

(Aus der Hirnhistologischen Abteilung der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. Dr. *Karl Schaffer*].)

Beiträge zur Histopathologie der Mikroglia.

Von

Dr. Ladislaus v. Meduna.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juli 1927.)

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Eigene Untersuchungen.

Methodische Bemerkungen.

I. Allgemeine Histopathologie der Mikroglia.

A. Hypertrophie.

B. Hyperplasie.

C. Nekrose.

a) Atrophische Veränderungen.

b) Degenerativer Zerfall.

1. Feinkörniger Zerfall.

2. Grobkörniger Zerfall.

3. Verflüssigungsvorgänge.

II. Über das Verhältnis zwischen den Mikrogliaveränderungen und den Nervenzellerkrankungen.

III. Spezielle Histopathologie der Mikroglia.

1. Absolute Inanition.

2. Encephalitis herpetica.

3. Lyssa.

4. B-Avitaminose (partielle Inanition).

IV. Bemerkungen zu den bisherigen Theorien über die Mikrogliafunktion.

a) Verdichtung des Gliaplexus, Stützfunktion.

b) Die Rolle der Mikroglia bezüglich des Abbaues und des Transports.

c) Austausch von Stoffwechselprodukten.

Seitdem im Jahre 1919 die erste Mitteilung von *Del Rio-Hortega* über die von ihm als Mikroglia benannten Elemente des Zentralnervensystems erschienen ist, ist seine Methode samt den Ergebnissen seiner Arbeiten nunmehr Gemeingut der Wissenschaft geworden, so daß heute die histologische Verarbeitung eines jeden Falles als unvollständig zu betrachten ist, wenn der betreffende Verfasser neben den bisher gebräuchlichen Methoden kein Verfahren in Anspruch nimmt, das zur Darstellung der Mikroglia dient. Es mangelt auch nicht an unbedingt

nachahmungswerten Bestrebungen, die im spezifischen Präparat erkannte Mikroglia in nicht spezifischen, insbesondere in *Nisslpräparaten* zu erkennen bzw. zu identifizieren. Auf diesem Gebiete zeichnet sich besonders die *Münchener Schule* aus, deren diesbezügliche Bestrebung vollständig berechtigt, sogar unerlässlich ist, sobald die Herstellung spezifischer Präparate infolge ungünstiger Umstände nicht erfolgen kann oder aus irgendeinem Grunde nicht gelingt. Diese Identifizierung gelingt in extremen Fällen mit der größten Wahrscheinlichkeit, doch — es sei hervorgehoben — nur in extremen Fällen. Dieser Umstand muß um so eher betont werden, als in der allerletzten Zeit in kurzer Zeitfolge Arbeiten erschienen sind, in denen die Verfasser über die Veränderungen der Mikroglia bloß auf Grund von *Nisslschen* und *Van Giesonschen* Bildern berichten, obwohl bereits *Spielmeyer* in seiner Histopathologie darauf hinweist, daß in pathologischen Fällen auf Grund von Nisslpräparaten zuweilen sogar die Differenzierung der Ganglien- und Gliazellen Schwierigkeiten bereitet. Diese Schwierigkeiten steigern sich noch in der Differenzierung einzelner Gliaarten, welche Sonderung gerade in den wichtigsten Fällen — wie z. B. bei Neuronophagie. Umklammerung usw. — unmöglich wird. Demgemäß wäre das hauptsächlichste Mittel zur Differenzierung in den Nisslbildern die genau dargestellte Morphologie der Gliakerne sowie in erster Reihe ihr durch die *Nisslsche* Methode dargestelltes Verhältnis zum Plasma. Indes weist gerade der Kern der Mikroglia — wie wir es sehen werden — unter pathologischen Umständen, so insbesondere bei Schwellung, eine so hochgradige Variabilität auf, und zwar nicht nur in ihrer Gestalt, sondern auch in ihrer Größe, daß unter solchen Umständen die Basis der lückenlosen Erkennung im Nisslbilde so ziemlich schwankend wird. Auch wenn das Verhalten der Mikroglia in spezifischen Präparaten unter pathologischen Umständen untersucht wird, muß die Entscheidung dessen, ob die eine oder die andere Zellform ein Derivat von Mikro- oder Makroglia darstellt, manchmal von Erwägungen subjektiver Natur abhängig gemacht werden. Die Tragweite dieses Umstandes fühlten wir in einer unserer früheren Arbeiten, und wir entschlossen uns hauptsächlich infolgedessen dazu, das Verhalten der Mikroglia an experimentellem Material zu untersuchen.

Seit der ersten Beschreibung der Mikroglia von *Hortega* — der vorwiegend mit tierischem Material gearbeitet hatte — berichten sämtliche seitdem erschienenen Mitteilungen über Erfahrungen an menschlichem Untersuchungsmaterial, und somit ist es vollständig berechtigt, sowohl die Ergebnisse von *Hortegas* experimentellem Material als auch die des menschlichen pathologischen Materials der späteren Forscher anzuführen und miteinander in Einklang zu bringen. An dieses Material sind noch unter den älteren Arbeiten besonders die entsprechen-

den Kapitel der vorzüglichen experimentellen Tätigkeit der *Nissl-Alzheimerschen* Schule anzuschließen, welche die Wechselbeziehung zwischen den Veränderungen der Ganglienzellen und den gliösen Reaktionen klären wollten und welche Tätigkeit — trotz der beschränkten Brauchbarkeit der *Nisslschen* Technik — gerade in den die Glia betreffenden Fragen — erstaunliche Resultate aufweisen konnte. Es ist gewiß von Interesse, diese älteren und sozusagen bis zum heutigen Tage in vollem Maße stichhaltigen Resultate mit Hilfe der heutigen moderneren Technik zu überprüfen, um zu ersehen, inwiefern und in welcher Weise die bisherigen Feststellungen auf die Mikroglia angewendet werden können.

Der gesteigerte Eifer, mit dem die Verfasser die Vorteile der *Hortegaschen* Methode auszunützen trachteten, ergab in kurzer Zeit Resultate in reichlichem Maße, so daß im Laufe einiger Jahre fast die ganze Morphologie der Mikroglia erforscht wurde. Dies ist zum großen Teil auch das Verdienst von *Hortega*, der von 1919 angefangen in seinen rasch nacheinander folgenden Arbeiten die Morphologie der normalen Mikroglia ziemlich erschöpfend behandelte, zu ihrer Architektonik wertvolle Daten beitrug, auf das Verhältnis zwischen der Mikroglia und den gliogenen Körnchenzellen hinwies und schließlich in einer seiner Arbeiten die Wechselbeziehung zwischen den embryonalen Körnchenzellen und der Mikroglia zu klären versuchte und die embryonale Mikroglia unter der Bezeichnung „*Microglia globulosa*“ beschrieb. Während seiner letztgenannten Untersuchungen gelangte er zur Feststellung, daß die Mikroglia ein Element mesodermalen Ursprungs des Gehirnparenchyms darstellt. Diese Feststellung versuchte er auch durch überzeugende Bilder zu unterstützen. Die nach *Hortega* arbeitenden Verfasser bekräftigten seine Daten — mit Ausnahme des mesodermalen Ursprungs — in jeder Beziehung, außerdem unterstützten sie unser Wissen durch wertvolle Daten, besonders hinsichtlich der Pathologie der Mikroglia. Die Verfasser befaßten sich nämlich fast ausnahmslos nur mit der Pathologie der Mikroglia. Mit der normalen Mikroglia hat sich seit *Hortega* nur ein einziger Verfasser (*K. Schaffer*) beschäftigt. *K. Schaffer* hebt hervor, daß zur Lösung der Frage des Glia syncytiums auch *Hortegas* Methode nicht beigetragen hat, da auch diese — gleich sämtlichen Imprägnationsmethoden — in den einzelnen Zellen die freien Endigungen der letzten Ausläufer zur Darstellung bringt. Er lenkt die Aufmerksamkeit auf den (zwar beschränkten) determinierenden Charakter des Zellkernes bezüglich Zahl und Richtung der Fortsätze. *K. Schaffer* stellt die Wanderungsfähigkeit der Mikroglia in Abrede, denn dieser widerspricht einerseits die Gestalt der normalen Mikroglia mit ihren sich ungemein rasch verzweigenden Fortsätzen, andernteils, wenn auch die Mikroglia unter pathologischen Umständen infolge ihrer veränderten

Gestalt dazu fähig wäre, „handelt es sich in solchem Fall um schwer veränderte bzw. vollkommen dekomponierte Elemente, welchen man eine Wanderfähigkeit nicht zumuten kann“. Die Mikroglia hat nach *Schaffer* eine zwiefache Funktion: einesteils eine unterstützende, indem sie den Makrogliaplexus verdichtet, „zweitens scheint die Mikroglia im Austausch von Stoffwechselprodukten tätig zu sein“.

Metz und *Spatz*, die nach der Pathologie der Mikroglia geforscht haben, arbeiteten vorwiegend mit paralytischem Material und trachteten danach, die Rolle der Mikroglia bezüglich des Eisentransports zu klären, wobei sie als die ersten feststellen konnten, daß das Eisen bei Paralyse bloß durch die Mikroglia aufgespeichert wird, wodurch sich die Mikroglia von den übrigen Gliaarten nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell unterscheidet. *Metz* und *Spatz* beschreiben die Verwandlung der Mikroglia in Gitterzellen, doch nehmen daran nach ihrer in der ersten Mitteilung veröffentlichten Meinung außer der Mikroglia auch sonstige Gliaarten sowie die Zellen der Gefäßwände, also auch mesodermale Elemente teil. Die Verfasser glauben nicht an die Wanderungsfähigkeit der Glia, sondern sind der Ansicht, daß die in das Syncytium eingebettete Mikroglia infolge der Läsion hypertrophiert, anschwillt und daß diese Schwellung in dem Maße fortgeschrittener ist, in welchem man sich dem Zentrum der Läsion nähert, bis schließlich die vollständig angeschwollene Mikroglia im Zentrum der Läsion sich aus dem Syncytium löst. Dieses Bild soll den Eindruck vortäuschen, als ob die Mikroglia wandern würde. So viel ist sicher, daß die Rekonstruktion einer vorausgegangenen Bewegung auf Grund der fixen, starren mikroskopischen Bilder mit größter Vorsicht vorgenommen werden muß, doch büßt die Stellungnahme von *Metz* und *Spatz* gerade in ihrer eigenen Abfassung an Überzeugungskraft ein. Sie schreiben nämlich u. a.: „Die Wanderzellen, die wir aus der allgemeinen Biologie kennen, sind rund oder haben amöbenartige kurze Fortsätze; wir besitzen aber zurzeit keinen Beweis dafür, daß Zellen mit so zarten und langen, reich verästelten Fortsätzen sich in diesem Zustand auf der Wanderung befinden können.“ Hier muß eben der Ausdruck „in diesem Zustand“ hervorgehoben werden. Es ist tatsächlich undenkbar, daß die ungemein verästelte, mit Fortsätzen dritten und vierten Ranges sowie mit Härchen versehene Mikroglia Bewegungsfähigkeit hätte, welchen Umstand auch *Schaffer* gerade bei der Untersuchung der Morphologie der normalen Mikroglia hervorhebt. Doch betrachten sowohl *Hortega* als auch *Metz* und *Spatz* die Mikroglia als eine potentielle Körnchenzelle, da sie sich gegebenenfalls tatsächlich in eine solche verwandelt; die Bewegungsfähigkeit der angeblichen mikroglialogenen Körnchenzelle kann mit Berufung auf ihre Morphologie nicht in Abrede gestellt werden, da ihre Gestalt sowohl zur pas-

siven als auch zur aktiven Bewegung geeignet ist. Auf diese Frage müssen wir übrigens noch zurückkommen, und wir heben die erwähnte Kontradiktion nur aus dem Grunde hervor, um die Aufmerksamkeit schon im voraus darauf zu lenken, daß, wenn man bei der Mikroglia eine gewisse, die gewohnte bedeutend übersteigende Plastizität postuliert, in einer anderen, unbedeutenderen Frage der Plastizität sich auf die Steifheit der Mikroglia nicht berufen kann. Hinsichtlich der Frage der Genese der Mikroglia sind die Verfasser gerade entgegengesetzter Meinung wie *Hortega*, insofern sie für den ektodermalen Ursprung der Mikroglia eintreten, obwohl hauptsächlich auf Grund theoretischer Erwägungen, da sie kein embryonales Material — das doch zur Entscheidung dieser Frage allein geeignet wäre — untersucht haben.

Ramon y Cajal nimmt für die Migrationsfähigkeit der Mikroglia Stellung. Er verwendet zur Darstellung der Mikroglia seine eigene Methode, die von der *Hortegas* abweicht. *Cajal* gelangte bei der Untersuchung paralytischen Materials zur Erkennung der Wanderungsfähigkeit der Mikroglia, und zwar insbesondere bezüglich der stäbchenförmigen Mikroglia. Er schreibt darüber: „Die in der normalen Rinde verhältnismäßig seltene Stäbchengestalt stellt eine Adaptationsform der Mikroglia dar, welche sich nicht nur den Nervenstrukturen, sondern auch ihrer amöboiden Kondition anpassen kann (*Achucarro*, *Rio Hortega*). Die kräftigen polaren Expansionen dienen in ihrer Bewegungstätigkeit sozusagen als „Mauerbrecher“ mit maximaler Impulsivkonzentrierung und minimalem Widerstand gegen die Progression.“ Später schreibt er folgendermaßen: „Die Tatsache, daß die Mikroglia weder im Gefäßinnern, noch in den adventitiellen Knötchen aufgefunden werden kann, veranlaßt zur Annahme, wonach die Stäbchenzellen sowie die sternförmigen Zellen in ihrer überwiegenden Majorität präexistierende Aufbauelemente repräsentieren, welche mit Wanderungsfähigkeit ausgestattet sind und welche auf der Suche nach Abbauprodukten ihren Weg nach den Neuronen nehmen.“ Um für oder gegen diese Auffassung Stellung zu nehmen, sind zahlreiche Untersuchungen erforderlich, bei denen die morphologischen Veränderungen der Mikroglia besonders zu berücksichtigen sind, denn diese angebliche Bewegungsfähigkeit setzt eine so hochgradige Plastizität des Leibes der Mikroglia voraus, wie es bisher nur bei der apolaren Glia sowie bei einzelnen hämatogenen Elementen beobachtet worden ist. Es ist gleichfalls *Cajals* Verdienst, die Aufmerksamkeit auf die von ihm „Riesenmikroglia“ benannten perivaskulären Elemente gelenkt zu haben. Er hält diese Gebilde für einfache hypertrophische Elemente, doch verschweigt er dabei nicht, daß die darin fast stets auffindbaren Vakuolen und Einschlüsse den Gebilden ein eigentümliches, pathologisches Gepräge verleihen.

Es ist auch die Tätigkeit von *Creutzfeldt* und *Metz* zu erwähnen, die sich auf chronische und akute Prozesse, Meningoencephalitis, Paralyse und Zirkulationsstörungen erstreckte. Die Verfasser beschrieben die Rolle der Mikroglia in gewissen herdförmigen Gliareaktionen — wie Gliarosette und Gliastrauwerk —, lenkten die Aufmerksamkeit auf das Verhältnis zwischen der Mikroglia und der Ganglienzelle unter pathologischen Umständen, fanden die Mikroglia in der Erscheinung der Gliaumlagerung und Gliaumklammerung und beschrieben Neuronophagie, die angeblich von der Mikroglia ausgeführt wird. Die Verwandlung in eine Körnchenzelle sahen sie in einem Falle, bei einer Blutung, während sie bei einer Blutung nach Salvarsanintoxikation gewissermaßen das Gegenteil dieses Prozesses beobachteten, wobei nämlich ursprünglich runde Gitterzellen pseudopodiumartige Fortsätze herausstreckten. Durch Gegenüberstellung dieser beiden Erscheinungen können wir bereits auf die Schwierigkeiten hinweisen, die entstehen, wenn es sich um die typische Mikroglia und die daraus ableitbaren Gebilde handelt. Außerdem haben obengenannte Verfasser auch sehr eigentümliche Herderscheinungen beschrieben: „Selten waren im Ammonshorn kleine Herdchen, in denen bei der Sodasilbermethode ein bräunlich angefärbtes amorphes Zentrum vorhanden war, von dessen äußerem Umfang Hortegazellen strahlig nach allen Seiten abgingen, ihre Kerne lagen dabei dem Zentrum an.“ Diese Gewebstrümmer waren in Alkohol- und Formalinpräparaten nicht aufzufinden, und somit konnten die Verfasser nicht entscheiden, ob ihr Verdacht begründet sei, wonach diese Erscheinungen mit eventuellen Spirochätenvermehrungen in Verbindung gebracht werden können. Solche Herdchen können — wie wir es später sehen werden — auch bei der verschiedensten Ätiologie auftreten, und sie bestehen im wesentlichen aus einem gleich dem *K. Schafferschen* Makrogliaedritus entstandenen Mikrogliaedritus. Dieselbe Erscheinung beobachtete z. B. auch *v. Lehoczky* bei der Untersuchung paralytischen Materials. Letztgenannter Verfasser ist der erste, der die Veränderungen der Mikroglia an paralytischem Material systematisch zu beschreiben trachtet und die Aufmerksamkeit auf die lokalen Aufblähungen der Mikroglia lenkt, über die zu gleicher Zeit — doch von ihm unabhängig — auch *R. Rodriguez-Somoza* aus dem *Cajalschen* Institut berichtet.

Über die angeblichen mitotischen Teilungen der Mikroglia führt *Wilder G. Penfield* interessante Bilder an. Als angebliche Erscheinung ist sie deswegen zu betrachten, weil sie in ihren Bildern vollständig kugelförmig, in Mitose befindliche Zellen mit vollkommen regelmäßigen Konturen darstellt, wo doch zuerst zu beweisen wäre, daß Zellen von dieser Erscheinungsform von der Mikroglia stammen. Unter den Arbeiten von *C. Collado*, *A. Rezzo*, *Urechia* und *Elekes* sowie von *A. Gans*

sind noch die beiden letztgenannten hervorzuheben. *Urechia* und *Elekes* versuchten in einer ihrer Mitteilungen die Rolle der Mikroglia in den senilen Plaques zu klären, während sie in einer anderen Arbeit das Gliasyncytium darzustellen vermeinten. Diese Beobachtung bedarf einer weiteren Bekräftigung. Offenbar versuchte ein jeder Verfasser, *Hortegas* Methode zu modifizieren, doch berichtete darüber nur *A. Gans*. Ihm gelang es angeblich, die Mikroglia auch nach einfacher Formalinfixierung darzustellen. Seine Vorschrift ist einfach: aus dem ursprünglich in Formalin fixierten Block sind Gefrierschnitte zu verfertigen. Diese werden auf 2 Stunden in 37gradigem Thermostat in 2,5proz. Natriumbromidlösung versetzt, danach in ammoniakhaltigem Wasser ausgewaschen, sodann 2 Stunden lang in Hortegasilber versilbert, ausgewaschen und schließlich reduziert. Wir teilen diese Formel von neuem mit, denn es wäre von großer Bedeutung, wenn einer der Überprüfer die Mikroglia auf diesem Wege darstellen könnte. Wir arbeiten mit den reinsten Merckschen Chemikalien, und doch gelang es uns nicht, die Mikroglia an dem ursprünglich nicht in Bromformalin fixierten Material darzustellen. Schließlich hat *C. Collado*, der an Lyssa-Material gearbeitet hatte, die Veränderungen der Mikroglia beschrieben. Da auch wir u. a. mit Lyssa-Material gearbeitet haben — worüber wir im nachfolgenden ausführlich berichten werden —, sei hier nur so viel bemerkt, daß unsere Befunde mit denjenigen von *Collado* größtenteils übereinstimmen, obgleich bezüglich der Deutung dieser Befunde unsere Meinung abweicht.

Eigene Untersuchungen.

Unsere eigenen Untersuchungen schlugen mehrere Richtungen ein. Unsere erste und wichtigste Aufgabe bestand darin, die pathologischen Veränderungen der Mikroglia systematisch zu beschreiben. In zweiter Reihe schien uns die Frage von Bedeutung zu sein, ob die Mikroglia spezifische Veränderungen in dem Sinne aufweist, daß eine bestimmte und scharf charakterisierte Nervenzellveränderung — so insbesondere die „akute Schwellung“ *Nissls* und seine „schwere Zellerkrankung“ — stets von denselben Mikrogliaveränderungen begleitet wird. Schließlich trachteten wir danach, über die Funktionen der Mikroglia Aufschluß zu erhalten. Diesen Zwecken entsprechend nahmen wir unsere Versuche an folgendem Material vor: Wir verarbeiteten insgesamt 22 Tiere, und zwar ausnahmslos Kaninchen. Diese 22 Tiere teilten sich in folgende Gruppen:

Mit fixem Lyssavirus geimpft	6 Kaninchen
Mit fixem Virus von Encephalitis herpetica geimpft	2 „
Im Thermostat erhitzt nach <i>Omorokow</i>	2 „
B-Avitaminose hervorgerufen an	6 „
Durch Wasser- und Nahrungsentziehung hungern lassen	2 „

Schließlich verarbeiteten wir 4 gesunde Tiere zwecks Gewinnung von Kontrollpräparaten. Demselben Zwecke dienten einige Originalpräparate von *Del Rio-Hortega*, die das Eigentum des Herrn Professor *K. Schaffer* bilden und die er uns zu diesem Behufe gütigst zur Verfügung gestellt hatte.

Methodische Bemerkungen.

Zur Darstellung der Mikroglia sind bisher drei Methoden bekannt. Die erste und unbekannteste derselben ist das Platinchloridverfahren nach *Robertson*. Über diese Methode besitzen wir keine Erfahrung und erwähnen sie bloß der geschichtlichen Vollständigkeit halber. Gleichzeitig mit *Del Rio-Hortega*, dessen Methode gleich besprochen wird, teilt *R. y Cajal* unter dem Titel „Una modificacion del metodo de Bielschowsky“ etc.* seine eigene Mikrogliamethode mit, mit deren Hilfe er später an paralytischem Material prachtvolle Mikrogliaabilder erhielt. Später (1926) veröffentlichte er die Methode auch in der Zeitschrift f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie (Bd. 100). Diese Methode besteht aus der in der *Cajalschen* Schule allgemein gebräuchlichen, nach Bromformalinfixierung vorgenommenen Bielschowskyschen Piridin-Silberimprägnation. Die Imprägnation erfolgt — eventuell durch Erwärmung — so lange, bis die Schnitte eine etwas dunkler als strohgelbe, bräunlich abgetönte Farbe erhalten; danach werden sie zweimal rasch ausgewaschen und schließlich in 5proz. Formalin reduziert. Die Methode haben wir auch selbst angewendet, doch hatte sie den Nachteil, daß die Schnitte unbedingt vergoldet werden müssen, um die störende gelbe Grundfarbe zum Verschwinden zu bringen. Wir beobachteten bei der Verwendung tierischen Materials noch weitere Nachteile, hauptsächlich die stark beschränkte Elektivität; es wurde nämlich auch eine ungemein große Menge faseriger Glia — sowohl an pathologischem als auch an gesundem Material — mit der Mikroglia gleichzeitig imprägniert, und an pathologischem Material konnten wir sogar eine weitere Verminderung der Elektivität beobachten. Diese Erscheinung hat zuweilen auch Vorzüge, doch sahen wir in der allgemeinen Histopathologie der Mikroglia ihre Nachteile, da wir dadurch, daß wir die aus der Elektivität der Methode gewonnene Sicherheit verloren hatten, gerade in der Bestimmung der Grenzgestalten schwankend wurden. Als ein weiterer Nachteil ist der Umstand zu erwähnen, daß die Mikroglia an tierischem Material am 4.—5. Tage der Fixierung bereits schwer, am 10.—12. Tag überhaupt nicht mehr dargestellt werden konnte. Im Anschluß an die Verwendung dieser Methode gewannen wir jedoch eine wichtige Impression, die durch andere Umstände noch unterstützt und

* Trabajos del laborat. de investig. biol. de la univ. de Madrid 18.

bekräftigt wurde. In Anbetracht des Umstandes, wie schwer derjenige Grad der Imprägnationsdauer titriert werden kann, wobei noch die maximale Zahl der Mikroglia und die minimale Makroglia imprägniert sind, zur Zeit also, als selbst das Silber, das zuvor durch die Mikroglia gebunden wurde, — falls man die Imprägnation nicht unterbricht —, durch die Makroglia avid gebunden wird, müßte man nämlich unbedingt daran denken, daß die beiden Gliaarten über eine chemische Gruppe verfügen, die in ihrer chemischen Konstitution vielleicht nur verschieden stark, doch im wesentlichen identischer Natur ist und welche Gruppe bei der Makroglia bloß bezüglich ihrer Silberaffinität stärker ist.

In demselben Band der „Trabajos“ teilt *Del Rio-Hortega* seine Mikrogliamethode mit, die wir an dieser Stelle nicht in Gänze mitteilen, da sie auch solchen zugänglich ist, denen die „Trabajos“ nicht zur Verfügung steht. So ist sie z. B. im „Taschenbuch der mikroskopischen Technik“ von *B. Romeis** sowie in der später erschienenen „Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems“** von *W. Spielmeyer* veröffentlicht worden. Zwischen den drei Mitteilungen bestehen — besonders hinsichtlich der Imprägnation und Reduktion — einige Unterschiede; die einleitenden Prozeduren, also die Zubereitung der Fixierflüssigkeit, die Erwärmung des Blockes und die Behandlung der Schnitte mit ammoniakalischem Wasser sind jedoch in den drei Vorschriften ganz gleich beschrieben. Nach *Spielmeyers* Vorschrift ist bei der Zubereitung des Silbercarbonats 5 ccm 10proz. Silbernitrat 20 ccm 5proz. Natriumcarbonat zuzusetzen; der entstandene Niederschlag wird in Ammoniak gelöst, der Lösung 15 ccm destilliertes Wasser zugesetzt, und in dieser Lösung imprägniert man 10 Minuten lang. Demgegenüber ist nach der Vorschrift von *Romeis*, die mit der ursprünglichen Vorschrift von *Hortega* übereinstimmt, 10 ccm 10proz. Silbernitrat 30 ccm 5proz. Natriumcarbonat zuzusetzen und nach Lösung in Ammoniak mit destilliertem Wasser auf 150 ccm zu verdünnen. Der Unterschied zwischen beiden Vorschriften betrifft also bloß die Konzentration der beiden Lösungen. Eine gerade solche Abweichung ist auch in der Reduktion zu beobachten, denn während *Spielmeyer* in 10proz. Formalin reduziert, empfehlen *Hortega-Romeis* zu diesem Behufe 1proz. Formalin.

Wir hielten anfangs an *Hortegas* Vorschrift fest und erhielten dabei prachtvolle Bilder; im Laufe der Arbeit sind wir darauf gekommen, aus welchem Grunde *Metz* und *Spatz*, welche die Methode offenbar für Deutschland adaptiert hatten, konzentriertere Lösung anwenden. Wir fanden, als wir mit tierischem, also noch lebend-warm fixiertem Ma-

* 9. und 10. Aufl., S. 469. 1922.

** 3. Aufl., 1924.

terial arbeiteten, daß die Imprägnation — falls wir das Silber in der Verdünnung nach *Hortega* verwendeten — bloß am 2. oder 3. Tage schön gelang. Bereits vom 4. Tage der Fixation angefangen mußte die Konzentration des Silbers gesteigert und dementsprechend die Imprägnationsdauer zuerst verkürzt, sodann verlängert werden, um die Mikroglia darzustellen. Am 6. oder 7. Tage hielten wir bereits bei der Konzentration von *Metz* und *Spatz*, von der wir auf Grund dessen festzustellen vermeinen, daß die Verfasser offenbar aus dem Grunde mit Silber von so hoher Konzentration arbeiten mußten, da menschliches Material vermöge der Natur der Sache nicht so frisch fixiert werden kann als tierisches. Die Vervollständigung der Methode wäre vielleicht in der Richtung der noch höheren Konzentration des Silbers zu suchen, denn die Mikroglia konnte in der 3.—4. Woche nach der Fixierung auch mit dem unverdünnten Hortegasilber nicht mehr dargestellt werden. Es sei noch erwähnt, daß das frisch fixierte tierische Material nach zweitägiger Fixierung in der nach *Metz* und *Spatz* konzentrierten Silberlösung nicht 10 Minuten, sondern bloß 1—2 Minuten lang imprägniert werden darf, wenn man möglichst elektive Präparate erhalten will. Gerade solche Unterschiede sahen wir bei der Veränderung der Konzentration des zur Reduktion verwendeten Formalins. Die Vorschrift nach *Metz* und *Spatz* schreibt zur Reduktion 10proz. Formalin vor, während *Hortega* zu demselben Zwecke 1proz. Formalin verwendet. Wir stellten verschiedene Versuche an, um die günstigste Konzentration der Formalinlösung bestimmen zu können und gelangten hierbei zu folgendem Resultat: An ganz frisch fixiertem Material erhält man nach 2tägiger Fixation die klarsten und möglichst elektivsten Bilder nach der Reduktion in schwach konzentriertem Formalin, doch ist es nicht ratsam, die Verdünnung unter 1% vorzunehmen, oder wenn doch, so dürfen die Schnitte zwischen der Imprägnation und Reduktion nicht ausgewaschen werden, denn sonst wird das Silber aus den Schnitten vollständig entfernt oder man erhält höchstens eine nucleäre Imprägnation. Steigert man die Konzentration des Formalins, so wird das Bild immer weniger elektiv, insofern stets mehr Makroglia imprägniert wird, doch hat auch dies seine oberste Grenze, denn an einem gewissen Punkte — bei frischem Material zwischen 15 und 25% — werden die Schnitte diffus gelb, und es ist darin außer einer ganz blassen Nervenzellimprägnation sonst nichts zu sehen. Bei nicht ganz frisch fixiertem Material — also beim größten Teil des menschlichen Materials — kann man die Imprägnation ganz getrost mit der Silberkonzentration nach *Metz* und *Spatz* und die Reduktion mit etwa 5proz. Formalin vornehmen. Es ist wohl überflüssig, darauf hinzuweisen, daß die Chemikalien absolut rein sein müssen. Das Formalin soll sowohl vor der Zubereitung des Bromformalins als auch vor der Reduktion

sorgsam neutralisiert werden. Dies geschieht am einfachsten durch Ausschütteln mit Calciumcarbonat. Anfangs stellten wir das Bromformalin literweise her, damit wir wochenlang mit Material versehen sein sollten, doch erwies sich diese Methode später als falsch, da auch das Bromformalin während des Stehens sauer wird und das Formalin durch die Neutralisierung seines Bromgehaltes beraubt wird, was den Erfolg der Methode vereitelt. Demzufolge haben wir in der letzten Zeit stets nur für einige Tage hinreichendes Bromformalin hergestellt. Bezüglich der Zubereitung der Lösungen wollen wir die Aufmerksamkeit auf noch einen Umstand lenken. Der anlässlich der Vermengung des Silbernitrats mit Natriumcarbonat entstehende Niederschlag muß der Vorschrift nach blaß kanariengelb sein. Nur absolut reine Chemikalien ergeben einen Niederschlag von dieser Farbe. Sobald die geringste Verunreinigung vorliegt, wird der Niederschlag gelblichbraun, sogar ganz braun oder zuerst schön gelb und nach einigen Sekunden braun. Sogar das absolut reine Natriumcarbonat verwandelt sich nach längerem Stehen offenbar in Hydrocarbonat und ergibt mit dem Silber einen braunen Niederschlag. Die Wirksamkeit der zubereiteten Lösung ist der gelben Farbe proportional: ganz gelber Niederschlag ergibt eine ausnehmend wirksame Lösung, während der ganz braune Niederschlag nur zur Darstellung der Makroglia verwendet werden kann; oft gelingt jedoch auch dies nicht. Die entsprechend verfertigten Präparate haben eine gräulichbraune Farbe und die Mikroglia imprägniert sich darin scharf schwarz. Die Hoffnung, die wir an die Elektivität der Methode knüpften, ging leider nicht in Erfüllung, denn es kann hier von einer solchen Elektivität wie z. B. bei der *Weigertschen* Markscheidenfärbung keine Rede sein, sogar die Goldsublimatmethode nach *Cajal* ist den Mikrogliaethoden (natürlich bezüglich der Makroglia) an Elektivität überlegen. In den gut gelungenen Präparaten besteht zwar die Mehrzahl der dargestellten Zellen aus Mikroglia, doch findet sich stets — und in keiner unbeträchtlichen Menge — auch Makroglia. Unter den Zellen mesodermalen Ursprungs werden die Zellen der Gefäßwände immer, ferner die Körnchenzellen mesodermaler Natur imprägniert, und schließlich bleiben auch in den komplettesten Präparaten außer der Oligodendroglia zahlreiche Gliazellen — so z. B. die apolare Glia, „il tercer elemento“ und die daraus ableitbaren Gitterzellen übrig. Diese Eigentümlichkeiten vermehren sich noch bei der Untersuchung pathologischen Materials, welcher Umstand bei der Klassifikation einiger ganz extremer Figuren besondere Schwierigkeiten bereitet. Falls die Elektivität der Methode bei der Differenzierung der Grenzgestalten der drei Gliaarten versagt, vermehren sich noch diese Schwierigkeiten, wenn Elemente ektodermalen und mesodermalen Ursprungs voneinander differenziert werden müssen, wie z. B. bei Gehirnverletzungen,

wobei die verschiedenen Gitterzellen ektodermalen und mesodermalen Ursprungs voneinander zu unterscheiden sind. In solchen Fällen muß die eventuelle und beschränkte Elektivität der Methode ganz außer acht gelassen werden, und bloß die rigoroseste Erwägung der morphologischen Verhältnisse vermag die Richtung unserer Feststellungen vorzuschreiben.

Die Bilder, welche die Methode ergibt, sind nicht die Resultate eines solchen physiko-chemischen Prozesses wie z. B. bei der *Golgi*-schen Methode, sondern sie gleichen eher der *Cajalschen* Goldsublimationsmethode. Das Silber wird nämlich nicht an der Oberfläche der Zellen — wie es von *Metz* und *Spatz* angenommen wird —, sondern im Zellinnern ausgefällt. Diese Erscheinung tritt besonders bei der Betrachtung pathologischer Bilder scharf hervor, als das ausgefällte Silber sehr feine Plasmastrukturen zur Darstellung bringt. Auf diese Erscheinung hat bereits *R. y Cajal* hingewiesen. Unsere diesbezügliche Behauptung wird übrigens auch durch die schöne Imprägnation der Gitterzellstruktur unterstützt. Man kann dieselbe so klar imprägnieren, daß die Gitterstruktur in der ganzen Tiefe der Zelle deutlich zu erkennen ist, wovon man sich auch durch das Drehen der Mikrometerschraube überzeugen kann. Die Schärfe der Bilder steht in solchen Fällen der der Nisslbilder in keiner Beziehung nach. Eine vollständig analoge Erscheinung ist bei der Imprägnation der Wände der während der Degeneration der Mikroglia entstehenden Vakuolen zu beobachten.

Nun wollen wir auf die Histopathologie der Mikroglia übergehen, doch sei zuvor bemerkt, daß wir sowohl in unseren Untersuchungen als auch in vorliegender Arbeit nicht die ganze Histopathologie der Mikroglia, sondern bloß ihre Morphologie behandeln wollen; somit bewerten wir die zur Grundlage der morphologischen Veränderungen dienenden chemischen Veränderungen nur in ihren morphologisch ersichtlichen Beziehungen. Dementsprechend zerfällt unsere Arbeit in zwei Teile: in einen allgemeinen und einen speziellen Teil. Im allgemeinen Teil befassen wir uns mit der Beteiligung der Mikroglia an den bisher bekannten, ganz allgemeinen zellpathologischen Prozessen, d. h. mit den morphologischen Veränderungen der Mikroglia bei 1. Hypertrophie, 2. Hyperplasie und 3. Nekrose. Es wird ferner für uns von Interesse sein, mit welcher Reaktion der Mikrogliasatellit antwortet, wenn ihre Ganglienzelle bekannte und stark charakterisierte Prozesse erleidet. Solche Prozesse sind die *Nisslsche* akute Schwellung und *Nissls* schwere Zellerkrankung. Im speziellen Teil beschreiben wir die Veränderungen der Mikroglia innerhalb des Rahmens gut charakterisierter pathologischer Prozesse, wie z. B. bei *Lyssa*, *Encephalitis herpetica*, *B-Avitaminose*, *Hungern* usw.

I. Allgemeine Histopathologie der Mikroglia.

A. Hypertrophie.

Bekanntlich sind hypertrophische Mikrogliazellen fast von jedem Verfasser beschrieben worden. Als solche betrachtet man hauptsächlich die großen, auch im Nisslbilde darstellbaren Stäbchenzellen sowie die von *Cajal* beschriebene sog. Riesenmikroglia. Die Gestalt der Stäbchenzellen ist allgemein bekannt: es sind Zellen mit langgezogenem, geschwellenem, saftreichem Protoplasma, die zweifelsohne von der bipolaren Mikroglia stammen; es ist nur zweifelhaft, ob die Stäbchenzellen durch einfache Hypertrophie entstandene Formen der Mikroglia darstellen. Dieser Zweifel ist vollständig berechtigt, wenn man sich die Gestalt der Stäbchenzellen in spezifischen Präparaten vergegenwärtigt. Diese Stäbchenzellen unterscheiden sich von der bipolaren Mikroglia nicht nur bezüglich ihrer Größe, sondern auch in solchen Charakteristica, die der Stäbchenzelle zweifelsohne einen pathologischen Charakter verleihen. So kann bereits die geschwollene, mit saftreichem Plasma versehene Stäbchenzelle selbst nicht einfach für eine übertriebene Form der normalen Mikroglia mit fadenförmigen Fortsätzen gehalten werden. Den Stäbchenzellen gehen die feinen Härchen der normalen Mikroglia ab, ferner sind darin sehr häufig Vakuolen zu sehen, und schließlich zeigen sie eine derartige Veränderung der für die Mikroglia charakteristischen Kernplasmarelation (*R. Hertwig*), woraus es offensichtlich ist, daß diese keine durch einfache Hypertrophie entstandenen Elemente darstellen. *Cajal* äußert sich über die sog. Riesenmikroglia folgendermaßen: „In erster Linie überrascht uns der Umstand, daß im spongiösen Protoplasma Vakuolen existieren, in denen Einschlüsse zum Vorschein kommen, welche mit Silber schwarz gefärbt werden, die nicht seltene, gezähnte Disposition der kräftigen Expansionen, welche von kurzen, dornigen Stacheln besetzt sind, die Endigung der Ausläufer in Form von umfangreichen Knollen (Abb. 10, C), welche sich an die Adventitia anschmiegen können, endlich noch das Auftreten von bilobulären Kernen, welche wohl auf eine baldige Teilung hinweisen (Abb. 10, E, F).“ Aus dieser Charakteristik ist folgendes hervorzuheben: das Protoplasma dieser angeblich hypertrophischen Zellen ist spongiös, es sind darin Vakuolen entstanden und die Ausläufer sind knollenartig aufgebläht; dies sind lauter Eigenschaften, die dem Bilde der normalen Mikroglia absolut fremd sind, deren Vorhandensein also als Anzeichen der Hypertrophie nicht anzunehmen ist, denn — es sei darauf abermals hingewiesen — die Hypertrophie kann nur als eine übertriebene Form der normalen Zelleigenschaften gelten. Ferner hält man das Vorhandensein der Vakuolen bei allen übrigen Zellarten — so auch bei der amöboiden Glia — stets für Degenerationszeichen; es liegt also kein Grund vor, die Gegenwart derselben bei der

Mikroglia auf andere Ursachen zurückzuführen. Was die Endknollen der Ausläufer anbelangt, so sind diese sozusagen als die anfänglichsten Anzeichen der Degeneration der Mikroglia aufzufassen, die ausnahmslos bei jeder degenerierten Mikroglia vorkommen, ganz gleich, ob diese ein perivaskuläres, perineurales oder frei herumliegendes Element darstellen, und somit können wir darin prinzipiell keine Einrichtung zur Anschmiegung an die Gefäßwand erblicken. Bezüglich der in diesen Zellen zuweilen ersichtlichen Kernveränderungen — die als Kernteilungsfiguren betrachtet werden können — werden wir uns in dem Abschnitt über die Hyperplasie der Mikroglia äußern. Wenn also diese Zellen nicht als hypertrophisch zu betrachten sind, so fragt es sich, welche die Kriterien der echten Hypertrophie bei der Mikroglia sein werden. Die Antwort ist einfach: Dieselben wie in der allgemeinen Histologie.

Unter Hypertrophie verstehen wir ein wirkliches Wachstum der Zelle, das mit dem wirklichem Wachstum des Plasmas und des Kernes sowie mit der Neubildung und Vergrößerung der spezifischen Zellstruktur — sowohl der endocellularen Struktur als auch der äußeren Morphologie — einhergeht. *„Somit ist die wahre Hypertrophie ein wirkliches Wachstum der Zelle und nicht zu verwechseln mit den einfachen Anschwellungen, wie sie bei Durchtränkungen der Zelle mit vermehrtem Nahrungsmaterial oder mit sonstigen Flüssigkeiten des Mediums allerdings auch in den ersten Stadien der Hypertrophie vorkommen“* (R. Rössle). Man darf also in der Histologie des Gehirns nicht mit freieren oder minder streng umschriebenen Einteilungen arbeiten als in der allgemeinen Histologie. Als Hypertrophie ist das Wachstum nur in dem Falle zu bezeichnen, wenn es sich lediglich um einen quantitativen Exzeß handelt; in qualitativer Hinsicht — also morphologisch und funktionell — ist jedoch der Charakter der ursprünglichen Zellart bewahrt worden. Nimmt man diese Auffassung der Hypertrophie an, so muß es festgestellt werden, daß es bei der Mikroglia keine reine Hypertrophie gibt. *Wir sahen in unserem reichlichen Material keine rein hypertrophischen Zellen, d. h. solche, die sich unter vollständiger Bewahrung des ursprünglichen Charakters vergrößert hätten, und auch keiner der eingangs angeführten Verfasser teilt solche Bilder mit.* Die Bilder, die man als hypertrophische Mikroglia vorfindet, weisen zum größten Teil die verschiedensten Anzeichen der beginnenden Degeneration auf, so z. B. Vakuolen sowie lokale Anschwellungen, die teils als kleine Knötchen, teils als Bläschen imponieren. Die Mikroglia erscheint bei der Betrachtung ihrer Kernplasmareihen in einem eigentümlichen Licht. Stellt man nämlich die vereinigte Menge sämtlicher Fortsätze und des Plasmas zum Kerne der normalen Mikroglia in Proportion, so wird dieses Verhältnis 1:1 betragen. Zur Messung dieser Proportion

steht uns natürlich keine exakte Methode zur Verfügung. Wir nahmen diese Schätzung bei mehreren hundert verschiedenen uni-, bi- und multipolaren normalen Mikrogliazellen vor und vermeinen dieses Resultat als die unterste wahrscheinlichste Wertgrenze feststellen zu können. Dieser Schätzung ist eine gewisse Wichtigkeit beizumessen, denn obwohl sie auf Genauigkeit keinesfalls Anspruch erheben kann, gibt sie uns doch ein Bild über das für die Mikroglia charakteristische Massenverhältnis des Zellkerns und des Zelleibes. Es ist notwendig, daß wir uns darüber einen Begriff machen, denn gerade diese ca. 1 : 1 proportionierte Kernplasmarelation (*R. Hertwig*) sichert der Mikroglia das labile Gleichgewicht, das durch die Kontinuität der gleichzeitigen, entgegengesetzt gerichteten und reversiblen Reaktionen charakterisiert wird, in welcher Kontinuität ein Lebenszeichen der Zelle zu erblicken ist. In diesen angeblich hypertrophischen

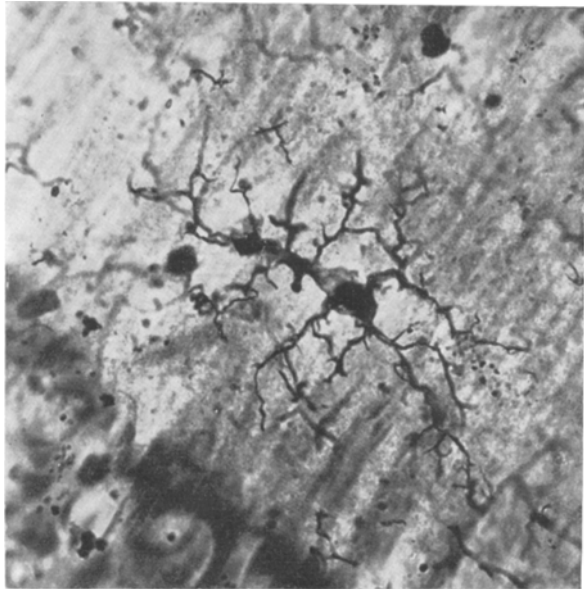


Abb. 1. Zuerst geschwollene, sodann atrophierte Mikroglia aus dem Ammonshorne eines B-avitaminotischen Kaninchens. Das Plasma ist noch geschwollen, die Fortsätze sind dagegen bereits atrophiert. Vergrößerung: Zeiß homolog. Imm. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

Bildern verändert sich die so aufgefaßte (1 : 1) Kernplasmarelation der Mikroglia. Diese Veränderung überschreitet die physiologischen Grenzen beträchtlich, insofern das Plasma den Kern — wie es z. B. aus Abb. 10 ersichtlich ist — etwa 20fach übertrifft. Infolge dieser verhängnisvollen Verschiebung der Kernplasmarelation muß diese Zellveränderung — schon in Anbetracht dieser einen Tatsache — unter die degenerativen Veränderungen eingereiht werden. Und dies mit vollem Recht, denn der Zellkern vermag seine regulierende und sonstige Einwirkung auf das solcherart vergrößerte Plasma nicht mehr auszuüben, wodurch die Zelle zugrunde geht. Die Anzeichen ihres Zerfalls sind aus Abb. 1 ersichtlich. Abb. 1 stellt eine solche „hypertrophierte“ Mikroglia unter Im-

mensionsvergrößerung dar. Hierbei ist das Verhalten der Fortsätze beachtenswert. Auch diese vergrößern sich und werden dick, während sie zwei charakteristische Veränderungen erleiden. Erstens verlieren sie ihre ganzen feinen Fortsätze dritten und vierten Ranges sowie ihre Härchen, wodurch sie gleichsam entblößt erscheinen. Die zweite Veränderung läßt sich nicht scharf charakterisieren; am besten wird sie vielleicht in der Weise gekennzeichnet, daß die ursprünglich fein gebogenen, sozusagen elegant geschweiften Fortsätze grob werden, ihre Biegungen versteifen und ihre Äste erinnern statt an das Bild des lebenden Moores an die Verästelungen eines morschen Baumstammes. Bei der Imprägnation werden diese Äste — solange keine Anzeichen des Zerfalls vorliegen — dicht und dunkel und die kompakte Imprägnation zerfällt nur an der Einmündungsstelle ins Plasma in einzelne Körnchen. Der Vergleich mit einem morschen Baumast scheint eine tiefere Analogie in sich zu bergen, als dies bei einem einfachen Vergleich der Fall ist, insofern diese verdickten, entblößten, starke Argentophilie aufweisenden Fortsätze eine auffallende Neigung zum Zerbröckeln zeigen, indem sie in mehr oder minder lange Stücke zerfallen; oft bröckeln sich auch einzelne Fortsätze fast in Gänze vom Zelleib ab. Dies ist offenbar die Folge einer sekundären Atrophie, die die ursprünglich geschwollene Mikroglia angegriffen hatte. Sämtliche Erscheinungsformen der Mikroglia — die uni-, bi- und multipolaren Elemente — können dem beschriebenen Prozeß anheimfallen. An dieser Stelle wollen wir darauf aufmerksam machen, daß viele Verfasser die Nissl'schen Stäbchenzellen für hypertrophierte bipolare Mikroglia halten. Die Unrichtigkeit dieser Annahme werden wir in dem Abschnitt über die Degeneration der Mikroglia nachweisen. Hier wollen wir nur die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß die auf Abb. 1 ersichtliche Zelle eine unbestreitbare Verwandtschaft zur Stäbchenzelle aufweist, doch wird diese Zelle im Nisslbilde nicht in Form einer Stäbchenzelle, sondern als eine einfache, mit einem exzentrisch gelagerten Kern versehene Gliazelle zum Vorschein kommen, deren geringfügiges Plasma verschwommene Grenzen aufweist. Die Nisslfärbung bringt nämlich bei der nicht erkrankten Mikroglia bloß den Kern, bei der kranken Mikroglia hingegen außer dem Kern nur diejenigen Teile zur Darstellung, die sich im Zustande der Schwellung befinden. Solange die Schwellung — wie auch auf unserer Abbildung — sich auf die Fortsätze nicht erstreckt hat, lassen sich durch Nisslfärbung keine Stäbchenzellen zur Darstellung bringen. Hat jedoch die Schwellung der Mikroglia einen solchen Grad erreicht, daß ihre Fortsätze im Imprägnationsbild statt des gewohnten fadenförmigen Aussehens den Eindruck eines saftreichen Plasmas erwecken, so können wir im Sinne unserer strengen Definition nicht mehr über Hypertrophie sprechen,

da sich die solcherart veränderte Zelle von der Mutterzelle bereits qualitativ unterscheidet. Den Umstand, wonach diese Schwellungen vom Prozeß, den man als Hypertrophie bezeichnet, im wesentlichen beträchtlich abweichen und daß hier wahrscheinlich ein Prozeß sui generis vorliegt, werden wir im Abschnitt über die Degeneration der Mikroglia nachweisen. Dasselbe gilt von den von *Cajal* beschriebenen und von ihm als „Riesenmikroglia“ bezeichneten Elementen, die unseres Erachtens nichts anderes darstellen als in demselben Schwellungszustand befindliche multipolare Mikrogliaelemente, in welchem Zustande die Stäbchenzellen der deutschen Verfasser von den bipolaren Elementen gebildet werden. Im Sinne des Vorhergehenden erklären wir, daß die rein hypertrophischen Formen der Mikroglia an unserem experimentellen Material nicht zu beobachten waren und daß die an menschlichem, pathologischem Material arbeitenden Verfasser, welche diese Formen zu sehen vermeinten, die Hypertrophie offenbar nicht so streng auffaßten, wie dies unseres Erachtens in der Zellpathologie einzig richtig wäre. Die von den verschiedenen Verfassern als hypertrophisch bezeichneten Bilder weisen Anzeichen von Schwellung, Vakuolen, kleinen Knötchen, der Verminderung der Fortsätze und einer immens großen Aufblähung des Plasmas auf, weswegen wir diese Zellen — auch wenn sie in ihrem Kern eine eventuelle proliferative Tendenz zeigen — nicht für rein hypertrophisch halten können. Diese Abwesenheit der reinen Hypertrophie der Mikroglia stellt die vermeintliche Funktion der normalen Mikroglia in ein eigentümliches Licht. Insofern man nämlich annimmt, daß die Hauptrolle der Mikroglia darin besteht, den Gliaplexus zu verdichten und das Nervengewebe zu stützen, muß man auch daran denken, daß die Mikroglia über eine, wenn auch nicht scharf betonte, doch zumindest ausgesprochene Fähigkeit zur Hypertrophie verfügt, wozu sich sodann — gerade infolge ihrer verdichtenden Rolle — ein gewisser Grad des hyperplastischen Vermögens hinzugesellt. Bezüglich der Hypertrophie ist dies — wie wir es nachgewiesen haben — nicht der Fall. Nun wollen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen hinsichtlich der Hyperplasie betrachten.

B. Hyperplasie der Mikroglia.

Die Hypertrophie der Mikroglia stellt — wie wir es im vorhergehenden Abschnitt dargelegt haben — in sämtlichen von uns beobachteten Fällen ausnahmslos nur die erste Phase eines nekrobiotischen Prozesses dar. Unsere diesbezügliche Behauptung wird durch die morphologische Anschauung der Bilder in vollem Maße bestätigt. Die Unfähigkeit der Mikroglia zur Hypertrophie kann bloß als ein Anzeichen geringfügiger Vitalität aufgefaßt werden. Die Anzeichen dieser geringen Vitalität sind auch in dem Falle vorzufinden, wenn man der Hyperplasie der

Mikroglia Aufmerksamkeit schenkt. Es darf überhaupt nicht befremden, daß von der Hyperplasie einer der Hypertrophie unfähigen, also über geringe Vitalität verfügenden Zellart gesprochen wird. Es geht aus zahlreichen Versuchen hervor, daß die unbedingt zum Zelltod führenden Reizwirkungen die — jedenfalls unregelmäßige — Kernteilung der Zelle herbeizuführen vermögen. Hier können wir auf die Untersuchungen von *Galeotti* nur hinweisen, der diese Erscheinung durch die Anwendung von Jod, Chinin, Chrmsäure, Temperatursteigerung usw. hervorrief. Er bemerkte nämlich nach der Einwirkung obengenannter Zellgifte, daß die Zelle zuerst Vorbereitungen zur Kernteilung traf (progressive Phase), diese jedoch unbeendet ließ und zu degenerieren begann (regressive Phase). Besonders beachtenswert ist die Wirkung einer Temperatur von 34—35° auf das Epithel des Salamanders. Es traten dabei asymmetrische Kernteilungen auf, welche mit der Degeneration der Zelle einhergingen, zum Zeichen, daß die Teilung selbst die Lebensfähigkeit dieses Gewebes von sonst starker Vitalität derart erschöpft hatte, daß die geteilte Zelle dem noch weiter einwirkenden Reiz nicht widerstehen konnte, obwohl ihre Teilung auf die für die Nachkommenzellen günstigste Art — mittels Karyokinese — erfolgte*.

Bekanntlich gelangten namhafte Forscher — wie z. B. *H. E. Ziegler***, *Flemming****, *Krompecher* u. a. m. — im Laufe ihrer geradezu zu diesem Behufe angestellten Versuche zu der Überzeugung, daß die Zellteilung bloß bei ihrer mitotischen Form einen progressiven Charakter besitzt, während die amitotische Teilung von regressiver Natur ist, was meistens auch durch die in ihrer Begleitung auftretenden Degenerationszeichen zum Ausdruck kommt. „Daß die Amitose in pathologischen Neubildungen so häufig ist und unter den normalen Geweben besonders diejenigen von geringer Lebensdauer und ohne eigentliche Organisation (Placenta, Eihülle, Exsudatzellen) auszeichnet, scheint diesem geringen Vertrauen in die Leistung der Amitose rechtzugeben“ (*Paul Ernst*). Nach *Boveri* bringt es gerade das Prinzip der Chromosomaindividualität mit sich, daß gesunde, der Mutterzelle gleichwertige Nachkommen nur auf dem Wege mitotischer Zellteilung entstehen können.

Nun wollen wir sehen, wie es von diesem Gesichtspunkte betrachtet mit der Hyperplasie der Mikroglia bestellt ist. Die Hyperplasie der Mikroglia läßt sich nur durch die Teilung der einzelnen Mikrogliazellen denken, denn kein einziger Verfasser sah Bilder, aus denen man darauf schließen könnte, daß sich bei erwachsenen Individuen apolare Ele-

* *Galeotti*: Zieglers Beitr. 14. 1893; ferner ebendort 20. 1896.

** Biol. Zentralbl. 11. 1898; Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 1898.

*** Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 77. 1897; Zellsubstanz, Kern und Zellteilung. Leipzig 1892.

mente in Mikroglia verwandelt hätten, geschweige, daß sich außerhalb der ersten Abschnitte des extrauterinen Lebens sich mesodermale Elemente in Mikrogliazellen umgewandelt hätten. Letztgenannter Umstand wird von *Del Rio-Hortega* allein angenommen, dessen Ansichten wir in einer späteren Arbeit über die embryonale Mikroglia erörtern werden. An dieser Stelle schließen wir uns in unserer Meinung auf Grund der an tierischem Material angestellten Versuche an sämtliche Verfasser an. Wir haben keinen Grund, das klassische Prinzip bei der Mikroglia nicht anwenden zu wollen: *Omnis cellula e cellula eiusdem generis*. Es muß als ein Zeichen der beschränkten hyperplastischen Fähigkeit der Mikroglia gelten, daß in unserem Material mitotische Kernteilung in keinem einzigen Falle zu beobachten war, auch dort nicht, wo die verhältnismäßig reinsten Zeichen der Hypertrophie mit den relativ geringsten und unbedingt reversiblen Degenerationszeichen vergesellschaftet auftraten und auch von ausgesprochener Hyperplasie begleitet wurden (B-Avitaminose). Einem negativen Befund gegenüber muß man zwar vorsichtig sein, doch in Anbetracht des Umstandes, daß die mitotische Zellteilung bei der Mikroglia von keinem Verfasser — abgesehen von einem einzigen, auf den wir gleich zu sprechen kommen — beschrieben wurde, nimmt bereits die Beweiskraft dieses allgemein beobachteten Negativums zu. Vorerwähnter Verfasser, der die mitotische Teilung der Mikroglia in einem Falle von Gliom beschrieben hatte, ist *Wilder G. Penfield*. Der Verfasser, der *Hortegas* Methode anwendete, sah runde oder ovale, mit großem, saftreichem Plasma versehene Zellen, in denen verschiedene karyokinetische Figuren imprägniert waren. Mit besonderer Rücksicht auf die beschränkte Elektivität der Methode muß die Behauptung, wonach diese Zellen der Mikroglia entsprechen — insofern die Methode als einziger Beweis gilt —, mit größter Vorsicht aufgenommen werden. Denn nehmen wir auch an, daß eine derart geformte, vollständig apolare Zelle mit großem Protoplasma aus Mikroglia in einer Geschwulst entstehen kann, so stehen wir noch immer einem solchen Falle von Metaplasie gegenüber, der nur infolge der großen Malignität der Geschwulst als annehmbar zu betrachten ist und der nicht als Regel für sonstige pathologische Prozesse gelten kann. Bekanntlich ist die Deutung der zellpathologischen Prozesse gerade bei malignen Tumoren noch sehr labil und sie beruht vollständig auf Prinzipien *sui generis*. *Creutzfeldt* und *Metz* gelang es, ähnliche Teilungsprozesse zu imprägnieren; sie bezogen jedoch diese Gestalten nicht auf die Mikroglia bzw. sie äußerten sich diesbezüglich sehr vorsichtig.

Die Mikrogliazellen, die sich im Zustande der direkten Kernteilung befinden, zeigen ein ziemlich charakteristisches Bild. Die Kerne dieser Zellen ergeben — vom einfachen stäbchenförmigen über den biskuitähnlichen, stärker eingeschnürten bis zum bilobulären Kern — eine

ganze Serie. Über diese teilen wir keine Abbildungen mit, da es sich hierbei einestheils um einen wohlbekannten Prozeß handelt, andernteils sind die diesbezüglichen Illustrationen in den Abb. 9, 10 und 13 von *Cajals* Arbeit: „Beiträge zur Kenntnis der Neuroglia des Groß- und Kleinhirns bei der progressiven Paralyse“ zu finden, die *Cajal* selbst in dieser Weise deutet. Wir wollen nur bemerken, daß wir ähnliche Kernfiguren in verhältnismäßig weniger degenerierten Zellen antrafen, als es besonders in seinen Abb. 10 und 13 zu sehen ist, in denen die Degenerationszeichen, wie z. B. Vakuolen, Endknollen usw. stark ausgeprägt sind. Die Kernteilung selbst führt nicht in jedem Falle unbedingt zur Zellteilung, und so entstehen die zweikernigen Elemente, die mit ihrem geschwellenen Leib und den beiden Kernen davon zeugen, daß es sich hierbei um eine nicht abgeschlossene Zellteilung handelt. Eine ähnliche zweikernige Zelle mit geschwellenem Protoplasma, die verhältnismäßig noch über wenig erkrankte Fortsätze verfügte, sahen wir bei der Lyssa des Kaninchens sowie in einem Präparat (Paral. progress.) des Herrn Prof. K. Schaffer, in welchem indes die Zellteilung bereits so fortgeschritten war, daß die beiden Mikrogliazellen nur durch eine schmale Plasmabrücke miteinander verbunden waren.

Von den der Teilung vorangegangenen Prozessen beobachteten wir bezüglich des Kernes — infolge der Eigentümlichkeit der Methode — nichts, hinsichtlich des Plasmas sahen wir, daß dieses anschwillt; infolgedessen *geht der Hyperplasie der Mikroglia in jedem Falle die Schwellung voran*, die beiden letztgenannten Erscheinungen sind also gewöhnlich beisammen vorzufinden. Diese Erscheinung tritt in den Abb. 5a und 5b unserer Arbeit: „Experimentelle B-Avitaminose des Kaninchens“* deutlich hervor. Das von einem gesunden Kaninchen herrührende Originalpräparat von *Del Rio-Hortega* wurde mit derselben Vergrößerung verfertigt wie das pathologische Präparat, das von der identischen Gehirnpartie eines avitaminotischen Kaninchens herrührt. Außer dem hauptsächlichsten Unterschied zwischen den beiden, daß nämlich im pathologischen Präparat mehr Mikroglia vorhanden ist als im gesunden, ist es auch beachtenswert, daß die Zellen des pathologischen Präparates — sowohl was den Reichtum der Fortsätze als auch ihr Kaliber sowie die Verdickung ihrer Fortsätze dritten und vierten Grades anbelangt — von den nämlichen Zellen des gesunden Tieres abweichen. Von diesen Zellen ist die Immersionsaufnahme von Abb. 1 verfertigt, woraus es unserer Behauptung entsprechend ersichtlich ist, daß hier keine Hypertrophie, sondern eine schwellige Entartung der Mikroglia vorliegt. Ein neuer Beweis für die geringe hyperplastische Fähigkeit der Mikroglia ist der Umstand, daß die Mikroglia

* Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 80.

ihre eigene normale Architektur selbst bei Hyperplasie ungemein selten überschreitet. Sie bewahrt sogar ihre ursprüngliche Ablaufsrichtung — wie es aus vorerwähnter Abbildung ersichtlich ist — in gut erkennbarer Weise. Aus den Untersuchungen von *Achucarro*, *Gayarre*, *Spielmeier* usw. geht es hervor, daß die Mikroglia im Stratum radiatum des Ammonshorns insbesondere durch bipolare Elemente vertreten ist, die in der radialen Richtung der apikalen Fortsätze der Pyramidenzellen gelagert sind, so daß diese Ablaufsrichtung auch von einem Mikrogliapräparat abgelesen werden kann. In normalen Fällen sind tangential gelagerte Mikrogliazellen nur selten zu beobachten. Eigentümlicherweise bleibt die Präponderanz der radiär gelagerten Mikrogliazellen gegenüber den tangential liegenden Zellen selbst bei einer Hyperplasie bestehen, obwohl bei Voraussetzung einer gleichmäßigen Teilungsfähigkeit — da die in radiärer Richtung liegenden Zellen bedeutend mehr Nachkommen hervorbringen — bei stark hyperplastischer Fähigkeit die Linienbrechung bzw. Überschreitung der normalen Architektur zu erwarten wäre, weil den vermehrten Mikrogliazellen zur radiären Lagerung kein Platz mehr übrig bliebe. Der Umstand, daß dies nicht der Fall ist, ist der beste Beweis für unsere frühere Behauptung, wonach die hyperplastische Fähigkeit der Mikroglia sehr gering ist. Diese Tatsache haben wir übrigens — auch ohne nach hyperplastischen Erscheinungen geforscht zu haben — lediglich auf der Suche nach hypertrophischen Zellen erkennen müssen. Erwähntermaßen weist die Mikroglia auch im Falle ihrer angeblichen Hypertrophie gleichzeitig Degenerationszeichen auf. Es läßt sich kaum denken, daß eine zur Degeneration neigende Zelle eine hochgradige Teilungsfähigkeit besitzt. Eine Ausnahme bilden natürlich die Tumoren, deren Zellen sich jedoch wahrscheinlich gerade infolge der übertriebenen Teilungsfunktionen erschöpfen und der Degeneration anheimfallen (*E. Krompecher*).

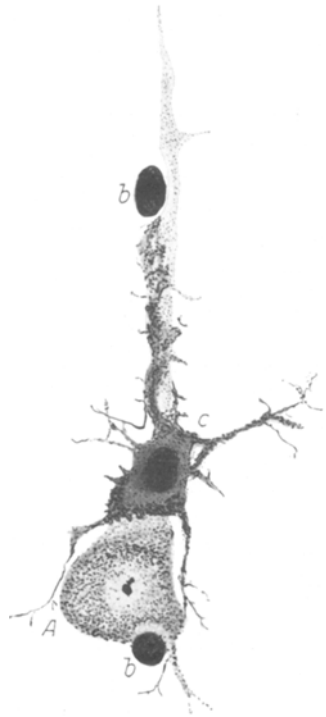


Abb. 2. Geschwollener und zum Teil schon im Zerfall begriffener Mikrogliasatellit (c) auf einer Pyramide; bei b Neuronophagie durch apolare Elemente. Die Mikroglia beteiligt sich an der Neuronophagie nicht, sondern sie schwillt an, ihr oberer apikaler Fortsatz befindet sich schon im Verflüssigungszustande, Encephalitis herpetica. Gezeichnet mit dem Edingerschen Apparat. Vergröß.: Zeiß homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

Insofern man in stark geschwollenen, ihrer Fortsätze durch Klamatose beraubten, eventuell vakuolisierten Zellexemplaren auf Kernteilung hinweisende Erscheinungen antrifft — wie z. B. gelappte oder bilobuläre Kerne, evtl. zwei oder mehrere Kerne —, so läßt sich auch diese Tatsache vom Gesichtspunkte einer größeren hyperplastischen Fähigkeit nicht bewerten, sondern dies zeugt nur von der schon lange wohlbekannten Erscheinung, daß die Widerstandskraft des Zellkernes und des Plasmas gewissen Reizwirkungen gegenüber nicht gleichmäßig ist. So ist die im Verhältnis zum Plasma größere Widerstandskraft des Kernes von den Brüdern *Hertwig* bei Chinin- und Chloralvergiftungen*, von *Loeb* bei Wasserentziehung** beobachtet worden. „*Bouin* sah bei Degeneration der Samenzellen bei Nagern früher Zellveränderungen als solche des Kernes“ (*P. Ernst*). Sehr richtig bemerkt gerade *Paul Ernst*, daß der diesbezügliche Streit oft bloß auf unrichtige Distinktionen oder voneinander abweichende Gesichtspunkte zurückzuführen sei. „In manchen Fällen, gerade bei pathologischen Objekten, scheint die Fragestellung, ob Amitose, vielkernige Zellen und Riesenzellen fortschrittlicher oder rückschrittlicher Natur seien, nicht richtig zu sein. Vielmehr ist es eben eine natürliche Folge der ungleichen Widerstandsfähigkeit von Kern und Cytoplasma, daß beiderlei Veränderungen in ein und derselben Zelle sich verbinden.“

Unter Berücksichtigung all dieser Umstände können wir feststellen, daß das Plasma bzw. die Fortsätze der Mikroglia den bei den bisher allgemein beschriebenen pathologischen Prozessen auftretenden Reizwirkungen gegenüber — auch unser Material mitgerechnet — einen geringeren Widerstand leisten als ihr Kern. Diese Erscheinung fügt sich sehr gut in die Reihe der beiden anderen von uns erkannten Eigentümlichkeiten der Mikroglia, und so können wir auf Grund dieser drei Eigenschaften folgende Konklusionen ziehen:

1. Die Mikroglia ist zu keinen hypertrophischen Erscheinungen fähig.

2. Infolge vorerwähnter Eigentümlichkeit ist auch die hyperplastische Fähigkeit der Mikroglia sehr beschränkt und sie bleibt sowohl hinter der der Makroglia als auch hinter der der apolaren Glia stark zurück.

3. Gegenüber den bisher bekannten pathologischen Prozessen ist die Widerstandskraft der Mikroglia in betreff ihres Plasmas geringer als hinsichtlich ihres Kernes. Infolgedessen sahen wir auf Kernteilung hinweisende Zeichen auch in solchen Zellen, deren Plasma Degenerationszeichen aufwies.

* *Jenaische Zeitschr. f. Naturwiss.* 1887.

** *Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen.* 1899.

C. Nekrose der Mikroglia.

Die Involution bzw. Nekrose der Mikroglia bildet den kompliziertesten Prozeß dieser Zellart, unter deren rätselhaften Bildern man häufig solchen begegnet, bei deren Betrachtung die Meinung einiger Verfasser sehr begreiflich erscheint, wonach die Mikroglia bei gewissen pathologischen Prozessen durch die Schwellung ihres Plasmas und den allmählichen Verlust ihrer Fortsätze sich in wanderungsfähige „Abraumzellen“ (*Merzbacher*) verwandelt und auf diese Art gleichsam den Weg ihrer eigenen Ontogenese in umgekehrter Reihenfolge verfolgt. In der Tat gehen die mit Schwellung verbundenen Veränderungen der Mikroglia mit einer derartigen morphologischen Mannigfaltigkeit und einer solchen Fülle von bizarren Formen einher, daß unsere Aufmerksamkeit dadurch vollständig gefesselt wird, und so kann es leicht geschehen, daß man die weiteren Phasen dieses Prozesses außer acht läßt und in dieser Erscheinung einen normal-physiologischen Prozeß erblickt. Andererseits können die bemerkenswerten Figuren solcher Schwellungsformen unsere Aufmerksamkeit von den mit bescheideneren morphologischen Erscheinungen einhergehenden Veränderungen der Mikroglia leicht ablenken, welche indes bei Überschreitung gewisser Grenzen gerade so zum Tode der Mikroglia führen können, wie die Schwellungen selbst.

Die Kompliziertheit und Mannigfaltigkeit der Mikroglia Nekrose ist darauf zurückzuführen, daß diese stets unter anderen Erscheinungen erfolgt bzw. andere morphologische Eigentümlichkeiten aufweist, je nachdem, ob die Zelle 1. der Nekrose ohne vorangegangene Schwellung anheimfällt oder 2. nach vorangegangener Schwellung zugrunde geht. Andererseits nekrotisiert die Mikroglia im Anfangsstadium der Schwellung, als noch bloß ihr Plasma angeschwollen ist, während ihre Fortsätze entweder noch vollständig fadenförmig oder nur ein wenig angeschwollen sind, inmitten anderer Erscheinungen als im Laufe der späteren bzw. fortgeschritteneren Stadien der Schwellungsercheinungen ihrer Degeneration. Auf Grund vorerwähnter Umstände unterscheiden wir zwei Hauptformen der Mikroglia Nekrose:

a) Atrophie mit oder ohne Zerfall. In dieser Weise degenerieren die zuvor nicht angeschwollenen Mikrogliazellen, ferner die Zellen, deren Plasma angeschwollen ist, während ihre Fortsätze überhaupt nicht oder nur ein wenig aufgebläht sind.

b) Degenerativer Zerfall, der einen mannigfaltigen Prozeß darstellt, bei dem verschiedene Stadien zu unterscheiden sind und dessen einleitende Perioden wahrscheinlich noch als reversibel zu betrachten sind; sie versetzen jedoch in ihrer letzten Entwicklungsphase die Zelle entweder in einen mit der Klamatodendrose identischen Zustand oder diese gelangt infolge der exzessiv fortgeschrittenen Schwellung in einen solchen Zustand, der als Verflüssigung gelten muß.

a) Atrophische Veränderungen.

Bevor wir auf die morphologische Charakteristik der atrophischen Veränderungen der Mikroglia übergehen, müssen wir bemerken, daß wir in unserem experimentellen Material keine Bilder sahen, auf Grund deren man darauf schließen könnte, daß die gesunde Mikroglia infolge irgendeiner Noxe in einfache, reine Atrophie übergeht. Theoretisch läßt sich zwar auch diese Möglichkeit annehmen, doch muß gegebenenfalls eine ganz spezifische Noxe einwirken. Eine solche spezifische Noxe ist z. B. für die Spermien der Röntgenstrahl. Nach längerer Einwirkung der Röntgenstrahlen gehen die Spermien ohne degenerative Veränderungen unmittelbar in Atrophie über. Es ist fraglich, ob die Röntgenbestrahlung auf die Mikroglia eine ähnliche Wirkung ausübt.

Diese ganze Frage hat jedoch eine theoretische Bedeutung, seitdem *Virchow* die einfache und die degenerative Atrophie — welche letztere er zur Nekrobiose rechnet — voneinander scharf abgetrennt hat. Nach *Virchow* persistiert die atrophische Zelle trotz ihres krankhaften Zustandes und falls die den Krankheitszustand auslösende Ursache aufhört, gewinnt sie ihre normale Struktur zurück, restauriert sich, so daß ihr früherer Zustand als reversibel zu betrachten ist, während die Reparierung der degenerativen, also nekrobiotischen Atrophie bloß durch die proliferative Neubildung der gesund verbliebenen Zellen möglich ist. Die einfache Atrophie offenbart sich nach *Lubarsch* in der Weise, „daß der eigenartige Bau der Zelle zwar undeutlicher und der Zellumfang geringer wird, die spezifische Struktur aber nicht aufgehoben erscheint und kein Zerfall der lebenden Masse eintritt.“ Nach dem Vorhergegangenen ergibt die reine, einfache Atrophie gleichsam das verkleinerte Kehr Bild der reinen Hypertrophie; bei beiden muß als identisches Kriterium das Prinzip aufgestellt werden, wonach die ursprüngliche Struktur und die Proportionen der Zelle unversehrt und auf reversible Art — insbesondere bei Atrophie, insofern diese Möglichkeit infolge der Wiederherstellung des normalen Gleichgewichts vorliegt — zu bewahren sind. Hier müssen wir von neuem konstatieren, daß geradeso wie bei der Mikroglia keine reine Hypertrophie zu sehen war, *so ist auch die reine einfache Atrophie dieser Zellart unbekannt und existiert wahrscheinlich nicht*. Vorläufig müssen wir sie bloß für eine unbekannte Erscheinung halten und dürfen die Existenz der reinen, einfachen Atrophie nicht in Abrede stellen, denn unter den pathologischen Prozessen, die die Atrophie hervorrufen können, gibt es einen, bei dem die Erscheinung der reinen, einfachen Mikrogliaatrophie angenommen werden kann, und gerade dieser Prozeß ist von diesem Gesichtspunkte aus noch durch keine spezifische Methode untersucht worden. Überblicken wir nämlich die Zusammenstellung irgendeines Pathologen über die Ursachen, welche die Atrophie hervorzurufen ver-

mögen, so ersehen wir folgendes: Nach *I. G. Mönckeberg* z. B. tritt Atrophie auf: bei 1. absoluter Inanition, 2. relativer Inanition, 3. der sog. Pädatrophy, 4. den infolge der Verminderung der bioplastischen Energie auftretenden Atrophien, 5. Inaktivitätsatrophie, 6. neurotischer Atrophie und 7. Druckatrophie. Von diesen Ursachen entfallen die unter 5, 6 und 7 aufgeführten, denn die Punkte 5 und 6 können naturgemäß nicht in Betracht kommen, während bei Druckatrophie zwar infolge derselben z. B. bei Hydrocephalus evtl. fast die ganze Gehirnmasse verschwinden kann, doch ist dies nicht als unmittelbare Folge der Drucksteigerung zu betrachten, da die Gehirnssubstanz infolge der Drucksteigerung nur in dem Falle unmittelbar zu atrophieren pflegt, wenn sie zwischen zwei ungefähr gleich starke Kompressionen von entgegengesetzter Richtung gelangt, wie dies z. B. im Septum pellucidum eintreten kann, falls in den beiden Seitenventrikeln der Druck zunimmt.

In anderen Fällen atrophieren auch eher die beiden Schläfenbeine früher als die Gehirnssubstanz. Dies wird nach *Anton* (Gehirnödem und Kompression) durch den Umstand erklärt, daß die Gehirnssubstanz den physischen Gesetzen nach als inkompressibel zu betrachten ist und infolgedessen bei Steigerung des intrakraniellen Druckes der bewegliche Inhalt des Schädels (Lymphe, das Blut der Venen und Capillaren) herausgedrückt wird, wodurch Atrophien auftreten. Die Druckatrophie kann also in Beziehung auf das Gehirn hauptsächlich als Inanitionsatrophie betrachtet werden. Unter den Ursachen, welche als die auslösende Ursache der Atrophie in Betracht kommen können, haben wir die folgenden untersucht: 1. Absolute Inanition; wie eingangs erwähnt, haben wir 2 Tiere durch Nahrungs- und Wasserentziehung hungern lassen. Bei dieser absoluten Inanition beobachteten wir — wie wir es an der entsprechenden Stelle ausführlicher beschreiben werden — das Auftreten von Atrophien, doch gehören die hier auftretenden Veränderungen dem Bereich der degenerativen Atrophie an.

2. Relative Inanition. Unter relativer Inanition ist es zu verstehen, daß die Nahrung entweder quantitativ oder qualitativ unzureichend ist. Als Beispiel für die qualitativ unzureichende Ernährung dient unser avitaminotischer Versuch, wobei wir die nach beginnender Schwelung auftretende atrophische Degeneration der Mikroglia beobachteten; die reine, einfache Atrophie vermißten wir also auch hier.

Von den zwei übrigen, die Atrophie auslösenden Ursachen ist die Pädatrophy zwar weder von uns noch von anderen Verfassern bezüglich der Atrophie der Mikroglia untersucht worden, doch bedenkt man, daß die durch Pädatrophy verursachten Veränderungen in den einzelnen Organen und Geweben mit denen, die bei der Inanition auftreten, fast vollständig identisch sind, so ist es anzunehmen, daß dies auch bezüglich der Mikroglia der Fall ist.

Die infolge der Verminderung der bioplastischen Energie des Organismus und der Zellen auftretenden Atrophien sind im Anschluß an die Dementia senilis bereits von verschiedenen Verfassern studiert worden (*Urechia* und *Elekes*, *Creutzfeldt*) und aus den senilen Plaques ist es ersichtlich, daß die Mikroglia hier der degenerativen Atrophie anheimfällt.

Vorläufig müssen wir also in bezug auf die Pädatrophy mit Vorbehalt erklären, daß die reine, einfache Atrophie der Mikroglia nicht bekannt ist.

Die gesunde Mikroglia fällt erwähnenswerten der degenerativen Atrophie nicht immer unmittelbar anheim, sondern der Prozeß greift oft im vornherein geschwollene Mikrogliazellen an. In solchen Fällen schrumpft der schon zuvor vergrößerte Mikroglialeib, doch übertrifft er den Umfang bzw. die Größe der normalen Mikroglia auch durch diese Schrumpfung, so daß in solchen Fällen auch unter atrophischer Mikroglia eine übernormal große Mikroglia zu verstehen ist. Die Ursache dieser Erscheinung liegt hauptsächlich darin, daß die Mikroglia von der atrophischen Schrumpfung nicht in toto, sondern launisch, an verschiedenen Punkten einzelner Fortsätze getroffen wird, währenddessen sie oft eine ganz bizarre Gestalt annehmen kann, indem rosenkranzartige, kleine Knötchen und aufgeblähte Bläschen miteinander abwechseln. Die Zellen a und b von Abb. 3 stellen Zellen im Zustande solcher degenerativen Atrophie dar. Die Kennzeichen des degenerativen Charakters der Atrophie sind hier hauptsächlich daran zu erkennen, daß die Zelle von der Atrophie nicht gleichmäßig angegriffen wurde, denn während der eine Fortsatz der Zelle a vollständig atrophisch wurde, ist der andere, nach links laufende Fortsatz teils atrophisch, teils angeschwollen; bei der Zelle b sind drei Fortsätze atrophisch, während der vierte Fortsatz teils atrophisch, teils samt dem Zellplasma geschwollen ist. An dieser Stelle will ich besonders darauf aufmerksam machen, daß die feinen Härchen dritten und vierten Ranges vollständig fehlen; ihre Stelle wird hier und da durch Knoten und Knötchen angedeutet, und statt der feinen, geschmeidigen Fortsätze der gesunden Zelle sind steife Fortsätze mit abgebrochenen Linien zu sehen, bei denen außer den im Ablauf der Fortsätze gelagerten kleinen Knötchen in den meisten Fällen auch Endknollen ersichtlich sind. Hier will ich die ganz feinen, nadelartigen Endigungen der normalen Mikrogliafortsätze erwähnen, von denen es sich noch denken ließe, daß sie nach einer optisch nicht mehr nachweisbaren Fortsetzung von neuem zum Vorschein kommen, als die gleichfalls ganz dünnen Endausläufer einer anderen Mikrogliazelle. Den Zwischenraum beider Zellen würde das Silber aus uns unbekannten Gründen nicht imprägnieren, wie dies von den deutschen Schulen behauptet wird. Gegen

diese Berufung auf einen unbekannten Faktor sind bei normalen Bildern keinerlei Gegengründe anzuführen. Anders verhält sich jedoch die Sache bei pathologischen Prozessen, wie es auch aus unseren atro-

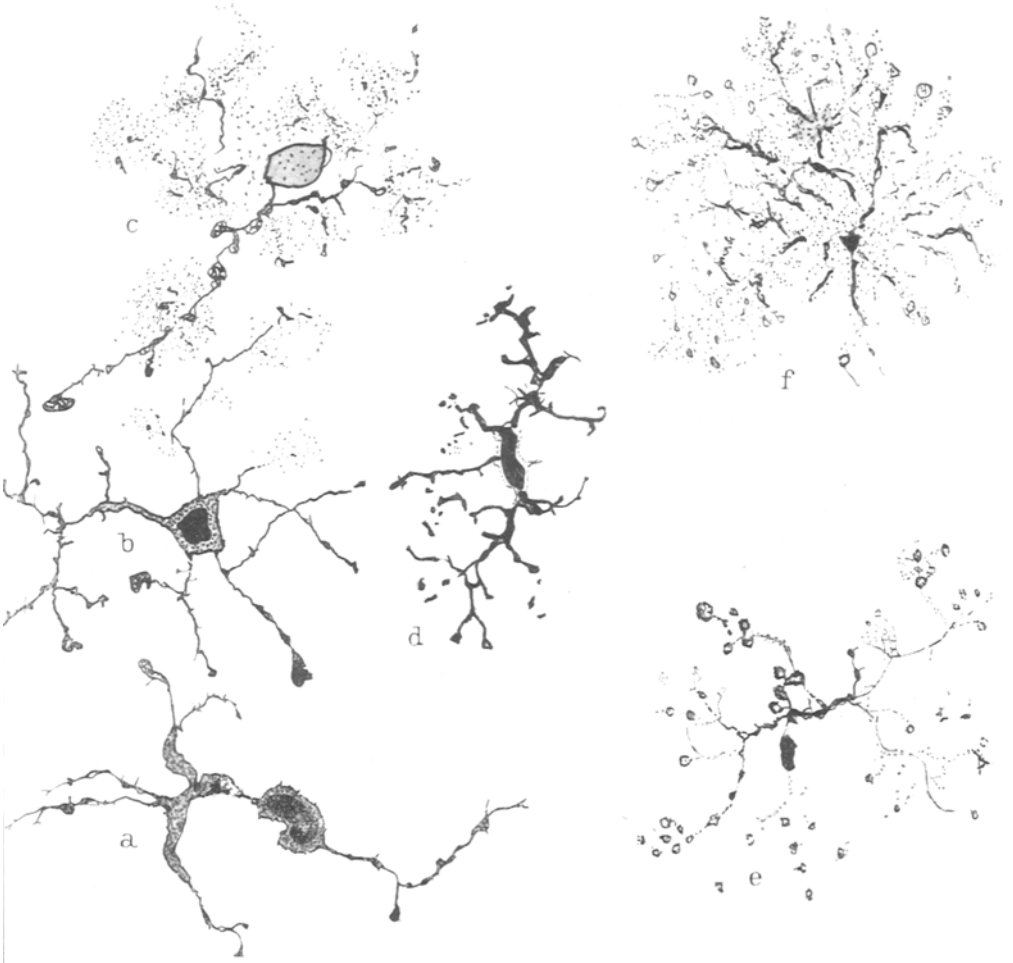


Abb. 3. Verschiedene Formen der degenerativen Atrophie der Mikroglia: a) Atrophie nach Schwellung; hungern-
des Kaninchen, b) u. c) feinkörniger Zerfall aus dem Gehirn eines überhitzten Kaninchens, d) grobkörnige Fragmentation, Enceph. herpetica, e) u. f) kugelförmiger Zerfall, B-Avitaminose. Sämtliche Zellen sind mit dem Edingerschen
Apparate mit derselben Tubuslänge gezeichnet. Vergröß.: Zeiß homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

phischen Bildern erhellt; hierbei endigen die Fortsätze der Mikroglia — auch wenn sie noch so fein sind — in groben Knötchen und Endknollen, von denen es nicht angenommen werden kann, daß sie noch eine Fortsetzung haben. Diese Endknollen enthüllen in der Tat die

Struktur, denn ihr Zustandekommen ist nur auf die eine Art denkbar, daß nämlich der Endausläufer zuerst anschwillt, sodann plötzlich in Atrophie übergeht und eine gesteigerte Argentophilie aufweist. Beim syncytialen Aufbau der Mikroglia ist das Syncytium in der Weise zu denken, daß es weder an der vorangegangenen Schwellung noch an der später aufgenommenen Atrophie teilgenommen hat; seine Anteilnahme ist zumindest durch die chemisch-identische Schwellung der Verbindungsteilchen mit dem Fortsatz nicht angedeutet, denn andernfalls wäre die saftreiche, körnige Imprägnation des Fortsatzes in der nächsten Zelle fortsetzungsweise zu sehen. Die syncytialen Verbindungsteilchen beteiligen sich indes auch an der Atrophie nicht, da sie auch zufolge der mit der Atrophie der Mikroglia stets einhergehenden gesteigerten Argentophilie nicht zum Vorschein kommen. So müssen sich also die angeblichen Verbindungsteile der Mikrogliafortsätze inmitten derartiger Prozesse vollständig passiv verhalten, die nicht nur in der Pathologie der Mikroglia, sondern auch in der einer jeden Zelle infolge der Nacheinanderfolge der zwei entgegengesetztsten Pole zum Zelltode führen. Wir gestehen, daß diese grenzenlose Passivität eines postulierten morphologischen Elementes befremdend ist.

Cajal sah diese Endknollen bei ungemein stark geschwollenen Zellen, den sog. Riesenmikrogliazellen, vorwiegend um die Gefäße herum. Hier wollen wir darauf hinweisen, daß wir die Riesenmikroglia z. B. bei der *Lyssa* nicht nur um die Gefäße herum, sondern auch zwischen neuronalen und Dendritensatelliten* vorfanden; auch die im Gewebe scheinbar frei, ohne Beziehung zur Nervenzelle oder zur Gefäßwand zerstreuten sternförmigen Elemente können sich zur Riesenmikroglia deformieren und all diese Gebilde sind sehr oft mit Endknollen versehen. Auch die dargestellten atrophischen Mikrogliazellen, die im Präparat gleichfalls keine Beziehung zur Gefäßwand zeigten, sind — doch natürlich in geringerem Maße — mit solchen Endknollen versehen. Auf Grund vorerwähnter Umstände können wir also diesen knollenartigen Aufblähungen keine funktionelle Bedeutung beimessen.

Die Untersuchung des weiteren Schicksals der atrophischen Mikroglia beweist, daß wir die Atrophie der Mikroglia mit vollem Recht als degenerativ betrachteten, insofern die atrophisierte Mikroglia in hohem Maße zu degenerativem Zerfall neigt.

* Bei der Einteilung der Mikrogliazellen unterscheidet man lediglich nach dem Orte ihres Vorkommens: 1. Neuronale Satelliten; diese sind bloß die Satelliten des Ganglienzelleibes, die meistens multipolare Elemente darstellen. 2. Dendritensatelliten, vorwiegend stäbchenförmig; hierher gehören die Mikrogliazellen der weißen Substanz sowie die Glia interfascicularis, die eine Übergangsform zwischen der Mikroglia und der Oligodendroglia darstellt (*Hortega* rechnet sie zu den letzteren). 3. Pericellulare und schließlich 4. anscheinend frei herumliegende Elemente.

b) Degenerativer Zerfall der Mikroglia.

Der degenerative Zerfall der Mikroglia läßt sich auf zwei prinzipiell verschiedene morphologische und wahrscheinlich chemische Prozesse zurückführen. Auch das Prinzip der beiden Zerfallprozesse ist diametral verschieden, da sich der eine Prozeß durch Atrophie, der andere durch die Schwellung der Zelle einleitet; die zwei verschiedenen Zerfallsarten sind gleichsam als die Folgen der beiden verschiedenen Veränderungen verschiedener Richtung zu betrachten, denn während die atrophischen Zellen beim Zerfall in einen feinen, staubartigen Detritus zerfallen, werden die geschwollenen Zellen — nachdem ihre Schwellung exzessive Dimensionen angenommen hat — in ihren Konturen verwaschen und zeigen allmählich das Bild einer salbenartig zerfließenden Substanz, so daß dieser Prozeß mit Recht als eine Verflüssigung der Mikroglia bezeichnet werden kann. Ausnahmsweise kommt es vor, daß die geschwollene, doch nicht verflüssigte Zelle nachträglich atrophiert; in diesem Falle verfolgt sie während ihres Zerfalles das Schema des Zerfalls der atrophischen Zellen, obgleich in etwas modifizierter Form. Der Verflüssigungsvorgang bildet nicht die einzige Auflösungsart der geschwollenen Zellen. Zuweilen erfolgt nämlich die Schwellung so vehement, daß die Zelle nicht allmählich zerfließt, sondern ein solches Bild zeigt, woraus man schließen muß, daß der innere Druck der Zelle infolge der gesteigerten Stoffaufnahme derart zugenommen hat, daß die Oberflächenspannung diesem inneren Druck nicht mehr widerstehen kann und die Zelle gleichsam zerplatzt. Diese Prozesse fließen oft ineinander, sind miteinander kombiniert, doch ist das Prävalieren des einen oder anderen Prozesses in den meisten Fällen deutlich zu erkennen. Demnach unterscheidet man drei Formen des Mikrogliazerfalls, welche wir ihrem auffälligsten morphologischen Charakteristicum entsprechend folgendermaßen bezeichnen: 1. feinkörniger Zerfall, 2. grobkörnige Fragmentation und 3. Verflüssigung.

1. Feinkörniger Zerfall.

Dem feinkörnigen Zerfall fallen diejenigen Mikrogliazellen anheim, welche sich im Zustande der Atrophie befinden. Der Prozeß selbst ist an den Zellen *b* und *c* der Abb. 3 gut ersichtlich. Der Zerfall nimmt stets an den feinsten Fortsätzen seinen Anfang und geht allmählich auf die robusteren Hauptfortsätze über. Als Zerfallsprodukt entsteht eine stets ungemein feine, aus scharfen Körnchen bestehende staubartige Substanz. Zuweilen beginnt der Zerfall sogar an zwei Stellen desselben Fortsatzes — in der Nähe des Plasmas und am Ende des Fortsatzes — und in solchen Fällen bricht der Fortsatz — bevor er ganz zerstäubt — von der Zelle ab, doch zerfällt der so abgebrochene Fortsatz selbst in eine feine, staubartige Substanz, wodurch dieser Prozeß von der dem

grobkörnigen Zerfall vorangehenden Fragmentation zu unterscheiden ist. Im Laufe des Zerfalls widersteht der Kern selbst dem Prozeß ziemlich lange; infolgedessen ist sehr oft ein inmitten eines feinkörnigen Detritus sitzender Kern sichtbar, den wir selbst anfangs für den Kern einer apolaren Glia hielten, bis eine eingehende Analyse des Prozesses ergab, daß dies bloß der Kern der zerfallenen, vollständig zerstäubten Mikroglia war, der später selbst der Rhexis anheimfiel. Der in dieser Weise entstandene Detritus ist in gut gelungenen Präparaten bereits bei schwacher Vergrößerung an seiner schmutzig-braunen Farbe zu erkennen. Falls ein solcher Detritus vorliegt, ist es erforderlich, denselben von dem durch die Klammatodendrose der Makroglia gebildeten Makroglia-detritus zu differenzieren; die unzureichende Elektivität der Mikrogliapräparate wird also durch eine Makroglia-methode kontrolliert. Am besten eignet sich dazu die *Cajalsche* Goldsublimatmethode, da diese an demselben Material vorgenommen werden kann. Unsere diesbezügliche Arbeit wird auch durch die Verschiedenartigkeit der Körnchen der beiden Gliadetritus unterstützt. Die bei der Klammatodendrose der Makroglia entstehenden Schollen sind nämlich — wie dies bereits von *v. Lehoczky* festgestellt worden ist und von uns selbst bekräftigt wird — in der Regel gröber als die staubartigen Körnchen der Mikroglia. Beim solitären Zerfall der Mikroglia deutet die Form des Detritus die Gestalt der ursprünglichen Zelle anfangs in ziemlich erkennbarer Weise an, doch müssen wir in der lediglich nach der Gestalt erfolgenden Beurteilung wegen der Häufigkeit der Übergangs- bzw. Grenzgestalten die größte Vorsicht beobachten.

Das Vorhandensein eines solchen Mikroglia-detritus ist in den senilen Plaques von mehreren Verfassern beschrieben worden und auch *Creutzfeldt* und *Metz* berichten über eine ähnliche Erscheinung im Anschluß an einen Paralysefall. Vorerwähnter Fall ist außerdem noch aus dem Grunde von Interesse, da die Mikroglia — gleich in den senilen Plaques — in einem kleinen, konzentrischen Gebiet zerfiel, und zwar wurden davon nur die in der Richtung des Herdes liegenden Teile der Zellfortsätze betroffen, während die mit dem Herd divergierenden Fortsätze verschont blieben. Diese Erscheinung läßt sich offenbar auf irgendeine lokale Schädlichkeit zurückführen. *Creutzfeldt* und *Metz* dachten an Spirochäten, doch da diese Gewebstrümmer weder in Alkohol- noch in Formalinblöcken anzutreffen waren, konnten sie ihren diesbezüglichen Verdacht nicht klären. Der Umstand, daß diese Gewebstrümmer in Formalinblöcken nicht auffindbar waren, ist der beste Beweis dafür, daß auch die bei vollständiger Desintegration der Mikroglia entstehenden staubförmigen Körnchen von ihrem Ursprung zeugen, wofür ihre Affinität zum Brom-Silbercarbonat spricht.

2. Grobkörnige Fragmentation.

Der grobkörnigen Fragmentation fallen diejenigen Zellen anheim, bei welchen zuerst eine Schwellung auftritt, die sodann aus irgendeinem Grunde in Atrophie übergeht. Diese Zellen sind darin zu erkennen, daß ihre Fortsätze breit und dick sind, und die Zellen scheinen infolge ihrer gesteigerten Argentophilie ungemein grob und dick zu sein. Eine solche Zelle stellt Zelle *d* von Abb. 3 dar. Als wir diese Zellen zum erstenmal sahen, dachten wir, daß wir es bloß mit einer Überimprägnation zu tun haben, doch erkannten wir allmählich, daß die Mikroglia durch die Hortega-Methode nur in beschränktem Maße überimprägniert werden kann, denn wenn die Imprägnation — wie es eingangs erwähnt wurde — nach einer gewissen Zeit fortgesetzt wird, so verschwindet das Silber aus der Mikroglia. Die übermäßige Imprägnation dieser Zellen ist also keine Überimprägnation, sondern als die Folge der gesteigerten Silberaffinität der Zellen zu betrachten. Diese Zellen scheinen die Behauptung von Metz und Spatz zu bekräftigen, wonach sich das Silber bei der Reduktion an der Oberfläche der Zellen niederschlägt. Möglicherweise werden diese Zellen durch die der Schwellung nachfolgende Atrophie derart verändert, daß zuweilen die Oberflächenimprägnation eintritt, obzwar nicht regelmäßig und nicht an jeder Stelle der Zelle. Das weitere Schicksal dieser Zellen ist gewöhnlich die Fragmentation, insofern sich mehr oder minder große Teile einzelner Fortsätze — oft die Fortsätze in Gänze — von der Zelle abbröckeln und zuerst in gröbere, sodann in feinere Körnchen zerfallen. Zum Schluß liegt ein gerade solcher Detritus vor wie beim feinkörnigen Zerfall. Durch die Betrachtung der Bilder gewannen wir die Überzeugung, daß sich die beiden Prozesse voneinander nicht nur darin unterscheiden, daß dem feinkörnigen Zerfall Atrophie vorangeht, die Fragmentation sich hingegen durch Schwellung und nachfolgende Atrophie einleitet, sondern auch darin, daß, während der feinkörnige Zerfall gleichsam die Fortsetzung der Zellerkrankung darstellt, die Fragmentation unserer Impression nach keine notwendige Folge der schwelligen Atrophie bildet, sondern durch eventuelle und hauptsächlich mechanische Ursachen bedingt wird. Wir denken dies in der Weise, daß die groben Fortsätze der geschwollen-atrophischen Zellen ihre Biegsamkeit einbüßen und sich — zum Teil infolge des Druckes der umliegenden Gewebe — abbröckeln.

Die beiden Prozesse — der feinkörnige Zerfall und die Fragmentation — waren voneinander auch morphologisch zu unterscheiden, außerdem konnte es mittels Analyse festgestellt werden, daß sich der erstgenannte mit Atrophie, der letztere mit Schwellung und nachfolgender Atrophie einleitet. Diese zwei verschiedenen Prozesse fließen ineinander bei der Veränderung, die wir als kugeligen oder tropfigen Zerfall bezeichnen wollen. Bei diesem Prozeß entstehen während der

Zellatrophie an den Fortsätzen, und zwar meistens an deren Enden, kleine, kugelige Aufblähungen oder umschriebene Schwellungen, welche der Zelle ein traubenförmiges oder an Sargassummoos erinnerndes Gepräge verleihen. Danach geht der Prozeß in den feinkörnigen Zerfall über. Infolge der Atrophie werden die die kleinen Kugeln verbindenden Fortsatzteilchen ungemein dünn und zerfallen sodann in feinen Staub, wodurch sich die kleinen Kugeln von den Fortsätzen abbröckeln. Der feinkörnige Zerfall wird an den Fortsätzen früher beendet als an den kleinen Kugeln; infolgedessen sind sie im feinkörnigen Detritus in Form von kleinen Kügelchen und Tröpfchen anzutreffen. Später zerfallen auch diese Kügelchen in feinen Staub. Dieser Prozeß wird durch die Zellen *e* und *f* der Abb. 3 dargestellt. Der Prozeß mußte gegenüber den zwei vorerwähnten Veränderungsformen eigens hervorgehoben werden, denn obwohl er in einzelnen Details und in seinem Endausgang mit den zwei anderen identisch ist, wird die ganze Veränderung durch die kleinen lokalen Aufblähungen sowie die ziemlich große Resistenz, die diese kleinen Kügelchen dem Zerfall entgegensetzen, entsprechend charakterisiert. In zweiter Reihe haben wir diese Veränderungsformen den zwei anderen gegenüber aus dem Grunde hervorgehoben, weil wir diese charakteristische Kombination von Hypertrophie, lokalen Aufblähungen, Atrophie und feinkörnigem Zerfall in unserem abwechslungsreichen Material bloß bei der B-Avitaminose vorgefunden haben.

3. Verflüssigungsvorgänge.

Auch die Verflüssigungsvorgänge der Mikroglia lassen sich erwähnensmaßen in zwei voneinander zwar nicht scharf abgegrenzte, doch ziemlich verschiedene Prozesse einteilen. Beide Prozesse werden durch die Schwellung der Zelle eingeleitet. Die Schwellung stellt den häufigsten pathologischen Vorgang dieser Zellart dar, insofern die Mikroglia auf die meisten Schädlichkeiten mit Schwellung reagiert. Die Schwellung der Mikroglia ist der Prozeß, auf dem sozusagen der Schwerpunkt ihrer ganzen Funktion liegt; gleichzeitig aber hat gerade dieser Prozeß vermöge seiner rätselhaften Bilder die meisten Mißverständnisse verursacht. Dementsprechend müssen wir — wie wir es auch bisher getan haben — die prinzipielle Definition der einzelnen Prozesse voneinander sehr scharf abgrenzen. Jedem, der sich mit der Literatur der Mikroglia befaßt, ist es bekannt, daß die Hypertrophie der Mikroglia von vielen Verfassern beschrieben wurde. Indem wir uns in der prinzipiellen Definition der Hypertrophie auf solche Vorgänger stützen wie *Virchow*, *P. Ernst*, *R. Rössle* usw., können wir diese angeblichen hypertrophischen Elemente als solche nicht betrachten, sondern wir sind der Meinung, daß sie infolge der Schwellung der Zelle entstanden sind. Auf diese Art haben wir die Stelle der geschwollenen Zellen gegenüber den

hypertrophischen Zellen bestimmt. Dagegen ist es bestreitbar, ob diese Zellschwellungen infolge der normal-physiologischen Funktion der Mikroglia hervorgerufen worden sind oder ob sie nekrobiotische Erscheinungen darstellen. Insofern die Schwellung eine auf die normal-physiologische Funktion der Zelle hinweisende morphologische Veränderung ist, müssen wir ihre Grenzen feststellen, denn diese Frage hängt mit der Wanderungsfähigkeit der Mikroglia sowie ihrer Ver-

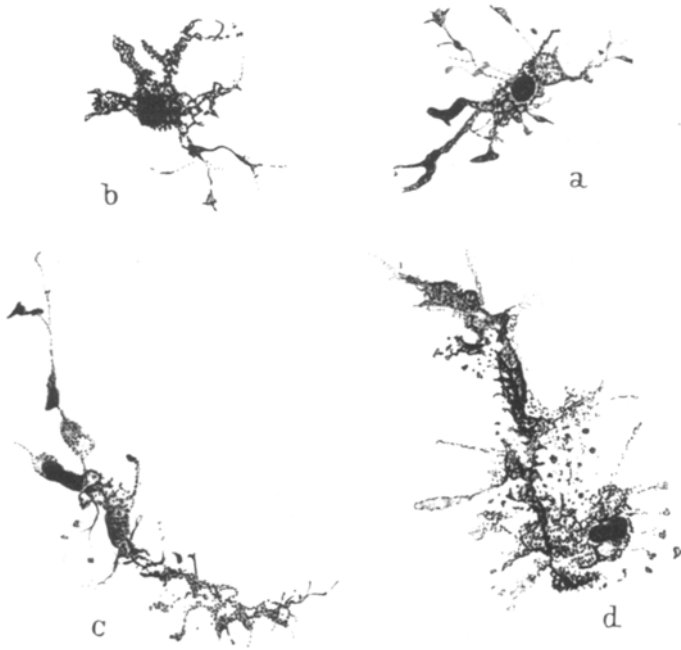


Abb. 4. Tropfige Entmischung (vakuoläre Degeneration) der Mikroglia. Der Prozeß schreitet von *a* bis *d* fort, bei Zelle *d* zerfällt die übermäßig geschwollene Mikroglia in Klumpen und grobe Körner. Enceph. herpetica. Edingerscher Zeichnungsapparat. Vergrößerung: Zeiß homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

wandlung in Körnchenzellen eng zusammen. Auch die zwei letztgenannten Punkte stehen miteinander in enger Verbindung, denn es ist ein entschiedener Widerspruch, zu behaupten, daß sich die Mikroglia gegebenenfalls in Körnchenzellen verwandelt, wenn man andernteils ihre Wanderungsfähigkeit in Abrede stellt. Falls sich nämlich die Mikroglia in Körnchenzellen verwandelt, so wandert sie auch in dieser Gestalt. Um uns in diesen komplizierten Fragen einen gewissen systematischen Überblick zu sichern, wollen wir diejenigen Bilder der Mikrogliaanschwellung betrachten, bei denen es sicher ist, daß sie nicht normal-physiologische, sondern nekrobiotische Erscheinungen darstellen. Dieser

Prozeß ist aus Abb. 4 ersichtlich. Die Zellen *a* und *b* dieser Abbildung liegen der normalen Zelle noch am nächsten. Zuerst schwillt bei Zelle *a* nur das Plasma, während die Fortsätze kürzer und unregelmäßiger werden, wobei sie ihre feinen Härchen einbüßen. An der Schwellung des Plasmas ist es zu erkennen, daß es sich weder um eine einfache Flüssigkeitsaufnahme noch um eine einfache quantitative Vermehrung handelt, denn statt des homogenen Plasmas der gesunden Zelle liegt hier offenbar das Konglomerat von Elementen verschiedener chemischer Struktur vor. In betreff der Natur des Prozesses darf es uns keinesfalls irreführen, daß diese über verschiedene chemische und physische Eigenschaften verfügenden Elemente im geschwollenen Zellplasma als Tröpfchen und Vakuolen erscheinen. Sind im Zellplasma viele derartige Tröpfchen vorhanden — wie es bei Zelle *c* ersichtlich ist, hat oft die ganze Zelle einen solchen tropfigen, vakuolenartigen Charakter —, so imponieren die zwischen den einzelnen Tröpfchen befindlichen Brücken des Plasmas naturgemäß als eine Gitterstruktur. Doch handelt es sich hier um keine präformierte Gitterstruktur, da diese Vakuolen nicht die Ausdehnungen oder Vergrößerungen eines elementaren Wabenwerkes darstellen, sondern sie verdanken ihre Wände lediglich dem Umstande, daß das Protoplasma an der Oberfläche des ihm physiko-chemisch und insbesondere hinsichtlich der osmotischen Eigenschaften fremden Tröpfchens sich zu einer Rindenschicht verdichtet. Dieser Prozeß entspricht im wesentlichen der sich im Plasma der Mikroglia abspielenden „tropfigen Entmischung“, d. h. der Ausfällung des Kolloids aus dem Lösungsmittel infolge der durch Diffusion erfolgenden Aufnahme solcher Substanzen, die das kolloidale Gleichgewicht des Plasmas stören. Es muß betont werden, daß hier, bei der Entstehung dieser Vakuolen, das Eindringen der fremden Substanz ins Plasma bloß mittels Diffusion, also in gelöstem Zustand angenommen werden kann, da von der phagocytären Fähigkeit dieser Zellen keine Rede sein kann. Einesteils weisen die Bilder auf diese Annahme nicht hin, andernteils sind diese Zellen schwer erkrankt. Die Vakuolen vermehren sich darin immer mehr, sodann platzt gleichsam die ganze Zelle, der unimprägnierte Inhalt der Vakuolen ergießt sich offenbar frei ins Gewebe und die imprägnierten Schollen des desintegrierten Plasmas deuten an, daß das Schicksal der Zelle hiermit beendet worden ist. Vom ganzen Prozeß sind besonders zwei Momente hervorzuheben. Erstens, daß die Zelle — gleichwie ob sie neuronalen oder Dendritensatelliten darstellt — diese ganze Metamorphose in loco erleidet. Es sind keine Anzeichen für einen Wanderungsversuch dieser Zellen vorhanden. Ein Zeichen dieses Versuches wäre es hauptsächlich, wenn sich die kranke Mikroglia von der Ganglienzelle gleichsam loslösen und sich davon entfernen würde; in diesem Falle müßte man bei Prozessen, bei denen diese Ver-

änderung häufig vorkommt (in unseren Fällen bei Encephal. herpet.), viele Nervenzellen ohne Mikroglia-satelliten antreffen, wovon jedoch keine Rede ist, andernteils ist auch die Vermehrung dieser Zellen in der Richtung oder Umgebung der Gefäße bzw. ihr häufigeres Vorkommen nicht zu beobachten. *Die solcherart erkrankte Zelle geht in loco zugrunde.* Das andere Moment, worauf wir aufmerksam machen wollen, ist das Auftreten der Vakuolen und die Erscheinung der intravakuolären Plasmateilchen oder Brücken. Die genauere Analyse dieser Erscheinung ist erforderlich, um die vakuoläre Degeneration dieser Zellen von der netzartigen Struktur der sog. Gitterzellen abgrenzen zu können. Beobachtet man die Entstehung dieser Vakuolen und der dazwischenliegenden Plasmastruktur, so wird es auffällig, daß die Vakuole nicht die Lücken einer vorhandenen Struktur ausdehnt, sondern es entsteht in dem durch die geschwellenen Körnchen homogen imprägnierten Plasma eine kleine hellere Partie, die von einem zugleich entstandenen, aus dichten Körnchen bestehenden Wall abgegrenzt wird. Die Pseudogitterstruktur ist also eine Folgeerscheinung der Vakuolen. Hier wollen wir von neuem auf *Albrechts* Auffassung über das Zellplasma hinweisen. Er betrachtet das Zellplasma als einen flüssigen Aggregatzustand, in dem er durch verschiedene Einwirkungen die Erscheinung der „tropfigen Entmischung“ hervorgerufen hatte. Die „tropfige Entmischung“ ist ein kolloidchemischer Begriff, worunter die Abscheidung des Kolloids vom Lösungsmittel zu verstehen ist. „Tropfige Entmischung stellt sich ein infolge der Änderung der Konzentration als eine Suspension von Tröpfchen der Kolloidphase in der wässrigen Phase. Die tropfige Entmischung liegt dem Wabenbau zugrunde, welcher eine vorübergehende Struktur ist“ (*P. Ernst*).

Diese Deutung der Vakuolisierung und des Zerfalls der Mikroglia beruht eigentlich auf zwei positiven und einem negativen Befund. Der negative Befund besteht darin, daß es nicht zu beobachten ist, daß die Vakuolen — und die oft mit Silber imprägnierten Körnchen — in diese Zellen eindringen, d. h. der Vakuolengehalt dieser Zellen ist nicht durch Phagocytose entstanden und ihre Gitterstruktur ist keine echte Gitterstruktur. Die beiden positiven Befunde betreffen den Umstand, daß die Mikroglia zuerst stets anschwillt (vorläufig beachten wir nicht, ob die Schwellung einen physiologischen Prozeß oder die Degeneration der Zelle darstellt) und die Vakuolen erst in der geschwellenen Zelle sekundär auftreten. Die Mikroglia verhält sich also auf die Art, wie dies unserer Kenntnis von der kolloidalen Struktur des Zellplasmas entspricht. Das Kolloid des Plasmas schwillt an; infolge der Schwellung verändert sich sein kolloidales Gleichgewicht, wodurch tropfiger Zerfall und Pseudogitterstruktur entstehen. Von diesen Tropfen werden einige mit Silber imprägniert, andere nehmen die Lilafarbe der nach-

träglichen Vergoldung an, wieder andere imponieren als Vakuolen. Die ganze Auffassung zeigt eine eigentümliche Koinzidenz mit der Ansicht von *K. Schaffer*, der in der Entstehung der von ihm bei der *amau-*

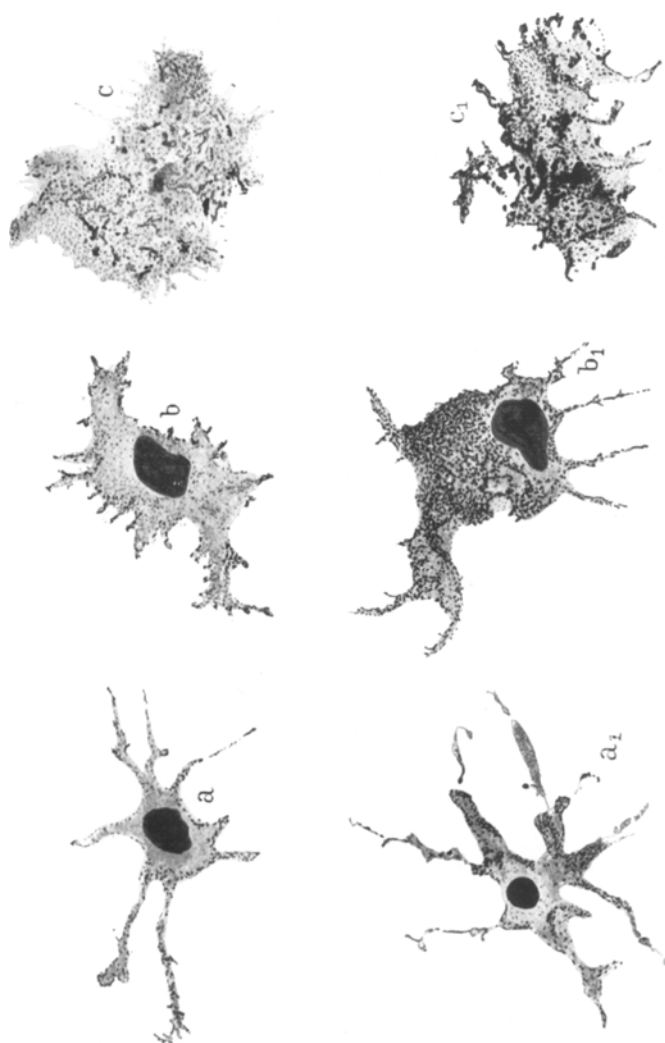


Abb. 5. Schwellung und Verflüssigung der Mikroglia. Die obere Reihe stammt von einem Lyssakainchen, die untere von *Enc. herpet.*; beide Mittelfiguren (*b* u. *b1*) sind mit der Cajalschen „Kiesensmikroglia“ identisch, welche später (*c* u. *c1*) in eine formlose, salbenartige Masse zerfällt. Eding. Zeichnungsapp. Vergr.: Zell homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

rotischen Idiotie beschriebenen *lecithinoiden Körnchen* zwei Phasen unterschied. Die erste Phase betraf die Schwellung der Zelle, die zweite die Ausfüllung des durch die Schwellung zerstörten Zellplasmakolloids. Der Parallelismus von zwei einander so fernliegenden Erscheinungen — wie die *lecithinoide Degeneration* der Ganglienzelle und der tropfige

Zerfall der Mikroglia — bedeutet offenbar mehr als einen eigentümlichen Zufall. Als Endergebnis ist jede Zelle als Kolloid aufzufassen, und so müssen die für die Kolloide gültigen allgemeinen physiko-chemischen Gesetze in jeder Zelle nach demselben Prinzip zur Geltung kommen; selbst wenn das Kolloid der Ausgangszelle den Prozeß in hohem Maße zu spezifizieren vermag, bleibt dessen kolloidchemisches Prinzip gleich.

Bei dieser tropfigen und vakuolären Degeneration der Mikroglia können wir einen anderen Degenerationsprozeß dieser Zellart — den Verflüssigungsvorgang — registrieren.

Auch die Verflüssigung der Mikroglia wird durch Schwellung eingeleitet, die auch bei diesem Prozeß stets im Plasma beginnt und erst später auf die Fortsätze übergeht. Der Prozeß geht eigentümlicher Weise — wie bei fast sämtlichen pathologischen Prozessen der Mikroglia — zuerst mit dem Verschwinden der kleinen, feinen Härchen einher. Anfangs werden die Endigungen der einzelnen Fortsätze noch scharf imprägniert und das Ektoplasma läßt sich am Plasma selbst zur Darstellung bringen, während die Fortsätze sowie das Innere des Plasmas bereits den Eindruck einer an Körnchen ärmeren, saftreichen Masse machen. Während das Plasma stets saftreicher wird, verschwinden die Fortsätze allmählich, doch nicht so, als ob sie von der Zelle eingezogen würden, sondern sie werden im Gegenteil vom Zellplasma dermaßen aufgebläht, daß sie allmählich nicht als Fortsätze, sondern als dicke Plasmabrücken imponieren. Im Laufe dieses Prozesses tritt im Zellplasma keine regelmäßige Gitterstruktur auf, bloß an einzelnen dichteren Stellen nimmt das Plasma mehr oder weniger Silberkörnchen auf. Im Laufe dieser Schwellung schwillt der Zellkern selbst an, zieht sich oft ein, wird bilobulär. Dies sind die Zellen, in denen zuweilen auch zwei Kerne vorkommen; die Teilung des Zellplasmas folgt der Kernteilung nur selten nach. Wir hatten insgesamt nur einmal Gelegenheit, eine einzige Zelle zu sehen, in der dieser Zustand zur Zellteilung geführt hatte. Dies sind die Zellen, welche *Cajal* bei Paralyse unter der Bezeichnung „Riesenmikroglia“ beschrieben hat und die allgemein für hypertrophische Elemente gehalten werden. Die Ursache dieses Mißverständnisses liegt wahrscheinlich darin, daß die Mikroglia bei minder heftigen Prozessen in diesem Zustand ziemlich lange persistiert, und somit konnten die Verfasser den abschließenden Akt dieses Prozesses nicht beobachten. In unserem *Lyssa-Material* sowie bei unseren mit *Herpesvirus* geimpften Kaninchen verflüssigt sich jedoch die Mikroglia rapid und in ungemein großer Anzahl. Es ist eine eigenartige und gewissermaßen wichtige Erscheinung, daß die Mikroglia auch diesen Prozeß *in loco* erleidet, welcher Umstand zur Entstehung ganz eigentümlicher Bilder führt. Hier wollen wir auf das

normale Verhältnis zwischen den Fortsätzen des Mikroglia-satelliten und der Nervenzelle hinweisen. Der normale Mikroglia-satellit umklammert nämlich mit seinen feinen Fortsätzen — dies gilt besonders von den multipolaren Elementen — die Ganglienzelle so innig, daß diese gleichsam in einem von den Mikrogliafortsätzen gebildeten Körbchen sitzt, dessen feine Fasern der Nervenzelloberfläche aufs intimste anhaften. Dieselbe enge Beziehung ist zwischen den bipolaren Elementen und den Fortsätzen der Nervenzellen sowie zwischen den perivaskulären Elementen und der Membr. lim. perivasc. zu beobachten. Infolgedessen, daß die Schwellung der Mikroglia in loco erfolgt, umfließt die sich ausdehnende, zerfließende Mikroglia während ihrer Schwellung und Verflüssigung das Element vollständig, mit welchem sie zur Zeit ihres normalen Zustandes in Beziehung stand. Die morphologischen Einzelheiten des Umfließens werden stets durch das Verhältnis bestimmt, das in der normalen Lage zwischen dem betreffenden Element und der entsprechenden Mikroglia bestand. So umfängt die Mikroglia die Nervenzelle, welche sie in ihrem normalen Zustand korbartig umarmt hatte, in ihrem geschwellenen, verflüssigten Zustande kappen- oder hülsenartig; an den Gefäßen und Nervenfortsätzen ist als Folge dieser Verflüssigung eine kragen- oder ringförmige zerfließende Masse zu sehen. Dieser Prozeß ist von mehreren Verfassern als phagocytärer Prozeß gedeutet worden, offenbar aus dem Grunde, weil ihnen ihr Material keine Gelegenheit bot, die endgültige Verflüssigung dieser geschwellenen, das Begleitelement umfließenden Mikroglia untersuchen zu können. Der pseudophagocytäre Charakter dieses Prozesses wird jedoch aufgehehlt, wenn wir den Verlauf der echten Phagocytose betrachten. Die echte Phagocytose ist von vielen beschrieben, doch von geradeso vielen auch bestritten worden; die Ursache der diesbezüglichen Diskussionen war in der Regel auf die labile und verschiedenartige Definition der Phagocytose zurückzuführen. Denken wir z. B. an die Mißverständnisse bezüglich der Neuronophagie, wobei man beschrieben hatte, daß die gesunde Nervenzelle vom Satelliten angegriffen wurde, oder an die Auffassung, welche in der Neuronophagie eine Freß-tätigkeit der Glia erblickt, obwohl die Bilder höchstens zur Annahme einer lytischen Tätigkeit berechtigen. *Paul Ernst* bestimmt die Phagocytose folgendermaßen: „Phagocytose ist die selbsttätige Aufnahme fester körperlicher Stoffe durch Zellen, ihre Verdauung (Digestion), Einverleibung (Assimilation) und Ausstoßung (Exkretion) des unverdauten Restes.“ Der ganze Prozeß zerfällt in zwei Teile, von denen durch die die morphologischen Veränderungen darstellende Methode bloß der erste untersucht werden kann. Der erste, streng genommen morphologische Teil des Prozesses betrifft die „selbsttätige Aufnahme fester körperlicher Stoffe“, während die darauffolgende Digestion so-

wie die Assimilation und Exkretion, also die biologische Phase, nur mit Hilfe der leider an Zahl so geringen mikrochemischen Methoden zugänglich ist. Doch muß es hervorgehoben werden, daß beide Phasen des Prozesses zu klären sind, um die Erscheinung der Phagocytose feststellen zu können, und so wird es nicht genügen, in der Mikroglia z. B. das Eisen oder das Fett darzustellen, denn diese können von der eigenen Zersetzung oder von den durch Diffusion aufgenommenen Substanzen herrühren; in keinem dieser Fälle kann man also die Phagocytose der Mikroglia annehmen. Doch ist auch die erste morphologische Phase der Phagocytose eine ziemlich gebundene Erscheinung. Wir wollen z. B. auf die Versuche *Rhumblers* hinweisen der die Phagocytose mittels eines Chloroformtröpfchens nachahmte, das infolge der Unterbrechung der Oberflächenspannung an einem Punkte das in seine Nähe gebrachte Schellackstückchen „phagocytierte“, recte: durch Umströmung einverleibte. Diese rein physische Erscheinung kann mit der „selbsttätigen“ Funktion der Phagocytose nicht in Einklang gebracht werden, geradeso wie auch die Membran des Zellkolloids, das Ektoplasma, mit der bloß durch die Oberflächenspannung aufrechterhaltenen äußeren Schicht eines Flüssigkeitstropfens nicht identisch ist. Die Phagocytose selbst kann in ihrem morphologischen Teile durch Circumferenz und Circumvallation oder durch Invagination und Intussuszeption erfolgen. Im ersteren Falle umklammert der Phagocytenleib die einzuverleibende Substanz, ohne daß diese in den Phagocytenleib gelangen würde; im zweiten Falle ergreift die Körperfläche des Phagocyten das Fremdkörperchen und stülpt es in sich ein. In beiden Fällen muß jedoch — zumindest im Anfang — das Ektoplasma das einzuverleibende Körperchen scheiden- oder hülsenartig umklammern, denn es läßt sich vom Zellkolloid nicht annehmen, daß das Ektoplasma an einer Stelle unterbrochen wird und die fremde Substanz durch diese Öffnung in den Phagocytenleib gelangt, wie dies beim Wasser- oder Chloroformtropfen der Fall ist. Diese Einstülpung des Ektoplasmas ist auch tatsächlich in sämtlichen Fällen angetroffen worden, in denen echte Phagocytose konstatiert wurde; um so eher müßte man sie also bei der Mikroglia vorfinden, die doch erwähntermaßen ein scharf darstellbares Ektoplasma besitzt. In unseren geschwollen-verflüssigten Bildern haftet zwar das Ektoplasma der Mikroglia anfangs dem Leib des Begleitelements hülsenartig an, doch wird das Ektoplasma in den späteren Stadien der Verflüssigung locker und die Mikroglia zerfällt immer mehr, während das angeblich phagocytierte Element — so z. B. die Nervenzelle — noch immer an seinem Platze verbleibt und — wie es im Nisslbilde, doch auch im Mikrogliapräparat selbst konstatiert werden kann — über vollständig unversehrte Konturen verfügt. Über die zweite Phase der phagocytären Tätigkeit der Mikroglia, die als biologisch

gilt, haben wir der ersten, morphologischen gegenüber keine Erfahrungen. Doch sollte man auch durch eine mikrochemische Reaktion irgendeine, der normalen Mikroglia fremde Substanz im geschwollenen Mikroglialeib nachweisen, so könnten wir dies doch so lange für keinen Beweis ihrer phagocytären Tätigkeit halten, bis die erste morphologische Phase der Phagocytose, die „selbsttätige Aufnahme fester, körperlicher Stoffe“ nicht in verlässlicher Weise beobachtet worden ist. Hier wollen wir die Aufmerksamkeit auf einen unserer Versuche lenken, wobei wir eine Carminlösung ins Kaninchengehirn injizierten; obwohl wir bei dieser Gelegenheit die für Gehirnläsionen charakteristische Schwellung der Mikroglia — die wir später beschreiben werden — angetroffen hatten, wies doch nichts darauf hin, als ob die Mikroglia die in der Gehirnschubstanz zerstreuten Carminkörnchen phagocytieren würde. Demgegenüber konnten wir beobachten, daß die geschwollene Mikroglia nach ihrer Verflüssigung eine Gitterzelle umfloß, welcher Umstand offenbar ein Beweis dafür ist, daß die Schwellung und Verflüssigung sowie im Anschluß daran die Dispersion der Mikroglia an der Oberfläche einer Zelle der echten phagocytären Tätigkeit nicht parallel gestellt werden kann.

II. Über das Verhältnis zwischen den Mikrogliaveränderungen und den Nervenzellerkrankungen.

Nachdem wir im ersten Teile unserer Arbeit die einzelnen Veränderungsformen der Mikroglia für sich allein, ohne Rücksicht auf den eventuell erkennbaren Zusammenhang zwischen der Noxe und der pathomorphologischen Erscheinung, behandelt haben, wollen wir nun untersuchen, ob zwischen den einzelnen Nervenzellerkrankungen und den sie begleitenden Mikrogliaveränderungen das Prinzip irgendeiner regelmäßigen Wiederholung entdeckt werden kann.

Ähnliche Untersuchungen hat bekanntlich bereits *Nissl* angestellt; nach ihm ist die Frage besonders von *Ranke*, sodann von *Alzheimer* behandelt worden. Nach ihren Forschungen geht es aus den bisherigen Resultaten hervor, daß es besonders zwei Formen der Nervenzellerkrankungen gibt, die von einer beständigen, also für die betreffende Nervenzellerkrankung charakteristischen Gliareaktion begleitet werden. Das Charakteristicum der Gliareaktion ist besonders zu betonen, denn ohne die typischen Begleiterscheinungen der Glia wird auch die Identität der betreffenden Nervenzellerkrankungen zweifelhaft (*Nissl*, *Ranke*, *Spielmeyer*). Diese zwei Nervenzellerkrankungen sind: *Nissls* „akute Schwellung“ und seine „schwere Zellerkrankung“. Für die „akute Zellerkrankung“ ist die Schwellung des Hyaloplasmas, folglich die Auflösung der Tigroidsubstanz und auch die Schwellung des Kerns charakteristisch. (Es ist natürlich, daß infolge der Schwellung des

Hyaloplasmas auch die Fortsätze und der Axon anschwellen und im Nisslbild sichtbar werden, da das Hyaloplasma ein identisches Substrat der ganzen Zelle darstellt.) Die charakteristischen Begleiterscheinungen der Glia sind progressiv und regressiv. In Anbetracht dessen, daß das Nisslbild zur Darstellung der Mikroglia nicht geeignet ist, dürften die Aufklärungen der spezifischen Methoden in dieser Frage von Interesse sein. Neuerdings kommt *A. Jakob* in seiner Arbeit: „Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns“ diesem Problem bereits näher, doch sind seine Bilder, die die „akute Zellerkrankung“ illustrieren, leider ausnahmslos von Nisslpräparaten verfertigt worden, und somit geben sie über die Mikroglia nur ungenügenden Aufschluß. So sind wir z. B. außerstande, von dem neben der 4. Zelle befindlichen und als Hortegaglia bezeichneten Kern seiner Abb. 121 abzulesen, um was für eine Mikrogliaveränderung es sich eigentlich handelt, denn dieser Kern von gebogener Hufeisenform und mit etwas Plasmaschatten kann geradeso einer atrophischen als einer geschwellenen Zelle angehören. Im Texte äußert sich *Jakob* über die die „akute Zellerkrankung“ begleitenden progressiven Gliaveränderungen folgendermaßen: „Es beteiligen sich dabei in erster Linie die Oligodendrogliazellen, aber auch die Hortegaglia zeigt Wucherungserscheinungen“, woraus es offensichtlich ist, daß am progressiven Teil der die akute Schwellung begleitenden Gliareaktionen sich nach *Jakob* auch die Mikroglia beteiligt.

Die zweite, gleichfalls scharf charakterisierte Nervenzellerkrankung ist die *Nisslsche* „schwere Zellerkrankung“, deren genaue Analyse *Alzheimer* zu verdanken ist. Die dafür charakteristischen Gliaveränderungen sind die progressiven und regressiven Glierscheinungen sowie das Auftreten der sog. amöboiden Form der Gliazelle. Dies sind nach *Jakobs* Ansicht die regressiven Formen der Oligodendroglia. Die scharfe Gegenüberstellung der beiden Nervenzellerkrankungen ist übertrieben schematisch, denn — wie es aus den Untersuchungen von *Omorokow* hervorgeht — die akute Schwellung kann ins Bild der schweren Zellerkrankung übergehen, wobei auch die gliösen Veränderungen umgewandelt werden. *Omorokow* erhitze Kaninchen im Thermostat und fand, daß, falls die Hyperthermie geringer war oder kürzere Zeit lang wirkte, im Nervensystem des Kaninchens das Bild der „akuten Schwellung“ samt den charakteristischen Begleiterscheinungen der Glia auftrat; war jedoch die Hyperthermie hochgradiger oder von längerer Dauer, so gelangten die geschwellenen Ganglienzellen in den Zustand der „schweren Zellerkrankung“. Aus diesem Versuch erhellt es, daß sich die beiden Nervenzellerkrankungen voneinander bloß quantitativ unterscheiden und daß die Ursache dieses quantitativen Unterschiedes nur auf die quantitativen Unterschiede bezüglich der Schwere der Noxe zurückzuführen sind. Wegen der ungemein einfachen Art des Versuches

und der leichten Dosierungsart der Noxe haben wir zur Untersuchung der in Begleitung obiger Nervenzellveränderungen auftretenden Mikrogliaveränderungen obenerwähnte Untersuchungsart angewendet. Wir erhitzen 2 Kaninchen im Thermostat und teilen im nachfolgenden das Protokoll der beiden Versuche mit:

Versuch 1: Weißes Kaninchen; Temperatur in wagerechter Stellung, per rectum gemessen, 39°, Temperatur des Thermostats 44,5°. Nach einer Erhitzung von 45 Minuten beträgt die Temperatur des Tieres 41,7°. 10 Minuten Ruhezeit. Nach einer Erhitzung von 30 Minuten Temperatur des Tieres 41,8°, starker Speichelfluß, konvulsivische Krämpfe. 40 Minuten Ruhezeit bei Zimmertemperatur. Erhitzung im Thermostat bei 46° 30 Minuten lang. Nach 30 Minuten beträgt die Temperatur des Tieres 41,2°. Nach 10 Minuten Ruhezeit neuerliche Erhitzung bei 46°. Nach 10 Minuten Exitus ohne Krämpfe.

Der ganze Versuch dauerte also 2 Stunden und 55 Minuten; von dieser Zeit hielt sich das Tier insgesamt 1 Stunde und 55 Minuten im Thermostat auf. Der Versuch war — wie ersichtlich — so eingestellt, daß das Tier dabei die maximale subletale Noxe erhielt, wodurch wir die „*schwere Zellerkrankung*“ erzielen wollten.

Versuch 2: Graues Kaninchen; Temperatur in wagerechter Stellung, per rectum gemessen, 39,5°, Temperatur des Thermostats 42°. Erhitzung 30 Minuten lang, danach im 44gradigen Thermostat 10 Minuten lang, worauf die Temperatur des Tieres 40,6° beträgt. Ruhezeit 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur. Erhitzung im 43gradigen Thermostat 30 Minuten lang; danach 10 Minuten Ruhezeit. Erhitzung bei 42° 25 Minuten; darauf Temperatur des Tieres 40,5°. Ruhezeit von 20 Minuten. Erhitzung bei 42°, 45 Minuten lang. Ruhezeit 3 Stunden und 15 Minuten lang; darauf Erhitzung im 43,5gradigen Thermostat 1 Stunde und 45 Minuten lang. Sodann wird das Tier unter konvulsivischen Krämpfen aus dem Thermostat herausgenommen. Nach Begießung mit kaltem Wasser hören die Krämpfe auf, das Tier liegt paretisch; nach 2 Stunden Exitus.

Der ganze Versuch dauerte also 10 Stunden und 50 Minuten; von dieser Zeit hielt sich das Tier insgesamt 4 Stunden und 35 Minuten im Thermostat auf. Mit dem Versuch bezweckten wir, im Nervensystem des Tieres die „*akute Schwellung*“ hervorzurufen, indem wir das Tier — im Gegensatz zum ersten Versuch — einer geringeren Noxe aussetzten. Nun wollen wir sehen, wie sich die Sache in Wirklichkeit zugetragen hatte.

Beide Tiere töteten wir während der Agonie und verarbeiteten ihr Nervensystem nach Alkohol- und Bromformalinfixierung nach *Nissl* und *Hortega*.

Bei Überprüfung der *Nisslbilder* ergab es sich, daß die Größe der Noxe allein für die Schwere der Veränderungen noch nicht entscheidend ist. Unser Tier 1, das wir bis zum Exitus bei 44,5—46° gehalten hatten, zeigte nämlich in seinem ganzen Nervensystem das Bild der *akuten Schwellung*, welche Veränderung nur hier und da in die *schwere Zellerkrankung* überging. Demgegenüber wies Tier 2, das sich im 44gradigen Thermostat bloß 10 Minuten lang aufgehalten und die übrige Zeit bei einer Temperatur von 42—43,5° verbracht hatte, in seinem

Nervensystem vorwiegend das Bild der schweren Zellerkrankung auf. Dieses umgekehrte und unerwartete Verhältnis ist unseres Erachtens nicht auf die verschiedene Reaktionsart oder Widerstandsfähigkeit der beiden Tiere, sondern auf die Wirkungsart der Noxe zurückzuführen. Tier 1 wurde nämlich zwar einer größeren Schädlichkeit, doch kürzere Zeit lang ausgesetzt, so daß es zugrunde ging, bevor die Zellveränderungen aus der anfänglichen Schwellung in die Verflüssigung übergegangen waren. Demgegenüber wurde Tier 2 zwar einer verhältnismäßig geringeren Schädlichkeit ausgesetzt, doch während einer bedeutend längeren Zeitdauer, so daß die ganz schweren Zellveränderungen genügend Zeit zur Entwicklung hatten.

Aus unseren Versuchen geht es also hervor, daß eine verhältnismäßig geringere Noxe bedeutendere Veränderungen des Nervensystems hervorrufen kann, wenn sie längere Zeit lang einwirkt, als eine schwerere Schädlichkeit während einer kürzeren Zeitdauer.

Die *Nisslbilder* gaben über die in Begleitung der Nervenzellveränderungen auftretenden Gliareaktionen den wohlbekannten Aufschluß: Die *akute Schwellung* der Ganglienzellen ist von progressiven und regressiven Gliaveränderungen begleitet, während die *schwere Zellerkrankung* außer durch diese beiden Erscheinungen durch das Auftreten der amöboiden Glia gekennzeichnet wird. Bezüglich der Mikroglia tauchen also folgende zwei Probleme auf: 1. reagiert die Mikroglia auf die Nervenzellerkrankung mit progressiven oder regressiven Veränderungen? und 2. beteiligt sich die Mikroglia an der Bildung der amöboiden Glia? Letztgenannte Möglichkeit ist anzunehmen, wenn man an die geschwollene und verflüssigte Mikroglia denkt, denn es besteht zwischen diesen Bildern und der amöboiden Glia eine unleugbare Ähnlichkeit. Trotzdem weisen unsere Untersuchungen darauf hin, daß die Stammform der bei der *schweren Zellerkrankung* auftretenden amöboiden Glia nicht durch die Mikroglia vertreten ist. Im Nervensystem des überhitzten Kaninchens zeigt die Mikroglia keinerlei Tendenz zur allgemeinen Schwellung ihres Leibes. Das Verhalten der Mikroglia ist bei den zwei verschiedenen Nervenzellveränderungen vollständig identisch, welche Identität durch den Vergleich von Abb. 6 mit den Figuren *a* und *b* der Abb. 3 deutlich ersichtlich ist. Von Abb. 6 kann man einfach ablesen, daß der Mikrogliasatellit der degenerativen Atrophie anheimgefallen war. Vergleicht man jedoch Zelle *B* dieser Abbildung mit Abb. 2, so erscheint die Rolle der Mikroglia bei Neuronophagie in einem ungemein scharfen Licht. In diesen Fällen beteiligt sich die Mikroglia an der Neuronophagie nicht. Abgesehen davon, daß ihre Gestalt sie dazu nicht prädestiniert, ist in diesen Prozessen die Satellitenmikroglia selbst schwer krank, und so ist es gar nicht denkbar, daß sie irgendeine physiologische Funktion ausüben kann.

Aus diesem Versuch ergibt es sich also, daß die Mikroglia infolge des die „akute Schwellung“ hervorruhenden pathologischen Reizes der degene-



Abb. 6. Die die Nervenzellerkrankung begleitende Mikrogliaveränderung aus dem Gehirn des überhitzten Kaninchens. A: Akute Schwellung Nissls, bei *a* degenerativ-atrophischer Mikroglia; *b* u. *b1* apolare Glia. B: Die Nisslsche schwere Zellerkrankung der Nervenzelle; *ab*) Neuronophagie durch apolare Elemente, *c*) u. *c1*) anöboide Glia. Es ist beachtenswert, daß die Mikroglia bei A und B in demselben Sinne erkrankt ist. Näheres im Text. Färbung: Zeichnungsapparat. Vergrößerung: Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

rativen Atrophie anheimfällt. Diese Degeneration der Mikroglia tritt früher auf, bevor die Nervenzellveränderung aus der akuten Schwellung ins Bild der schweren Zellerkrankung übergehen könnte; demnach wird

auch die schwere Zellerkrankung von den regressiven Veränderungen der Mikroglia begleitet.

Unsere Untersuchungen ergeben also, daß, falls zwischen der „akuten Schwellung“ der Ganglienzelle und der degenerativen Atrophie der Mikroglia irgendein Zusammenhang auch anzunehmen ist, zwischen der „schweren Zellerkrankung“ und der sie regelmäßig begleitenden Mikroglia degeneration ein solcher keinesfalls besteht, insofern diese Degeneration bereits vor der Entstehung der „schweren Zellerkrankung“, also zur Zeit entstanden war, als bloß die die „schwere Zellerkrankung“ später hervorrufende Noxe anwesend war.

III. Spezielle Histopathologie der Mikroglia.

1. Absolute Inanition.

Zur Erzielung der absoluten Inanition ließen wir zwei Kaninchen durch Nahrungs- und Wasserentziehung hungern. Beide waren Laboratoriumstiere, die das Hungern infolge ihrer Fettigkeit und ihrer guten Kondition erstaunlich leicht ertrugen. Das eine Kaninchen ging nach 14tägigem, das andere — ein bedeutend kräftigeres und älteres Tier — nach 22 tägigem vollständigen Fasten zugrunde. Während des Fastens stellten wir keine Stoffwechseluntersuchungen an. Der Zweck des Versuches bestand eigentlich darin, den Zustand der reinen, nicht degenerativen Atrophie der Mikroglia hervorzurufen, denn insofern eine solche existiert, so ist es zu erwarten, daß sie gerade bei der Inanition vorkommen wird.

Über die infolge der absoluten Inanition auftretenden Atrophien sind zahlreiche Untersuchungen angestellt worden. Es gibt fast gar keinen Teil des tierischen Organismus, an dem keine Untersuchungen angestellt worden wären. Die Resultate dieser Untersuchungen sind sozusagen in sämtlichen Organen — mit Ausnahme des Nervensystems — miteinander identisch: es sind einfache Atrophien angetroffen worden, die in degenerative Atrophie übergegangen waren. Auch über das Nervensystem sind zahlreiche Untersuchungen vorgenommen worden, doch trafen dabei die Verfasser statt der erwarteten Atrophien eine eigentümliche Veränderung des Nervensystems an, die nach *Mankowsky* „neben der Atrophie im Gehirn und Rückenmark noch Trübung, Körnelung, Pigmentierung, fettige Degeneration, Schrumpfung und Vakuolisierung der Ganglienzellen“ aufwies. In Ungarn stellte *K. Schaffer* diesbezügliche Untersuchungen an und fand Unterschiede in der Schwere der Veränderungen, je nachdem, ob er die Tiere bei Wasserverabreichung oder Wasserentziehung hungern ließ. Bei Wasserverabreichung bestanden die Veränderungen im wesentlichen in der schmutzigen Erscheinung der Ganglienzellen, welcher Umstand einesteils auf die sog. „Färbung der ungefärbten Bahnen“, andernteils auf die Porosität der einzelnen

Tigroidkörnchen und die Verblassung ihrer Konturen zurückgeführt werden kann. Wurde dem Tiere bei Nahrungsentziehung gleichzeitig auch das Wasser entzogen, so waren die Veränderungen viel schwerer, insofern die Tigroidsubstanz in feinen Staub zerfiel und die Nervenzellen anschwellen; sodann kam das vollständig entblößte Spongioplasma zum Vorschein, in dessen einzelne Lücken die Gliasatelliten gleichsam hineingezogen wurden, dabei traten Zellschatten auf, worauf der vollständige Ausfall der Ganglienzellen eintrat.

Wir konstatierten bei unseren Tieren in Nisslbildern dieselben Erscheinungen, doch wollen wir den eigentümlichen Umstand hervorheben, wonach wir atrophische Nervenzellen überhaupt nicht beobachten konnten. Die Nervenzellen befinden sich viel eher im Zustand der Schwellung — dies ist besonders an den größeren Nervenzellen zu beobachten —, der Zelleib ist kugelförmig aufgebläht, ihre Fortsätze lassen sich weiter als gewöhnlich verfolgen. Das ganze Bild weist — wenn man noch die Veränderungen des Kernes, nämlich Schwellung, Vakuolisierung, Sprossung und Zerbröckelung des Nucleolus hinzurechnet — eine außergewöhnliche Ähnlichkeit mit der „akuten Schwellung“ *Nissls* auf. Von dieser Klassifikation hält uns jedoch die subminimale proliferative Tendenz der Gliakerne ab, die z. B. bei den im Gehirn der überhitzten Kaninchen auftretenden akuten Schwellungen in bedeutenderem Maße ausgeprägt war. Dieses verschiedene Verhalten findet in der Noxe seine Erklärung; es ist nämlich nicht zu erwarten, daß die Zellen eines wochenlang hungernden Tieres an ihrer proliferativen Fähigkeit keine Einbuße erleiden. Die Mikrogliaveränderungen zeigen gegen unsere Erwartung nicht das Bild der einfachen Atrophie, sondern sie verlaufen im Zeichen der degenerativen Atrophie. Die degenerative Atrophie der Mikroglia verläuft im Gehirn des hungernden Tieres geadeso wie in dem des überhitzten Tieres. Die Mikroglia schwillt anfangs in minimalem Maße an. Die Schwellungen sind stets lokal; sie bestehen aus kleinen, kugeligen Aufblähungen oder aus schaufelartigen Auftreibungen an den Verästelungsstellen der Fortsätze. Gleichzeitig verschwinden die feinen Härchen und die Involution der Mikroglia nimmt ihren Anfang; diese betrifft selten den ganzen Körper in gleichem Maße, sondern es werden gewöhnlich einzelne Teilchen der Fortsätze außergewöhnlich dünn, oft zerbröckeln auch die Fortsätze an diesen Stellen, bis schließlich die Mikroglia in den Zustand des feinkörnigen Zerfalls gelangt.

In diesem Verhalten der Mikroglia waren keine regionären Abweichungen zu sehen. In der Rinde des Großhirns vermeinten wir einen minimalen laminären Unterschied zu entdecken, insofern die tiefsten Schichten am widerstandsfähigsten zu sein scheinen, denn hier trafen wir den körnigen Zerfall in geringstem Maße an. In dieser Frage können

wir indes keinen entschiedenen Standpunkt einnehmen, da die geringe Zahl unserer Versuchstiere (2) die Möglichkeit nicht ausschließt, daß wir es hier mit einer individuellen Erscheinung zu tun haben. Es sei jedoch bemerkt, daß wir die größere Resistenz der Mikroglia in den tieferen Schichten auch in Fällen des partiellen Hungerns beobachteten.

Zusammenfassung.

Bevor wir die Beschreibung der Mikrogliaveränderungen weiter fortsetzen, müssen wir in Erwägung ziehen, ob wir den bisher beschriebenen, bei Überhitzung und beim Hungern vorkommenden Veränderungen irgendeine allgemeine Bedeutung beimessen können. Wir müssen hier in Betracht ziehen, daß die Mikrogliaveränderungen bei beiden Prozessen vollständig identisch sind. Die Mikroglia erscheint auch dadurch in einem eigenartigen Licht, weil sie sowohl bei der *akuten Schwellung* als auch bei der *schweren Zellveränderung* auf ganz gleiche Art und — was noch wichtiger ist — in dem gleichen Maße degeneriert. Von den zwei Zellveränderungen ist es anzunehmen, daß, während die erste, die *akute Schwellung*, wahrscheinlich einen reversiblen Prozeß der Nervenzelle darstellt, die *schwere Zellveränderung* als die vollständige Auflösung der Zelle zu betrachten ist, bei welcher Zellauflösung die Bestandteile der sich auflösenden Zelle auf die verschiedenen Gliazellen als chemische Reize einwirken: die apolare Glia proliferiert und bildet sodann in Gemeinschaft mit der Oligodendroglia (*Jakob*) die amöboide Glia, im wesentlichen verwandeln sich also beide Gliaarten — die apolare Glia und die Oligodendroglia — in die von *Merzbacher* bezeichneten „Abräumzellen“. Inmitten dieser Veränderungen verhält sich die Mikroglia absolut passiv, insofern sie schon zur Zeit degeneriert, als die Ganglienzelle nur anschwillt. Wir müssen in Betracht ziehen, daß diese Degeneration der Mikroglia nicht zunimmt, und auch dann nicht in irgendeine anders geartete Degeneration übergeht, als sich die Degeneration der geschwellenen Zelle steigert, denn die Mikroglia verfolgt davon unabhängig den Weg ihrer eigenen Degeneration. Durch diese Tatsache erscheint unsere eigentliche Annahme, wonach diese Veränderungen der Mikroglia infolge des Verhältnisses zwischen ihr und der Nervenzelle auftreten, in hohem Maße fragwürdig. Hier taucht der Gedanke auf, ob diese monotone, gegenüber der Veränderung der Nervenzelle — die sich von der „*akuten Schwellung*“ bis zur „*schweren Zell-erkrankung*“ erstreckt — keinerlei Parallelismus aufweisende Erkrankung der Mikroglia nicht infolge derselben Ursache aufgetreten ist wie die Nervenzellerkrankung und ob die Proliferation der apolaren Elemente und der Oligodendroglia nicht durch ihren gemeinsamen Prozeß ausgelöst wird, indem beide Krankheiten die Entwicklungsrichtung ihrer eigenen Krankheit verfolgen. In diesem Falle würden wir der sog.

Eigenerkrankung der Mikroglia gegenüberstehen. Eine endgültige Antwort auf diese Annahme werden wir erst nach der Analyse der weiteren Krankheitsbilder geben.

Dieses Verhalten der Mikroglia gibt bezüglich ihrer Funktion zu gewissen Annahmen Veranlassung. Die vermeintliche Funktion der Mikroglia ist nämlich zwiefach. Die eine Funktion ergibt sich aus der Gestalt der normalen Mikroglia und besteht in der Verdichtung des *Cajalschen* Gliaplexus (*K. Schaffer*). Es ist unbestreitbar, daß die Mikroglia vermöge ihrer Gestalt dazu fähig ist und diese Funktion tatsächlich ausübt. Zweifelhaft ist es nur, ob die physiologische Bestimmung der Mikroglia darin besteht und ob sie aus dem Grunde einen Leib von so eigentümlicher morphologischer Beschaffenheit besitzt, um diese Bestimmung zu erfüllen. Letztgenannte Vermutung wird durch die Verletzbarkeit der Mikroglia, ihre Unfähigkeit zur Hypertrophie und durch die Erscheinung entkräftet, wonach die Ersatzwucherung der Mikroglia nirgends zu beobachten war. Über die zweite vermeintliche Funktion der Mikroglia weichen die Ansichten noch vielfach voneinander ab. Während *Hortega* der Mikroglia die Verwandlung in Körnchenzellen und infolgedessen auch die Wanderungsfähigkeit zuschreibt, stellen die deutschen Schulen letztgenannte Fähigkeit in Abrede. *K. Schaffer* äußert auf Grund von Normalbildern die Ansicht, daß der Mikroglia im Stoffwechsel der Nervenzelle eine Rolle zufällt.

Wir können feststellen, daß unsere bisher betrachteten Bilder über die Funktionen der Mikroglia nur negativen Aufschluß geben: gegen die Stützfunktion der Mikroglia spricht der Umstand, daß ihre Ersatzwucherung nicht beobachtet wurde, und die Annahme ihrer Tätigkeit bezüglich des Abbaus wird dadurch erschwert, daß sie bei der *schweren Zell-erkrankung* der Nervenzelle keine Neuronophagie ausübt.

2. *Encephalitis herpetica.*

In unseren bisherigen Untersuchungen wurde die Bewertung der Mikrogliaveränderungen durch die Einheitlichkeit der Noxe und die Gebundenheit der Nervenzellveränderungen stark erleichtert. Dies ist bei dem komplexen Prozeß, der als *Encephalitis herpetica* bezeichnet wird, nicht der Fall. Das diesbezügliche Material — zwei Tiere — verdanken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. *Josef Baló*, der für seine eigenen Untersuchungen am 14. Juni 1925 aus einem typischen Herpes labialis ein für das Kaninchen neurotropes Virus isolierte, das sich nach zahlreichen Tierpassagen in ein fixes Virus verwandelte. Die histologische Charakteristik der Fälle teilt *Baló* folgendermaßen mit: „Sobald die Gehirnveränderungen ihren Höhepunkt erreicht haben, ist histologisch die mononucleäre Meningitis am charakteristischsten. Diese ist um die Gefäße der Hirnhäute am ausgeprägtesten und scheint sich von da

aus über die Hirnhäute zu erstrecken. Von den verschiedenen Gehirnpartien ist die Erkrankung des Hippocampus und der Gegend des daran angrenzenden Schläfenlappens am schwersten. — Um die erweiterten Gefäße herum ist eine aus vorwiegend mononucleären Zellen bestehende Infiltration zu sehen. An der Infiltration nehmen hauptsächlich kleine und große Lymphocyten teil; in geringer Anzahl kommen auch Plasmazellen vor. Außerdem sind mit bedeutend größerem Protoplasma versehene, hellkernige oder den epitheloiden Zellen gleichende Zellen vorhanden, die Polyblasten entsprechen. Wir fanden geschwollene bindegewebige Zellen, und auch das Endothel der Gefäße war geschwollen. Im Hinblick darauf, daß die Veränderungen akut waren, kamen Zellen mit Zerfallsprodukten seltener vor. An der Stelle, wo die Infiltration am stärksten ist, sind die beschriebenen Zellen um die Gefäße herum in mehreren Reihen gelagert und die Infiltration der Hirnhäute erstreckt sich von den Hirnhäuten aus entlang den in der Gehirnsubstanz laufenden Gefäßen. In der Gehirnsubstanz ist die Vermehrung der Gliazellen teils um die Ganglienzellen herum, teils diffus zu beobachten; der erstere Fall zeigt das Bild der Neuronophagie. Es kommen auch umschriebene Gliazellhaufen vor. Unter dem Ependym des Seitenventrikels und des Aqueductus Silvii ist gleichfalls Gliavermehrung sichtbar. Die im Gebiete der Basalganglien des Pons und der Oblongata auffindbaren histologischen Veränderungen sind geringfügiger als diejenigen in der Gegend des Hippocampus, doch sind sie ziemlich ausgeprägt. Im Kleinhirn sind Veränderungen mäßigen Grades sichtbar“. Das Krankheitsbild wird — wie ersichtlich — durch eine Parenchymdegeneration gekennzeichnet, die einestails mit starken Infiltrationen einhergeht, andernteils von diesen unabhängig zu sein scheint. Das Verhalten der Mikroglia gestaltete sich folgendermaßen:

Fall 1. Rinde: Hochgradiger degenerativer Zerfall der Mikroglia. Die hauptsächlichsten Typen des Zerfalls sind: der feinkörnige Zerfall und die grobkörnige Fragmentation. An den Fortsätzen finden sich zahlreiche unregelmäßige Aufblähungen und Auftreibungen. In den tieferen Rindenschichten befinden sich sehr viele Nervenzellen im Zustande der *schweren Zellveränderung*. Die Neuronophagie kommt auffallend häufig vor. In diesen Prozessen verhält sich die Mikroglia nicht so wie dies bei der anlässlich der Überhitzung auftretenden *schweren Zellveränderung* der Fall war, sondern sie schwillt an, doch erreicht die Schwellung keinen exzessiven Grad, denn die Zellen zerfallen, bevor sie infolge ihrer Schwellung zerfließen könnten.

Ammonshorn: Hier sind sehr schwere Veränderungen vorhanden, die sich über sämtliche Schichten des Ammonshornes gleichmäßig erstrecken. Die hier vorkommenden Veränderungen weisen keinen einheitlichen Typus auf: es ist sowohl feinkörniger Zerfall (s. Abb. 3) als auch grobkörnige Fragmentation (s. Abb. 3) und die Schwellung der Mikrogliazellen ersichtlich. Die Schwellungen zeigen nicht so sehr einen gleichmäßig fortschreitenden und zur Verflüssigung führenden Charakter, sondern sie vertreten vielmehr den aus Abb. 4 ersichtlichen Prozeß, welcher neben der Schwellung mit der „tropfigen Entmischung“, sodann dem plötzlichen Zerfall der Zelle einhergeht, währenddessen die Zelle in größere Schollen zerfällt.

Thalamus: Die Nervenzellen fast sämtlicher großen Kerne befinden sich im Zustande der Verflüssigung (*Lothmar*). Dementsprechend beobachten wir die hochgradige Vermehrung der apolaren Glia sowie ihre aktive Beteiligung an der Neurophagie. Die Mikroglia beteiligt sich an der Neuronophagie nicht, sondern sie weist die verschiedensten degenerativen Erscheinungen, — so z. B. Fragmentation, lokale und allgemeine Schwellungen, Verflüssigung — auf.

Fall 2. Rinde: Viele geschwollene Mikrogliazellen. Vakuoläre Degeneration. An den Gefäßwänden verflüssigte Mikrogliazellen. Die Degeneration der Mikroglia ist in den tieferen Schichten um eine Nuance ausgesprochener, insofern zwischen den Mikroglia Satelliten der größeren Pyramiden mehr Verflüssigung zu beobachten ist. Unter den Mikrogliazellen der weißen Substanz prävalieren eher die atrophischen Veränderungen. Der Zerfall der Mikroglia ist insbesondere um die Gefäße herum beachtenswert, wo von der mäßig geschwollenen Mikroglia ganze Fortsätze abbröckeln und zerfallen, doch entsteht infolge dieses Prozesses kein apolares Element mit oder ohne Gitterstruktur, sondern bloß ein pyknotischer Kern, der später selbst zerfällt. Die Bildung echter Körnchenzellen konnten wir nicht beobachten.

Ammonshorn: Hochgradige Verflüssigung der Mikroglia, die besonders zwischen den Ganglienzellsatelliten und den perivaskulären Elementen ersichtlich ist. Die neuronalen Stellaliten sowie die Mikrogliazellen der weißen Substanz und die Glia interfascicularis weisen hauptsächlich geschwollen-atrophische Veränderungen auf, obwohl stellenweise auch darunter verflüssigte Zellen vorkommen.

Thalamus: Verflüssigungsvorgänge und verschiedene Formen des degenerativen Zerfalls.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an einen im wesentlichen mit Infiltrationen, also Entzündungen, ferner mit einem teils sich daran anschließenden, teils wahrscheinlich selbständigen, durch das Virus bedingten Parenchymuntergang einhergehenden Prozeß zeigt die Mikroglia scharf charakterisierte degenerative Veränderungen. Die Degeneration der Mikroglia ist hauptsächlich durch zwei Typen — den geschwollen-atrophischen und den geschwollen-verflüssigten Typus — vertreten. Von den beiden Typen ist die geschwollen-verflüssigte Mikroglia Veränderung vorwiegend um die Ganglienzellen und die Gefäße herum zu finden, während die andere, zur Atrophie neigende Veränderung, insbesondere in der weißen Substanz bei der Glia interfascicularis, also zwischen den neuronalen Satelliten vorkommt. Ferner ist die Erscheinung zu beachten, daß, während die Nervenzellen nach anfänglicher Schwellung in den Zustand der schweren Zellveränderung übergehen — was die Proliferation der apolaren Elemente und der Oligodendroglia nach sich zieht —, sich die Mikroglia bei diesen Nervenzellschwellungen und bei diesen schweren Zellveränderungen nicht so verhält, wie wir es im Anschluß an die durch Überhitzung hervorgerufenen ähnlichen Nervenzellveränderungen beobachten konnten. Die Mikroglia gelangte nämlich bei der Überhitzung zugleich mit der anfänglichen Schwellung der Nervenzelle in den Zustand der degenerativen Atrophie, in dem sie auch verblieb bzw. in welcher Richtung sie progredierte, während die Nervenzellveränderung von der

Schwellung bis zur schweren Zellenveränderung gelangt war. Bei der Beschreibung dieser Veränderung haben wir hervorgehoben, daß das diesbezügliche Verhalten der Mikroglia darauf hinzuweisen scheint, daß ihre degenerative Atrophie nicht zufolge der Nervenzellveränderung aufgetreten war, sondern als ein Zeichen der infolge der Noxe entstandenen Eigenerkrankung der Mikroglia zu betrachten ist. Bei der *Encephalitis herpetica* legt die Nervenzellveränderung denselben Weg zurück wie bei der Überhitzung; nach anfänglicher Schwellung gelangt sie in den Zustand der schweren Zellerkrankung *Nissls*. In dessen degeneriert die Mikroglia, doch nicht in atrophischer Richtung, sondern sie schwillt an und verflüssigt sich. Das abweichende Verhalten der Mikroglia bei derselben Nervenzellveränderung ist sehr eigentümlich und charakteristisch. Diese Erscheinung werden wir im zusammenfassenden Teil würdigen.

3. Lyssa.

Die Lyssa ist eine der eigenartigsten Erkrankungen des Nervensystems. Ihre Eigenartigkeit offenbart sich darin, daß die beiden Hauptfaktoren der histologischen Veränderungen eine so hochgradige Variabilität und eine anscheinend so große Unabhängigkeit voneinander aufweisen, wie es in ähnlicher Weise vielleicht nur in der Pathohistologie der Paralysis progressiva zu finden ist. In der Erforschung der Lyssa bzw. in der Geschichte ihrer pathologischen Anatomie unterscheidet *K. Schaffer* 3 Etappen. In der ersten Etappe ist die Aufmerksamkeit der Forscher hauptsächlich auf die hochgradigen Infiltrationen des Nervensystems gelenkt worden, so daß die um diese Zeit erschienenen Arbeiten „... mehr oder minder übereinstimmend eine Entzündung des Zentralorgans ergaben mit Verschonung der Nervenzellen. Die zweite Etappe der Histopathologie der Lyssa ist durch das genauere Studium der Nerven-elemente sowie durch eine schärfere Charakteristik des Entzündungsprozesses gekennzeichnet. Als erster betonte *K. Schaffer* (1887) die Läsion der Nervenzellen und Fasern, er fand in einem Falle von menschlicher Lyssa außer der diffusen Infiltration noch reichliche adventitielle Infiltration der Gefäße, stellenweise eine mäßige Hyperplasie der Neuroglia, die Degeneration der Nervenfasern (Quellung der Markscheide und Hypertrophie des Achsenzyinders) und endlich eine recht ausgeprägte Pigmentatrophie der Nervenzellen“ (*Schaffer*). Er beschrieb gleichfalls die hämatoxylinaffine körnige Degeneration des Ganglienzellkernes. „Die dritte, neueste Etappe der rabischen Histopathologie — schreibt *K. Schaffer* — wird durch die Entdeckung eigenartiger Körperchen in den Ganglienzellen (*Negri*) sowie durch das eingehende Studium des fibrilloreteikulären Gerüsts (*Cajal*, *Marinesco*) gebildet“. Seit der Veröffentlichung dieser Zeilen haben sich unsere histopatholo-

gischen Gesichtspunkte verändert. Noch im Jahre 1909 sah *Achucarro* das Wesen der Lyssa — insbesondere auf die Beteiligung des Gefäßsystems am Prozeß gestützt — in der diffusen Entzündung des Zentralnervensystems. „Die Infiltrate bestehen hier zum großen Teile aus Plasmazellen und aus Lymphocyten. Dieser Umstand sowie das starke Auftreten der Infiltrate läßt auf eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Gefäßveränderungen bei Lyssa und denen bei Paralyse und Schlafkrankheit schließen“ (*Achucarro**). Dieser Parallelismus ist jedoch noch tiefgehender, als es *Achucarro* ahnen konnte. *Nissl* und *Alzheimer* haben darauf aufmerksam gemacht, daß bei der Paralyse die Entzündungen und die infolgedessen auftretenden Parenchymdegenerationen sowie die rein-degenerativen Veränderungen des Parenchyms einander gegenüber eine gewisse Unabhängigkeit aufweisen. So gibt es hauptsächlich Fälle, die mit Entzündung und geringfügiger Parenchymdegeneration oder mit minimaler Entzündung und der schweren reinen Degeneration des Parenchyms einhergehen. Ähnliche Erscheinungen beschreiben *Spielmeier* bei Flecktyphus und *Klarfeld* in seiner Arbeit über die Encephalitis epidemica. Über eine vollständig analoge Erscheinung berichtet *Jakob* bei einer syphilogenen Erkrankung des Nervensystems. Die Ursache dieser eigentümlichen Verschiedenartigkeit in der Reaktion des Nervensystems können wir nur vermuten. Sie kann geradeso in der Variabilität des pathogenen Faktors wie in der eigenartigen Reaktionsart des angegriffenen Nervensystems liegen.

Über eine der vorerwähnten analoge Erscheinung bei der Lyssa hat unseres Wissens zuerst *B. Klarfeld* berichtet (s. d. Fußnote). „In der Präparatensammlung der Breslauer Klinik befinden sich zwei Fälle von menschlicher Lyssa. In dem einen Fall fand ich lymphocytäre Gefäßinfiltrate (mit spärlichen Plasmazellen) sowie Babessche Knötchen auf die Brücke und die Oblongata beschränkt, im Kleinhirn wie in der Großhirnrinde waren keinerlei entzündliche Erscheinungen nachzuweisen“ (*Klarfeld*). Demgegenüber waren hochgradige Ganglienzellveränderungen rein-degenerativen Charakters sowohl im Großhirn als auch im Kleinhirn vorhanden. Im zweiten Falle war minimale Infiltration sowie Babessches Knötchen bloß im Rückenmark zu beobachten“. Im Großhirn aber und im Kleinhirn fanden sich bei ganzlichem Mangel entzündlicher Erscheinungen Zellveränderungen rein-degenerativen Charakters“ (*Klarfeld*).

Nach Vorausschickung dieser Umstände wird uns die Tatsache

* *Achucarro* beschrieb zwar einen Fall von menschlicher Lyssa, wobei er Gefäßinfiltrate bloß in der Brücke, der Oblongata und im Rückenmark beobachtete, während im Großhirn rein-degenerative Veränderungen vorkamen, doch hebt er die scharfe Absonderung der rein-degenerativen Prozesse von den Entzündungen — wie dies spätere Verfasser taten — noch nicht hervor.

nicht in Erstaunen setzen, daß in unseren Fällen (sechs Kaninchen, mit fixem Virus geimpft) weder im Großhirn noch im Kleinhirn die minimalsten Infiltrationen beobachtet werden konnten. Demgegenüber kamen an den genannten Stellen hochgradige, sich über sämtliche Schichten des Großhirns, das Ammonshorn, das Kleinhirn, und über die subkortikalen Ganglien erstreckende Nervenzellveränderungen vor, die also als rein-degenerativen Charakters zu betrachten sind. Dieser Umstand ist von Wichtigkeit, da man infolgedessen von den auslösenden Ursachen der gliösen Veränderungen die Entzündung vollständig ausschalten kann, und somit lassen sich sämtliche Veränderungen der Mikroglia auf eine Ursache, nämlich auf die durch das Virus hervorgerufene Erkrankung der Nervenzellen zurückführen. Unsere Lyssa-Fälle werden also als Paradigmen für die durch die Nervenzellerkrankung ausgelöste Mikrogliareaktion gelten. Nun wollen wir sehen, wie sich die Sachen während der Untersuchungen abgespielt haben. Wir haben insgesamt 6 Kaninchen mit dem fixen Virus des hiesigen Pasteur-Instituts geimpft*. Die Kaninchen erkrankten regelrecht am sechsten Tage nach der Impfung, und sie wurden am achten Tage (an welchem Tag — auf Grund der viel tausend Beobachtungen des hiesigen Pasteur-Instituts — der Tod ohne dies eingetreten wäre) nach Eröffnung der Carotiden durch Verblutung getötet. Die eine Hälfte des Nervensystems fixierten wir in 96 gradigem Alkohol für Nisslpräparate, die andere Hälfte in Bromformalin für die Hortega-Methode. Auf Grund des Nisslbildes konnten wir konstatieren, daß die Erkrankung der Ganglienzellen nicht nur das Ammonshorn und das Kleinhirn befallen, sondern sich über die ganze Rinde erstreckt hatte. Diese Veränderungen entsprechen denjenigen, welche von *K. Schaffer*, *Achucarro* und anderen charakterisiert worden sind: Kerndegenerationen, staubartiger Zerfall des Tigroids sowie Schwellung der Zelle. In Hortegabildern war die zuerst von *K. Schaffer* beschriebene Axonschwellung manchmal besonders schön zu sehen.

Neben der Armut der Nisslbilder ist die außerordentliche Schönheit der Hortegabilder überraschend. Es ist eine solche Masse der Mikrogliaveränderungen und ein so exgressiver Grad der Mikrogliaschwellungen ersichtlich, daß man im ersten Moment aus dem Präparat nur die ungemein große Mikrogliamasse bemerkt und geneigt wäre, eine hochgradige Proliferation der Mikroglia anzunehmen. Bei der feineren Analyse ergibt es sich jedoch, daß davon keine Rede sein kann. In den seltensten Fällen ist an einer Nervenzelle mehr als ein Mikroglia-satellit zu sehen, und auch in den Schnitten haben sich die Mikroglia-

*) Die Impfungen sind unter Genehmigung des Herrn Prof. *August Székely* — Direktor des hiesigen Pasteur-Instituts — vom Herrn Primararzt *Ajtós* ausgeführt worden, wofür wir den genannten Herren an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

zellen an den kleinen, in einem Niveau laufenden Capillarstückchen nicht vermehrt, so daß man es keinesfalls mit einer eigentlichen Prolife-

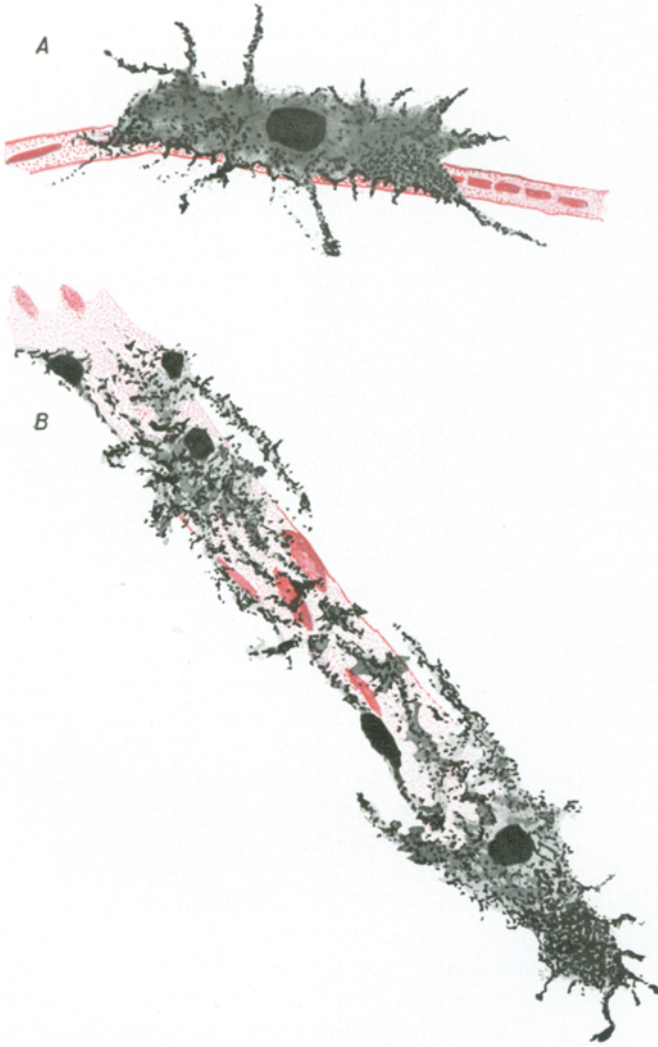


Abb. 7. A: Geschwollene perivaskuläre Mikrogliä (Cajalsche Riesenmikrogliä), B: Dieselbe in einem späteren Stadium, wobei die Stammform noch erkennbar ist; die Zellen befinden sich jedoch bereits im Verflüssigungszustand. Die unteren drei Zellen haben ihre innere Kohäsion bereits eingebüßt, dagegen weist die obere Zelle noch eine ziemlich einheitliche Masse auf. Lyssa (Fall 4). Edinger-scher Zeichnungsapparat. Vergröß.: Zeiß. Homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

ration zu tun hat, sondern die einzelnen Zellen sind bloß in so hohem Grade — aufs 5—6 fache ihres ursprünglichen Umfanges — ange-

schwellen, daß die einzelnen Gesichtsfelder durch diese außerordentlich großen Zellgestalten gedrängt voll erscheinen. Die Schwellung ist so hochgradig, daß z. B. die Mikrogliasatelliten der großen Pyramiden der motorischen Rinde größer sind als ihre eigenen Nervenzellen, ihr geschwollener Leib umfließt die Nervenzelle überall, oft erstreckt er sich auf die Fortsätze, so daß es zuerst den Anschein hat, als ob die Nervenzelle durch die Mikroglia vollständig phagocytiert worden wäre. Davon ist erwähnensmaßen natürlich keine Rede; es handelt sich hierbei um eine Verflüssigung in situ, die Nervenzelle ist — mit unversehrten Konturen — an ihrem Platze und bleibt auch dann dort, als — wie dies aus dem Hortegapräparat selbst ersichtlich ist — die Mikroglia während ihrer Schwellung bereits in eine salbenartige Substanz zerfallen ist. Vollständig analoge Verhältnisse sind an den Gefäßwänden zu beobachten, wie dies in Abb. 7 dargestellt ist. Die Gefäßwand wird durch die geschwollene, verflüssigte Mikroglia bedeckt. Wir konnten uns wiederholt davon überzeugen, daß die Verflüssigung der Mikroglia an der Gefäßwand in situ, also innerhalb der Membr. lim. perivasc. erfolgt; es ist keine Rede davon, daß die Mikrogliazelle — solange sie durch ihre innere Kohäsion zusammengehalten wird — diese Grenze überschreitet.

Nun taucht eine Frage auf, deren Lösung die Frage der Mikroglia innerhalb des gliösen Systems in ein scharfes Licht stellen wird. Diese Frage betrifft den Umstand, was mit einer solchen geschwollenen, in Verflüssigung begriffenen, sodann vollständig verflüssigten Mikroglia geschieht? Schnürt sie sich vielleicht von ihrer Nervenzelle ab und gelangt — sei es mit amöbenartigen Bewegungen, sei es als leblose Leiche, von der Strömung der Gewebssäfte verschleppt — in die Richtung der Gefäße? Zur Entscheidung dieser Frage sind bloß solche Fälle geeignet, in denen — wie auch in unseren Fällen — kein perivascularer Prozeß vorliegt. Es läßt sich nämlich denken, daß z. B. in einem Falle von Paralyse, wobei im Bilde der perivascularäre Prozeß vorherrscht, dagegen die Parenchymdegeneration in den Hintergrund gedrängt wird, die perivascularäre Schwellung der Mikroglia bedeutend größer ist als von den Gefäßen entfernt, was den Anschein von der Verdichtung bzw. Proliferation der Mikroglia erweckt. In unseren Lyssa-Fällen mangelt es jedoch an perivascularären Prozessen; demnach könnten wir daraus, falls sich die Mikrogliazellen in der Gefäßrichtung vermehrten, auf eine aktive oder passive Bewegung schließen. Dies ist jedoch in unseren Fällen überhaupt nicht der Fall. Es sind weder in der Richtung der Gefäße noch der Hirnhäute in Auflösung begriffene oder gesunde Mikrogliazellen in größerer Anzahl zu finden als an den von den Gefäßen entlegensten Stellen des Parenchyms, und somit müssen wir auch die Möglichkeit ausschließen, als ob die verflüssigte oder zu einer aufgeblähten Kugel angeschwollene Mikroglia eventuell passiv gegen die Gefäße

verschleppt würde. Das weitere Schicksal der geschwollenen und verflüssigten Mikroglia ist aus Abb. 8 und 9 ersichtlich. *Die verflüssigte Mikroglia fällt der Gliophagie anheim, die durch die apolaren Elemente ausgeführt wird.* Solche Bilder sind bei der Lyssa überhaupt nicht selten, insofern man der Erscheinung der Gliophagie — besonders in den tieferen Rindenschichten — fast in jedem 8.—10. Gesichtsfeld begegnet, zum Zeichen, daß es sich hierbei um keinen eventuellen, zufälligen Befund, sondern um etwas Systematisches handelt.

Wir wollen die Aufmerksamkeit besonders auf Abb. 9 lenken. Hier ist eine mit unversehrten Konturen versehene Ganglienzelle sichtbar,

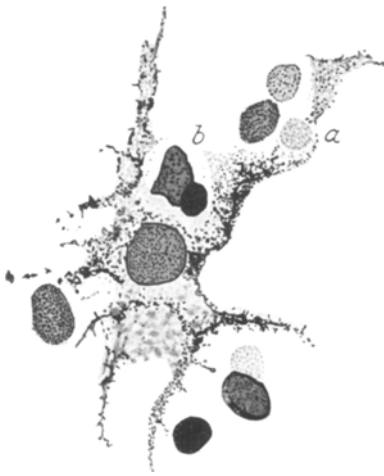


Abb. 8. Geschwollene zerfließende Mikroglia, von apolaren Elementen umklammert; bei a und b Mikrogliophagie. Lyssa (Fall 4). Edinger-scher Zeichnungsapp. Vergr.: Zeiß. Homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

deren Mikrogliasatellit in ungemein hohem Maße angeschwollen ist; um die Nervenzelle herum sind 5 apolare Elemente zu sehen, von denen die Gliophagie bei zweien nachweisbar ist. Abstrahieren wir vom ganzen Bilde den geschwollenen Leib der Mikroglia und stellen uns das Bild in einem Nisslpräparat vor, so steht eine Ganglienzelle mit unversehrten Konturen vor uns, die von 6 Gliakernen umgeben ist, welche die Grenzen der Ganglienzellen respektieren. Dieses Bild ist vollständig identisch mit dem, das *Spielmeyer* von der Gruppe der sog. Pseudoneuronophagien unter der Bezeichnung „Umklammerung“ abgesondert hat. Von dieser Umklammerung hat *Spielmeyer* festgestellt, daß sie oft —

obgleich nicht bei jedem Prozeß und nicht an jeder Stelle des Gehirns — sich in echte Neuronophagie verwandelt. Dies können wir selbst feststellen und indem wir die von diesem Gesichtspunkte vollständigeren Hortegabilder mit den Nisslbildern vergleichen, können wir den Prozeß folgendermaßen rekonstruieren: *Infolge der Erkrankung der Ganglienzelle schwillt die Mikroglia an; sobald die Schwellung einen gewissen Grad erreicht hat, beginnt die Vermehrung der apolaren Elemente, welche die nunmehr zerfließende Mikroglia gliophagieren, wodurch — als Vorbereitung zur Mikrogliophagie — das Stadium der Umklammerung eintritt. Während oder nach der Mikrogliophagie nimmt die Neuronophagie — gleichfalls durch die apolaren Elemente — ihren Anfang; letztere führen also oft gleichzeitig Neuronophagie und Mikrogliophagie aus.*

Die bisher beschriebenen Prozesse haben wir sowohl bei Encephalitis

herpetica als auch bei Lyssa angetroffen, obwohl bei der letzteren — wahrscheinlich teils infolge der Verschiedenartigkeit der durch das Virus hervorgerufenen Nervenzellerkrankung, teils wegen des Mangels der entzündlichen Komponente — viel ausgeprägter und leichter erkennbar.

Außerdem sind bei der Lyssa solche Mikrogliaveränderungen zu finden, die sich zwar in die Gruppe der Schwellungen fügen, doch wegen gewisser morphologischen Eigentümlichkeiten einer besonderen Beachtung würdig sind. Es sind nämlich geschwollene Mikrogliazellen zu beobachten, bei denen sich die Schwellung nicht gleichmäßig über den ganzen Zelleib erstreckt, sondern es ist entweder das Plasma oder ein Fortsatz in so exzessiver Weise aufgebläht, daß die Größe des betreffenden Fortsatzes oft die Größe der ganzen Zelle erreicht. Diese Verhältnisse sind in Abb. 10 entsprechend illustriert. Fig. a zeigt eine Zelle, deren zwei Fortsätze auf eine so exzessive Art aufgebläht sind; der untere, nach abwärts gerichtete Fortsatz besteht aus einer riesengroßen Kugel, deren Masse die des ganzen Zellleibes übertrifft. In dem nach rechts aufwärts gerichteten Fortsatz ist hinwiederum ein von seiner Substanz vollständig abgesonderter, ziemlich homogener silberaffiner Tropfen zu sehen. Wir konnten auch die Entstehung eines solchen Zelleinschlusses beobachten. Dieser gelangt nicht etwa durch Phagocytose ins Zellinnere, sondern es wird an dem geschwollenen Fortsatz ein kaum bemerkbares Tröpfchen ausgefällt, daß sich sodann vergrößert. Bei Fig. b wird das Zellplasma durch dieselbe Schwellung betroffen. Fig. c derselben Abbildung befindet sich mit ihren kleinen Bläschen in dem dem kugeligen Zerfall vorangehenden Zustand. Den Inhalt dieser großen, geschwollenen, blasenartigen Gebilde können wir nicht bestimmen. Wir konnten uns nur davon überzeugen, daß diese Zellen weder Fett noch Eisen enthalten. Aus den Bildern ergibt sich indes die Wahrscheinlichkeit, daß diese lokale Auftreibung des Zelleibes von der Eigenerkrankung der Zelle herrührt, denn es ist nicht denkbar, daß die gewohnte diffuse Anschwellung der Zelle — insofern dies die Reaktion der Mikroglia auf die Nervenzellveränderung darstellt — sich auf so umschriebene Art abspielt. Beachtenswert ist die ballonartige Auftreibung von Fig. a. Diese zeigt an der Oberfläche eine S-förmige

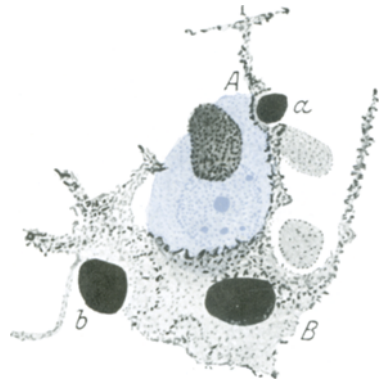


Abb. 9. Nervenzelle mit intakten Konturen (A), deren Mikrogliasatellit eine Schwellung erlitten hat; bei a und b Mikroglialphagie. Lyssa (Fall 6). Näheres im Text. Eding. Zeichnungsapp. Vergrößerung: Zeiß Homog. Immers. Nr. 90. Komp. Okul. 12.

Falte des Ektoplasmas, wodurch sich letzteres vom Endoplasma scharf unterscheidet. Der Ballon selbst verrät durch seine vakuoläre Pseudogitterstruktur, daß er sich im Zustand der „tropfigen Entmischung“

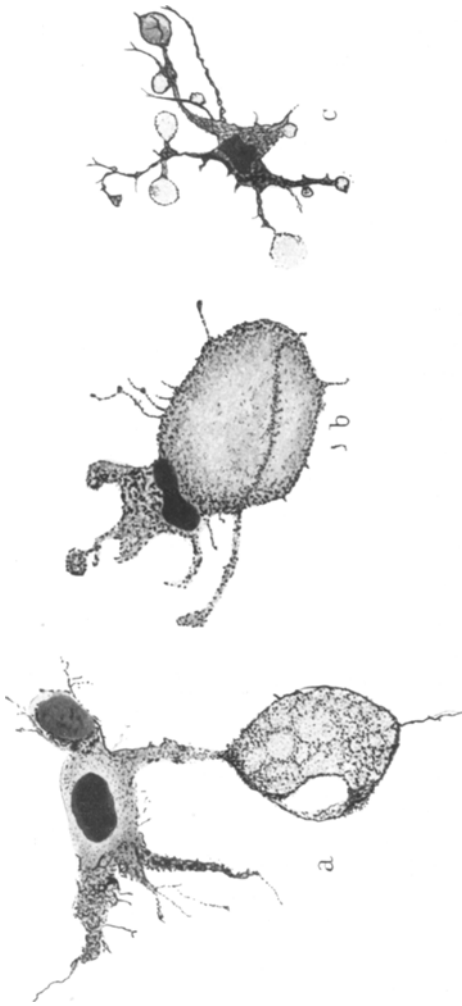


Abb. 10. Lokale, zirkumskripte Aufblähung der Mikroglia bei Lyssa. a) ballonförmige Aufblähung des einen Fortsatzes der Mikroglia. Beachtenswert ist die gitterähnliche Struktur des Ballons und die S-förmige Falte des Ektoplasmas, b) zirkumskripte Aufblähung des Plasmas, dagegen fadenförmige Fortsätze, c) kleine, lokale Aufblähungen der Fortsätze, wodurch die Zelle das Bild des Sargassum-Mooses annimmt.

befindet. Bezüglich der wahrscheinlichen Entstehung dieser vakuolären Pseudogitterstruktur ist das im allgemeinen Teil Gesagte zu beachten.

Es taucht die Frage auf, ob diese eigentümlichen Veränderungen, die bezüglich ihrer Entstehungsmechanik sicherlich mit den bei der Tay-Sachsschen Krankheit auftretenden, von *K. Schaffer* beschriebenen ballonartigen Auftreibungen identisch sind, für die Lyssa als charakteristisch gelten können. Hier will ich die Aufmerksamkeit auf Fig. c von Abb. 10 lenken, in der offenbar auf Grund desselben Prinzips entstandene, doch geringfügigere und zahlreichere Auftreibungen sichtbar sind. Diese Veränderung bildet sozusagen das

Verbindungsglied zwischen der ballonförmigen Aufblähung und den Fig. e und f der Abb. 10, welche letztere bei B-Avitaminose in großer Anzahl zu beobachten waren. Die Serie wird noch durch die Bilder von *R. Rodriguez-Somoza* vollständiger, der ähnliche lokale Anschwellungen bei der Paralyse beschrieb, die den unseren bloß im Verhältnis zum Zelleib an Größe nachstanden. Auf Grund des Vorhergehenden können wir also diese ballon-

förmigen Aufblähungen bezüglich der Krankheit nicht für spezifisch halten, obwohl sie für die Heftigkeit der Noxe wahrscheinlich charakteristisch sind.

Betreffs der regionären Verteilung der Mikrogliaveränderungen sei es bemerkt, daß sich diese in jedem Falle über sämtliche Schichten der Rinde, das Ammonshorn, die subcorticalen Ganglien, die Oblongata und das Rückenmark fast in gleichem Maße erstrecken, während diese Schwellungen im Kleinhirn zwar erkennbar, doch bescheidener sind. Die Mikrogliaveränderungen sind im Ammonshorn um nichts schwerer als in den sonstigen Teilen der Hirnrinde, und dieses Verhalten der Mikroglia ist gleichfalls pathognostisch von dem Gesichtspunkte aus, daß das chemische Gleichgewicht der Nervenzellen bereits stark gestört sein muß, als das Nisslbild noch unversehrte Konturen zeigt und die Krankheit sich nur in der Desintegration der Nisslkörner offenbart.

Wir sehen von der systematischen Beschreibung unserer 6 Fälle ab, denn obwohl die einzelnen Fälle bezüglich ihrer Schwere Unterschiede aufweisen, sind diese durch die Verschiedenartigkeit der Gewichts- und Kräftezustände der einzelnen Tiere vollständig zu erklären.

Das Prinzip der Mikrogliaveränderungen war in sämtlichen Fällen gleich: die Reaktion auf die Nervenzellveränderung offenbart sich in diffuser Schwellung, sodann in Verflüssigung, und schließlich fällt die verflüssigte Mikroglia der apolaren und wahrscheinlich durch die Oligodendroglia ausgeführten Gliophagie anheim.

Ob die obenerwähnten umschriebenen Auftreibungen gegenüber der diffusen Schwellung der Mikroglia als Anzeichen der Eigenerkrankung der Mikroglia zu betrachten sind, können wir auf Grund der vorliegenden Fälle nicht entscheiden. Unsere diesbezügliche Annahme wird durch zwei Umstände unterstützt. Der erste betrifft die Tatsache, daß diese Veränderung bei der Lyssa und wahrscheinlich auch bei sonstigen Prozessen selten auftritt. (v. Lehoczky fand anlässlich der Überprüfung von 9 Paralyse-Fällen solche Veränderungen nicht vor.) Der andere Umstand besteht darin, daß wir kleinkugelige lokale Auftreibungen in den unten nachfolgenden Fällen von B-Avitaminose regelmäßig und verhältnismäßig in großer Anzahl antrafen; die bei B-Avitaminose vorkommenden Mikrogliaveränderungen sind — wie bereits früher erwähnt — als ein klassisches Beispiel für die Eigenerkrankung der Mikroglia zu betrachten.

4. B-Avitaminose (partielle Inanition).

In einer früheren Arbeit haben wir bereits darüber berichtet, daß es uns gelang, bei Kaninchen auf experimentellem Wege B-Avitaminose hervorzurufen. Die Untersuchung dieser Krankheit ist von besonderem Interesse, da das B-Vitamin für die ganze Tierwelt als Neurovitamin gilt,

bei dessen Abwesenheit fast ausnahmslos bloß das Nervensystem erkrankt. Diese Ausschließlichkeit in der Erkrankung des Nervensystems liegt beim Kaninchen vor. Doch trifft die Noxe — wie wir es in unserer zitierten Arbeit bewiesen haben — bei der Erkrankung des Nervensystems noch eine weitere — wahrscheinlich chemische — Wahl, insofern auch innerhalb des Nervensystems bloß die ektodermalen Elemente erkranken. Das histopathologische Gesamtbild der Krankheit läßt sich folgendermaßen charakterisieren: „Dasselbe ist einerseits durch auf unbekannter chemischer Basis entstandene Schwellung der Nervenzellen des Ammonshorns und der tieferen Schichten der Rinde, andererseits durch gleichzeitige Schädigung des Purkinjesystems im Kleinhirn und endlich durch rein ektodermotrope Elektivität gekennzeichnet“. Dies sind die ständigen Nervenzellveränderungen, die wir bei unseren sämtlichen Tieren beobachtet haben. Dazu gesellten sich noch die verschiedenen, von Fall zu Fall anderswo betonten Läsionen des Nervensystems, die das individuelle Bild der betreffenden Fälle zeigten. Diese Variabilität der nervösen Veränderungen ist eine ganz natürliche Erscheinung, wenn man bedenkt, daß das Nervensystem von verschiedenen schweren Tieren verschiedenen Alters hinsichtlich der Schwere der Veränderungen natürlicherweise ihrer Widerstandskraft proportionelle quantitative Unterschiede aufweist. Demgemäß werden durch die B-Avitaminose teils ständige, teils eventuelle Veränderungen hervorgerufen. Die ständigen Veränderungen beziehen sich erwähnstermaßen auf das Ammonshorn, die tiefen Rindenschichten (V., VI. Schicht) und das Kleinhirn, während die eventuellen Veränderungen, die auf die schwächere Widerstandskraft des Tieres zurückzuführen sind, sich auf die höheren Rindenschichten und den Thalamus erstrecken. Wir haben über die Mikrogliaveränderungen folgendes geschrieben: „Ein derartiges topographisch lokalisierbares Auftreten wie bei den Nervenzellschädigungen suchen wir vergebens bei den pathologischen Veränderungen der Mikroglia. Dies kommt daher, daß die Mikroglia in mancher Hinsicht viel empfindlicher auf die Avitaminose reagiert als die Nervenzellen selbst. Es muß nämlich auffallen, daß die beobachteten Veränderungen der Nervenzellen in jedem Fall in ihrer Ausbreitung und Schwere verschieden sind. Am schwersten sind die Veränderungen im Ammonshorn und im Kleinhirn, während wir in der I., II. und III. Schicht der Rinde nur in den schwersten Fällen pathologische Veränderungen finden. Auch sind die Veränderungen in den einzelnen Fällen verschieden, indem diese im V. Fall sehr schwer, im I. und IV. Fall nicht so ausgeprägt waren. Derartige Unterschiede sehen wir im Verhalten der Mikroglia niemals. So z. B. im IV. Fall, wo die höheren Schichten der Rinde im Nisslbilde intakt erscheinen, ist die Mikroglia in denselben Lagen alteriert. Dasselbe können wir auch in jedem Falle in bezug auf die L. zonalis fest-

stellen. So sehen wir auch im IV. Fall, daß die schwersten Veränderungen die Rinde des Kleinhirns betreffen, während die Mikrogliaveränderungen derselben keine Unterschiede gegenüber den übrigen Gehirnteilen aufweisen.

Die Veränderungen der Mikroglia sind also durch eine Unabhängigkeit von den Veränderungen der Nervenzellen gekennzeichnet, welche so zu deuten sind, daß erstere bezüglich ihrer Intensität und Topographie nicht als eine einfache Reaktion der Schädigung der Nerven Elemente betrachtet werden darf“.

Bei der B-Avitaminose handelt es sich also um eine Eigenerkrankung der Mikroglia, in demselben Sinne wie dies *K. Schaffer* bezüglich der protoplasmatischen Glia in nachfolgender Formulierung festgestellt hat: „... die Neuroglia außer zweifellos primären Veränderungen (z. B. primär gliomatöse Wucherung), ferner sekundären Erkrankungen noch sog. Eigenerkrankungen aufweist, die unter der Einwirkung jener Noxe entstehen, welche zu gleicher Zeit die Affektion des Nervenparenchyms bewirkte“.

Geradeso und in demselben Sinne sahen wir also die Eigenerkrankung der Mikroglia bei der B-Avitaminose so deutlich und leicht erkennbar auftreten, wie es so durchsichtig in der menschlichen Pathologie, wo man naturgemäß gleichzeitig mit mehreren Noxen bzw. pathologischen Faktoren rechnen muß, nicht vorkommt. Dies ist eigentlich die einfachste und handgreiflichste Erscheinung. Nachdem wir festgestellt haben, daß das B-Vitamin das reinste Neurovitamin und zugleich Ektodermavitamin ist (die B-Avitaminose greift z. B. bei der Taube außer den ektodermalen Elementen des Nervensystems nur noch die ektodermalen Elemente des Drüsensystems an), müssen wir daraus auch a priori darauf schließen, daß bei der B-Avitaminose von den ektodermalen Elementen des Nervensystems nicht nur die neuronalen Elemente, sondern auch das gliöse System primär erkranken.

Über die cytologischen Einzelheiten der Eigenerkrankung der Mikroglia gibt am besten Abb. 1 Aufschluß; auf Grund der Kenntnisse des allgemeinen Teiles läßt sich der ganze Vorgang von dieser Abbildung ablesen. Der Prozeß besteht — wie es deutlich ersichtlich ist — aus zwei verschiedenen Phasen. Die erste betrifft die Schwellung der Mikroglia. Die geschwellenen Zellen erleiden indes noch weitere Veränderungen. Diese Schwellung schreitet nämlich nicht auf ihrem eigenen Wege fort, wie es in dem allgemeinen Teil über die Schwellung beschrieben wurde, sondern die Zelle versteift gleichsam nach kurzer Zeit: sie atrophiert und fällt nach der Atrophie der grobkörnigen Fragmentation anheim. Die Mikroglia verändert sich also bei der B-Avitaminose in doppeltem Sinne: zuerst schwillt sie an, sodann atrophiert sie. Nun taucht die Frage auf, ob die Eigenerkrankung der Mikroglia durch beide Prozesse

gemeinsam oder bloß durch eine der beiden Phasen des Vorganges charakterisiert wird. Es läßt sich nämlich annehmen, daß die Mikroglia zu Beginn des avitaminotischen Zustandes noch nicht so stark beschädigt war, daß sie unter Einbuße ihrer ganzen Vitalität degeneriert wäre, sondern sie reagiert anfangs auf die Nervenzellerkrankung, doch hört diese Reaktionsfähigkeit infolge der weiteren Abwesenheit des B-Vitamins auf und die Zelle degeneriert. Insofern dies der Fall wäre, ließen sich auch die morphologischen Veränderungen der Mikroglia in zwei voneinander scharf abtrennbare Gruppen einteilen, von denen die degenerative Atrophie hauptsächlich die Eigenerkrankung der Mikroglia zum Ausdruck bringen würde, während die mit der Schwellung einhergehenden Veränderungen als Zeichen der Störung im normalen Verhältnis zwischen der Mikroglia und der Ganglienzelle zu gelten hätten.

Hier müssen wir auf die vorangehenden Abschnitte hinweisen. Wir haben die Mikrogliaveränderungen im Nervensystem des überhitzten Tieres beschrieben; diese waren durch zwei Umstände gekennzeichnet: eine morphologische und eine andere, die als biologisch gelten kann. Die morphologische Erscheinung bestand darin, daß die Mikroglia bei der Überhitzung — ohne Rücksicht auf Art und Dauer der Überhitzung stets in den Zustand der degenerativen Atrophie gelangte. Das biologische Charakteristicum dieser Veränderungen offenbarte sich wiederum darin, daß sie von den Nervenzellveränderungen unabhängig waren, welche letztere — wie dies von *Omorokow* festgestellt und von uns selbst konstatiert worden ist — sich je nach Art und Dauer der Überhitzung, also auf eine der Noxe adäquate Art veränderten.

In unseren Lyssa-Fällen konnten wir jedoch die Mikrogliaveränderungen bloß als eine Reaktion auf die Nervenzellerkrankung auffassen. Der morphologische Ausdruck dieser biologischen Tatsache war stets die Schwellung der Mikroglia.

Auf Grund vorerwähnter Erfahrungen können wir folgendes feststellen: *Infolge der Abwesenheit des B-Vitamins, dieses spezifischen Ektodermavitamins, verändert sich zuerst das chemische Gleichgewicht der Nervenzellen, infolgedessen beginnt die Mikroglia anzuschwellen, welche Schwellung wir als Reaktion der noch gesunden Mikroglia auf die Nervenzellerkrankung auffassen. Die Mikroglia vermag indes diese Schwellung — worin aller Wahrscheinlichkeit nach ihre physiologische Bestimmung besteht — nicht fortzusetzen, denn zufolge der weiteren Abwesenheit des B-Vitamins erkrankt auch die Mikroglia, die doch zweifellos über eine größere Vitalität verfügt als die Ganglienzelle; diese Phase bildet die selbstständige, die Eigenerkrankung der Mikroglia, welcher Umstand morphologisch durch die nachfolgende Atrophie der zuvor geschwellenen, also mit der Nervenzellerkrankung korrespondierend erkrankten Mikroglia zum Ausdruck kommt.*

IV. Bemerkungen zu den bisherigen Theorien über die Mikrogliafunktion und Zusammenfassung.

Unsere Versuche verfolgten eigentlich den Zweck, das Mikrogliasystem scharf charakterisierten, möglichst einheitlichen Schädlichkeiten auszusetzen und auf Grund der Reaktionen der Mikroglia auf diese Schädlichkeiten ihre Funktionen klarzulegen. Die reine Morphologie der pathologischen Reaktionen selbst haben wir — obwohl sie in morphologischer Hinsicht sehr interessante Einzelheiten aufweist — in vorliegender Arbeit nur insofern verwertet, als man daraus auf die Funktion Schlüsse ziehen kann. Diesem Zwecke konnten wir uns nur auf experimentellem Wege nähern, denn so geistreich auch z. B. *K. Schaffer* auf Grund der Normalbilder darauf schloß, daß die Mikroglia im Stoffwechsel der Nervenzelle wahrscheinlich eine Rolle spielt, verraten die Normalbilder von dieser Rolle nichts. Sollte sich *K. Schaffers* Hypothese bewahrheiten, so ist es für uns — falls die Mikroglia im Stoffwechsel der Nervenzelle tatsächlich eine Funktion ausübt — von Interesse zu erfahren, worin die normalen strukturellen Bedingungen dieser Funktion bestehen, welche strukturellen Veränderungen die Mikroglia erleidet, falls sich ihre Funktion quantitativ oder qualitativ verändert und schließlich und hauptsächlich, worin diese Funktion besteht? Dies ist jedoch nicht die einzige vermeintliche Funktion der Mikroglia. So verwandelt sie sich nach *Hortega* in Körnchenzellen und beteiligt sich somit am Abbau; dasselbe vermeinen die deutschen Verfasser — an ihrer Spitze *Metz* und *Spatz* — feststellen zu können. Dieser Auffassung nähert sich die Ansicht von *R. y Cajal*, der gleich *Hortega* der Mikroglia auch eine Migrationsfähigkeit beimißt. Auf Grund all dieser Umstände wären drei Richtungen der Mikrogliafunktion zu unterscheiden: a) eine rein mechanische, wie die Verdichtung des Gliaplexus und die Fixierung der Ganglienzellen (*K. Schaffer, Cajal*), b) Abbau, Transport (*Hortega, Cajal, Metz* und *Spatz, Creutzfeldt*) und c) Austausch von Stoffwechselprodukten (*Spatz, Schaffer*). Nun wollen wir sehen, was für Aufschlüsse unsere Experimente bezüglich dieser vermeintlichen Funktionen geben.

a) Verdichtung des Gliaplexus, Stützfunktion.

Jeder, der normale Mikrogliapräparate gesehen hat, wird es für begreiflich finden, daß die Mikroglia zufolge ihrer ungemein feinen dreidimensionalen Fortsätze, die selbst in die kleinsten Gewebsspalten einzudringen vermögen, zur Verdichtung des Gliaplexus außerordentlich geeignet ist und diese Funktion auch tatsächlich ausübt. Doch haben wir damit noch nichts Wesentliches festgestellt, denn jedes Element des Gehirns — sei es von welcher Gestalt immer — verdichtet dessen komplizierte Substanz. Es handelt sich um die Frage, ob diese

Verdichtung eine solche Funktion des betreffenden Elementes darstellt, zu welcher Funktion das betreffende Element vermöge seiner Morphologie prädestiniert ist. Mit anderen Worten, es fragt sich, ob die Mikroglia aus dem Grund einen solchen verästelten, komplizierten Leib besitzt, damit sie ihre verdichtende und stützende Funktion ausüben kann. Diese Form der Fragestellung ist keine einfache Wortverdrehung. Wir müssen nämlich bedenken, daß, insofern die Funktion irgendeines Elementes in der Verdichtung der Gewebsspalten besteht, dieses notwendigerweise zumindest zur konsekutiven Hyperfunktion fähig sein muß, falls nämlich in dem zu verdichtenden Gewebe zufolge einer Noxe Ausfall und somit Gewebsauflockerung entsteht. Wenigstens liegt diese Fähigkeit zur konsekutiven Hyperfunktion bei sämtlichen Stützgeweben, so z. B. beim Bindegewebe und bei der faserigen Glia vor. Besteht also die Funktion der Mikroglia in der Verdichtung des Gliaplexus, so muß sich in Fällen, in denen Nervenzellen ausgefallen sind, an der Ersetzung des auftretenden Gewebdefektes nicht nur die Makroglia, sondern auch die Mikroglia beteiligen, oder sie muß zumindest über die dazu erforderliche starke proliferative Fähigkeit verfügen.

Beim Überblick unseres Versuchsmaterials finden wir zwei Erkrankungsarten, bei denen Nervenzellen ausfielen. Der eine betrifft das absolute Hungern, der andere die B-Avitaminose. Beim absoluten Hungern fallen die Nervenzellen durch Tigroidschwund, sodann durch Zellschattenbildung vom Nervengewebe endgültig aus. Bei der B-Avitaminose haben wir besonders im Purkinjesystem des Kleinhirns einen so hochgradigen Ausfall beschrieben, daß die Zahl der Purkinjezellen in den einzelnen Gyri oft fast auf die Hälfte gesunken war. *In keinem dieser Fälle sahen wir die Ersatzwucherung der Mikroglia.* Der entstandene Mangel wird zuerst durch apolare Elemente, sodann durch die plasmatische und die faserige Glia überbrückt. Gegen diesen Beweis könnte man mit einem gewissen Recht vorbringen, daß es gerade die Fälle des Hungerns und der B-Avitaminose sind, in denen wir die Eigenkrankung der Mikroglia festgestellt haben, und somit könnte man annehmen, daß die Mikroglia in diesen Fällen bloß deswegen keine Tendenz zur Ersatzwucherung zeigt, weil sie selbst krank ist. Es ist jedoch zu bedenken, daß die Widerstandskraft des Stützgewebes a priori größer sein muß als die des stärker differenzierten Nervengewebes, und somit könnte es vor seiner Erkrankung gewisse Zeichen der Überwucherung zeigen. Ein noch entschiedeneres Zeichen ist es jedoch, daß die Autoren, die an dem verschiedensten menschlichen Material gearbeitet hatten — wie Paralyse, Zirkulationsstörungen, Dementia senilis usw. — nirgends über die Ersatzwucherung der Mikroglia berichteten, und es ist nicht wahrscheinlich, daß diese — falls sie vorgekommen ist — der Aufmerksamkeit so vieler Verfasser entgangen wäre. Hier verweisen wir auf den

allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit, in dem wir festgestellt haben, daß die Mikroglia über eine ungemein geringfügige hyperplastische Fähigkeit verfügt. Ferner müssen wir auf die im allgemeinen Teil festgestellte Behauptung hinweisen, wonach die Widerstandskraft der Mikroglia gegenüber den bisher bekannten pathologischen Prozessen bezüglich ihres Plasmas und ihrer Fortsätze geringer ist als die ihres Kernes. Infolgedessen sahen wir von Kernteilung zeugende Anzeichen in solchen Zellen, deren Plasma Degenerationszeichen aufwies. All dies zusammenfassend können wir behaupten, daß unseres Erachtens die normale Mikroglia den Gliaplexus nicht zufolge ihrer physiologischen Funktion, sondern durch ihre bloße Anwesenheit verdichtet. Diese Meinung stützen wir 1. auf den Mangel der hypertrophischen Fähigkeit der Mikroglia, 2. ihre geringfügige hyperplastische Fähigkeit und 3. den absoluten Mangel an Befunden, die auf die Ersatzwucherung hinweisen.

Als logische Folge all dieser Umstände äußern wir die Ansicht, wonach die eigenartige Gestalt der Mikroglia sowie ihr inniges Verhältnis zur Ganglienzelle nicht infolge der Stützfunktion zustande gekommen waren, sondern daß sie die strukturellen Bedingungen der Fähigkeit zu irgendeiner anderen Funktion darstellen.

b) Die Rolle der Mikroglia bezüglich des Abbaus und des Transports.

Die Verknüpfung der beiden Funktionen scheint auf Grund der Erfahrungen handgreiflich zu sein, welche wir bei der Erforschung der neuronophagischen Erscheinungen der apolaren Glia bzw. der Oligodendroglia (*Jakob*) gemacht haben. Demgemäß bildet die Erscheinung der „Neuronophagie“ einen komplexen Vorgang, bei dem folgende Abschnitte zu unterscheiden sind: 1. lytischer Prozeß seitens der apolaren Elemente, 2. Aufnahme, teils durch osmotische Diffusion gelöster Teile, teils durch die Phagocytose fester Elemente, 3. Abbau und Transport der aufgenommenen Substanzen. Nun wollen wir sehen, auf welche Art sich die Mikroglia an diesem Prozeß beteiligt. Am besten ist es, wenn wir nochmals den Weg verfolgen, den die Mikroglia zurücklegt, bis die Ganglienzelle zur Neuronophagie gelangt. Unser Material gibt diesbezüglich reichlichen Aufschluß; die Antworten sind jedoch nicht einheitlich, indem sich die Mikroglia anders verhielt, wenn das Tier erhitzt wurde und wieder anders, wenn eine sonstige Noxe mitwirkte. Sämtliche Mikrogliaveränderungen lassen sich — wie erwähnt — in zwei große Gruppen einteilen: in die der atrophischen Veränderungen und in die der Schwellungen. Im Anschluß an Neuronophagie konnten wir beide Veränderungen beobachten, so daß wir auf Grund der morphologischen Erscheinungen allein nicht entscheiden können, welche der beiden Vorgänge die adäquate Reaktion der Mikroglia darstellt.

Es hilft uns aus der Verlegenheit, wenn wir die biologischen Erscheinungen, den Prozeß selbst mit Aufmerksamkeit verfolgen. So konnten wir feststellen, daß die Mikroglia bei B-Avitaminose — bevor sie selbst erkrankt — anschwillt. Ferner schwillt die Mikroglia in sämtlichen Fällen der Tollwut auch an solchen Stellen, an denen das Nisslbild die Ganglienzelle noch mit unversehrten Konturen erscheinen läßt, sie schwillt in Fällen von Encephalitis herpetica sowie bei Gehirnläsionen, und auch die von den Verfassern bei der Paralyse usw. als hypertrophisch beschriebenen Formen gehören den Schwellungen an. *Nach dem Vorhergehenden stellt die Schwellung die adäquate Reaktion der Mikroglia auf die Nervenzellerkrankung dar.*

Als wir die Nisslsche *akute Schwellung* und die *schwere Zellerkrankung* der Nervenzelle nach *Omorokow* hervorrufen wollten, wies die Mikroglia bei beiden Nervenzellerkrankungen gleichmäßig bzw. übereinstimmend atrophische Veränderungen auf, woraus es ersichtlich ist, daß ihre Atrophie keine Reaktion auf die Nervenzellerkrankung, sondern einen davon unabhängigen, durch die Noxe bedingten Vorgang: die Eigenerkrankung der Mikroglia darstellt. Die Eigenerkrankung der Mikroglia verläuft bei der B-Avitaminose gleichfalls im Zeichen der Atrophie. Sehen wir also von den ballonförmigen, umschriebenen Aufblähungen unaufgeklärter Ätiologie (s. Abb. 10) ab, so können wir feststellen, daß der biologische Prozeß der Eigenerkrankung der Mikroglia vom morphologischen Gesichtspunkte stets in Form von Atrophie zum Ausdruck kommt.

Demnach haben wir keine einzige Veränderungsform gefunden, die darauf hinweisen würde, daß sich die Mikroglia von den drei Phasen der Neuronophagie an der ersten und dritten beteiligt. Die erste Phase besteht im lytischen Prozeß, der im Nisslbild bekanntlich auf die Art zum Ausdruck kommt, daß die Glia in die Ganglienzelle einzudringen scheint, währenddessen sich diese um die Glia herum auflöst. An diesem Prozeß beteiligt sich die Mikroglia nicht, denn wir konnten kein einziges Bild finden, das auf diesen Umstand hingewiesen hätte. Betrachten wir z. B. Abb. 2 oder Fig. b der Abb. 6, so finden wir zwar unter den die lytische Phase der Neuronophagie ausführenden apolaren Elementen auch die Mikroglia, doch in stark degeneriertem Zustand, so daß es gar nicht angenommen werden kann, daß sie biologische Funktionen auszuüben vermag. Die dritte Phase der Neuronophagie stellt den Transport dar. Die Mikroglia beteiligt sich auch an diesem nicht, da sie — wie wir es bereits an entsprechender Stelle erwähnt haben — im Falle ihrer Schwellung in situ zugrunde geht. Die Mikroglia nimmt also an den zwei wichtigsten morphologischen Erscheinungen des komplexen Prozesses der Neuronophagie, nämlich an der Neurolyse, folglich am Eindringen in die Nervenzelle, ferner am Transport keinen Anteil. Dieser

ganze Prozeß ist — wie dies bereits *Ranke* definitiv festgestellt hat — ausschließlich für die apolaren Elemente und die Oligodendroglia (*Jakob*) reserviert.

c) *Austausch von Stoffwechselprodukten.*

Da wir festgestellt haben, daß die Mikroglia weder eine spezifische Stützfunktion ausübt noch am Abbau und Transport aktiv beteiligt ist, wäre die Funktion der Mikroglia als ganz rätselhaft zu betrachten, wenn darüber insbesondere unsere Fälle von Lyssa und Encephalitis keine unverkennbaren Bilder ergeben würden. Mit Hilfe derselben gelang es uns festzustellen (s. Abb. 7, 8 u. 9), daß sich die Mikroglia verwandelt, und zwar bereits dann anschwillt, als die Ganglienzelle im Nisslbilde noch sozusagen als gesund imponiert und ihre Konturen und ihre Konfiguration noch unbedingt intakt sind. Diese Schwellung der Mikroglia läßt sich jedoch nicht auf die Noxe zurückführen, denn diese Schwellung löst die Proliferation der apolaren Elemente aus, und danach beginnen über den Zustand der Umklammerung hindurch Mikrogliophagie und Neuronophagie. Die Frage besteht nun darin, was für ein biologischer Sinn dieser morphologischen Erscheinung beigemessen werden kann. Unseres Erachtens lassen sich die Bilder so prägnant scharf deuten — sie sprechen gleichsam —, daß ihre Deutung keine Meinungsverschiedenheit zuläßt. Das Auftreten der Mikroglia-schwellung vor der Veränderung der Nervenzellkonturen ist ein Zeichen dafür, daß sich die Erkrankung der Nervenzelle ganz im Anfangsstadium befindet, als ihre Struktur noch gesund zu sein scheint, wobei jedoch daraus pathologische Stoffwechselprodukte heraustreten. Diese pathologischen Stoffwechselprodukte nimmt die Mikroglia in sich auf, währenddessen sie schwammartig anschwillt. Die Ursache, weswegen diese Funktion erforderlich ist, ergibt sich aus den Bildern selbst. Nach der Schwellung der Mikroglia erfolgt die Vermehrung der apolaren Elemente sowie die Mikrogliophagie. Die Mikroglia funktioniert also gleichsam als ein Filter- oder Schleusensystem, das die pathologischen Stoffwechselprodukte als erstes in sich aufnimmt; dadurch befreit sie erstens die Nervenzelle von den letzteren, zweitens verhindert sie, daß diese sich frei ins Gewebe ergießen und dasselbe überschwemmen, drittens läßt sie den apolaren Elementen Zeit zur Vermehrung und somit ist die Funktion der Mikroglia gleichsam ein Verbindungsglied zwischen der Nervenzellerkrankung und dem Abbau. Eine gerade solche schleusenartige Funktion übt die Mikroglia um die Gefäße herum aus, wo sie gleichfalls anschwillt, sich langsam verflüssigt, und so gelangt der pathologische Stoff ihres Leibes osmotisch, allmählich in die Gefäßlumina, wodurch es gleichfalls verhindert wird, daß die pathologischen, also wahrscheinlich toxischen Produkte die ganze Blutbahn auf einmal überschwemmen. Eine

gerade solche Filter- oder Schleusenfunktion nehmen *Metz* und *Spatz* bei der Paralyse an, wobei die Mikroglia in die entgegengesetzte, d. h. aus den Gefäßen gegen das Gewebe gerichtete pathologische Strömung eingeschaltet wird und das infolge der Erkrankung der Gefäßwände gegen das Gewebe strömende, gelöste Eisen, das bei der Paralyse vorkommt, in sich aufnimmt.

Durch diese Feststellungen scheint uns *A. Jakobs* Vermutung, wonach die verschiedenen Glieder des Gliagewebes selbständige Systeme vertreten, erwiesen zu sein. Unserer Meinung nach ist das ein dreigliedriges System von beschränkter Selbständigkeit, insofern seine Glieder — obwohl die einzelnen Phasen des Dreiersystems an die einzelnen Typen des Gliagewebes gebunden sind — die weiteren Glieder des Systems aktivieren. Die Glieder des Dreiersystems sind: 1. die Mikroglia, 2. die apolare Glia samt der Oligodendroglia und 3. das Makroglia-system.

Insofern der Chemismus und folglich auch die Struktur der Nervenzelle Veränderungen erleidet, wird aus dem Gliagewebe in erster Reihe das Mikroglia-system aktiviert. Das erste Zeichen für die Aktivierung des Mikroglia-systems ist die Schwellung der Mikroglia, die biologisch die osmotische Aufnahme der pathologischen Stoffwechselprodukte der Ganglienzelle durch die Mikroglia bedeutet. Wirkt die Schädlichkeit weiter, so wird durch die Schwellung der Mikroglia das zweite Glied des Gliagewebes — die apolare Glia und wahrscheinlich auch die Oligodendroglia (*Jakob*) aktiviert. Die Zeichen für die Aktivierung der apolaren Glia und der Oligodendroglia (*Jakob*) ist die Proliferation der beiden Elemente, sodann die Gegenwart der amöboiden Glia und der gliogenen Transportzellen, die biologisch die in Gang gekommene Abbautätigkeit bedeuten. Nachdem die apolare Glia ihre Arbeit verrichtet hat, wird die Makroglia aktiviert. Das Zeichen für die Aktivierung der Makroglia ist ihre Proliferation; ihr biologischer Sinn — der besonders bei der faserigen Glia in den Vordergrund tritt — liegt in der Ersetzung der ausgefallenen Gewebselemente und in der Herstellung der Architektur sowie der inneren physischen Spannungsverhältnisses des Gehirns. Insofern die Noxe nicht weiter einwirkt, begibt sich das gliöse System nach dieser Funktion zur Ruhe.

Es ist eine eigentümliche, doch in der Geschichte der Naturwissenschaften keine ungewohnte Erscheinung, daß die einzelnen Rollen des Dreiersystems gerade in umgekehrter Reihenfolge erkannt worden sind. Zuerst erkannten wir die stützende und geweb ersetzende Rolle der faserigen Glia, sodann wurde unsere Aufmerksamkeit auf die Abbau- und Transporttätigkeit der apolaren Glia gelenkt, bis schließlich — dank der Imprägnationsbestrebungen der spanischen Schule — die dem Abbau vorangehende Rolle der Mikroglia geklärt werden konnte,

die vielleicht am besten mit einem Schleusensystem verglichen werden kann.

Die Endergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen fassen wir folgendermaßen zusammen:

1. Es existiert keine reine Hypertrophie der Mikroglia, denn die bisher für hypertrophisch gehaltenen Elemente weisen stets Anzeichen einer schweren Degeneration, namentlich von struktureller Auflösung oder fortgeschrittener Entartung zeugende Anzeichen auf.

2. Die hyperplastische Fähigkeit der Mikroglia ist geringfügig und beschränkt.

3. Die Mikroglia beteiligt sich zwar unter normalen Umständen an der Verdichtung des Gliaplexus, doch stellt diese Tätigkeit keine essentielle Funktion dieser Zellart dar.

4. Die Mikroglia hat eine Eigenerkrankung (Hungern, Überhitzung, B-Avitaminose), die sich in Form degenerativer Atrophie abspielt.

5. Die Funktion der Mikroglia besteht in der durch Schwellung erfolgenden Aufnahme der pathologischen Stoffwechselprodukte der Nervenzellen.

6. Von der geringen Vitalität der Mikroglia zeugt der Umstand, daß sie infolge ihrer Schwellung ungemein rasch degeneriert; diese Degeneration der geschwollenen Mikroglia geht mit ihrer Verflüssigung in situ einher.

7. Die verflüssigte Mikroglia wird im Gewebe durch die apolare Glia mittels Mikrogliphagie fortgeschafft, während die perivascular verflüssigten Elemente wahrscheinlich durch einen einfachen osmotischen Vorgang in die perivascularen Lymphspalten und Gefäße diffundieren.

Anhang.

Dem Leser ist es sicherlich aufgefallen, daß wir den Begriff der apolaren Glia nicht vollständig fallen gelassen haben. Die apolare Glia ist bekanntermaßen von *Cajal* als „el tercer elemento“ bezeichnet worden. Dieses „tercer elemento“ zerfällt nach *Hortega* in Mikroglia und Oligodendroglia, welche beiden Elemente Fortsätze besitzen. Nach *Hortega* gibt es also kein apolares Element. Doch sind — wie dies auch von *Cajal* hervorgehoben wird — selbst in den komplettesten Präparaten vollständig fortsatzlose Elemente anzutreffen. Solange also diese Frage nicht hinlänglich entschieden wird, muß man neben dem Begriff der mit wenig Fortsätzen versehenen Oligodendroglia auch den der apolaren Glia aufrechterhalten.

Nach Abschluß meiner Arbeit erlaube ich mir, Herrn Prof. *K. Schaffer*, der mich mit seinen wertvollen Ratschlägen stets unterstützte, meinen ergebensten Dank auszudrücken.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Alzheimer, A.*: Über d. Abbauvorg. im Nervensyst. VII. Jahresvers. d. Ges. Deutsch. Nervenärzte. Breslau 1913. — ² *Alzheimer, A.*: Beitr. z. Kenntnis d. path. Neuroglia. Nissl-Alzheimer-Arb. III. 1921. — ³ *Achucarro, N.*: Zur Kenntnis d. path. Hist. d. Zentralnervensyst. bei Tollwut. Nissl-Alzheim. Arb. III. 1909. — ⁴ *Boumann, L.*: Über d. Entwickl. d. senilen Plaques. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 96. — ⁵ *Cajal, S. R.*: Algunas obs. s. la mesoglia de Robertson y Rio Hortega. Trabajos XVIII. 1920. — ⁶ *Cajal, S. R.*: Una modif. d. metodo d. Bielschowsky p. l. impregn. de la neuroglia Trab. XVIII. 1920. — ⁷ *Cajal, S. R.*: Beitr. z. Kenntnis d. Neuroglia d. Groß- u. Kleinhirns b. d. progr. Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 100. 1920. — ⁸ *Ciaccio, C.*: Beitr. z. Kenntnis d. sog. Körnchenzellen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 50. 1911. — ⁹ *Collado, C.*: Particip. d. l. microglia e. e. substr. pathol. d. la rabia. Bol. d. l. Soc. espanola de Biol. 1919. — ¹⁰ *Creutzfeld u. Metz*: Die morph. u. funktionelle Differenzierung d. Neuroglia. Med. Ges. Kiel. Sitz. v. 19. VI. 1924. — ¹¹ *Creutzfeld u. Metz*: Über Gestalt u. Tätigkeit d. Hortegazellen b. path. Vorgängen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 106. 1926. — ¹² *Gans, A.*: Die Darstellung d. Hortegaschen dritten Elements usw. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. u. f. mikr. Technik 40. 1923. — ¹³ *Homen*: Exp. u. pathol.-anat. Beitr. z. Kenntnis d. infek.-toxisch. Encephalitis. Homens Arb. 1919. — ¹⁴ *Rio-Hortega, P. del*: Estudios sobre la neuroglia etc. Bol. del R. soc. espanol. de biol. 1919. — ¹⁵ *Rio-Hortega, P. del*: La microglia y su transformation. Arch. de neurobiol. 1920. — ¹⁶ *Rio-Hortega, P. del*: El „tercer elemento“ de los centros nervosios. Poder fagocitario y movilidad de la microglia. Bol. de la R. Soc. esp. de Biol. 9. 1919. — ¹⁷ *Rio-Hortega, P. del*: La glia ecesas radiaciones. Arch. d. Neurobiol. 2. 1921. — ¹⁸ *Rio-Hortega, P. del*: El tercer elemento de los centros nervosios. Mem. de la Real. Soc. Esp. de Historia Natural. 9. 1921. — ¹⁹ *Rio-Hortega, P. del*: La glie a radiations peu nombr. e. l. cellule d. Schwann sont-elles homologables. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 91. 1924. — ²⁰ *Rio-Hortega, P. del*: La neuroglie et le troisieme element etc. Bull. de la soc. de science de Montpellier 6. 1925. — ²¹ *Rio-Hortega, P. del*: La microglia y su transformacion en células en baston cito y cuerpos granulo-adiposos. Cayal Trabajos. XVIII. 1920. — ²² *Jakob, A.*: Norm. u. path. Anat. u. Hist. d. Großh. 1927. — ²³ *Klarfeld, B.*: Einige allg. Betracht. z. Histopath. d. Zentralnervensyst. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 77. 1922. — ²⁴ *Metz u. Spatz*: Die Hortegaschen Zellen usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 89. 1924. — ²⁵ *Metz u. Spatz*: Untersuch. über Stoffspeicherung u. Stofftransport im Nervensystem. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 100. 1926. — ²⁶ *Marchand, F.*: Herkunft d. Körnchenzellen d. Zentralnervensyst. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 41. 1909. — ²⁷ *Penfield, W. G.*: Microglie et s. trapport avec l. degener. nevrogliale dans un gliome. Cajal Trabajos XXII. 1924. — ²⁸ *Penfield, W. u. W. Cone*: Acute swelling of oligodendroglia. Arch. of neurol. a. psychiatry 16. 1926. — ²⁹ *Rosenthal*: Experimentelle Studien über amöboide Umwandlung d. Neuroglia. Nissl-Alzh. Arb. 6. 1918. — ³⁰ *Rezzo, A.*: Le cellule die Del Rio Hortega. Rass. di stud. psych. 14. 1925. — ³¹ *Shigeyoshi, S.*: Experim. Untersuch. üb. Nekrose, Erweich. u. Organisation an der Hirnrinde d. Kaninchens. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 96. 1925. — ³² *Scholz, W.*: Über herdförm. protoplasm. Gliawucher. von syncytialem Charakter usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 98. 1922. — ³³ *Spatz, H.*: Beitr. z. norm. Hist. d. Rückenmarks d. neugeb. Kaninch. Nissl-Alzh. Arb. 6. 1918. — ³⁴ *Spatz, H.*: Untersuch. üb. Stoffspeich. u. Stofftransport in Nervensyst. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 100. 1926. — ³⁵ *Spielmeyer, W.*: Über einige Bezieh. zw. Ganglienzellveränd. u. glösen Erschein. besond. am Kleinhirn. Zeit-

schr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **54**. 1920. — ³¹ *Spielmeyer, W.*: Die Zentr. Veränd. b. Fleckfieber usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **47**. 1919. — ³² *Spielmeyer, W.*: Histopath. d. Nervensystems 1920. — ³³ *Struwe, F.*: Üb. d. Fettspeich. der drei Gliaarten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **100**. 1926. — ³⁴ *Somoza, R. R.*: La macroglie dans un cas de Paralyse Generale. Trabajos del laborat. de investig. biol. la univ. de Madrid. **24**. 1926. — ³⁵ *Tanaka*: Exp. Unters. ü. d. Herkunft d. Körnchenzell. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**. 1911. — ³⁶ *Urechia u. Elekes*: Contrib. a l'étude des plaques seniles. Bull. de l'acad. de méd. **94**. 1925. — ³⁷ *Wohlwill, F.*: Über amöboide Glia. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1914.
