSTÄTTER, 1989), bzw. *tight junctions* (RASCHER und WOLBURG, 1997) miteinander in Verbindung stehen.

Da innerhalb der außen gelegenen, kompakten Arachnoidea Gefäße fehlen und die *tight junction*-Dichte sehr hoch ist, wird die Arachnoidea von vielen als wichtigstes Kompartiment der Blut-Liquor-Schranke angesehen. (CSERR und BUNDGAARD, 1984; DERMIETZEL, 1975; NABESHIMA et al., 1975; ORLIN et al., 1991; SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978; THOMAS, 1966). Die Blut-Liquor-Schranke hält unter anderem das Flüssigkeitsniveau im ZNS aufrecht und schützt das Gehirn vor dem Einfluss neurotoxischer Substanzen (KRISCH

et al., 1984; KRISCH, 1988; NABESHIMA et al., 1975; THOMAS, 1966). Bereits bei Knorpel-, Knochenfischen und Amphibien wird eine Impermeabilität der der Säuger-Arachnoidea entsprechenden Schichten für bestimmte Substanzen beschrieben (BUNDGAARD und CSERR, 1991), die sich durch das gehäufte Vorkommen von *tight junctions* und Desmosomen auch bei diesen Spezies begründet (CARUNCHO et al., 1993). Untersuchungen über die Entwicklung der *tight junction*-Dichte im Verlauf der Phylogenese führten zu dem Ergebnis, dass die *tight junction*-Dichte entwicklungsgeschichtlich kontinuierlich von den niederen zu den höheren Vertebraten zunimmt. Allerdings besitzen die Meningen des Huhns die höchste Anzahl von *tight junctions* pro Flächeneinheit. Sie übertreffen damit die *tight junction*-Dichte beim Säuger (RASCHER und WOLBURG, 1997).

Um die Membranaktivität der Arachnoidea in Bezug auf die Blut-Liquor-Schranke darzustellen, testeten ANGELOV (1990b) und ANGELOV und VASILEV (1989a) die Aktivität der alkalischen Phosphatase an den Meningen der Ratte. Aufgrund des Fehlens jeglicher Reaktionsprodukte in der Arachnoideagrenzschicht schlossen die Autoren einen aktiven Transport phosphorylierter Metabolismen durch die Arachnoidea aus. Intrazisternale Peroxidase-Injektionen ergaben bei Primaten eine starke Reaktion der Pia mater und der meningealen Zellen des Subarachnoidalraums, die Zellen der inneren Arachnoidea reagierten schwach, während die Zellen der Arachnoideagrenzschicht auch hier keine Reaktion zeigten (SHABO und MAXWELL, 1971).

An der Grenze zwischen der äußeren kompakten Arachnoidea und dem sich außen anschließenden Neurothel ist ein kontrastreicher Interzellularrspalt ausgebildet (ANDRES, 1967a; WAGGENER und BEGGS, 1967). Dieser ist bei der Katze etwa 20 nm weit (ANGELOV und VASILEV, 1988) und enthält amorphes Zellmaterial (ANDRES, 1967a). Beim Säuger sind die Zellen, die den Interzellularrspalt zwischen Arachnoideagrenzschicht und Neurothel begrenzen, durch Desmosomen und *gap junctions* miteinander verbunden. *Tight junctions* werden jedoch nur beim Huhn beschrieben (RASCHER und WOLBURG, 1997). Wegen seiner Impermeabilität für Meerrettich-Peroxidase (ANGELOV, 1990a) und aufgrund seiner ultrastrukturellen Zusammensetzung wird dem Interzellularrspalt zwischen kompakter Arachnoidea und Neurothel ebenfalls eine wichtige Barrierefunktion zugesprochen (NABESHIMA et al., 1975; KRISCH et al., 1984).

### 2.2.3 Neurothel

Zur Dura mater hin folgt auf die Arachnoidea ein epithelartiger Zellverband, das sogenannte Neurothel (ANDRES, 1967a). Einige Autoren bezeichnen diese, sich schädelwärts an die Arachnoidea anschließende Zellschicht auch als *dural border cells* (HAINES, 1991; NABESHIMA et al., 1975; WAGGENER und BEGGS, 1967), als Duragrenzschicht (BRAAKER, 1975; KIDA et al., 1988), als innerste Durazellschicht (ANGELOV und VASILEV, 1988) oder als *dura-arachnoid-junction* (ORLIN et al., 1991). Schon 1869 gelang es BOEHM an der Innenfläche der Dura mater des Kaninchens ein "Epithel" nachzuweisen. Dieses sei äußerst fragil und reiße bei der Präparation häufig von der Dura mater ab und bleibe auf der Leptomeninx haften. Auch KEY und RETZIUS (1875) wiesen beim Menschen an der Innenseite der Dura mater ein pflastersteinartiges Epithel nach. Die Begriffe "Neurothel" oder "subdurales Mesothel" werden von einigen Autoren als irreführend bezeichnet, da die Neurothelzellen nicht so dicht gepackt sind, wie man es bei einem Mesothel bzw. Endothel erwarten würde und außerdem eine Basalmembran zum Bindegewebe der Dura mater hin fehlt (ORLIN et al., 1991; RASCOL und IZARD, 1976). Trotz dieser Einwände wird in dieser Übersicht weiterhin der Begriff "Neurothel" verwendet. Die Zellen des subduralen Neurothels werden häufig als modifizierte Durazellen bezeichnet (NABESHIMA et al., 1975). Andere Autoren räumen den Neurothelzellen zwar eine gewisse Ähnlichkeit mit den Durazellen ein, sind aber der Auffassung, dass sie in Elektronendichte und Zellorganellreichtum von diesen abweichen (ORLIN et al., 1991). Wieder andere bezeichnen das Neurothel als eigenständiges meningeales Gewebe, da seine Ultrastruktur deutlich von der der Arachnoidea und der der Dura mater abweicht (RASCOL und IZARD, 1976). Die Neurothelzellen zeichnen sich im transmissionselektronenmikroskopischen Bild durch elektronendichtes Zytoplasma aus, das viele Lysosomen, Mikrofilamente, raues ER und einzelne Mitochondrien enthält. Die Zellkerne sind groß, rund bis oval mit fein granuliertem Chromatin (ANGELOV und VASILEV, 1988) und ihr Zytoplasma zeigt eine erhöhte Membranaktivität für alkalische Phosphatase (ANGELOV und VASILEV, 1989a; ANGELOV, 1990b). Zwischen den Zellen sind zahlreiche Desmosomen und *gap junctions* ausgebildet (ANDRES, 1967; ANGELOV und VASILEV, 1988). Bei Primaten fanden KRISCH (1988) und ZENKER und KUBIK (1996) zusätzlich *tight junctions*. In den Interzellularspalten befinden sich so gut wie keine bindegewebigen Fasern (RASCOL und IZARD; 1976), und wie die äußere Schicht der Arachnoidea besitzt das Neurothel keine eigenen Gefäße (ORLIN et al., 1991).

Da sich das Neurothel in das Perineuralepithel der peripheren Nerven fortsetzt und damit eine Grenze zwischen Endo- und Epineurium bildet, wirft ANDRES (1967a) die Frage auf, ob dem Neurothel zwischen Arachnoidea und Dura mater nicht eine ähnliche Barrierefunktion zukommt wie dem Perineuralepithel. Auch DERMIETZEL (1975) diskutiert eine Barrierefunktion des subduralen Neurothels, da er bei der Katze zwischen Arachnoidea und Neurothel *tight junctions* nachweisen konnte. Dem gegenüber stehen die Untersuchungsergebnisse von NABESHIMA et al. (1975): Sie konnten keine *tight junctions* innerhalb des Neurothels nachweisen. Da zudem die Ultrastruktur der Zellen keine entsprechende morphologische Spezialisierung aufweise, könne dem Neurothel keine Barrierefunktion zugeschrieben werden.

Das Neurothel des Huhns ist im Vergleich zu dem der Säugetiere dicker. Die Neurothelzellen liegen mesothelartig aneinander und reißen während der Präparation leichter von der Dura mater als von der Arachnoidea ab. Um das Chiasma opticum herum kann das Neurothel zu einem dichten Zellpolster ausgebildet sein (BÖHME, 1973). Transmissionselektronenmikroskopisch wurde das Neurothel des Huhns im Bereich des Sehnervenaustritts von KELKENBERG (1999) beschrieben. Danach handelt es sich um einen mindestens vierschichtigen Zellverband flacher, stark interdigitierender Zellen, die über Desmosomen miteinander in Verbindung stehen.

Postmortal befindet sich zwischen Dura mater und Neurothel ein kapillärer Spalt, der in der Literatur häufig als Spatium subdurale bezeichnet wird. Dieser Spalt entsteht jedoch im Rahmen der histologischen Präparation und stellt daher ein Artefakt dar (ALLEN und LOW, 1975; ANDRES, 1967a; CLARA, 1959; KLIKA und ZAJICOVA, 1976; ORLIN, 1991; SCHACHENMAYR und FRIEDE, 1978; WAGGENER und BEGGS, 1967; ZAJICOVA, 1980).

#### 2.2.4 Dura mater

Die embryonal getrennt angelegten Blätter der Ektomeninx sind im Bereich des Schädels miteinander verwachsen, so dass die Dura mater encephali der knöchernen Innenfläche des Schädels anliegt (CLARA, 1959; ZILLES und REHKÄMPER, 1994). Die Dura mater besteht aus mehreren Lagen trajektorieell angeordneter Kollagenfaserbündel, Fibrozyten, elastischen Fasernetzen und Gefäßen. Die Aufgabe der Dura mater ist es, Druckwirkungen auf den Schädel aufzufangen und dem Gehirn als Stützeinrichtung zu dienen. Zwischen den beiden Großhirnhälften bildet die Dura mater encephali median die Großhirnsichel, *Falx cerebri*, und zwischen Groß- und Kleinhirn als Querverstrebung das Kleinhirnzelt, *Tentorium cerebelli membranaceum*, aus. Auf diese Weise wird die Lage der großen Hirnabschnitte gesichert (CLARA, 1959).

Die Fibrozyten der Dura mater besitzen Zellkerne mit feingranuliertem Chromatin und ihr Zytoplasma enthält zahlreiche freie Ribosomen und raues ER, sowie vereinzelt Mitochondrien (ORLIN et al., 1991).

Innerhalb der Dura mater liegen die Hirnblutleiter, Sinus durae matris. Die Wand der Sinus besteht nur aus einer Endothelzellschicht, die einer Basalmembran aufliegt, die übrigen Wandabschnitte werden von der Dura mater selbst gebildet. Innerhalb der Durasinus gibt es keine sonst bei Venen üblichen Klappen (ZENKER und KUBIK, 1996). ANDRES et al. (1987) stellten bei Untersuchungen an der Dura mater der Ratte fest, dass diese von zahlreichen myelinisierten (A-Fasern) und unmyelinisierten (C-Fasern) Nerven versorgt wird, die wahrscheinlich den drei Ästen des Nervus trigeminus entstammen. Auch MESSLINGER et al. (1993) fanden bei ihren Untersuchungen an der Dura mater von Katze und Ratte sowohl dicke markhaltige Nerven mit einer hohen Mitochondriendichte, die sie als sensible Nerven identifizierten (*Nozizeption*), als auch marklose Nervenfasern mit vielen *small dense core vesicles*, die sie den vegetativen Nerven zuordneten.

Neben Nerven fanden ANDRES et al. (1987) innerhalb der Wand des Sinus sagittalis superior zahlreiche Lymphgefäße, deren Endothelzellen durch *tight junctions* miteinander in Verbindung stehen. Als Unterscheidungskriterium zwischen Blut- und Lymphkapillaren führen sie das Fehlen einer Basalmembran bei den lymphatischen Gefäßen auf. Die kleinen Lymphgefäße besitzen keine Klappen. Diese treten nur in den größeren Lymphgefäßen in der Nähe des

Zusammenflusses der großen Sinus auf. Die Lymphgefäße verlassen die Dura mater an der Siebbeinplatte zusammen mit dem Sinus transversus und der A. meningealis media. Auch BOEHM (1869) diskutiert das Vorkommen von Lymphgefäßen in der Dura mater des Menschen, da er feine Gefäßnetze in direkter Nachbarschaft der großen Venenstämme nachweisen konnte, während LANG (1971) die Existenz von Lymphgefäßen innerhalb der Dura mater bestreitet.

Beim Vogel besteht die Dura mater, wie auch beim Säuger, aus einem festen Geflecht kollagerer und elastischer Fasern, zwischen denen Fibrozyten und Gefäße eingebettet sind (FREWEIN, 1992). Nerven und Lymphgefäße wurden bisher nicht beschrieben.

#### 2.2.4.1 Die arterielle Versorgung der Dura mater

Die arterielle Versorgung der Dura mater erfolgt über die inneren und äußeren Arteriae carotides, sowie über das vertebro-basilare Gefäßsystem (ZENKER und KUBIK, 1996). Die Arteriae meningeae (Arteriae durales nach CLARA, 1959) liegen im Bereich des äußeren Ektomeninxblattes (BOEHM, 1869; HAMMERSEN, 1963) und werden gewöhnlich von zwei Venen begleitet (BOEHM, 1869; LANG, 1971).

Die A. duralis frontalis entspringt aus der A. ethmoidalis zwischen Dura mater und Lamina cribrosa. Sie versorgt nur ein kleines Gebiet der Dura mater im Bereich des Os frontale. Die A. meningea media stammt aus der A. maxillaris und ist das Hauptversorgungsgefäß der Dura mater (CLARA, 1959; ZILLES und REHKÄMPER, 1994). Die A. meningea caudalis entspringt aus der A. occipitalis und versorgt die Hirnhäute im Bereich der Pars mastoidea ossis temporalis.

Das auffälligste Kriterium der Duraarterien ist ihr geschlängelter Verlauf (HAMMERSEN, 1963). Daher rührt auch die Bezeichnung *Mäanderarterien* (KEY und RETZIUS, 1875; LANG, 1971). Dabei zeigen nicht nur die großen Gefäße einen stark gewundenen Verlauf, sondern auch die mittleren und kleinen Arterien. Aufgrund ihrer eigentümlichen Gestalt wird angenommen, dass den Duragefäßen neben Ernährungsfunktionen (ANDRES, 1967a) auch Aufgaben als Druckausgleichseinrichtungen des Schädels zukommen (LANG, 1971).

Die Lagebeziehung zwischen den Duraarterien und -venen ist unterschiedlich. Zum Teil findet man die durch Queranastomosen verbundenen Venen in weitem Abstand zu den Arterien, an anderen Stellen stehen sie in so engem Kontakt zueinander, dass nur noch ein zartes Bindegewebshäutchen Arterien- und Venenwand voneinander trennt (HAMMERSEN, 1964).

#### 2.2.4.2 Die venöse Versorgung der Dura mater

Die Duravenen (Vv. durales) begleiten im allgemeinen die duralen Arterien, indem sie durch deren Eintrittspforten aus dem Schädel ziehen. Zahlreiche Venae durales münden direkt in die Sinus durae matris oder in die Venae diploicae, die wiederum in die Durasinus münden können (CLARA, 1959). Die Hirnblutleiter werden von den Vv. cerebri, Vv. cerebelli, Vv. ophthalmicae internae, Vv. meningicae und den Vv. diploicae gespeist (BÖHME, 1992).

Beim Menschen (CLARA, 1959) und beim Säugetier (BÖHME, 1992) wird ein inneres (ventrales) und ein äußeres (dorsales) durales Gefäßnetz beschrieben, die bei allen Haussäugetieren (mit Ausnahme des Pferdes) miteinander über den Sinus sigmoideus verbunden sind (BÖHME, 1992). Das innere nimmt Kontakt zu den Granulationen und Villi arachnoidales auf (LANG, 1971), während das äußere mit den Vv. diploicae in Verbindung steht (CLARA, 1959). Das dorsale Sinussystem besteht aus dem unpaaren Sinus sagittalis dorsalis, dem unpaaren Sinus sagittalis ventralis, dem Sinus sagittalis rectus, der die Fortsetzung des letztgenannten darstellt, den beiden Sinus transversus, der weitesten Blutleiter, und dem Sinus occipitalis (CLARA, 1959). In den Sinus sagittalis dorsalis münden die Vv. cerebri dorsales und die Vv. diploicae. An der Protuberantia occipitalis interna (Mensch, Wiederkäuer, Schwein), bzw. an dem Tentorium cerebellum osseum (Katze, Pferd) vereinigen sich der Sinus sagittalis dorsalis, der Sinus rectus und die beiden Sinus transversi zu einem charakteristisches Gefäßdreieck, dem Confluens sinuum (BÖHME, 1992; CLARA, 1959). Von dort wird das Blut in die Vena jugularis interna abgeleitet. Das ventrale Hirnblutersystem setzt sich aus den, die Hypophyse ringförmig umgebenden, Sinus cavernosi und den Sinus intercavernosi rostralis und caudalis zusammen. In dieses Blutleitersystem münden die Vv. cerebri ventrales (BÖHME, 1992).

Die Lumina der Blutleiter sind aufgrund des Fehlens von Klappen und Wandmuskulatur in alle Richtungen offen. Auf diese Weise werden die wechselnden Druckverhältnisse in der Schädelhöhle ausgeglichen. Durch den charakteristischen Wandaufbau werden dem Sinus-system nicht nur die Aufgabe des Blutreservoirs, sondern auch wichtige Rollen im Zusammenhang mit der cerebralen Blutzirkulation zugeschrieben. Der anatomische Bau des Durasinus, der an seinem frontalen Ursprung wesentlich schmaler als an seinem occipitalen Ende ist, bewirkt die Saugwirkung des Thorax während der Inspiration, so dass der Unterdruck auf das Sinussystem übertragen wird und die Blutzirkulation im Gehirn gewährleistet bleibt (SATTLER, 1958).

Auch die einzelnen Duravenen formen durch zahlreiche Anastomosen ein enges Netzwerk. Ihre Gefäßlumina sind ebenfalls vom Duragewebe nur durch ein Endothel getrennt (ROLAND et al., 1987). An der Grenze zur Arachnoidea hin ist das Endothel der Kapillaren und Venulen fenestriert (NABESHIMA et al. 1975, KRISCH et al., 1984; ANDRES et al. 1987).

Beim Vogel erfolgt die Drainage des venösen Blutes aus den Gehirn- und Rückenmarkshäuten über die Vv. jugulares bzw. den Sinus venosus vertebralis internus. Die Sinus durae matris beginnen rostral mit dem Sinus sagittalis olfactorius, der von der Ventralseite des Gehirns über den Bulbus olfactorius als Sinus olfactorius auf die Dorsalseite zieht und im Sinus sagittalis dorsalis Kontakt zum Sinus transversus des Kleinhirnzeltens aufnimmt. Der Sinus transversus steht kaudal mit dem Sinus occipitalis in Verbindung. Am Foramen magnum erfolgt der venöse Abfluss über den Sinus foraminis magni via V. occipitalis interna zur V. jugularis und in den Sinus vertebralis internus (WAIBL und SINOWATZ, 1992).

Nach BÖHME (1974) wird beim Huhn der Sinus longitudinalis cerebri rostral von den Venae cerebri superiores anteriores gespeist und durch einen Venenring um den Bulbus olfactorius (Anulus venosus cerebri anticus *Neugebauer*) ergänzt. In der aktuellen Nomenklatur (Nomina anatomica avium) werden die Venae cerebri superiores anteriores als Venae cerebrales dorso-rostrales und der Anulus venosus cerebri anticus *Neugebauer* als Sinus olfactorius bezeichnet (BAUMEL, 1993).

### 2.3 GRANULATIONEN

Granulationen sind Ausstülpungen von Arachnoidea und Neurothel in die Sinus durae matris hinein. PACCHIONI entdeckte 1705 an der menschlichen Hirnoberfläche im Bereich des Sinus sagittalis superior und dessen Lakunen, sowie entlang des Sinus transversus und der Vena meningea media, gallertartige, kugelige Gebilde. Er nannte diese Gebilde 1721 "glandulae conglobatae", weil er annahm, dass es sich um Drüsen handle. Später wurden sie von CALMEIL (1826) in "Granulationen" und von LUSCHKA (1852) in "villi arachnoidales" umbenannt (nach KISS und SATTLER, 1956).

In neuerer Zeit wurden die makroskopisch sichtbaren Leptomeninxausstülpungen als Granula meningica bezeichnet (ANDRES, 1967b). Neben den makroskopisch erkennbaren Granulationen gibt es kleinere Granulationen oder Zotten, die nur im histologischen Schnitt zu erkennen sind. Diese Villi arachnoidales werden als Vorstufen der Granulae meningicae angesehen (ANDRES, 1967b; THOMAS, 1966). Stülpt sich nur das Neurothel in die Duravenen ein, bezeichnet man dieses als Neurothelprotrusion (ANDRES, 1967b). Bei Nagetieren (z. B. Ratte) sind kleine Granulationen ausgebildet, die zentral aus einem kompakten Kern aus den Zellen der äußeren Arachnoidea bestehen, während bei Primaten die Granulationen größer sind und immer einen zentralen Hohlraum enthalten (KRISCH, 1988).

Granulationen liegen subdural in der Nachbarschaft größerer intra- und extrakranialer Venen und sind immer an Subarachnoidalräume gebunden. Sie stellen einen Kontakt zwischen Subarachnoidalraum und Blutraum her (COOPER, 1958). An den Leptomeninxausstülpungen in die Bluträume der Dura mater hinein ist die Barriere zwischen Blut und Liquor verringert. Die sonst stark ausgeprägte Grenze des Arachnoidea-Neurothelverbandes ist bis auf eine dünne Bindegewebslamelle und eine Mesothelschicht auf der leptomeningealen Seite, sowie einer Endothelschicht auf der Durasinusseite reduziert (BÖHME, 1974).

Pacchionische Granulationen werden nur beim Menschen (GOMEZ et al., 1981; MIRANDANETO et al., 1994; THOMAS, 1966), bei Säugetieren (JAYATILAKA, 1965; KRISCH, 1988) und bei Vögeln (BÖHME, 1973; KELKENBERG, 1999) beschrieben. Über die Existenz von Granulationen bei niederen Vertebraten wird in der Literatur nichts ausgesagt. Da Granulationen Ausstülpungen des äußeren Liquorraums darstellen, können sie nur bei den Tierklassen ausgebildet sein, die einen Subarachnoidalraum besitzen. Obwohl Amphibien und

Reptilien einen Subarachnoidalraum aufweisen, fehlen ihnen jedoch Granulationen bzw. deren Vorstufen (BERENS v. RAUTENFELD et al., 1993).

### 2.3.1 Lokalisation der Granulationen

Granulationen kommen bevorzugt im Sinus sagittalis superior vor (COOPER, 1958; COOPER, 1960; GOMEZ et al., 1981; KISS und SATTLER, 1956; KRAHN und RICHTER, 1976; SCHOLZ und RALSTON, 1939; THOMAS, 1966), aber auch in den sogenannten Lacunae laterales des Sinus sagittalis superior (KEY und RETZIUS, 1875; KISS und SATTLER, 1956; MÜLLER, 1979; TURNER, 1961). Sie konzentrieren sich besonders am Ursprung der Sinus laterales und an ihrer Kommunikationsstelle (COOPER, 1960). LEONHARDT (1972) stellte beim Kaninchen Granulationen in den Venen im Bereich über dem Balken fest. FERNER (1940) und KEY und RETZIUS (1875) fanden beim Menschen "zellige Knötchen" besonders häufig im Versorgungsgebiet der Arteria meningica media und in der Nähe des Ganglion trigeminale. Somit können Granulationen auch im Bereich von Blutgefäßen liegen, die nicht sinusartig erweitert sind.

Beim Huhn liegen die Granulationen im Bereich des Bulbus olfactorius und über dem Kleinhirn, wobei sie sich in den Sinus longitudinalis cerebri einstülpen (BÖHME, 1972). Außerdem fand KELKENBERG (1999) im Bereich des Bulbus oculi zottenartige Ausstülpungen, die in den Sinus opticus hineinragen.

### 2.3.2 Aufbau der Granulationen

In den Granulationen finden sich alle Bauelemente der Arachnoidea und des Subarachnoidalraumes wieder (THOMAS, 1966). Lichtmikroskopisch stellen sich die Pacchionischen Granulationen als kolben- bis pilzförmige Protrusionen der Arachnoidea dar. Der Stiel der Granulation befindet sich in subarachnoidaler Lage, von Duragewebe umschlossen, der Körper der Granulation liegt außerhalb des Subarachnoidalraumes im Lumen des Durasinus (COOPER, 1958). Das Innere der Granulationen besteht aus Arachnoideazellen, zwischen denen sich Liquor cerebrospinalis befindet (ALKSNE, 1962; ALKSNE und LOVINGS, 1972; SOLNITZKY, 1961). Beim Menschen existieren einfache und gelappte Formen der

Granulationen (MIRANDA-NETO et al., 1994; TURNER, 1961). Dabei stellen die einfachen Formen kleine, vollkommen mit einer fibrösen Kapsel überzogene Gebilde dar, während die gelappte Form größer ist und eine dünnere fibröse Kapsel besitzt. Die gelappte Form wird als höhere Entwicklungsstufe der Granulationen angesehen mit einer idealen Morphologie zur Liquor-resorption (YAMASHIMA, 1986; MIRANDA-NETO et al., 1994). Demgegenüber beschreibt THOMAS (1966) eine zunehmende Fibrosierung der Granulationen mit fortschreitendem Alter.

Im allgemeinen ist die Granulationsoberfläche frei im Sinus beweglich. Den Untersuchungen von TURNER (1958 und 1961) zu Folge, kann jedoch die endothelbedeckte Oberfläche bis an die gegenüberliegende Sinuswand heranragen und dort mit einzelnen kollagenen Fasern an die Dura mater angeheftet sein, bzw. sogar mit dem duralen Bindegewebe verschmelzen.

Der Stiel der Granulationen steht mit dem Subarachnoidalraum der übrigen Leptomeninx in Verbindung und enthält kollagene Faserbündel, die nahezu parallel verlaufen und sich im Inneren des eigentlichen Granulationskörpers divergierend aufzweigen. Das im Zentrum dichte und faserige Maschenwerk nimmt zur Peripherie hin ab, während die Zelldichte, die im Zentrum gering ist, zur Granulationsoberfläche hin zunimmt (THOMAS, 1966). Nach LEONHARDT (1972) bestehen die Granulationen des Kaninchens aus einer zentralen Gefäßzone, die von zwei Zellmänteln umgeben ist. Einige Autoren beschreiben endothelausgekleidete Tubuli im Inneren der Granulationen, die bis an das Endothel des Durasinus heranreichen können (JAYATILAKA, 1965; UPTON und WELLER, 1985).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben, dass auch in den Granulationen das arachnoideale Maschenwerk des Cavum subarachnoidale mit einem geschlossenen Mesothel ausgekleidet ist, das in unregelmäßigen Abständen Poren aufweist. Auch hier ist zwischen den Trabekeln und den bedeckenden Mesothelzellen keine Basalmembran ausgebildet (ANDRES, 1967b). Die kompakte äußere Arachnoidea beteiligt sich ebenfalls mit an der Ausbildung der Granulationen. Diese Arachnoideazellen zeichnen sich durch eine Vielzahl von pinozytotischen Vesikeln, endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien des Cristae-Typs aus (HASEGAWA et al., 1997; KRISCH, 1988; THOMAS, 1966). Letztere erscheinen jedoch kleiner als die der Arachnoideazellen in der übrigen Leptomeninx (ANDRES, 1967b). Golgi-Felder sind innerhalb der Arachnoideazellen der Granulationen nur spärlich ausgebildet (THOMAS, 1966). Die Arachnoideazellen bilden Zellausläufer aus, die durch *gap junctions*

und Desmosomen in Verbindung stehen (HASEGAWA et al., 1997). Intragranuläre Gefäße werden beim Hund (ANDRES, 1967b), beim Schaf (JAYATILAKA, 1965), beim Kaninchen (LEONHARDT, 1972) und beim Huhn (BÖHME, 1974) beschrieben. LEONHARDT (1972) fand beim Kaninchen zahlreiche marklose präganglionäre Nerven, die an die zentral gelegenen Arterien und Kapillaren herantreten. Außer einzelnen Gefäßen und Nerven sind in dem trabekulären Maschenwerk des Granulationsinneren auch häufig Mastzellen und Makrophagen anzutreffen (ANDRES, 1967b). Einige Autoren beschreiben neben den Gefäßen im Granulationsinneren auch perigranuläre Gefäße, die von den Granulationen durch Neurothel und Bindegewebe getrennt sind (ANDRES, 1967b; KEY und RETZIUS, 1875; SHABO und MAXWELL, 1971; THOMAS, 1966).

Gegen die Dura mater hin grenzen die Arachnoideazellen, wie in den übrigen Leptomeninxabschnitten auch, direkt an das Neurothel. Ein transmissionselektronenmikroskopisch kontrastreich erscheinender Interzellularspalt zwischen Arachnoidea und Neurothel fehlt im Bereich der Neurothelprotusionen bzw. der Granulationen (ANDRES, 1967b). Dadurch wird die Differenzierung zwischen Neurothelzellen und benachbarten Arachnoideazellen im Bereich der Granulationen schwierig (KRISCH, 1988). Die Neurothelzellen sind untereinander stark verzahnt und durch Desmosomen (ANDRES, 1967b), *tight* und *gap junctions* (KRISCH, 1988) miteinander verbunden.

Beim Durchtritt durch die Dura mater drückt die Granulation die Wand des Durasinus ein, durchbricht sie aber nicht, so dass kein direkter Kontakt zwischen Granulation und Sinusblut besteht (COOPER, 1958; KRISCH, 1988). Über die Anzahl der Gewebsschichten, die den Liquorraum vom Blutraum trennen, herrscht in der Literatur keine einheitliche Meinung: Während COOPER (1958) und SHABO und MAXWELL (1971) zwischen Blutraum und Liquorraum ein Endothel, subendotheliales Bindegewebe und eine dünne Schicht Dura mater, die einen Teil der Sinuswand darstellt, beschreiben, konnten ANDRES (1967b) und MÜLLER (1979) eine Sinusintima (Endothel und Basalmembran), elastisches Material, Durakollagen und Neurothel zwischen Blutraum und Liquor cerebrospinalis differenzieren.

Die Granulationsoberfläche wird von einer geschlossenen Endothelzellige bedeckt (BLUNTSCHLI, 1910; COOPER, 1958; SHABO et al., 1969, TURNER, 1961), die zahlreiche Mikrovilli aufweist und in das Endothel des Durasinus übergeht (TAKAHASHI et al., 1993). Die Endothelzellen stehen untereinander über *tight junctions* in Verbindung (ALKSNE

u. LOVINGS, 1972). Am Übergang des Durasinusendothels in die endotheliale Bedeckung der Granulation ist beim Menschen ein Polster aus proliferierten Mesothelzellen ausgebildet, die mit dem Endothel des Durasinus verwachsen zu sein scheinen (SHABO et al., 1969, TURNER, 1961). Diese Zellproliferationen werden auch als "*endothelial cell cap*" bezeichnet (THOMAS, 1966; TURNER, 1958 und 1961; UPTON und WELLER, 1985).

Rasterelektronenmikroskopisch fallen auf der Granulationsoberfläche konvexe und konkave Konturen auf (LEVINE et al., 1982). Hierbei handelt es sich zum einen um Öffnungen in den Endothelzellen (TRIPATHI, 1974) und zum anderen um endothel ausgekleidete Krypten, welche bis ins Zentrum der Granulationen hineinragen können, jedoch nicht bis zum Granulationsstiel reichen (THOMPSON, 1984). Allgemein lässt sich sagen, dass auch innerhalb der gleichen Spezies die Oberfläche der Granulationen im Rasterelektronenmikroskop ein heterogenes Bild ergibt, was LEVINE et al. (1982) auf die Druckunterschiede des Liquors zum Zeitpunkt der Präparation zurückführen.

Transmissionselektronenmikroskopisch werden intrazytoplasmatische Vakuolen, kleine Gruben und mikropinozytotische Vesikel innerhalb der Endothelzellen beschrieben (ALKSNE, 1962; ALKSNE u. LOVINGS, 1972; HASEGAWA et al., 1997; LEVINE et al., 1982; TRIPATHI, 1973 und 1974). Die intrazytoplasmatischen, elektronendurchlässigen Vakuolen können von unterschiedlicher Form und Größe sein und stehen mit dem Subarachnoidalraum in offener Verbindung, beziehungsweise sind nur durch eine Basalmembran von diesem abgetrennt. Zu Lebzeiten enthalten sie nach Ansicht der Autoren Liquor cerebrospinalis (LEVINE et al., 1982; TRIPATHI, 1973 und 1974). Beim Menschen fanden YAMASHIMA et al. (1986) in den Zellen der Granulationsoberfläche kleine Hohlräume, die elektronendichte Granula und enthalten können. Diese werden als Produkte der Arachnoideazellen angesehen und stellen möglicherweise Verkalkungen dar. Neben den nicht-membranumhüllten Granula konnten membranumhüllte Vesikel, nachgewiesen werden, die wahrscheinlich alkalische Phosphatase, ATPase oder Lipide enthalten.

Die Granulationen des Menschen entstehen aus bereits embryonal angelegtem intradural gelegenem leptomeningealem Gewebe (FANKHAUSER, 1962), sie entwickeln sich aber zum Teil erst postnatal (BERENS v. RAUTENFELD et al., 1993). Beim Huhn sind Granulationen ab dem 3. Tag nach dem Schlupf ansatzweise erkennbar und am 7. Tag bereits voll ausgebildet. Danach treten keine altersbedingten morphologischen Unterschiede mehr auf. In ihrem

Aufbau entsprechen sie den Granulationen der Säugetiere. Ihr Durchmesser liegt jedoch zwischen 0,3 und 1 mm, womit die Granulationen beim Huhn größer als die derjenigen Säugetiere sind, die eine dem Haushuhn vergleichbare Körpergröße besitzen (BÖHME, 1974). Es sind kugelige bis ovale Gebilde, die jedoch auch blumenkohl- oder zungenförmig ausgebildet sein können und ein bindegewebiges Grundgerüst besitzen, in dem auch Histiozyten, Blutzellen und Retikulumzellen anzutreffen sind (BÖHME, 1972). Wie auch schon beim Säuger beschrieben, findet eine enge Verbindung zwischen Blutraum und Liquorraum statt, ohne dass jedoch eine direkte Kommunikation zwischen diesen Kompartimenten auftritt (BÖHME, 1974). Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen der Granulationen beim Huhn liegen nur sehr begrenzt vor: KELKENBERG (1999) fand Arachnoideazotten im Bereich der Opticusscheide. Hierbei durchbricht die äußere Arachnoideaschicht der Zotte beim Durchtritt in den Durasinus sowohl das Neurothel als auch die Dura mater. Nach dem Durchtritt durch den Durasinus lockert sich die äußere Schicht der Arachnoidea stark auf, indem sich die interzellulären Hohlräume erweitern. Zum Lumen des Durasinus hin wird die Zotte von einer Basalmembran und dem Endothel des Sinus begrenzt, wobei die Endothelzellen eine stark aufgefaltete Oberfläche und zahlreiche Transportvesikel besitzen.

### 2.3.3 Funktionen der Granulationen

Auch über die Funktionen der Granulationen findet man in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. Es wird jedoch allgemein angenommen, dass sich die Granulationen an der Liquorpassage beteiligen (ALKSNE und LOVINGS, 1970; OSCHKADEROW, 1936; KEY und RETZIUS, 1875).

VEITH und WAGNER (1954) sehen die Granulationen als Schutzvorrichtungen, die das ektodermale Nervensystem gegen das mesodermale Gewebe abschirmen. Sie stellen demnach eine "periphere Liquor-Schranke" dar, da sie durch ihre Resorptionsfähigkeit Stoffwechselprodukte aus dem Liquor cerebrospinalis herausfiltern können. Andere halten die Granulationen für ein Gewebe im Kollapszustand, das sich bei intracranialer Druckerhöhung entfaltet und für den Liquor durchlässig wird (WELCH und FRIEDMANN, 1960). Ferner wird angenommen, dass durch die Granulationen Abbauprodukte des Liquor cerebrospinalis und des leptomeningealen Bindegewebes ausgeschleust werden, die von den Blutgefäßen im

Subarachnoidalraum nicht aufgenommen werden können (ANDRES, 1967b; OSCHKADEROW, 1936). Andere Autoren diskutieren, ob die Pacchionischen Granulationen in der Lage sind, "endokrine Substanzen" aufzunehmen (KISS und SATTLER, 1956; WELCH und POLLAY, 1961).

Den Granulationen wird vielfach die Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes im Schädel zugewiesen, wobei sie bei erhöhtem intrakranialen Druck als unidirektionales Ventil fungieren und so den status quo aufrecht erhalten sollen (COOPER, 1958; HASHIMOTO et al., 1982; WELCH und FRIEDMANN, 1960). Nach FANKHAUSER (1962) spielt sich die Kontrolle des Wasserhaushaltes der Liquorräume an mannigfaltigen Grenzflächen ab und darf nicht auf die Granulationen beschränkt gesehen werden. Auch THOMAS (1966) sieht die Granulationen als Oberflächenvergrößerung der Arachnoidea an und weist beiden daher die gleiche Funktion zu. Die Arachnoidea stellt dabei eine Grenze zwischen Liquor und extrazellulärer Flüssigkeit mit "zellaktiver Impermeabilität" da. Seiner Meinung nach nimmt mit zunehmendem Alter und der damit einhergehenden Fibrosierung die Anzahl der Zotten zu, was auf eine "kompensatorische Oberflächenvergrößerung" hindeutet, weil der Kontakt des Liquors mit den Arachnoidzellen durch die Fibrosierung erschwert wird. Dabei übe die Degeneration der Leptomeninx einen Proliferationsreiz auf die Arachnoidalzotten aus.

Bereits WEED (1923) diskutierte drei unterschiedliche Möglichkeiten der Liquorresorption: erstens die Resorption über die Arachnoidalzotten in das venöse Sinussystem, zweitens die diffuse Drainage über das Ependym der Ventrikel in die subependymalen Gefäße und drittens über die perivaskulären Spalten in das Kapillarnetz des Zentralnervensystems. Die beiden letztgenannten Möglichkeiten gewinnen bei stark hypertonen Salzlösungen an Gewicht. Bei isotonen Flüssigkeiten besitzen die Arachnoidalzotten die höchste Resorptionsrate. BOWSER (1957) führt als weiteren alternativen Resorptionsweg die perineurolymphatischen Scheiden an. Letztere werden auch von BRADBURY et al. (1981) für das Kaninchen postuliert, indem Liquor cerebrospinalis entlang der Fila olfactoria durch die Area cribrosa in die Submucosa der Nase und von dort über Lymphgefäße in die tiefen Halslymphknoten resorbiert wird. Andere Autoren hingegen halten die oberen Hirnvenen für die Hauptabsorptionsstellen, da diesen Venen die Tunica media fehlt (SCHOLZ und RALSTON, 1939).

Nach neuerer Ansicht existieren keine starren Abflusskanäle für den Liquor cerebrospinalis. Vielmehr hängt die Liquorresorption vom Druckgradienten der Flüssigkeiten im Subarachnoidalraum bzw. im Durasinus ab (LEVINE et al., 1982; TAKAHASHI et al., 1993). Bei zunehmendem Liquordruck reduzieren sich die Überlappungen der Oberflächenzellen der Granulation, während sich die Interzellularspalten vergrößern (GOMEZ et al., 1981). Auch LEVINE et al. (1982) und TRIPATHI (1974) postulieren aufgrund ihrer transmissions- und rasterelektronenmikroskopischer Befunde ein Ventilsystem. Dieses betrifft die intrazytoplasmatischen Vakuolen in den Endothelzellen an der Granulationsoberfläche. Apikal und basal der Vakuole weist das Endothel Diskontinuitäten auf, die es der Vakuole erlauben, sich sowohl zum Liquor- als auch zum Blutraum hin zu öffnen. Auf diese Weise entsteht ein Korridor zwischen Subarachnoidalraum und Sinuslumen, der einen unidirektionalen Transport von Liquor cerebrospinalis in das Blutsystem entlang eines Druckgradienten erlaubt. Andere Autoren hingegen vertreten aufgrund der Vielzahl der pinozytotischen Vesikel in den Arachnoideazellen der Granulationen die Meinung, dass es sich bei der Liquorabsorption um einen aktiven, energiegebundenen Prozess handeln müsse (ALKSNE und LOVINGS, 1972; HASEGAWA et al., 1997; THOMAS, 1966). Dabei stellen die Arachnoideazellen durch ihre intensive interzelluläre Verzahnung eine Leitbahn dar, durch welche die Liquorresorption mittels aktivem Transport oder Sekretion stattfindet (HASEGAWA et al., 1997).

Beim Säugetier und Vogel erfolgt die Liquordrainage wahrscheinlich zum einen Teil blut- und zum anderen Teil lymphvaskulär. Phylogenetisch betrachtet, fand die Liquorresorption ursprünglich über das Blutsystem statt (Beispiel: Fische). Beim Übergang zum Landleben entwickelte sich das Lymphsystem und die lymphvaskuläre Drainage nahm an Bedeutung zu (Amphibien, Reptilien). Daher ist bei den verschiedenen Wirbeltierspezies die unterschiedliche Konstellation der Hirnschranken bei der Liquorresorption entscheidend. Beim Huhn werden 90 % des Liquor cerebrospinalis über das Blutsystem, d. h. über die Arachnoideazellen, resorbiert, während nur 10 % über das Lymphsystem drainieren (BERENS v. RAUTENFELD et al., 1993). Dem Huhn fehlen solitäre Lymphknoten. Diese sind nur beim Wassergeflügel konstant ausgebildet. Stattdessen sind mikroskopisch kleine, murale lymphoretikuläre Formationen vorhanden, die in die Gefäßwand der Lymphgefäße eingebettet sind. Einzelne Lymphfollikel kommen in allen parenchymatösen Organen vor (BERENS v. RAUTENFELD, 1981; BIGGS, 1957). Lymphatisches Gewebe tritt beim Huhn auch im Bereich der großen Eingeweidenerven (OAKBERG, 1950) und in den großen endokrinen Drüsen (PAYNE und BRENEMANN, 1952) auf. Die lymphoiden Formationen liegen zum einen

in enger Nachbarschaft zu der Gefäßwand kleiner Blutgefäße, zum anderen penetrieren sie die Gefäßwand und dringen in den Blutstrom oder das benachbarte Bindegewebe ein. Das besondere Kennzeichen dieser lymphoretikulären Formationen ist, dass sie - im Gegensatz zu den Lymphknoten der Säugetiere - keine Kapsel oder begrenzende Membranen besitzen (OAKBERG, 1950).

Eine Drainage des Liquor cerebrospinalis über Arachnoidalzotten und Pacchionischen Granulationen ist nur bei Vögeln und Säugern möglich, da diese allein diverse Invaginationen des Liquorraums ins meningeale Venensystem aufweisen (BERENS v. RAUTENFELD et al., 1993). Dabei stellt das Huhn nach Ansicht von KELKENBERG (1999) aufgrund seiner großen Anzahl von Arachnoidalzotten ein geeignetes Tiermodell dar, um die Liquorresorption durch die Arachnoidalzotten zu untersuchen und mit der Situation beim Menschen zu vergleichen.