

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

Untersuchungen über die Entwicklung der Hortegaschen Mikroglia.

Von

Kálmán v. Sántha,
Assistent der Abteilung.

Mit 21 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1931.)

I.

Nach *Hortega* (1921) sind die Mikrogliazellen als mesodermale Anteile des Zentralnervensystems anzusehen. Sie sollen in der letzten Periode der embryonalen Entwicklung („en los últimos periodos del desarrollo embrionario“) erscheinen und aus den das Nervensystem bedeckenden bindegewebigen Häuten, aus der *Tela chorioidea* und der *Pia mater*, in das Nervengewebe hineinwandern. Das Einwandern erreiche sein Maximum in der Zeit unmittelbar nach der Geburt, in der an einzelnen bestimmten Stellen unterhalb der *Pia* massenhafte Körnchenzellanhäufungen zu beobachten seien. Die eingewanderten Elemente seien rundliche, gitterartig strukturierte Zellen, die sich von den unter pathologischen Verhältnissen auftretenden Körnchenzellen durch nichts unterscheiden sollen. Die sich im Parenchym verbreitenden Mikrogliablasten differenzieren sich allmählich zu eckig-dornig verzweigten Elementen. Die einzelnen Phasen werden von *Hortega* folgend bezeichnet: 1. *Formas redondeadas*, 2. *Formas amiboides*, 3. *Formas pseudopodicas* und 4. *Formas ramificadas*. Im Verlaufe der normalen Entwicklung mache also die Mikroglia denselben morphologischen Zyklus durch, wie wenn aus ihr unter pathologischen Verhältnissen Körnchenzellen entstehen, nur in umgekehrter Richtung.

Das massenhafte Vorhandensein der *Formas redondeadas*, d. h. der Körnchenzellen im Gehirn von neugeborenen Menschen und Tieren, ist den Untersuchern schon lange aufgefallen. Seit *Virchow* wurde von einer „*Encephalitis neonatorum*“ gesprochen und es wurde über die Bedeutung der fraglichen Körnchenzellen lebhaft diskutiert. Dem ist es auch heute noch nicht anders; die Frage ist: sind diese Körnchenzellen Anzeichen eines pathologischen Prozesses (*Virchow*) oder Elemente der normalen Entwicklung (*Jastrowitz*)? *Hortega* sieht diese

Frage als entschieden an: „Pour nous cependant le problème de l'encephalite interstitielle des nouveau-nés n'existe plus. Nos observations en affirmant l'existence normale de corps arrondis dans la substance blanche central des animaux nouveau-nés.“ Diese Körnchenzellen sind nach *Hortega* also nichts anderes als die initialen Formen der im späteren Alter verzweigten Mikrogliazellen. Aus welchen Zellelementen des mesodermalen Systems aber die Mikroglia entstammt, darüber wird von *Hortega* nichts Sicheres angegeben. „En nuestros preparados no es posible ver cómo ni de qué corpúsculos deriva.“ Er hält es für wahrscheinlich, daß während der Entwicklung in der Pia und in der Adventitia der Gefäße indifferente Elemente existieren, die sich im Verlaufe ihrer Entwicklung sowohl in Endothelzellen, wie auch in Fibroblasten und endlich auch in Mikroglia umwandeln könnten. Ebenso hält er die Beteiligung der mononuclearen Zellen für wahrscheinlich. Dagegen lehnt er die Möglichkeit ab, daß die Mikrogliazellen aus bereits entwickelten endothelialen oder adventitiellen Zellen entstammen.

In der *Hortegaschen* Lehre der Mikrogliaentwicklung sind also drei wesentliche Feststellungen enthalten: 1. Die mesodermale Herkunft der Mikroglia. 2. Das späte Erscheinen („casí de término“) der Mikroglia im Nervengewebe. 3. Die Morphogenese der Mikroglia, nach welcher die Körnchenzellen der Neugeborenen als die Urformen der Mikrogliazellen anzusehen sind.

An einem dem *Hortegaschen* ähnlichen Material — an neugeborenen und einige Tage alten Kaninchen, Katzen und Hunden —, beschreibt *Gozzano* (1929, 1931) die Entwicklung der Mikroglia in ähnlicher Weise. Beim Tiere von einigen Tagen sei die weiße Substanz völlig mit Mikroglioblasten besät, während in den grauen Kernen und in den unteren Teilen der Rinde ausgereifte Mikrogliazellen zu finden seien. In der oberflächlichen Rinde, unter der Pia seien gitterartige Elemente zu sehen, die dauernd in die Tiefe penetrierten. Betreffs ihrer Abstammung drückt er sich schon vorsichtiger aus: „Sull' origine dei microglioblasti non ho ancora elementi sufficienti per poter concludere, anchè perché non ho finora esaminato animali durante lo sviluppo embrionale“ . . . „non ho visto finora l'emigrazione di tale elementi delle parete dei vasi, come non l'ho visto dalle meningi“ (1929). Die größte Schwierigkeit erblickt er darin, daß die jungen Mikrogliaelemente die spezifische Imprägnation erst dann zeigen, wenn sie in das Nervengewebe schon eingewandert sind. Er erwähnt weiterhin einige neue, interessante Beobachtungen; so beobachtete er im Bindegewebe des Plexus des Seitenventrikels der Mikroglia globulosa ähnliche Elemente mit gitterartigen Strukturen. Er spricht die Vermutung aus, daß diese Zellen von hier aus zu den verwachsenen Stellen des Plexus und von da aus in das Parenchym wanderten. Mit der *Daddi-Herxheimerschen* Fettfärbung konnte er im Plasma der jungen Mikrogliazellen lebhaft gefärbte Körnchen und Tröpfchen nachweisen und zwar massenhafte, mächtige Tropfen in den globulösen Elementen und kleinere, kleinere Körnchen in den entwickelteren Formen. Die Zellen wichen in nichts von den pathologischen Fettkörnchenzellen ab. Für eine evtl. Erklärung der Körnelung gibt er an: „se rappresenti cioè un materiale del catabolismo del tessuto o piuttosto un materiale di costruzione“. Endlich beobachtete er eigenartige inklusionsähnliche Gebilde sowohl beim Kaninchen, wie auch bei der Katze in Entwicklung begriffenen Mikrogliazellen, die er als „corpi ciclopatici“ beschrieb.

Die *Hortegaschen* Lehren werden auch von *Penfield* (1925) angenommen, ebenso von *Marinesco* (1930) in seiner Arbeit über die normale und pathologische Struktur der Mikroglia, weiterhin vom größten Teil der spanischen, italienischen und rumänischen Autoren: *Jimenez de Asúa* (1927), *Bolsi* (1928), *Enachescu* und *Bazgan* (1929), *Tupa* und *Jonesco-Mihaesti* (1929) usw.

Auf experimentellem Wege versuchte *Costero* (1931) der Frage näherzutreten. Er untersuchte die Mikroglia an Gewebskulturen von tierischen Gehirnen — Huhn, Ratte, Maus, Meerschweinchen — der letzten embryonalen Zeiten. *Costero* schließt sich insofern der *Hortegaschen* Anschauung an, als er glaubt, daß die Mikroglia mit spezifischen Methoden nur in der letzten Periode der embryonalen Entwicklung nachzuweisen sei, doch hebt er hervor, daß in seinen Kulturen vom Hühnchen, das sich am 7. Tage der Brutzeit befand, die Mikroglia bereits gezüchtet werden könne. Am Rande des Mutterstücks der Kultur von älterem Embryo erschienen die ersten Mikroglialelemente schon nach 48 Stunden: rundliche Zellen mit rundem Kern und lichtbrechenden Körnchen. Später verschwinden die Körnchen (sie werden verdaut), die Zellen teilen sich amitotisch und wandern nach außen, währenddessen die ganze Kultur eine strahlenartige Zeichnung aufnimmt. Die ausgewanderten Elemente wandelten sich in pseudopodische, später in ramifizierte Formen um. Mit der Zeit treten nämlich auch „Körnchenzellen“ auf, die jedoch schon ein Zeichen von Dekadenz der Kultur darstellten. Zwischen dem Ependym und der Mikroglia konnte *Costero* keinerlei Zusammenhänge feststellen, die Ependymzellen blieben in der Kultur völlig inaktiv; nach ihm geht daraus hervor, daß „es keine Beweistücke mehr gibt, die den mesodermalen Ursprung der Mikroglia entgegenzuhalten wären“. Er stellt aber gleichzeitig auch fest, daß die Meningen in den Kulturen immer nur Fibroblasten produzieren, Mikrogliazellen können aus ihnen niemals gewonnen werden.

Noch vor *Costero* befaßten sich *Wells*, *Oxone* und *Carmichael*, wie auch *Marinesco* mit Mikroglia-kulturen; letzterer studierte jedoch nur die regressiven Veränderungen der Mikroglia (1930).

Metz und *Spatz* (1924) weisen die *Hortegaschen* Lehren über die Mikroglia-entwicklung zurück. Nach ihnen könne man allein aus dem Charakter der Imprägnation auf eine Gemeinschaft von verschiedenartig geformten Zellelementen, insbesondere von Körnchenzellen nicht mit Sicherheit schließen. Betreffs des mesodermalen Ursprungs schreiben sie: „Wir würden aber auch dann den Nachweis noch nicht für erbracht halten, daß die *Hortegaschen* Zellen mesodermaler Herkunft seien, wenn tatsächlich die *Hortegaschen* Zellen von den embryonalen Gitterzellen abstammen würden“. Die Körnchenzellanhäufungen konnten sie zwar an den von *Hortega* bezeichneten Stellen ebenfalls auffinden, sie heben jedoch hervor, daß die Körnchenzellen immer unterhalb der Pia liegen und niemals in der Pia selbst; die Einwanderung konnte ja selbst *Hortega* nicht zu Gesicht bekommen.

Auch *Cajal* (1926) sieht den pialen bzw. vasculären Ursprung als problematisch an und sieht vorläufig nicht genügend objektive Angaben, auf deren Grundlage wir uns betreffs der Abstammung der fraglichen Elemente ein endgültiges Urteil erlauben könnten. In der Meinungsverschiedenheit von *Hortega* und *Metz-Spatz* nimmt auch *Schaffer* (1927) keinen endgültigen Standpunkt ein, doch faßt er vorläufig, ebenso wie *Jakob* und *Holzer* (1927), die Mikroglia als neuroglöser Natur auf. Dieselbe Ansicht wird bei den Franzosen von *Roussy*, *Oberling* und *Lhermitte* vertreten.

Ausführlich beschäftigt sich mit der Morphogenese und Abstammung der Mikroglia *W. M. Pruijs* (1927) an Hand eines Materials von neugeborenen und einige Tage alten Kaninchen. Er schreibt, daß „sich bei neugeborenen Kaninchen niemals Mikrogliazellen finden“, sondern nur „Stäbchen“ ohne Fortsätze, die hauptsächlich das Mark überschwemmen. In der Rinde zeigten sie strenge radiäre Anordnung,

in der Zonalschicht liegen sie jedoch unregelmäßig; in der weißen Substanz hielten sie sich an dem Verlauf der Fasern. Die Stäbchen seien auch um die Spitzen der Ependymzellen aufzufinden. Im Verlaufe der Entwicklung — beim einen Tag alten Kaninchen — beginne sich die radiäre Anordnung aufzulösen, es finden sich häufig schief liegende, gebrochene oder keilartige Formen. Beim 2—3 Tage alten Kaninchen erschienen einige Fortsätze an den Zellen, an den 7—8tägigen könne man schon reich verzweigte, ausgereifte Exemplare beobachten. Die Überfüllung des Marks mit junger Mikroglia, wie auch der reiche Inhalt an Stäbchen in der ependymalen Gegend ließe darauf schließen, daß die Migration vom Ependym her, durch das Mark, erfolge. Weder in der Pia, noch im Plexus seien Kernteilungsfiguren zu beobachten. Allem Anschein nach gehe die Entwicklung der Mikrogliaelemente in Form eines zusammenhängenden Syncytium („Protoplasmabällchen“) aus, von welchem dann die einzelnen Elemente frei würden. Nach *Pruijs* sei also die Mikroglia ektodermalen Ursprungs und ihre früheste Form sei das Stäbchen. In dieser Form erfolge die Migration und nicht in der von *Hortega* beschriebenen Körnchenzellform. Mit der *Hortegaschen* Mikroglia globulosa befaßt sich *Pruijs* nicht¹.

Aus diesen Literaturangaben geht hervor, daß das Mikrogliaproblem sowohl bezüglich der Abstammung, wie auch bezüglich der morphologischen Entwicklung auch heute noch völlig unentschieden ist. Die Erklärung dieser Tatsache ist, abgesehen von den methodischen Schwierigkeiten, hauptsächlich darin zu suchen, daß ein großer Teil der Autoren die *Hortegaschen* Lehren infolge ihres faszinierenden Eindrucks ohne weiteres akzeptierte und diejenigen, die die Frage nachzuprüfen versuchten, begnügten sich — die von *Hortega* bereits betretenen Spuren verfolgend — mit der Bearbeitung von neugeborenen oder einige Tage alten Tieren. Im Beginne unserer Untersuchungen haben wir uns auch auf das Studium von neugeborenen Tieren beschränkt und konnten in unseren Präparaten die *Hortegaschen* Befunde, insofern sie sich auf reine morphologische Tatsachen bezogen, in vollem Umfange bestätigen. Gleichzeitig gelangten wir jedoch zu der Feststellung, daß die gefundenen Verhältnisse die *Hortegasche* Erklärung zwar sehr verlockend erscheinen lassen, doch sind sie — wie darauf bereits *Metz* und *Spatz* hingewiesen haben — auf verschiedene Weise zu erklären, und daß die Frage infolgedessen auf diesem Wege endgültig nicht gelöst werden könne. Wir konnten uns weiterhin überzeugen, daß in der Entwicklung der Mikroglia der Zeitpunkt der Geburt bei den verschiedenen Tierarten keinen bestimmten, äquivalenten Zeitpunkt bedeutet, ebenso wie im allgemeinen auch das Nervensystem bei den Neugeborenen verschiedener Tiere nicht die gleiche Entwicklungsphase darstellt. Dies alles veranlaßte uns, einerseits in das fetale Leben stufenweise zurückzugreifen, andererseits in der vergleichend-entwicklungsgeschichtlichen Forschung der Mikroglia jene Methode zu erkennen, die uns endlich doch einen Einblick in die Tiefe

¹ Anmerkung bei der Korrektur: In einer jüngst erschienenen Arbeit („Neue Silberimprägnationsversuche zur Darstellung der Neuroglia und deren Ergebnisse“, Zbl. Neur. 135, H. 1—2) nimmt auch *Bielschowsky* Stellung zu der Frage der Genese der Mikroglia und lehnt der *Metz* und *Spatz*sehen Ansicht entsprechend die mesodermale Genese ab.

des Problems gewährt. Dieses Prinzip konnten wir bei der vorliegenden Arbeit nur unvollständig befolgen. Außer Ratten- und Kaninchenembryonen haben wir versucht, Schweine-, Kalbs- und menschliche Embryonen zu bearbeiten. Während jedoch die ersten beiden sich immer als gutes Material für die elektive Imprägnation erwiesen, konnten wir vom Schwein und vom Menschen nur unausreichendes oder ganz launenhaftes Material gewinnen; die Gehirne der Kalbsembryonen zeigten sich völlig refraktär. Dieselbe Erfolglosigkeit war uns bei jenen intrauterin verstorbenen menschlichen Feten beschieden, die maceriert zur Bearbeitung kamen.

II. Material — Methodik.

1. Kaninchen.

1. 3 Stück 16tägige Kaninchenfeten. Gehirngewicht 300 mg. Frisch herausgenommenes Gehirn in Bromformalin 48 Stunden lang fixiert. Imprägnation nach *Hortega*.

2. 2 Stück Kaninchenfeten 2—3 Tage vor der Geburt. Gehirngewicht 1350 mg. Fixierung und Imprägnation wie oben.

3. 3 Stück 3stündige neugeborene Kaninchen.

4. 3 Stück 30stündige Kaninchen.

5. 2 Stück 2tägige Kaninchen.

6. 4tägiges Kaninchen.

7. 6tägiges Kaninchen. In sämtlichen Fällen wurde das frisch herausgenommene Gehirn 48 Stunden lang in Bromformol fixiert. Imprägnation nach *Hortega*.

2. Ratte.

1. 2 Stück Feten von 270 mg Bromformolfixierung in toto 48 Stunden lang. Der Kopfteil im ganzen geschnitten und nach *Hortega* imprägniert.

2. 2 Stück Feten von 550 mg (12tägig?). Methodik wie oben.

3. Fetus von 1050 mg.

4. 2 Stück Feten einige Tage vor der Geburt. Körpergewicht 2520 mg, das Gewicht des herausgenommenen Gehirns nach 48stündiger Fixierung 170 mg.

5. 4stündige Ratte. Körpergewicht 4100 mg, Gehirngewicht 200 mg. Imprägnation nach 48stündiger Fixierung.

6. 2tägige Ratte. Körpergewicht 5000 mg, Gehirngewicht 260 mg.

7. 4tägige Ratte. Körpergewicht 6000 mg, Gehirn 300 mg.

8. 6tägige Ratte. Körpergewicht 5700 mg, Gehirn 350 mg.

9. 9tägige Ratte. Körpergewicht 11 000 mg, Gehirn 600 mg.

10. 15tägige Ratte. Körpergewicht 19 000 mg, Gehirn 1000 mg.

3. Katze.

1. 2 Stück 1tägige Katzen; das frisch herausgenommene Gehirn nach 48stündiger Fixierung geschnitten und imprägniert.

2. Frühgeborene Katze mit völlig ungefurchtem Gehirn, Gewicht beträgt die Hälfte des neugeborenen Katzenhirns.

4. Hund.

4tägiger Hund. 48stündige Fixierung, Schneiden, Imprägnation nach *Hortega*.

5. Schwein.

1. 2 Stück Schweinefeten von 17 cm Länge. Das frisch herausgenommene Gehirn wurde zuerst in Scheiben geschnitten, dann in etwas angelautem Bromformol fixiert. Imprägnation nach 72 Stunden. 1—2 gebröckelte Mikroglia in den Thalami und an der Oberfläche der Rinde.

2. Fetus von 24 cm, Gehirngewicht 24 g. Bromformolinjizierung durch die Carotiden. Herausnahme des Gehirns nach 2 Stunden, Imprägnation nach 4 Stunden.

3. Fetus von 24 cm, Gehirngewicht 20 g. Frisch herausgenommenes Gehirn in Scheiben fixiert. Nach 48 Stunden Imprägnation.

4. Fetus von 27 cm, Gehirngewicht 35 g. Nach Bromformalininjizierung sofort vollständige Fixierung. Nach 3 Stunden Imprägnation.

5. 28 cm langer Fetus, Gehirngewicht 38 g. Bromformalininjizierung, nach $\frac{1}{2}$ Stunde. Herausnahme des Gehirns, das in Scheiben geschnitten wurde, nach 24 Stunden Schneiden und Imprägnation. Eine frontale Scheibe in Formol fixiert, nach 6 Tagen Scharlachhämatoxylinfärbung.

7. Kalb.

1. Fetus von 6 Monaten. Bromformolinjizierung durch die Carotiden. Nach einigen Stunden ist das herausgenommene Gehirn vollständig fixiert. Nach 24 und 48 Stunden Imprägnation nach *Hortega*. Erfolg fast gar nichts.

2. Fetus von 7 Monaten. Frisch herausgenommenes Gehirn in Bromformol gelegt. Nach 24 Stunden in Scheiben geschnitten, nach 72 Stunden Schneiden und Imprägnation; Erfolg fast gar keiner.

3. Fetus von 9 Monaten, Länge 85 cm, Gehirngewicht 210 g. Injizierung durch die Carotiden, sofort Herausnahme, unvollständige Fixierung. Von den fixierten Teilen nach 5stündiger Nachfixierung, Schneiden und Imprägnation. Fast gar kein Erfolg.

4. Fetus von 8 Monaten, Gehirngewicht 200 g, Länge 75 cm, 9 Tage lang in 10%igem Formol fixiert; Schneiden und Scharlachfärbung.

8. Menschliche Feten

1. Fetus von 30 cm, Fixierung 10 Stunden nach dem Tode, nach 48 Stunden Imprägnation.

2. Fetus von 38 cm, einzelne Stücke wurden 6 Stunden nach dem Tode in Bromformol fixiert. Nach 48 Stunden Imprägnation.

Bei der Imprägnation sind wir im wesentlichen nach der Methode *Hortega* von 1921 verfahren, welche sich auf fetalem Material als zuverlässiger und elektiver erwies, als die Formel von 1927. Abweichungen von den ursprünglichen Vorschriften waren folgende: 1. Die Schnitte wurden nicht in reinem bzw. ammoniakalischem Wasser gesammelt, sondern in Bromformol. Von da aus kamen die Schnitte für einige Minuten in ammoniakalisches Wasser, dann durch destilliertes Wasser in die Silbercarbonatlösung. Wir fanden, daß die Oberflächenspannungsverhältnisse ihre zerstörende Auswirkung auf die ohnedies sehr empfindlichen Schnitte auf diese Weise in viel geringerem Maße erkennen lassen, als wenn die Schnitte vom Messer direkt in Wasser oder in ammoniakalischem Wasser gelegt würden. 2. Die Zeitdauer der Imprägnation schwankte zwischen $\frac{1}{2}$ —3 Min., doch dauerte sie gewöhnlich nicht länger als 1 Min. 3. Die Reduktion erfolgte nicht in 10%igem, sondern in 1%igem Formalin *Scherling* ohne die Schnitte zu bewegen. (Wie *Hortega* in seiner Formel von 1927 angibt „au repos, sans aucune agitation“.) Die Konzentration des Formols und die ruhige Behandlung der Schnitte erwies sich als sehr wesentlich. Sowohl das Bewegen der Schnitte, wie auch die Hebung der Konzentration beeinflusste die Elektivität der Imprägnation, hat sie in der Richtung der nucleären Imprägnation verschoben. Ebenso litt die Elektivität durch ein längeres Verbleiben der Schnitte in der Silberlösung (3—5 Min.). Betreffs der Fixation sahen wir, daß schon nach dem dritten Tage kaum einzelne bröckelige Mikrogliazellen zum Vorschein kamen. Die verwendeten Chemikalien waren: Ammonium bromatum *Merck*, Argentum nitricum *Merck*, Formalin *Scherling* und Natrium carbonicum *Kahlbaum*. Die Lösungen wurden mit einmal destilliertem Wasser angefertigt.

III. Die Mikroglia im späteren fetalen Leben und unmittelbar nach der Geburt. Die embryonalen Körnchen- bzw. Gitterzellen (*Microglia globulosa*).

Wie in der Einleitung dargelegt wurde, sind nach *Hortega* als die initialen Formen der Mikrogliazellen jene rundlichen Elemente mit gitterartigem Plasma anzusehen, die im Gehirn von neugeborenen Tieren immer in großer Zahl aufzufinden sind und die in der Diskussion der Encephalitis neonatorum seit *Virchow* eine ausschlaggebende Rolle spielten. Der Zusammenhang dieser sog. „embryonalen Körnchenzellen“ (Benennung von *Merzbacher*) mit dem „dritten Element der Glia“ (*Cajal*) ist auch unserer Ansicht nach unzweifelhaft, und deswegen stimmen wir darin *Hortega* völlig bei, daß die Mikrogliazellen die wichtigste Rolle in den Tagen nach der Geburt, nach unseren eigenen Erfahrungen jedoch auch in den Tagen vor der Geburt, spielen. Betreffs der Frage des näheren Zusammenhanges mußten wir aber — wie unten ausgeführt wird — auf Grund unserer Untersuchungen zu einer von der *Hortegaschen* etwas abweichenden Auffassung gelangen. Wenn wir die Mikrogliapräparate von Feten verschiedenen Alters und von Neugeborenen vom Gesichtspunkte der eben erwähnten, als Elemente von mikroglöser Natur erkannten Gitterzellen aus einem Studium unterziehen, so sehen wir, daß in der Entwicklung des Tieres zwei Perioden — selbstverständlich ohne scharfe Grenze — zu unterscheiden sind. Die eine ist die von den Gitterzellen beherrschte Periode, welche dem späteren fetalen Leben entspricht und auch noch in den ersten Tagen des postnatalen Lebens besteht. Die andere ist die Periode vor den Gitterzellen, welche mit der ersten Hälfte des fetalen Lebens zusammenfällt. Dieses frühe Entwicklungsstadium bildete bislang noch nicht den Gegenstand einer eingehenden Forschung und die Untersuchungen der Autoren bezogen sich nur auf die spätesten Perioden, auf die unmittelbar postnatalen Zeiten. Auch die Untersuchungen *Hortegas* befassen sich nur mit Feten „poco tiempo antes dal nacimiento“ (Kaninchen, Maus, Ratte). Wir müssen jedoch feststellen — wie es oben bereits erwähnt wurde —, daß man allein aus Angaben, die sich auf diese letzte Periode beziehen, weder auf die von außen erfolgte Einwanderung (also den mesodermalen Ursprung), noch aber auf die Abstammung vom Ependym (also vom Ektoderm) sichere Schlußfolgerungen ziehen kann.

Wir wollen nun untersuchen, wie diese vermuteten Urformen der Mikroglia in den verschiedenen Stadien der Entwicklung in Erscheinung treten. Es erscheint uns zweckmäßig, die ganze Frage mit den *topographischen Verhältnissen* zu beginnen, d. h. mit der Besprechung der Verteilung der embryonalen Körnchenzellen. Zuerst möchten wir kurz die Feten bzw. die jungen Nachkommen der Nagetiere als bestes Material besprechen; als Ausgangspunkt wählen wir die Zeit um die Geburt herum.

Die Abb. 1, 2, 4, 5, 7 und 8 demonstrieren charakteristische Niveaus einer nach *Hortega* imprägnierten frontalen Schnittserie vom Gehirn eines *einige Tage vor der Geburt* herausgenommenen Kaninchenfetus, wo die embryonalen Körnchenzellen, d. h. die Stellen der *Hortegaschen Microglia globulosa* mit Punkten eingezeichnet sind.

Der erste d. h. oralst gelegene Schnitt verläuft durch das vordere Ende des Vorderhorns des Seitenventrikels. Um die Kammerhöhle sehen wir das Ependym

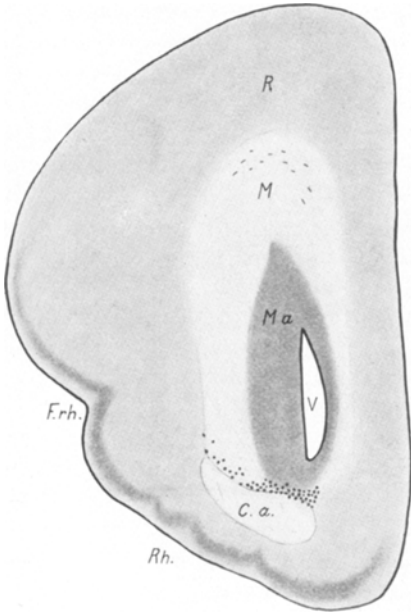


Abb. 1.

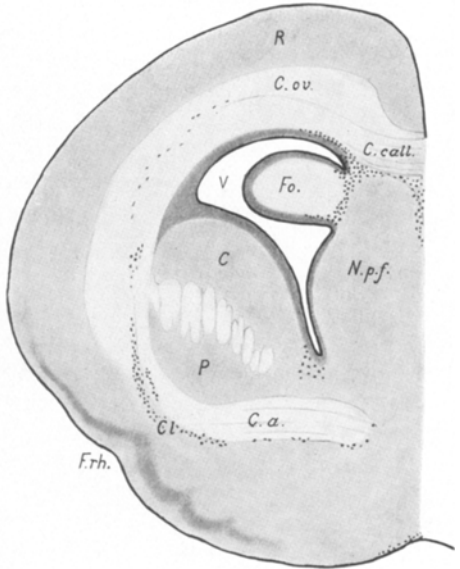


Abb. 2.

Abb. 1. Frontalschnitt aus dem Gehirn eines Kaninchenfetus einige Tage vor der Geburt, nahe dem frontalen Pol. Mit schwarzen Punkten sind die rundlichen embryonalen Gitterzellen eingezeichnet, während die schwarzen Strichelchen den mehr oder minder tuberösen und pseudopodischen Formen entsprechen. R Rinde; M Mark; Ma Matrix; V Ventrikel; C. a. Commissura anterior; Rh Rhinencephalrinde; F. rh. Fissura rhinalis.

Abb. 2. Frontalschnitt in der Höhe des Caudatunkopfes. R Rinde; C. ov. Centrum ovale; C. call. Corpus callosum; Fo Fornix; N. pr. f. Nucleus proprius fornices; V Ventrikel; C Caudatunkopf; P Putamen; C. a. Commissura anterior; Cl Clastrum; F. rh. Fissura rhinalis.

und die Matrix, dann die weiße Substanz und endlich die Hirnrinde. Ventral zwischen der Matrix und der rhinencephalen Rinde liegt das vordere Ende der Commissura anterior. An ihrem dorsalen Rande können wir einen aus Mikroglia globulosa bestehenden ziemlich dichten Herd beobachten, zerstreut sind sie auch in der weißen Substanz zu sehen, diese weisen jedoch weniger die rundliche, als die von *Hortega* sog. „ambioiden“ Form auf. An anderen Stellen, insbesondere in der Rinde, im Mark, in der Commissura anterior, Matrix, ja sogar zwischen den Ependymzellen, finden wir entwickelte, feiner oder gröber ramifizierte Exemplare. Ihre Zahl ist, verglichen mit dem erwachsenen Tiere, etwas spärlicher, besonders in der Rinde, es finden sich jedoch auch in der molekularen Schicht völlig differenzierte Formen.

In der Höhe des Genu corporis callosi ist die Mikroglia globulosa, abgesehen von den zerstreuten und mehr amöboiden Mikrogliaformen des Centrum ovale, in zwei Herden verdichtet zu beobachten. Einer dieser Herde befindet sich in der Commissura anterior bzw. in deren Fortsetzung längs dem Rande der Capsula externa, der andere im medialen Kammerwinkel; letzterer ist ventralwärts scharf abgegrenzt, dorsalwärts reicht er längs der Matrix ein ganzes Stück weit hinauf. Anderswo, besonders in den Ganglien sehen wir sehr schön entwickelte Mikroglia-exemplare, an letzteren Stellen sind sie auch zahlenmäßig ziemlich ausgiebig vertreten.

Der nächste Schnitt (Abb. 2) trifft schon die Fornix und den N. proprius fornicis. Die Anordnung der Körnchen-Gitterzellen ist derart, daß die zwei Haupt-

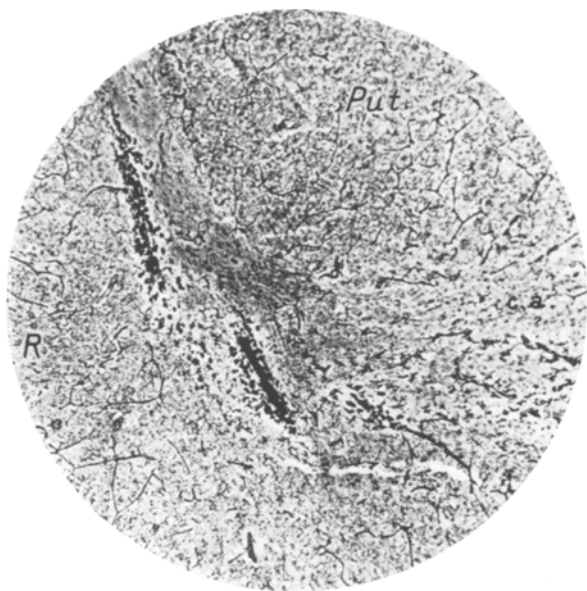


Abb. 3. Mikrophotogramm aus dem Gebiete der Commissura anterior und Capsula externa. Bemerkenswert sind die stark argentophilen, abgerundeten Mikroglloblasten, die die Gefäße der äußeren Kapsel umhüllen. Put Putamen; R Rinde; C.a. Commissura anterior; *Horlega*-Präparat. Obj. Zeiß A, Auszug 100 cm.

herde in der Fortsetzung der auf dem vorigen Schnitt sich befindenden liegen. Die Commissura anterior und die äußere Kapsel werden länglicher eingesäumt, als vorhin; der Herd um den medialen Kammerwinkel verläuft teils am Rande der Fornix, teils unterhalb des Corpus callosum in der Mittellinie. Neue Erscheinung ist der an der Oberfläche der Gehirnbasis neben der Mittellinie verlaufende aus 1—2 Zellreihen bestehende kleinere Herd. Im Mark amöboide Formen, sonst verzweigte Elemente. Von dieser Höhe wurde das Mikrophotogramm der Abb. 3 angefertigt, welches den am äußeren Rande der Capsula externa verlaufenden Herd und dessen Beziehungen zu den lenticulären Gefäßen zeigt.

Nach caudal zu sehen wir die Commissura anterior in ihrer vollen Ausbreitung, womit gleichzeitig die Commissura fornicis auch erscheint. Erstere wird ventral und lateral, teils dichter, teils spärlicher von rundlichen, gitterartigen Elementen verfolgt. Letztere teilt den an frontaleren Schnitten noch einheitlichen Herd in zwei Teile: der obere liegt zwischen Corpus callosum und Commissura fornicis, der

untere unterhalb der Commissura fornicis an der medialen Seite der zwei N. proprius. Einzelne zerstreute Gitterzell Exemplare sind auch im Gebiete der Capsula interna anzutreffen; diese sind sozusagen Vorposten der massenhaften Herde der hinteren Kapsel. An der Gehirnbasis bilden die Körnchenzelelemente zu den an den vorherigen Schnitten beobachteten ähnlichen dünnen Randherd (Abb. 4).

In der Höhe des Thalamus (Abb. 5) ändern sich ziemlich die Verhältnisse. Das Bild wird beherrscht von einer Überschwemmung der Capsula interna durch Gitterzellen, welche ihr Maximum zwischen Linsenkern und lateralem Thalamuskern erreicht. Ähnliche Elemente sind viel zerstreuter am Anfang der Corona radiata und in der Capsula externa zu sehen. Ausgehend vom dorsalen Kammerwinkel finden wir die beiden, an den vorigen Schnitten beschriebenen Herde vor, von

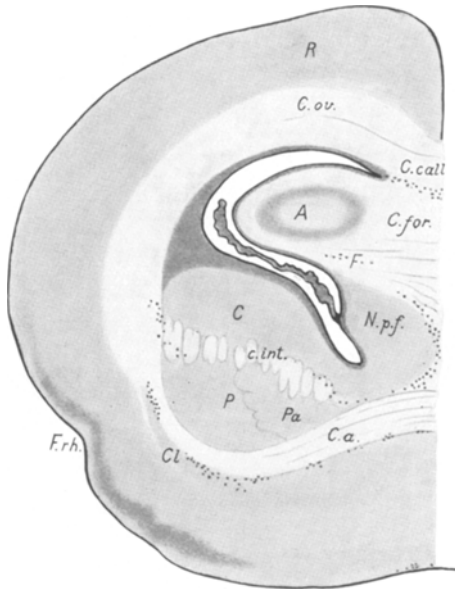


Abb. 4. Frontalschnitt durch die maximale Verbreitung der vorderen Commissur. R Rinde; C. ov. Centrum ovale; C. call. Corpus callosum; C. for. Commissura fornicis; F Fornix; A Ammonshorn; N. pr. f. Nucleus proprius fornicis; C Caudatum; C. int. Capsula interna; P Putamen; Pa Pallidum; C. a. Commissura anterior; Cl Claustrum; F. rh. Fissura rhinalis.

denen der obere auch jetzt unterhalb des Callosum liegt, während der untere zwischen das Ammonshorn und die Commissura interammonica gelangt. Neuere Herde treffen wir zwischen der Radiatio corporis callosi und dem Stratum sagittale an, weiterhin um das Ependym des 3. Ventrikels und im Tractus opticus. Für letzteren ist charakteristisch, daß die amöboiden Mikrogliaelemente flächenhaft zwischen die Faserbündel eingekeilt sind. Die Abb. 6 zeigt uns die periependymale Mikroglia globulosa.

An der Abb. 7 sind das Mesencephalon und der Occipitallappen zu sehen. Die das Hinterhorn des Seitenventrikels umgebende Matrix ist dorsalwärts stark ausgezogen und wir sehen hauptsächlich um dieses letztere herum die Mikroglia globulosa außerordentlich massenhaft auftreten. Zerstreut sind sie am ganzen lateralen Rande des Ventrikels aufzufinden. Im Mesencephalon ist ein konsequenter und caudalwärts lange zu verfolgender Herd derjenige um den Aquädukt herum und im Suleus interquadrigeminalis. Die beiden hängen oral miteinander zusammen.

Der Herd um den Corpus geniculatum mediale ist ziemlich schwankend, an einzelnen Präparaten reicht er bis zum Winkel des Corp. quadr. ant. hinauf. Nach caudalwärts wird der in der Zwillingskörperfurche liegende Herd allmählich immer mehr seitlich ausgezogen, so daß sie von den hinteren Zwillingshügeln schon die ganze dorsale Oberfläche in dünner Schicht bedecken.

Die letzte Abbildung (Abb. 8) der Serie ist vom Niveau der pontobulbaren Grenze angefertigt, wo wir zwei Hauptherde der Microglia globulosa sehen. Der eine ist circumscrip't und liegt um die laterale Spitze des 4. Ventrikels, der andere ist diffus und bedeckt die ganze weiße Substanz des Kleinhirns, hauptsächlich in

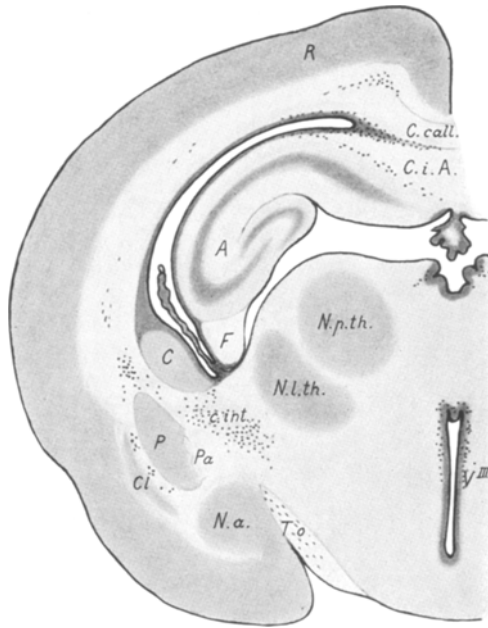


Abb. 5. Frontalschnitt in der Höhe des Thalamus. R Rinde; C. call. Corpus callosum; C. i. Commissura interammonica; A Ammonshorn; F Fornix; C Caudatum; P Putamen; Pa Pallidum; Cl Claustrum; N. a. Nucleus amygdalae; T. o. Tractus opticus; N. l. th. Nucleus lateralis thalami; N. p. th. Nucleus principalis thalami; C. int. Capsula interna; V^{III} Ventriculus tertius.

der Fortsetzung des Brachium pontis. Ein kleinerer Herd an der Austrittsstelle des N. VIII, welcher an einzelnen Schnitten mit dem Herde um den Ventrikel zusammenhängt. Längs der Medianfurche der Fossa rhomboidea finden wir nur zerstreut Gitterelemente. An etwas oraler gelegenen Schnitten weist das Brachium pontis massenhaft rundliche und amöboide Elemente auf. Im Gebiete der Oblongata sind vollständig differenzierte, feine Mikrogliazellen zu beobachten. In der Kleinhirnrinde finden sich nur ganz vereinzelt Mikrogliazellen, diese sind jedoch entwickelte, verzweigte Elemente.

Etwas später — bei einem 3 Stunden alten neugeborenen Kaninchen — sind im wesentlichen die gleichen Verhältnisse anzutreffen. Der im Centrum ovale sitzende Herd ist viel massiger, auch die Commissura interammonica und der Tractus opticus sind mit primitiven Mikroglia-

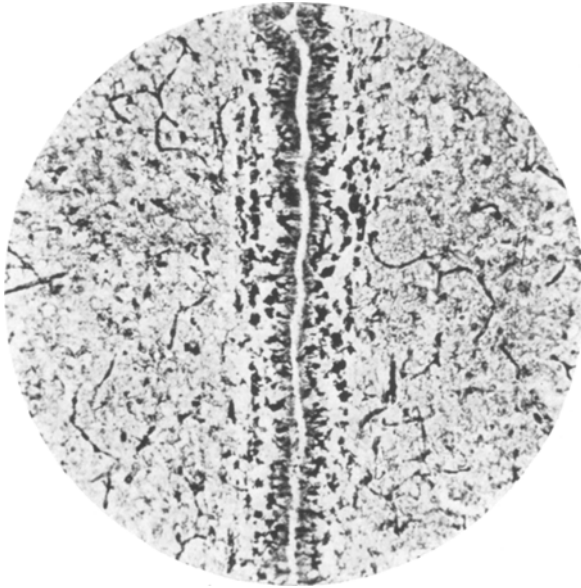


Abb. 6. Periependymale Mikrogliaoblasten eines Kaninchenfetuses. *Hortega*-Präparat. Vergr. wie bei Abb. 6.

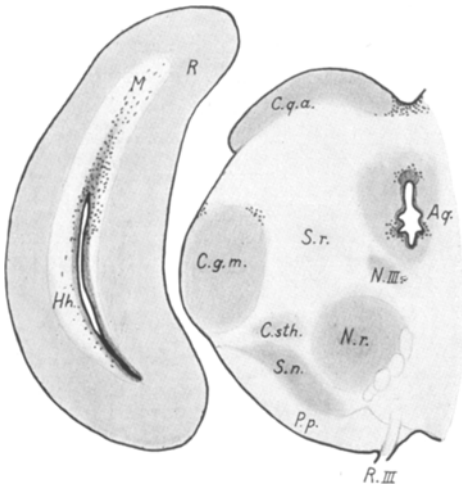


Abb. 7.

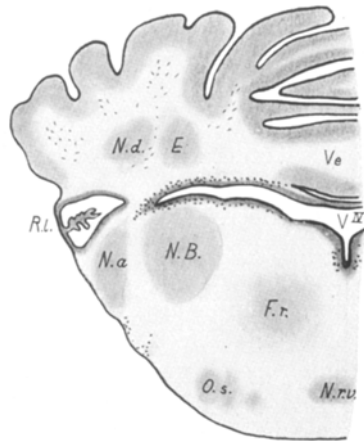


Abb. 8.

Abb. 7. Frontalschnitt durch das Mittelhirn und den occipitalen Pol der linken Hemisphäre. R Rinde; M Mark; Hh Hinterhorn; C.g.m. Corpus geniculatum mediale; C.qu.a. Corpus quadrigeminum anterius; S.r. Substantia reticularis; Aq. Aquaeductus Sylvii; N.III Nucleus oculomotorius; N.r. Nucleus ruber; C.sth. Corpus subthalamicum; S.n. Substantia nigra; P.p. Pes pedunculi; R.III Radix nervi oculomotorii. Schwarze Punkte wie bei Abb. 1, 2, 4, 5.

Abb. 8. Querschnitt durch die Cerebello-oblongata. N.d. Nucleus dentatus; E Embolus; Ve Vermis; V.IV Ventriculus quartus; R.L. Recessus lateralis; N.a. Nucleus acusticus; N.B. Nucleus Bechterew; F.r. Formatio reticularis; O.s. Oliva superior; N.r.v. Nucleus raphes ventralis.

elementen viel dichter besät. Gitterelemente treten an der Oberfläche des Thalamus und in seinen Marklamellen, stellenweise auch an der Rindenoberfläche auf, so besonders in der Fissura rhinalis und unter der Pia der basalen Fläche, an letzterer Stelle hauptsächlich dem Tractus olfactorius entsprechend. Mehr caudal zu sind die rundlichen Gitterelemente an der Oberfläche der Zwillingskörper im Vergleich zum vorherigen Stadium ebenfalls in größerer Anzahl zu sehen; ventral zeigt sich im interpedunkularen Winkel ein beträchtlicherer Mikrogliaherd. Die weiße Substanz des Kleinhirns weist eine mächtige Überschwemmung mit rundlichen und amöboiden Mikrogliazellen auf. In der grauen Substanz ist die Zahl der ausgereiften Mikrogliaelemente größer.

Beim *einige Tage alten Kaninchen*, wie auch bei der Ratte ändert sich das Bild der weißen Substanz noch kaum. Das Centrum ovale, die Capsula externa und interna, die Corona radiata und der Tractus opticus lassen die initialen Formen in großen Massen beobachten, doch mit dem Unterschied, daß zwischen ihnen verhältnismäßig auffallend viel pseudopodische, ja sogar verzweigte Formen anzutreffen sind. Bei einem 4tägigen Kaninchen konnten wir auch im Brachium pontis massenhafte primitive Formen beobachten. Die reifen Exemplare der grauen Gebiete vermehren sich allmählich.

Beim *6 Tage alten Kaninchen und bei der 9 Tage alten Ratte* zeigen sich schon an dem mächtigen Herd im Centrum ovale die Zeichen der Schwarmbildung, und zwar in dem Sinne, daß die peripher gelegenen Elemente reifere, verzweigtere Formen darstellen. Die ganz rundlichen Elemente sind im Verhältnis zu den fortsatzreichen zahlenmäßig auffallend vermindert. Auch in der Commissura interrammonica und in der Capsula interna treten die fortsatzreichen amöboiden Formen in den Vordergrund. Massenhaft sind noch ganz primitive Elemente in der Marksubstanz des Kleinhirns zu finden.

Da sich unsere Untersuchungen hauptsächlich mit dem fetalen Leben befassen sollten, haben wir die extrauterine Periode nicht systematisch weiter verfolgt. Unser ältestes untersuchtes Material war eine *16 Tage alte Ratte*; in diesem Alter herrschen im ganzen Nervensystem die verzweigten Formen vor, die grauen Ganglien unterscheiden sich sozusagen durch nichts und auch die Rinde kaum von den Mikrogliaverhältnissen des ausgereiften Tieres. Die weiße Substanz weist in ihren Hauptherden wohl noch plumpe pseudopodische Formen auf, so im Centrum ovale, doch finden wir größtenteils auch hier verzweigte Elemente. Um den 3. Ventrikel findet sich schon keine Spur mehr von den tuberös-pseudopodischen Exemplaren. Doch ist es als eine auffallende Erscheinung zu verzeichnen, daß die initialen Mikroglioblasten in der weißen Substanz des Kleinhirns noch immer in beträchtlichen Massen vorkommen, während in der Kleinhirnrinde völlig ausgereifte Mikrogliazellen schon in ziemlich ansehnlicher Zahl zu beobachten sind.

Die initialen Mikrogliaelemente rückwärts in das fetale Leben verfolgend, sehen wir folgendes: Beim 16tägigen Kaninchenfetus — also etwa in der Hälfte des fetalén Lebens — kann man an einem der Abb. 2 entsprechenden Schnitthöhe unterhalb des Corpus callosum und im medialen Kammerwinkel, vereinzelt im lateralen Winkel und neben dem Claustrum, rundliche bzw. kaum verzweigte Gitterelemente feststellen. In der Corona radiata zeigen sich eher verzweigte, seltener pseudopodische Exemplare, jedoch in geringer Anzahl. In den Stammganglien, in der Capsula interna, im Rhinencephalon, vorwiegend aber im Septum pellucidum be-

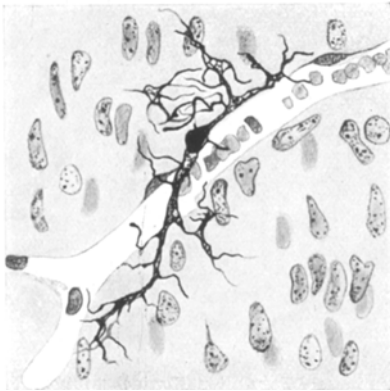


Abb. 9. Fast ausgereifte perivaskuläre Mikrogliazelle aus dem Centrum ovale eines 16 Tage alten Kaninchenfetus. Zeichnung nach einem *Hortega*-Präparat. Zeiß Hom. Immers. Ok. 2.

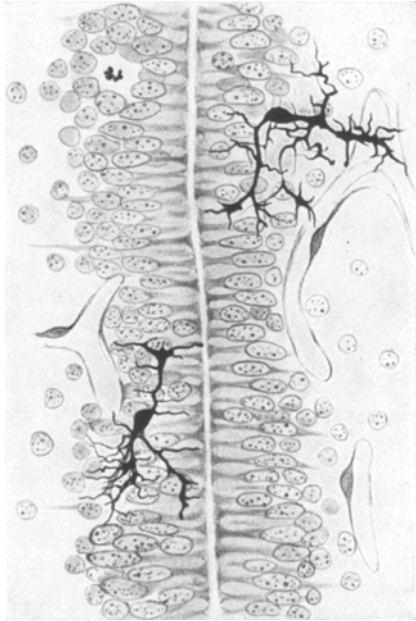


Abb. 10. Auffallend gut entwickelte periependymale Mikrogliazellen aus einem 16 Tage alten Kaninchenfetus. Vergr. wie bei Abb. 9.

finden sich zwar spärliche, jedoch ausgereifte Exemplare. In einer etwas weiter hinten gelegenen Ebene um das Ependym des 3. Ventrikels, am Rande der Commissura anterior, hauptsächlich jedoch an der Oberfläche des N. anterior thalami, und zwar in der Nachbarschaft des Anheftens der Tela chorioidea finden wir globulöse Elemente. In der Capsula externa sind wiederum einzelne rundliche Gitterzellen zu sehen, längs der hier verlaufenden Gefäße. Auffallend ist jedoch, daß wir längs der Bindegewebslamelle, welche den N. anterior thalami und das Ammonshorn voneinander trennt, Einwanderung überhaupt nicht beobachten können. Rundliche Gitterelemente sind weder an der medialen Rindenoberfläche, noch in der Tiefe der Fissura hippocampi, noch an der Oberfläche des Ammonshorns anzutreffen. Im Gebiete der Capsula interna,

Corona radiata und des Centrum ovale findet sich keine Spur der mächtigen Körnchengitterzellmassen der Zeiten um die Geburt herum, dagegen sind zwar spärliche, jedoch schon ausgereifte, fein verzweigte Exemplare zu begegnen. So können wir an der Abb. 9 eine perivaskuläre Mikrogliazelle vom Gebiete des Centrum ovale demonstrieren, die sich von den Mikrogliazellen des erwachsenen Tieres kaum unterscheiden läßt, höchstens erscheinen einzelne ihrer Fortsätze saftreicher. Wie weitgehend differenzierte Exemplare in diesem Alter schon zu finden sind, zeigen wir an unserer Abb. 10, welche zwei periependymale Mikrogliazellen

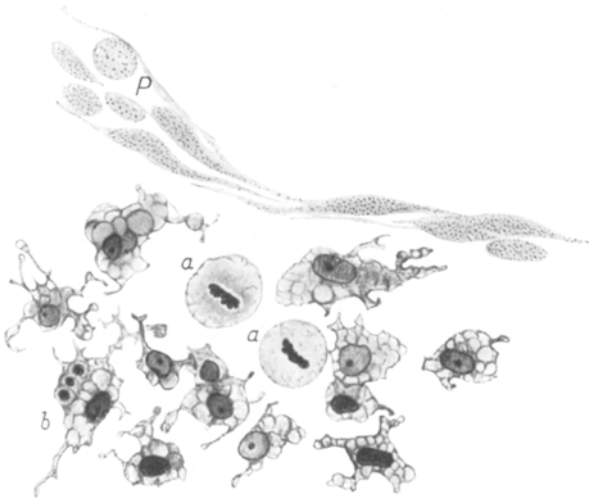


Abb. 11. Gitterzellen aus dem Habenularherde eines 16 Tage alten Kaninchenfetus.
a mitotische Exemplare der Hirtaga-Glia; b Gitterzelle mit argentaffinen Kugeln;
P Pia[mater].

des 16 Tage alten Kaninchenfetus darstellt, die mit ihren Fortsätzen teils zwischen den Ependymzellen eingekeilt sind. Noch weiter caudalwärts sehen wir den einzigen beträchtlicheren Mikrogliaherd beiderseits im Sulcus habenulae, der Herd dringt keilförmig, hauptsächlich längs der Gefäße in das Parenchym ein. In dem Herd der Habenula gelang uns an einem Präparate auch Mitosen zu beobachten, die sich an der Abb. 11 abgezeichnet finden. Es sei bemerkt, daß die Abbildung nur einen Teil des keilförmigen Herdes veranschaulicht. In derselben Schnitthöhe sehen wir in den zum Corpus geniculatum nahegelegenen Teilen der Tractus optici ebenfalls vereinzelte plumpe tuberöse Formen, in noch größerer Zahl jedoch feine ramifizierte Formen. Im Mesencephalon in der Tiefe des Sulcus interquadrigeminalis, wie auch in der Furehe, die die Zwillingshügel lateral begrenzt, sind nur einzelne Körnchenzellen anzutreffen, zwischen ihnen aber auch mitotische Exemplare, während

um den Aquädukt ziemlich große Zahl der initialen Elementen zu beobachten ist. Diese periependymalen Elemente sind bei weitem nicht solche plumpe Gitterzellen, wie diejenige in der weißen Substanz der neugeborenen Tiere, sondern feinere und verzweigtere. Es ist erwähnenswert, daß im Gebiete des Mesencephalon, besonders im tegmentalen Teil, völlig fertige Mikrogliazellen in ziemlich großer Anzahl vorhanden sind, so vor allen Dingen zwischen den Fasern des Brachium conjunctivum und längs des Locus coeruleus. Im Rhombencephalon sind primitive Mikrogliaelemente im lateralen Winkel des 4. Ventrikels und zerstreut in der in diesem Alter noch völlig undifferenzierten Kleinhirnlamelle zu finden. An beiden Seiten der Raphe, längs des Fasc. long. med. in der Vestibulargegend sehr schöne ausgereifte Formen. An der Oberfläche der Oblongata und der Kleinhirnlamelle keine Spur einer Einwanderung.

Beim Rattenfetus einige Tage vor der Geburt — Körpergewicht 2520 mg, Gehirngewicht 170 mg — sind die Mikrogliaverhältnisse von jenen des Kaninchenfetus ähnlichen Alters im wesentlichen nicht abweichend. Doch entsprechend dem Umstand, daß die Zeitdauer der Schwangerschaft bei beiden um einige Tage voneinander abweicht, ist der Rattenfetus in allen Relationen der Entwicklung etwas zurückgeblieben. Ebenso sind die ganz primitiven globulösen Elemente auch im extrauterinen Leben längere Zeit hindurch aufzufinden als beim Kaninchen. *Im fetalen Leben beobachten wir Körnchenzellen in beträchtlicher Menge zuerst beim Rattenfetus von 1050 mg Gewicht, etwa in der Hälfte der Gravidität.* Ihre Zahl ist in diesem Alter noch nicht groß und sie sind in der noch unentwickelten und dünnen Corona radiata in einer Schicht angereicht, nahe der unteren Rindengrenze. Sie sind noch an zwei Stellen zu sehen: Die eine ist der laterale Kammerwinkel in der Anlage des späteren N. caudatus, der in dieser Zeit noch mit der kernreichen periventrikulären Matrix zusammenfließt, die andere ist die Umgebung des Foramen interventriculare. An den übrigen Prädisloktionsstellen der späteren Zeiten sind sie nicht einmal spurenweise zu sehen. In einem noch früheren Alter, *beim Rattenfetus von 550 mg Gewicht, kann von Körnchenzellanlagen keine Rede mehr sein,* wir fanden von ihnen nur einzelne Exemplare an den letztgenannten zwei Stellen. Zu bemerken ist noch, daß diese zwar rundliche und häufig mit fremden Stoffen beladene Zellelemente darstellen, von den mächtigen Körnchengitterzellen der Zeiten um die Geburt herum jedoch immer durch ihre geringere Größe und besonders durch ihre bedeutend geringere Vakuolisierung abweichen.

Nach diesen Ausführungen müßten wir über die eigenartigen Mikrogliaverhältnisse des vorgeschrittenen fetalen Lebens einen kritischen Überblick geben, wir ziehen es jedoch vor, vorerst über unsere Untersuchungen betreffs der jüngeren Feten zu berichten.

IV. Die Mikroglia im frühen fetalen Leben. — Die ersten Spuren der Mikrogliazellen und die embryonalen adventitiellen Elemente.

Wenn wir von der Mikroglia des frühen fetalen Lebens sprechen, so sind wir darüber im klaren, daß wir uns unseres Wissens auf einem neuen und unbetretenen Gebiete bewegen, und möchten gerade deswegen vor allen Dingen einige Feststellungen vorausschicken. Eine dieser haben wir oben bereits gestreift, nämlich die, daß *vor der Mitte der Gravidität* (beim Ratten und Kaninchen), *sowohl Körnchenzellherde, wie auch andere auf eine Immigration hinweisende Elemente fehlen*. Die andere grundlegende Tatsache ist, daß *verhältnismäßig früh, jedenfalls schon in*

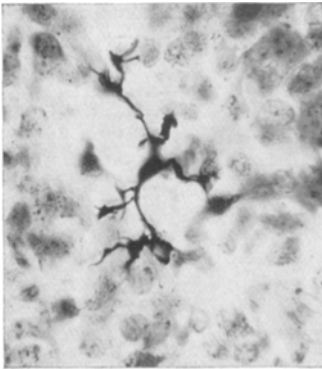


Abb. 12. Rattenfetus, Körpergewicht 550 mg. Gut entwickelte *Hortega*-Zelle aus dem Gebiete des Tubercinereum. *Hortega*-Präparat. Immersionsaufnahme.

der ersten Hälfte der Gravidität an den verschiedensten Punkten des Zentralnervensystems völlig ausgereifte Mikrogliaelemente nachzuweisen sind. Das Vorausschicken und die Hervorhebung dieser beiden Tatsachen erscheint uns aus dem Grunde wichtig, weil die Mikrogliazellen nach *Hortega* und seinen Anhängern in der letzten Periode der Entwicklung in Form von Körnchenzellen von außen in das Nervengewebe hineinwandern sollen, andererseits auch deswegen, weil nach *Pruij's*, der für die ektodermale Genese eintritt, im Nervensystem des neugeborenen Kaninchens reife Mikrogliazellen überhaupt noch nicht vorzufinden sein sollen.

Von unseren an fetalem Material ausgeführten Untersuchungen waren besonders die sich auf Ratten beziehenden lehrreich, da wir hier an Serienschnitten von Feten verschiedenen Alters (270, 550, 1050, 2520 mg) sozusagen jede Stelle des Nervensystems studieren konnten. Auch diese Serie ist nicht vollständig — wir beabsichtigen sie in der Zukunft noch zu vervollständigen —, da sie die Zeiten vor der Vascularisation des Nervensystems nicht enthält, jene Periode, in der Mikrogliazellen, aus den bisherigen Erfahrungen gefolgert, wahrscheinlich noch überhaupt nicht anzutreffen sind.

Wenn wir ein Mikrogliapräparat des Rattenfetus *in der Zeit vor dem Erscheinen der Körnchenzellen* untersuchen, fällt es auf, daß wir hier und da entweder *fast völlig oder völlig reife, ein andermal eher plumpe Mikrogliaelemente* sehen, die sehr spärlich, zerstreut im Parenchym liegen und *keine herdartige Verdichtung zeigen*; ferner ist zu bemerken, daß ihre einzige konstante Eigenschaft die mehr oder weniger *enge Beziehung zu den Gefäßen* zu sein scheint. Manchmal liegen sie innig den Gefäßen an,

manchmal berühren sie sich nur, sie kommen jedoch auch von den Gefäßen etwas weiter abgelegen vor. Was ihre Zahl angeht, so ist diese in den verschiedenen Segmenten des Zentralnervensystems nicht die gleiche und im allgemeinen sehen wir, daß sie *an jenen Stellen, die auch sonst differenzierter und reichlicher vascularisiert sind, viel zahlreicher in Erscheinung* treten.

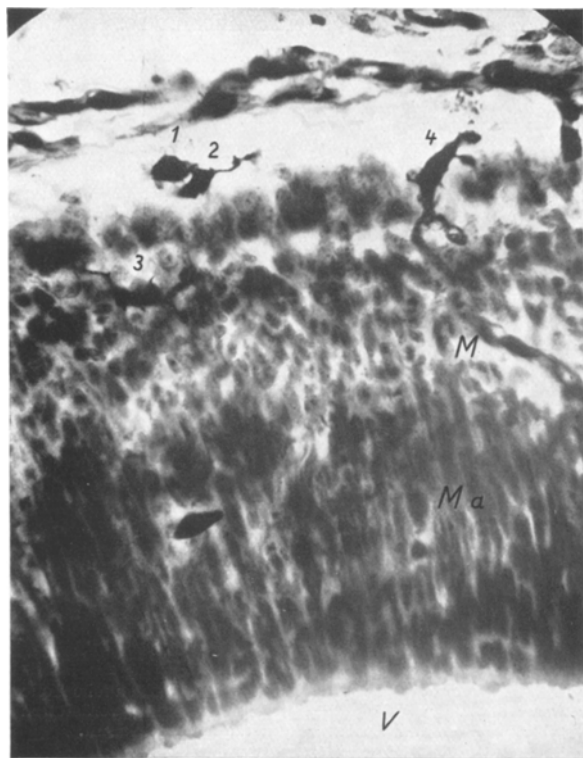


Abb. 13. Rattenfetus, Körpergewicht 550 mg. Mediale Hemisphärenwand mit einigen primitiven plumpen Hortega-Zellen (1—4) in der Rinde. M Mark; Ma Matrix; V Seitenventrikel. Immersionsaufnahme.

So waren sie beim Rattenfetus von 550 mg im Hirnstamm und zwar im Rhombencephalon, Mesencephalon und Diencephalon im allgemeinen viel häufiger aufzufinden, als in den Großhirnhemisphären, das Striatum miteinbegriffen; in den Hemisphären gelang es uns erst nach längerem Suchen vereinzelte Exemplare zu entdecken, so in der medialen Hirnbläschenwand, wie auch an der Stelle des Ammonshorns. An der Abb. 12 demonstrieren wir ein praktisch völlig differenziertes Exemplar aus der Tuber cinereum-Gegend, während an der Abb. 13 plumpe primitive Formen dargestellt sind, die von der medialen Hirnbläschenwand stammen. An der eben erwähnten Abbildung fällt besonders das

grobe Ausmaß der Mikrogliaelemente im Verhältnis zu der Wanddicke des Hirnbläschens auf, wozu nach hinzugefügt sei, daß in der gegenseitigen Hirnbläschenwand auch eine so langgezogene Mikrogliazelle zu beobachten war, die mit ihren Ästen von der Oberfläche durch die ganze Rinde bis zur Anlage des späteren Marks hineinragte. Auch die Tatsache erscheint uns erwähnenswert, daß wir in der Kleinhirnlamelle sowohl in den tiefen, wie auch in den oberflächlichen Teilen, ziemlich häufig reich-verzweigte Mikrogliaelemente feststellen konnten (Abb. 14). Dies

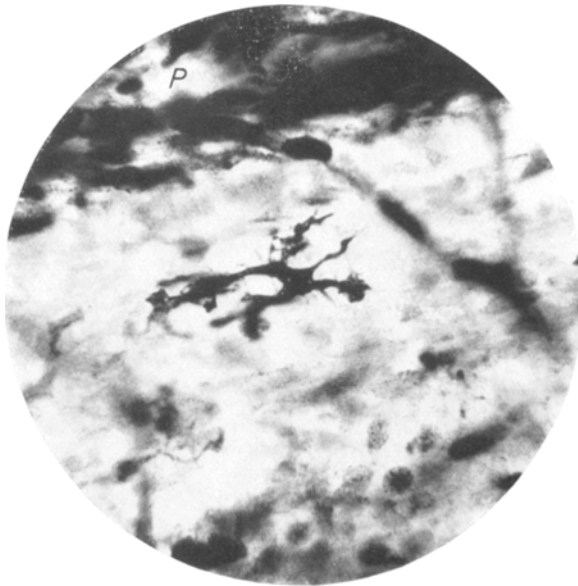


Abb. 14. Rattenfetus, Körpergewicht 550 mg. Zellarme oberflächliche Zone der Cerebellarplatte mit einer plumpen, aber gut entwickelten und reichlich verästelten Mikrogliazelle. P Pia. *Hortega*-Präparat. Immersionsphotogramm.

um so mehr, weil einerseits nach *Hortega* und *Marinesco* in den ersten zwei Tagen nach der Geburt beim Kaninchen in der Kleinhirnrinde keine Mikrogliazellen zu finden sein sollen, andererseits weil die Kleinhirnlamelle zu den sich spät entwickelnden embryonalen Anlagen gehört und in der fraglichen Zeit weder die Rinde, noch die äußere granuläre Schicht entwickelt waren. Etwas später, so beim Rattenfetus von 1050 mg — bei dem wir die Zone der Körnchenzellen in der Corona radiata zuerst sahen — fanden wir schon in bedeutend größerer, jedoch absolut immer noch in geringer Zahl ramifizierte Exemplare, besonders im Mesencephalon und im Rhombencephalon. Gleichzeitig zeigten auch die Fortsätze eine reichere Formation. In umgekehrter Richtung gehend, so bei unserem Rattenfetus von 270 mg fanden wir schon kaum fertige Mikrogliaelemente. In den Hemisphären fehlen sie mit Ausnahme des Septum pelluc. noch

völlig. Im Hirnstamm sind sie jedoch auch hier aufzufinden, wenn auch äußerst selten, so doch in wohl differenzierten Exemplaren. Die Abb. 15 demonstriert eine Mikrogliazelle einer Capillare des Thalamus anliegend. In diesem Alter sind Mikrogliaelemente auch in den relativ früh entwickelten Segmenten nur sehr spärlich aufzufinden.

Wenn wir nun die geschilderten Verhältnisse überblicken und sehen, daß vor dem Zeitpunkt der Körnchenzellinvasion wenn auch nur spärliche so doch ausgereifte Mikrogliaelemente im Parenchym nachzuweisen sind, weiterhin, daß die Mikroglia von Anfang an diffus zerstreut im Nervensystem erscheint und herdförmige Verdichtungen erst später aufweist, so erscheint es uns notwendig, die Ansichten über die Genese der Mikroglia zu revidieren. Die *Hortegasche* Immigrationstheorie läßt uns an diesem Punkte im Stiche; auch wenn seine Hypothese der Entwicklung der Mikroglia für das spätere fetale Leben und noch mehr für die Zeiten nach der Geburt zutreffend ist, für die früheren Phasen der Entwicklung ist sie wohl prinzipiell ebenfalls nicht verschieden, und doch ist

dabei irgendeine andere Genese zu vermuten. *Soviel kann ruhig behauptet werden, daß wir für die Annahme einer Abstammung von dem ektodermalen Ependym bisher über keinerlei positiven embryologischen Anhaltspunkte verfügen.* Die Mikroglia erscheint in der Nähe des ventrikulären Epithels und zwischen den Ependymzellen nur sekundär; an einzelnen Stellen allerdings sehr früh, wie darauf schon *Hortega* hingewiesen hat. („La microglie ... surge en la substancia blanca central cerca de las cavidades ventriculares...“) Mit den Ependymzellen sehen wir aber keinerlei genetische Zusammenhänge, die Mikrogliazellen sind von den Ependymzellen immer mit voller Schärfe zu differenzieren. Somit schließen wir uns *Hortega* und *Gozzano* an, wenn sie erklären, daß Übergangsformen zwischen beiden niemals zu beobachten seien. Die *Pruijsschen* Beobachtungen können wir dagegen nicht als begründet ansehen und seine „Protoplasmaabälkchen“ beweisen unseres Erachtens keineswegs die ependymal-ektodermale Genese. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß die Behauptung *Pruijss*, nach welcher im Gehirn vom neugeborenen Kaninchen ausgereifte Mikrogliazellen nicht vorzufinden seien, ohne Zweifel auf einem Irrtum beruht. An dieser Stelle wollen

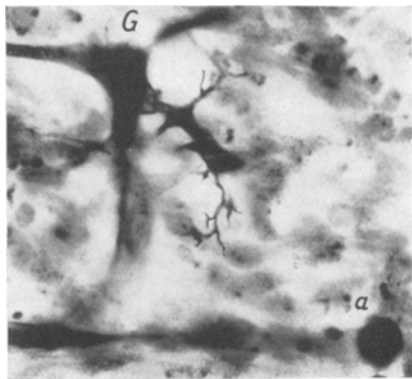


Abb. 15. Rattenfetus, Körpergewicht 270 mg. Verästelte *Hortega*-Zelle sich einem Gefäß des Thalamus eng anschmiegend. G Gefäß; a embryonale adventitielle Zelle. *Hortega*-Präparat. Immersionsaufnahme.

wir auch feststellen, daß es uns auch gelang, die *Pruijss*sehen Stäbchen, mit denen die Hirnrinde und die Marksubstanz des neugeborenen Kaninchens überschwemmt sind und die *Pruijss* als die ersten Erscheinungsformen der Mikroglia ansieht, anzutreffen, und zwar sowohl bei unseren Kaninchen- und Rattenneugeborenen als auch bei unseren reiferen Feten; aber *diese Stäbchen stellen nicht Mikroglia-, sondern Neurogliakerne dar*, von denen die tiefschwarz gezeichneten verzweigten Mikrogliaelemente scharf abstechen. Der Irrtum kann technische Gründe haben, ist aber ganz offenbar, wenn wir folgende Umstände beachten: 1. Nicht nur nach unseren, sondern auch nach den Untersuchungen von *Hortega*, *Gozzano*, *Marinesco* usw. sind in den Stammganglien und spärlicher auch in der Hirnrinde des neugeborenen Kaninchens völlig differenzierte Mikrogliaexemplare zu finden, nach unseren eigenen Beobachtungen sogar vor der Mitte des fetalen Lebens. 2. Die Hirnrinde des neugeborenen Kaninchens ist tatsächlich mit „Stäbchen“ überschwemmt, obwohl man echten Mikrogliazellen in diesem Alter auch bei der besten Imprägnation nur zerstreut begegnet (*Hortega*, *Gozzano*, eigene Beobachtungen). 3. Die Marksubstanz ist mit Mikrogliablasten von den „Protoplasmaabälkchen“ ganz unabhängig besät. Da sich auf diese Weise die Stäbchen als Neurogliakerne erweisen, können wir die periventrikulär ausgehenden Protoplasmaabälkchen nicht als die Entwicklungsanlage der Mikroglia ansehen, womit auch die Annahme der ependymalen Genese entfällt.

Die früheren fetalen Verhältnisse sind auch mit der Plexus chorioideus-Theorie *Gozzanos* nicht zu erklären. Es gelang zwar in den Zeiten nach der Geburt an dem bindegewebigen Anheften des Plexus (aber *nur* an der *Taenia*) mikrogliablastartige Elemente nachzuweisen, im fraglichen Alter (Rattenfetus von 270 mg) ist jedoch ein Plexus als solcher noch nicht vorhanden, die Pia verursacht an der Tela epithelialis nur eine einfache Impression ohne Zeichen von Zotten. Außerdem ist das bei jungen Feten beobachtete diffuse Erscheinen mit der terminalen Immigration schwer vereinbar.

Wir forschten in anderer Richtung weiter und wandten unsere Aufmerksamkeit den fetalen Capillaren zu und damit stießen wir auf Erscheinungen, die zu einer neuen cytogenetischen Auffassung führten und in welchen eine ganze Reihe von Beobachtungstatsachen ihre Erklärung finden konnten. *Wir kamen zur Annahme der vasculären bzw. genauer der adventitiellen Genese der fetalen Mikroglia.*

Bei der Untersuchung der Gehirncapillaren von jungen Rattenfeten kann man feststellen, daß in ihrer Wandung *zweierlei* Zellelemente zu unterscheiden sind. Das eine wird durch das *Endothel* der Gefäße dargestellt, welches von der Pia her in Form von soliden Fäden und Strängen in das Parenchym hineinwächst, wo es dann Anastomosen bildet; an dem vorangewachsenen Teil der Stränge sehen wir häufig einen Endothelkern.

Die Gefäßwand und die Endothelkerne imprägnieren sich mit Silbercarbonat graukörnig, die Endothelkerne sind flache ovale Gebilde, an einem Längsschnitt erscheinen sie spindelförmig. Das andere Zellelement fällt durch seine außerordentlich intensive Argentophilie auf. Unregelmäßig zerstreut, häufig jedoch dicht einander angereiht sind die Capillaren mit ihnen besät, den Gefäßwandungen schmiegen sie sich von außen als ganz flache, polygonale oder ziegelförmige, an den Ecken abgerundete Gebilde eng an. Gegenüber dem gewöhnlich homogenswarzen Plasma ist der Kern meistens als kleiner, eigenartig heller, runder Fleck lebhaft

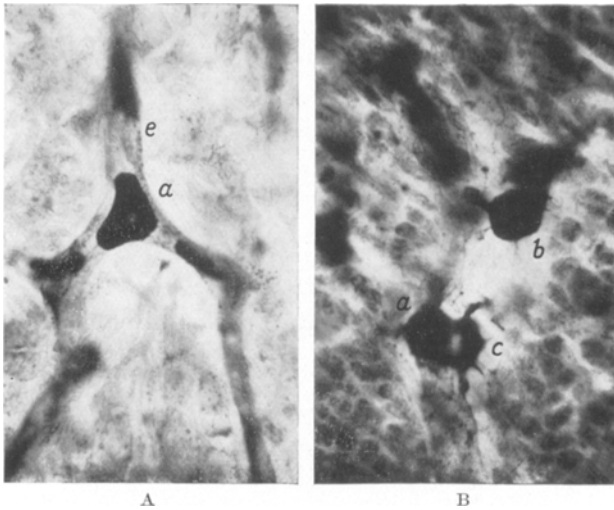


Abb. 16. Rattenfetus, Körpergewicht 270 mg. A Immersionsphotogramm zur Darstellung der sog. embryonalen Adventitialzellen (a); e Endothelkern. B Fortsatzbildungen der Adventitialzellen; a fortsatzlose adventitielle Zelle; b Adventitialzelle mit beginnender; c mit fortgeschrittenerer Fortsatzbildung.

zu unterscheiden, im Kern sehen wir nicht selten einen kleinen schwarzen Nucleolus (Abb. 16 A). Die Größe und die Form dieser *embryonalen adventitiellen Zellen*, häufig auch die innere Struktur ihres Plasma, kann ziemlich abwechslungsreich sein. Neben ovalen oder fast runden Zellen sehen wir mächtige plaqueartige Elemente, deren Ränder mehrfache Konkavität aufweisen. Das Plasma ist nicht immer homogen schwarz, sondern wir sehen zuweilen den Zellkörper auf brauner Grundlage mit schwarzer, körniger Masse besät. An *van Gieson*-Präparaten springen sie infolge ihrer lebhaft orangen Färbung und ihrer schwarzen Kerne gut ins Auge. *Diese an den embryonalen Capillaren zerstreut sitzenden flachen Elemente scheinen mit dem frühesten Auftreten der Mikroglia in genetischem Zusammenhang zu stehen.* Es gelang uns nämlich mit sorgfältiger und genauer Untersuchung an den zwei jüngsten Rattenfeten (270 und 550 mg) solche Punkte festzustellen, an denen wir die allmähliche Loslösung der

fraglichen adventitiellen Elemente von der Gefäßwand beobachten konnten, wie wir es an der Abb. 16 B demonstrieren möchten. Längs einer Capillare des Thalamus sehen wir drei stark argentaffine Zellen, von denen „a“ einer glatt konturierten adventitiellen Zelle entspricht, während „b“ und „c“ beginnende Verzweigung aufweisen. Ein dicker, pseudopodienartiger Fortsatz von „b“ ist gut zu erkennen, dagegen sind zwei weitere feinere Zweige im Photogramm verwaschen; der Zelleib schmiegt sich eng dem Gefäß an. „c“ befindet sich schon im Stadium

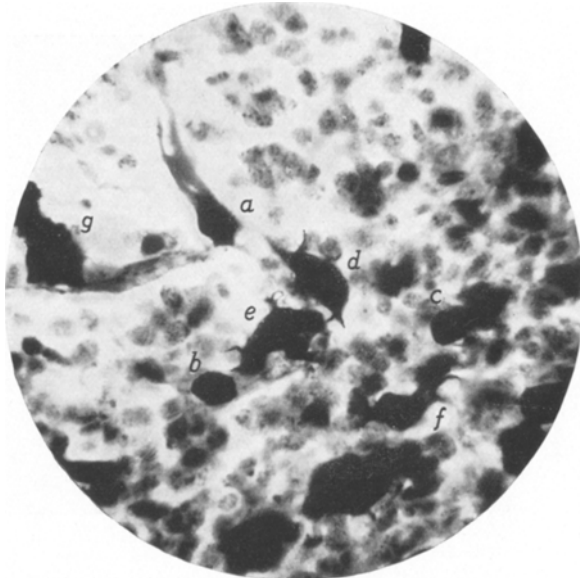


Abb. 17. Rattenfetus, Körpergewicht 270 mg. Fortsatzbilden und beginnende Ablösung der adventitialen Elemente (d—g); a—c ovale bzw. polygonale Adventitialzellen ohne Fortsätze. *Hortega*-Präparat. Immersionsaufnahme.

fortgeschrittener Fortsatzbildung; einzelne dicke Fortsätze sind dem Gefäß entlang herausgewachsen, doch sprießen zwei feinere Zweige an der vom Gefäß abgelegenen Seite hervor. Ganz selten kommt auch eine gruppenweise Umwandlung der adventitiellen Elemente in Mikroglia-blasten vor, wie wir es in der Nähe des 3. Ventrikels unseres Rattenfetus von 270 mg an einem Capillarnetz beobachten konnten. Eine Partie davon ist an der Abb. 17 abgebildet. „a“, „b“ und „c“ sind adventitielle Zellen in Ruhe, „d“, „e“ und „f“ sind noch dem Gefäß anliegende, jedoch schon mit Fortsätzen versehene primitive Mikroglia-blasten. Etwas entwickeltere, aber noch immer plumpe Mikroglia-blasten sind an der Abb. 18 zu sehen, die von der grauen Substanz des Cervicalmarks stammt; die Zellen sind hier schon unabhängig von den Gefäßen und sind schon ziemlich fortsatzreich. Die an den Abb. 16—18 dargebrachten Beob-

achtungen lassen unserer Ansicht nach *die Abstammung der Mikroglia von den oben geschilderten fetalen adventitiellen Zellen als sehr wahrscheinlich erscheinen*. Freilich verfügen wir nicht über absolut beweiskräftige Argumente, weil uns entgegengehalten werden könnte, daß die von uns als „Übergangs“-zellen aufgefaßten Elemente einfach primitive perivaskuläre Mikrogliaoblasten seien, die jedoch zu den adventitiellen Zellen keine näheren genetischen Beziehungen hätten. Wir selbst können aber nicht umhin, uns der Hypothese der vaskulären Genese anzuschließen, da eine andere, auf ernsteren anatomischen Beweisen beruhende, geschweige denn auf unmittelbarer Beobachtung fundierte, cytogenetische Erklärung der Mikroglia weder anderen Autoren, noch uns bis jetzt zu finden gelang und besonders, weil die oben beschriebenen Erscheinungen, insbesondere die beginnende Fortsatzbildung und allmähliche Umwandlung der legitimen adventitiellen Zellen in Mikrogliaoblastenbilder von außerordentlich starker suggestiver Wirkung sind.

Für diese *vaskuläre Genese* sprechen auch indirekte Beobachtungen. So vor allen Dingen der Umstand, nach welchem die Mikroglia im frühen fetalen Leben von Anfang an *diffus, im ganzen Nervenparenchym* auftritt und weder das Ependym noch die Pia oder die Tela als generative Foci erscheinen. Andererseits ist das ganze Parenchym mit Gefäßen durchgewebt und so können die ersten Keime der Mikroglia bei einer adventitiellen Abstammung an den verschiedensten Punkten des Nervengewebes praktisch gleichzeitig erscheinen. Ein anderer Umstand, welcher mit unserer Annahme gut in Einklang zu bringen ist, ist *der Parallelismus zwischen der Vascularisation und dem Erscheinen der Mikroglia*; so erhält der an der Mikrogliaentwicklung schon früh beteiligte Hirnstamm früher sein Capillarnetz, als z. B. die Großhirnhemisphären, in denen andererseits die ersten Mikrogliazellen längs der periventriculären Vasocorona früher auftreten als in der nur von ärmlichen, radialen Gefäßen durchgesetzten telencephalen Bläschenwand. Eine weitere sehr beachtenswerte Beobachtung ist die, daß *die ersten Spuren der Mikroglia immer neben Gefäßen aufzufinden sind*, wie es bereits Hortega und Penfield aufgefallen ist. Mit dieser diffusen, vaskulär-adventitiellen Genese mag es wohl zusammenhängen, daß wir bei unseren Rattenfeteten, bei denen das Gehirn nicht herausgenommen, sondern in toto geschnitten wurde, *auch*

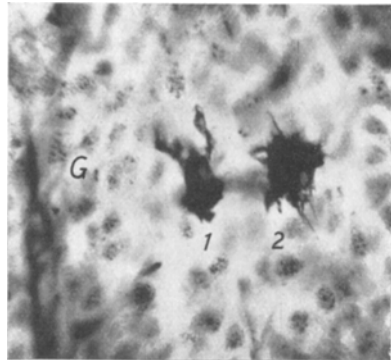


Abb. 18. Rattenfetus, ♀ Körpergewicht 558 mg. 1, 2 freiliegende Mikrogliaoblasten mit kurzen feineren und größeren Fortsätzen aus dem Rückenmarksgrau.
G Gefäß.

extracerebral völlig mikrogliartig aussehende Elemente beobachten konnten. So im unmittelbar außerhalb der Gehirnhäute unter der Gehirnbasis sich verbreitenden lockeren Bindegewebe, wie es an der Abb. 19 zu sehen ist; aber auch im tiefen Bindegewebe des Halses, so z. B. an der medialen Seite der beiderseitigen Cochleae. An unserer Abbildung sehen wir oben rechts die hypothalamische Gegend, welche von dem nach unten und links zu liegenden extracerebralen lockeren Bindegewebe durch die Gehirnhäute als eine *Zona vasculosa* abgetrennt ist. Im Nervenparen-

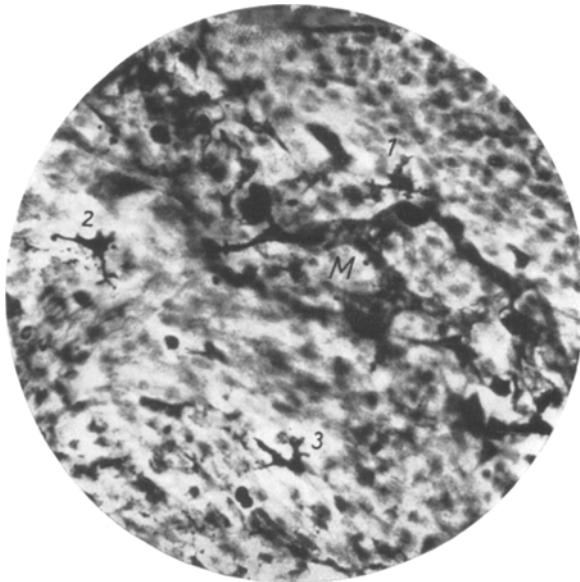


Abb. 19. Rattenfetus, Körpergewicht 550 mg. Ein bemerkenswertes Gesichtsfeld zur Darstellung der extracerebralen Mikrogliä (2 und 3). 1 Mikrogliazelle in der oberflächlichen Zone der Gehirnbasis. M Meninx. *Hortega*-Präparat. Obj. Zeiß DD.

chym ist eine, außerhalb der Häute sind zwei Mikrogliaelemente zu sehen. Wir sprechen unserer Beobachtung aus dem Grunde eine Bedeutung zu, weil sie einerseits ein starkes Argument für die mesodermale Genese darstellt — mit einer ektodermalen Abstammung ist nämlich das extracerebrale Vorkommen in keiner Weise zu vereinbaren. Andererseits scheint sie sehr die Behauptungen von *Hortega* und *Jiménez de Asúa* zu bestätigen, nach denen einzelne Gewebeelemente von extracerebralen Organen sich mikrogliartig imprägnieren, so die Makrophagen der Milz, die Kupfferschen Zellen der Leber, Reticulumzellen von Lymphosarkomen usw., weswegen die Verfasser die Mikrogliä in den reticuloendothelialen Apparat eingefügt wissen möchten. Unsere eigenen Beobachtungen zeigen, daß diese extracerebralen mikrogliartigen Elemente schon im fetalen Leben anzutreffen sind. Der Gedanke der vasculären Genese ist nicht neu, er wird auch

von *Hortega* und *Gozzano* aufgeworfen; nachdem diese jedoch Gefäßwandlelemente niemals in Mikrogliazellen sich umwandeln gesehen haben, verwerfen sie diese Möglichkeit ihren anderen Annahmen gegenüber als eine unwahrscheinliche. Auch *Bazgan* und *Nicolescu* erkennen, daß die Entwicklung „se passe autour de vaisseaux, mais non s'il a lieu aux dépens des cellules endothéliales ou des fibroblastes de l'adventice“. Bekanntlich mißt *Hortega* den Monocyten des Blutes eine wichtige Rolle bei und wir möchten vorläufig diese Annahme nicht schroff ablehnen, insofern wir es für möglich halten, daß zwischen den Monocyten und den von uns oben beschriebenen fetalen adventitiellen Elementen eine nähere Verwandtschaft besteht. Es ist nämlich auffallend, daß bei jungen Feten längs der intracerebralen Gefäße fast ausschließlich die fraglichen flachen adventitiellen Zellen zu beobachten sind, höchstens hie und da kommt ein Monocyt vor, während die in diesem Alter sehr gefäßreiche weiche Gehirnhaut mit Monocyten bzw. mit lymphoidartigen Elementen sozusagen überschwemmt ist und die Zahl der adventitiellen Elemente eine geringere ist. Im Verlaufe der Entwicklung verschwinden sowohl die längs der meningealen Gefäßen sichtbaren mononucleären bzw. lymphoiden Zellen, wie auch die die intracerebralen Gefäße begleitenden charakteristischen adventitiellen Zellen, und zwar allem Anschein nach in der Weise, daß sie sich teils in Mikrogliazellen, teils vielleicht in bleibende adventitielle Gebilde umwandeln. Wenn so — letzten Endes die Urformen der Mikroglia mit den „Polyblasten“ *Maximows* und den „indifferenten adventitiellen Zellen“ *Marchands* identisch erscheinen — gewinnt die *Hortega-Asúasche* Auffassung auch von histogenetischer Seite eine Unterstützung. Diese Vorstellung, nach welcher „la microglia represente dans les centres nerveux, le système reticulo-endothélial...“, erschien ja bisher schon auf Grund von physiologischen, physiopathologischen und teils auch anatomischen Analogien als genügend fundiert und ist auch von vielen angenommen worden.

Zu diesen Mikrogliazellen adventitiellen Ursprungs möchten wir noch von morphologischer Seite einige Bemerkungen hinzufügen. Es sei nämlich hervorgehoben, daß diese Zellen, obwohl sie plumpe und primitive Gebilde sind und gelegentlich auch fremde Massen enthalten, *keine Körnchen- bzw. Gitterzellen darstellen* und von der charakteristischen, globulösen und tuberösen Mikroglia der Zeiten um die Geburt wesentlich abstechen, die mächtiger und immer stärker vakuolisiert ist. Anstatt der plumpen Pseudopodien — die bei den tuberösen Formen selbst netzartig-vacuoläre Struktur aufweisen —, sehen wir hier von dem fast runden oder etwas flachen Zellkörper kurze und feine Fortsätze ausgehen. *Wir glauben behaupten zu dürfen, daß diese fetalen, adventitiellen Mikrogliazellen sich — ohne die Phase der Körnchenzellen durchzumachen — unmittelbar in ausgereifte Mikrogliazellen umwandeln.*

Die fetalen Mikrogliaverhältnisse haben wir nur beim Kaninchen

und bei der Ratte systematisch studiert, betreffs der Schweine- und menschlichen Feten können wir nur einzelne Angaben anführen. Die Mitteilung dieser Daten erscheint uns aber auch nicht als wertlos, da über die Mikrogliaentwicklung bei Feten größerer Tiere, wie auch des Menschen unseres Wissens in der Literatur noch keine Erfahrungen publiziert worden sind. Bei unseren 31 und 38 cm *langen menschlichen Feten konnten wir sowohl in den Stammganglien, wie auch in der Rinde und im Mark praktisch völlig ausgereifte Mikrogliaocyten beobachten*. Globulöse und tuberöse Elemente sahen wir nicht, dagegen kommen in der Ausstrahlung des

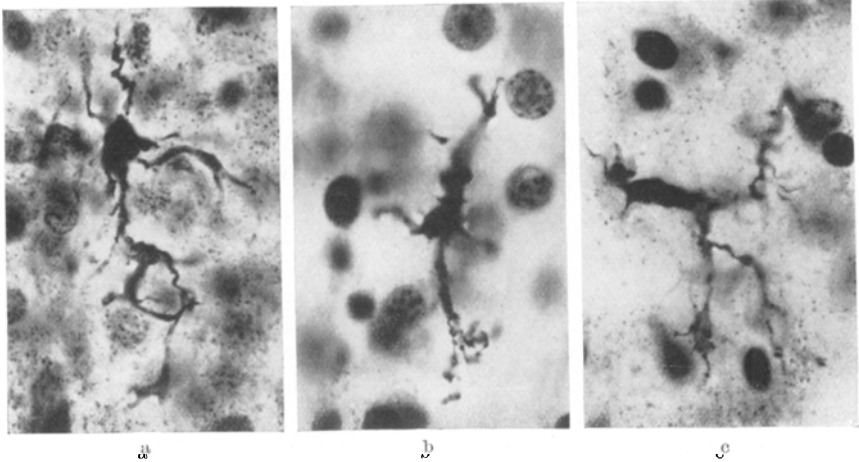


Abb. 20. Mikrogliazellen eines menschlichen Fetus von 38 cm Körperlänge. a Rinde; b corticomedulläre Grenze; c Mark. *Hortega*-Präparat. Mikrophotogramm. Obj. Zeiß. Hom. Immers., Projekt. Okul. 2, Auszug 100 cm.

Balkens, wie auch hie und da im subcorticalen Mark plumpere verzweigte Exemplare vor. An der Abb. 20 zeigen wir von der Temporalrinde, aus der corticomedullären Zone und dem Mark des 38 cm langen menschlichen Fetus je eine Mikrogliazelle. Beim 27 cm langen Schweinefetus (ausgetragen 30—32 cm) fanden wir ebenfalls im ganzen Nervensystem reife Elemente und auch die Hirnrinde, besonders die rhinencephale, war reichlich mit Mikrogliazellen besät. Größere, doch gleichfalls verzweigte Exemplare sind an der Grenze des Corpus callosum und des Seitenventrikels zu sehen, wie auch am Rande der vorderen Commissur; diese Zellen wiesen übrigens auch sehr feine scharlachaffine Körnchen auf. Tuberös-globulösen Formen begegneten wir im Mark nicht, sogar an der Stelle der Brückenarmeinstrahlung in das Kleinhirn fanden sich nur ausgereifte Mikrogliaocyten, und zwar ziemlich massenhaft. Dasselbe Bild war in bezug auf das Kleinhirn und den Brückenarm beim 24 cm langen Schweinefetus zu beobachten. Eine auffallende Erscheinung war gegenüber den Nagetieren, daß in der Kleinhirnrinde der Schweinefeten,

und zwar in allen drei Schichten wenige, jedoch im wesentlichen ausdifferenzierte Mikrogliazellen anzutreffen waren. Das Verhalten der Kleinhirnrinde beweist übrigens am schönsten jene Tatsache, daß die Entwicklung der Mikroglia bei den einzelnen Tiergattungen in sehr verschiedenem Tempo verläuft und immer mit dem allgemeinen Entwicklungsgrad des betreffenden Organteiles Schritt hält, weiterhin daß der Zeitpunkt der Geburt keinem allgemein gültigen, bestimmten Entwicklungsgrad entspricht. So zeigt z. B. die Kleinhirnrinde des 24 cm langen Schweinefetuses auch in Hinsicht der Mikroglia ungefähr dieselbe Entwicklungsstufe, wie eine Ratte 15 Tage nach der Geburt.

Es seien noch als interessante cytologische Erscheinung die von *Gozzano* beschriebenen und von ihm sog. „*Corpi cicloptici*“ inklusionsartige Gebilde in den Mikroglioblasten (Abb. 21) erwähnt. Es handelt sich bei diesen um stark argentophile Kugeln in der Mitte eines hellen Hofes, die häufig in der Tat wie Cyclopenaugen uns anstarren. Es befindet sich nicht immer nur eine einzige Kugel im hellen Hof, häufig auch 2—3. Diese eigenartigen Gebilde beobachteten wir beim Kaninchen, bei der Ratte und der Katze von dem Zeitpunkt an, in dem die ersten legitimen Körnchen- bzw. Gitterzellen erscheinen. Betreffs ihrer genaueren Beschreibung verweisen

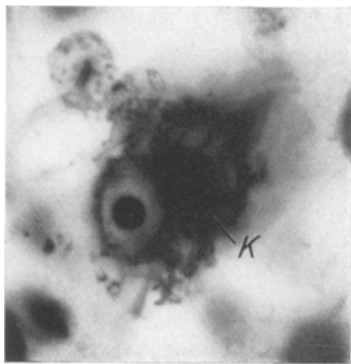


Abb. 21. Mikroglioblast mit einem Cyclopskörper (*Gozzano*) aus einer neugeborenen Ratte. K der dunkelgefärbte auf der Abbildung verschwommene Kern der Zelle. *Hortega*-Präparat. Zeiß Hom. Immers., K Okul. 8, Auszug 40 cm.

wir auf *Gozzano*, möchten jedoch hinzufügen, daß wir sie unsererseits mit gewisser Wahrscheinlichkeit für irgendwelche *phagocytierte Substanz* halten.

Nach diesen Erörterungen kehren wir zu den Gitterzellherden des Neugeborenen und des späten fetalen Lebens und zum Problem der Gitterzellinvasion zurück. Nach *Hortega* wird die Entstehung dieser verschieden gelagerten Herde verständlich, wenn wir 3 Hauptinvasionsstellen der Mikroglia annehmen. Eine sei die *Tela chorioidea sup.*, von welcher aus das Corpus callosum und das Trigonum cerebrale überschwemmt werden sollen; die zweite die *Interpedunculargegend*, welche durch die Pedunculi und der inneren Kapsel hauptsächlich die hinteren Hemisphärenteile versieht; drittens die *Tela chorioidea inferior*, die die Kleinhirnmarks substanz vom lateralen Kammerwinkel her infiltriert. Dazu würde sich als weniger bedeutungsvoller Faktor die Einwanderung von der Oberfläche her und längs der größeren Gefäße hinzugesellen. Wenn wir unsere Abb. 1—8 überblicken, sehen wir, daß eine dieser Auf-

fassung entsprechende Topographie im großen und ganzen zwar besteht, daß man aber die Frage der Körnchenzellherde als völlig befriedigend geklärt doch nicht ansehen kann. So zeigt der längs der Capsula externa und Commissura anterior ziehende Herd eine sehr enge Relation zu den lentikulären Gefäßen, so daß er als ganz selbständiger Focus imponiert. Wahrscheinlich erfolgt die Überschwemmung der Tractus opticus ebenfalls unabhängig von den anderen Herden. Am schwersten ist der mächtige, vom Centrum ovale bis zum occipitalen Pol ziehende Körnchenzellherd zu erklären, der nach hinten zu völlig periventriculär wird. Dieses Gebiet liegt nämlich von jeder Invasionsstelle weit entfernt, andererseits erscheinen die Körnchenzellen im Fetus gerade an dieser Stelle zuerst zahlreicher wie wir es beim Fetus von 1050 mg Gewicht gesehen haben. Deshalb können wir uns des Eindrucks nicht erwehren, daß *die fraglichen Herde vielleicht nicht nur reine Immigrationsprodukte darstellten*, sondern daß bei ihrer Entstehung auch eine *lokale Proliferation* der in der ersten Hälfte des fetalen Lebens zerstreut schon vorhandenen Mikrogliazellen eine gewisse Rolle zu spielen vermag. Soviel ist unzweifelhaft, daß wir an mehreren Stellen, so im erwähnten Centrum ovale, im Tractus opticus, wie auch längs des Sulcus habenulae und des Sulcus interquadrigeminalis wiederholt *Mikroglia mitosen* beobachten konnten, von denen freilich nicht zu entscheiden ist, ob sie die Vermehrung der dort gewesenen oder der eben eingewanderten Elemente bedeuten. Hier ergibt sich dann ein neues Problem: *Können sich die im fetalen Leben schon ausgereiften Mikrogliaocyten im Verlaufe der späteren Entwicklung in Körnchen-Gitterzellen umwandeln, um nachher wieder ihre endgültige Form aufzunehmen?* Dies ist eine Frage und gleichzeitig eine Möglichkeit, die wir in Betracht ziehen müssen, wenn wir sehen, daß an denselben Stellen, die in den Zeiten um die Geburt herum mit Körnchenzellen besät sind, im Fetus spärliche, jedoch ramifizierte Elemente zu finden sind: so im Tractus opticus, im Gebiete des Centrum ovale. Was die Immigration selbst angeht, so ist diese von *Hortega* nicht direkt beobachtet worden und *Gozzano* drückt sich folgendermaßen aus: „*l'ipotesi di Del Rio Hortega dalle loro origine mesodermiche si basa, infatti, quasi unicamente sulle particolare distribuzione di questi elementi negli animali giovanissimi*“. *Gozzano* beobachtete beim Anheften des Plexus chorioideus, im Bindegewebe Elemente, die „*morfologicamente simili alle forme globose dei corpuscoli microgliali primitivi*“ sind. Diesen wichtigen Befund *Gozzanos* können wir auf Grund unserer bei einige Tage alten Ratten erhobenen Beobachtungen nur bestätigen und möchten hinzufügen, daß *es uns gelang, bei einer 4 Stunden alten Ratte an der vorderen Anheftungsstelle der Tela chorioidea superior direkte Immigrationserscheinungen zu sehen*. Hier können wir das Eindringen der primitiven Mikrogliaoblasten rechts und links von der zwischen beiden Ammonshörnern vordringenden Lamelle der Tela in das Gewebe der Fornix feststellen.

Mit den morphologischen Verhältnissen und der allmählichen Entwicklung der Mikrogliazellen neugeborener Tiere haben wir uns absichtlich nicht näher befaßt, da diese Seite der Frage von *Hortega* und neuerdings in einer noch nicht fertigen Arbeit von *Gozzano* außerordentlich gründlich und reichlich illustriert besprochen wird; unsere Beobachtungen entsprechen in allen Punkten denjenigen der beiden genannten Autoren. Ebenso haben wir in unserer Arbeit die Frage nicht gestreift, *was für eine Bedeutung eigentlich der Periode der Körnchenzellen zuzusprechen ist, ob sie denn tatsächlich einen bestimmten Zusammenhang mit der Myelinisation aufweist?* Weiterhin beabsichtigen wir nicht, zur Frage Stellung zu nehmen, ob mit den Mikroglioblasten, d. h. den unreifen Mikrogliazellen, die Frage der „embryonalen Körnchenzellen“ und der *Virchowschen* „Encephalitis neonatorum“ auch wirklich endgültig erledigt ist. Bekanntlich stehen bezüglich dieser Frage auch in neuester Zeit die Gegensätze scharf einander gegenüber; es sei nur auf *Wohlwill* einerseits und *Schwartz* andererseits verwiesen; nach *Berberich* und *Bär* sind „die von *Hortega* im Zentralnervensystem von fetalen und neugeborenen Tieren beschriebenen Elemente mit den Zellen, die *Virchow* im Zentralnervensystem fetaler und neugeborener Menschen beschrieb, nicht identisch“. Zu dieser Frage wollen wir keine Stellung nehmen, da ein sicheres Urteil darüber ohne eine außerordentlich eingehende und ausführliche Paralleluntersuchung der Mikrogliaentwicklung und der Myelinisation unseres Erachtens nicht gefällt werden kann. *Soviel konnten wir jedoch feststellen, daß die Entwicklung der Mikroglia in der ersten Hälfte des fetalen Lebens nicht auf dem Wege der im engeren Sinne gemeinten Immigration und nicht auf dem Wege über die Körnchenzellphase geschieht. Es erscheint uns als wahrscheinlich, daß anfangs das Parenchym mit Mikrogliazellen ganz allmählich und spärlich durch die adventitiellen Elemente versehen wird, später — anscheinend den gesteigerten Mikrogliaansprüchen des Zentralnervensystems entsprechend — kommt es zu einer starken Steigerung der Produktion der Mikrogliazellen und es erfolgt die Immigration wie auch die Proliferation (s. die Mitosen). Gleichzeitig müssen die Mikrogliaelemente auch irgendwelche Stoffwechselfunktionen versehen — wie es auch von Gozzano angenommen wird — und in diesem Sinne kann die Produktion der massenhaften Körnchenzellen zustande kommen. In diesem späten fetalen Leben erfolgt also die Umwandlung der Mikroglioblasten in Mikrogliaocyten, anders als im frühen fetalen Leben — auf dem Wege über die Körnchenzellphase.*

Zusammenfassung.

1. Bei Kaninchen- und Rattenfeten sind vor der Mitte der Schwangerschaft die für die Zeiten um die Geburt charakteristischen Gitterzell-Mikroglioblasten-Herde noch nicht zu sehen, gleichzeitig sind aber zerstreut im Nervenparenchym ausgereifte Mikrogliazellen nachweisbar.

2. Die Mikroglia erscheint in dieser Zeit diffus, zeigt innige Beziehungen zu den Gefäßen und ihr Auftreten steht im Zusammenhang mit dem allgemeinen Entwicklungsgrad und der Reife des betreffenden Segmentes.

3. Längs der Capillaren junger Feten sind eigenartige adventitielle Zellen zu finden und die ersten Mikrogliazellen scheinen durch eine allmähliche Fortsatzbildung und Loslösung dieser Elemente zu entstehen.

4. Diese Mikrogliazellen vasculärer Genese lassen in ihrer Entwicklung eine Körnchenzellphase nicht erkennen.

5. Die mächtigen Körnchen-Gitterzellherde zur Zeit um die Geburt herum können nach ihrer Topographie im allgemeinen — im Sinne *Hortegas* — auf Grund einer Immigration erklärt werden; es können auch unzweifelhafte Zeichen der Immigration beobachtet werden (Eindringen der *Tela chorioidea*).

6. Neben der Immigration kommt jedoch zweifellos auch die lokale Proliferation vor, die durch Mitosen bewiesen wird.

7. Bei Feten sind mikrogliaartige Elemente auch außerhalb des Nervensystems nachweisbar.

8. Bei menschlichen und Schweinefeten sind in der zweiten Hälfte des intrauterinen Lebens nur ausgereifte Mikrogliazellen zu finden und die für die Nagetiere wie auch für die Katze charakteristischen Mikrogliablastenherde sehen wir hier nicht.

9. Für eine ektodermal-ependymale Genese der Mikroglia verfügen wir über keinerlei anatomisch-embryologischen Anhaltspunkte. (Die *Pruijsschen* Stäbchen sind allem Anschein nach Neurogliakerne.)

10. Die Mikroglia scheint auch nach gewissen embryologischen Anhaltspunkten (adventitielle Zellen-Monocyten) mit dem reticulo-endothelialen Apparate in Zusammenhang zu stehen.

Literaturverzeichnis.

- Asua, Jimenez de*: Z. Neur. **109** (1927). — *Berberich u. Bär*: Münch. med. Wschr. **1925**. — *Cajal*: Z. Neur. **100** (1926). — *Costero*: Z. Neur. **132** (1931). — *Gozzano*: Boll. Soc. Biol. sper. (ital.) **4**, 8 (1929) und **6**, 1 (1931). — *Revue neur.* **37 I**, Nr 6 (1930). — *Riv. Neur.* **4**, 3 (1931). — *Hortega*: Mem. Real. Soc. Hist. (span.) **11** (1921). — *Bull. Soc. Sci. med. et biol. Montpellier* **1924/25** Fasc. X. — *Revue Neur.* **37 I**, Nr 6 (1930). — *Jakob*: Normale und pathologische Anatomie und Histologie des Großhirns. Berlin-Wien: Franz Deuticke 1927. — *Marinesco*: Ann. d'Anat. path. **7**, Nr 2 (1930). — *Revue Neur.* **37 I**, Nr 6 (1930). — *Metz u. Spatz*: Z. Neur. **89** (1924). — *Nicolescu et Bazgan*: Spital (rum.) **1925**, Nr 10. — *Penfield*: Special Cytology. New York: Paul B. Hoeber 1928. Zit. nach *Hortega*. — *Prujjs*: Z. Neur. **108** (1927). — *Schaffer*: Z. Anat. **81** (1926).

Anmerkung bei der Korrektur. Nach dem Abschließen vorliegender Arbeit erschien der Schluß der oben zitierten Arbeit Gozzanos („L'istogenesi della microglia“ Rivista di Neurol. Anno IV. F. 3—4.). Während er im ersten Teil den morphologischen Charakter der unreifen Mikrogliaelemente ausführlich erörterte, befaßt er sich im zweiten Teil mit der topographischen Verteilung der Mikroglioblasten beim neugeborenen Kaninchen. Seine mit schematischen Zeichnungen illustrierten Angaben über die topographischen Verhältnisse stimmen mit unseren Beobachtungen überein. An der Rindenoberfläche sah er — wie auch wir — nur sehr selten globulöse Elemente und aus diesem Grunde bezweifelt er — entgegen der *Hortegaschen* Ansicht — eine *direkte* Einwanderung der Mikroglia in die Rinde von den Meningen aus. Im dritten Teil bespricht dann Verfasser einzeln die Fragen der Cyto- und Histogenese und zwar das Verhältnis der Mikroglioblasten zum Ependym, zu den Gefäßwandungen und den Meningen. Das Vorhandensein der jungen Mikrogliaelemente in der Nähe des Ependyms erklärt er durch eine wahrscheinliche Einwanderung der im Bindegewebe des Plexus sitzenden Prämikroglioblasten. Eine Abstammung von Gefäßwandelementen hält er für unwahrscheinlich, da man in diesem Falle Mikroglioblasten auch längs der Capillaren in großer Zahl antreffen müsse, während diese in Wirklichkeit nur längs der großen Gefäße vorzufinden seien. Nachdem er die ependymale und vasale Genese ausschließt, kommt er als Ursprungsstätte zu den Meningen, in denen es ihm an einzelnen Stellen, so besonders in der *Bichatschen* Fissur, Vorstadien der Mikroglioblasten, die Prämikroglioblasten, nachzuweisen gelang. Cytogenetisch läßt er die Mikroglia aus den Histiocyten hervorgehen, bemerkt jedoch, daß sie ihre Avidität zu saueren Vitalfarbstoffen — im Gegensatz zu den wirklichen, bleibenden Histiocyten — schon am Anfang ihrer Differenzierung verloren.

Es sei hervorgehoben, daß Verfasser zu seinen Schlußfolgerungen auf Grund von Beobachtungen, die an Tieren nach der Geburt erhoben wurden, gelangt, und dadurch erklärt es sich auch, daß er, wie auch *Hortega*, folgendes behauptet: „La microglia fa sua prima apparizione negli ultimi periodi della vita endouterina“. Wie es unsere an fetalem Material ausgeführten Untersuchungen beweisen, ist diese Ansicht nicht mehr aufrecht zu halten.