

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

Weitere Untersuchungen über die Entwicklung der Hortegaschen Mikroglia.

Von
Kálmán v. Sántha und Adolf Juba.

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. September 1932.)

Die vorliegende Arbeit stellt die Fortsetzung der etwa vor einem Jahr erschienenen Untersuchungen *Sánthas* dar¹. In der erwähnten Arbeit konnte *Sántha* nachweisen, daß die erste Erscheinung der Mikroglia im Zentralnervensystem — im Gegensatz zu der Auffassung von *Del Rio Hortega* und *Gozzano* — nicht in der Zeit um die Geburt herum, sondern in einer bedeutend früheren Phase des embryonalen Lebens erfolgt. In der Frage der Cytogenese nimmt Verf. bestimmt gegen die *Pruijssche* ektodermal-ependymäre Hypothese Stellung und stellt die vasculäre Genese als die wahrscheinlichste dahin. Mit der vasculären Genese der Mikroglia bringt *Sántha* seine Beobachtung in Zusammenhang, nach welcher die Mikroglia bereits in den Zeiten vor dem Auftreten der *Hortegaschen* Körnchenzellherde im Nervenparenchym diffus zerstreut vorkommt. Sein Untersuchungsmaterial bildeten — abgesehen von Kaninchen-, Schweine-, Kalb- und menschlichen Feten — hauptsächlich neugeborene Ratten und Rattenembryonen verschiedenen Alters. Aber auch bei dem jüngsten der letzteren (die Glieder der untersuchten Reihe waren Rattenfeten von 2520, 1050, 550 und 270 mg Körpergewicht) wiesen die Differenzierung des Zentralnervensystems und die Vascularisationsverhältnisse einen ziemlich vorgeschrittenen Grad auf und so erschien gerade vom Standpunkte des Cytogeneseproblems unumgänglich notwendig die begonnene Fetenreihe nach unten zu zu verfolgen. Bei unseren neueren Untersuchungen haben wir uns auf Rattenfeten beschränkt, konnten jedoch hierbei eine ziemlich komplettete Reihe untersuchen. Brauchbare Imprägnationen erhielten wir von Feten folgenden Körpergewichts: 200, 170, 140, 120, 100, 75, 50, 35, 20, 15 und 5 mg. Mit der Bearbeitung sind wir so vorgegangen, wie das bei unseren früheren

¹ *Sántha*: Arch. f. Psychiatr. 96 (1932).

Untersuchungen besprochen wurde, d. h. den Kopfteil der jungen Embryonen haben wir *in toto* geschnitten. An den basiparallelen Schnitten bekamen wir den besten topographischen Überblick, denn in solchen Schnitten wurden infolge der in diesem Alter sehr starken Scheitel-

krümmung die rhombencephalen und telencephalen Segmente fast quer und nur der schmale meso-diencephale Abschnitt schief bzw. längs getroffen, was jedoch die Orientierung nicht störte. Die Imprägnationsmethodik haben wir nur insofern geändert, als die Zeit der Bromformolfixierung stark abgekürzt wurde, bei

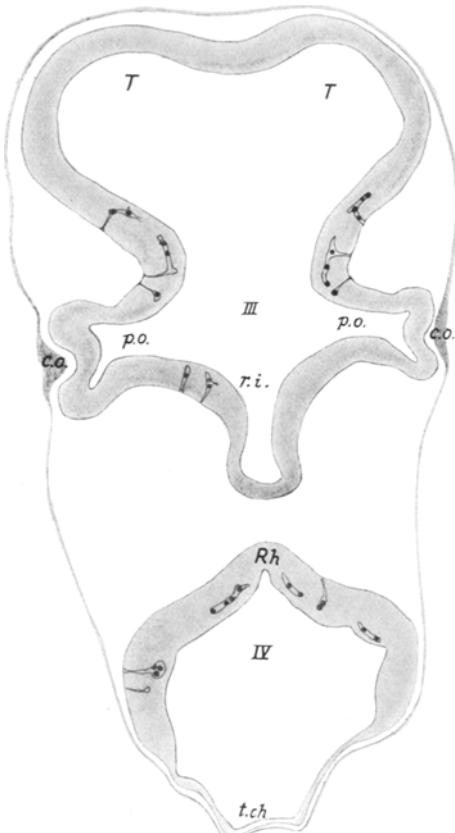


Abb. 1. Gehirn eines Rattenfeten von 15 mg mit den ersten Spuren der Vascularisation.
T telencephale Blase; Rh Rhombencephalon;
III dritter Ventrikel; IV vierter Ventrikel; p.o.
Augenstiel; c.o. Linsenplatte; r.i. Recessus infundibuli; t.ch. Tela chorioidea ventriculi quarti.

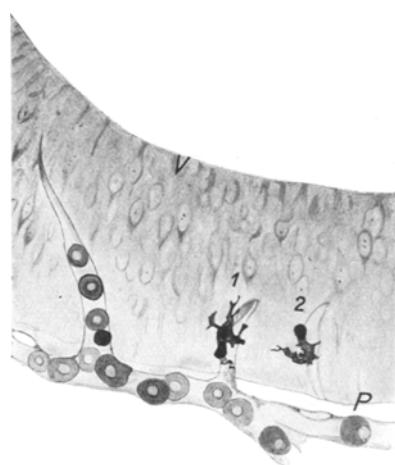


Abb. 2. Rattenfetus von 15 mg. Ventraler Teil des Rhombencephalon mit eindringenden Gefäßen. An zwei Gefäßsprossungen ist je ein Mikroglialblast (1 und 2). V ventrikuläre, P piale Oberfläche. Zeiß Obj. D, Ocul. 4.

jungen Feten auf einige Stunden. Nur in dieser Weise gelang uns elektrive Imprägnationen zu gewinnen.

Die Mitteilung unserer neueren Untersuchungsergebnisse beginnen wir mit der wichtigen Feststellung einer Tatsache, die zugleich eine Stütze für die in unserer vorigen Arbeit ausgeführten Hypothesen der vasculären Genese bildet. Wir fanden nämlich, die Entwicklung der Mikroglia in der ontogenetischen Reihe zurückverfolgend, daß *das*

Erscheinen der ersten Mikrogliazellen und die ersten Spuren der Vascularisation des Nervensystem zeitlich und örtlich zusammenfallen. Bei dem jüngsten Gliede unserer Reihe (Rattenfet von 5 mg Gewicht, das Stadium der einfachen Augenblase, vor der Entwicklung der Linsenplatte, 7 bis 8 Tage alt) konnten wir Mikrogliazellen überhaupt nicht beobachten, ebenda fehlten auch die geringsten Spuren einer Vascularisation. *Die ersten Exemplare der Mikroglia zeigten sich bei einem Rattenfet von 15 mg* und zwar im ventralen Teil des Rhombencephalons und im Diencephalon. Wie an der halbschematischen Abb. 1 zu sehen, entspricht

diese Entwicklungsphase der beginnenden Einstülpung der Linsenplatte und der Entwicklung des Augenbechers; die Gehörblasen haben sich bereits abgeschnürt; es läßt sich eine ganz primitive Vascularisation im Diencephalon und im ventralen Teil des Rhombencephalons erkennen. Zeitlich fällt dies auf den 8—9. Tag der embryonalen Entwicklung. Außer den auf der Abb. 2 sichtbaren zwei Mikroglialblasten — obwohl etwa 20 Schnitte durchgesehen wurden — konnten wir nur noch zwei Exemplare im Diencephalon feststellen. Diese primitiven Elemente ähneln kaum in etwas anderem den fertigen Mikrogliazellen als in der spezifischen Imprägnation; unter den Mikroglialblasten der späteren Zeiten können wir jedoch die verschiedensten intermediären Stadien auffinden. Im wesentlichen ähnliche Verhältnisse ergaben sich bei einem Embryo von 20 mg, das sagittal geschnitten wurde.

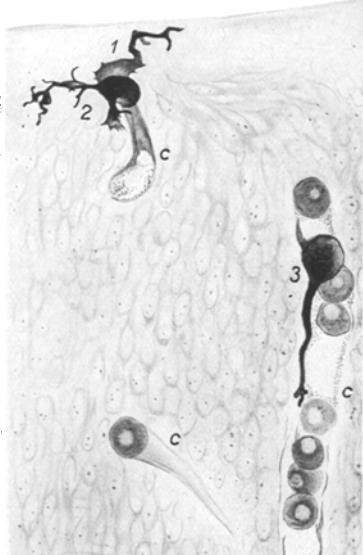


Abb. 3. Rattenfet von 35 mg. Diencephalon. 1, 2, 3 sind drei Mikroglialblasten, die sich an Capillare (c, c, c) anschmiegen. Zeiß Hom. Imm., Ocul. 2.

Bei den Embryonen von 35 mg zeigt sich schon ein erheblicher Sprung. Die Anlage der Linse hat sich bereits zu Linsenblaschen geschlossen, ist jedoch noch hohl und ist mit der Corneallamelle in engem Zusammenhang. Die mediale Wand der Großhirnblasen ist noch glatt, Plexusimpressionen sind an ihnen noch nicht entwickelt. Dieser Zeitpunkt entspricht den 9. bis 10. Tag. Die Mikrogliazellen — freilich gewöhnlich plumpe primitive Exemplare — sind schon ziemlich zahlreich an verschiedenen Punkten des Nervensystems zu beobachten — entsprechend der sich allmählich verbreitenden Vascularisation; betreffs letztere möchten wir jedoch bemerken, daß vorläufig ausschließlich radiär verlaufende Capillare zu sehen sind. Die perivasculären Mikroglialblasten sind vielleicht in diesem Alter am schönsten zu studieren. An den Abb. 3—6 demonstrieren

wir verschiedene Exemplare von ihnen. Ein gemeinsamer Zug kommt darin zum Ausdruck, daß sämtliche neben Gefäßen liegen; gelegentlich im engsten Kontakt mit ihm (Abb. 3: 1, 2, 3, Abb. 6: 2, 3), ein andermal mehr oder weniger entfernt vom Gefäß. Die früheste Phase stellen die Zellen 3 der Abb. 3 und 1, 2 der Abb. 4 dar; dagegen weisen die Zellen 1, 2 der Abb. 3 und 1—4 der Abb. 6 eine fortgeschrittene Verzweigung auf. Der Protoplasmaleib dieser plumpen Mikroglialblasten ist zuweilen homogen, intensiv imprägniert, manchmal aber ungleichmäßig, vacuolär, bzw. mit fremden Stoffen beladen. Es sind nicht deutliche Körnchen- bzw. Gitterzellen, wie wir darauf bereits in unserer früheren Arbeit hinwiesen, doch scheinen sie der Vermittlung irgendeiner Substanz zu dienen. Die vacuoläre Struktur ist an den Exemplaren 2 der Abb. 4 und besonders 1, 2 der Abb. 5 gut zu sehen. Auch ziemlich gut entwickelten, verzweigten Exemplaren begegneten wir an den peripheren Teilen des Rhombencephalon, entsprechend der Austrittsstelle des Nervus VIII. Zur selben Zeit erscheinen auch *die ersten extracerebralen Mikrogliazellen*, besonders um die Anlage der Hypophyse (ähnliche zu denen der Abb. 19 unserer vorigen Arbeit), wie auch *die ersten Mikroglialblasten des Neuroepithels der Netzhaut*. Letztere zeigen wir an der Abb. 7. Am zentralen Teil der Netzhaut, unter der vorderen Oberfläche sehen wir vier globulöse, bzw. teils schon amöboide Mikroglialblasten, die allem Anschein nach von dem Capillarsystem des Glaskörpers her eingewandert sind. In der Pigmentschicht sind ähnliche Gebilde nicht anzutreffen, hinter der Retina sind aber zwei extracerebrale Exemplare zu beobachten (Abb. 7: 5, 6). Wie unten noch ausgeführt wird, sind die Entwicklung und die Verbreitung der Mikrogliazellen in den verschiedenen Lebensperioden an der Retina besonders schön zu studieren. Es ist bereits in diesem Entwicklungsstadium gut zu erkennen, daß die Verbreitung der Mikrogliaelemente mit dem allgemeinen Differenzierungsgrad

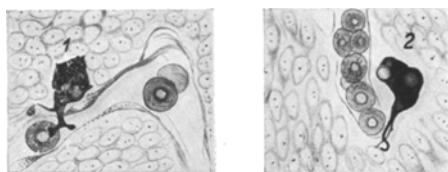


Abb. 4. Rattenfet von 35 mg. Mikroglialblasten vom Rhombencephalon (1) und Diencephalon (2).
Zeiß Hom. Imm., Ocul. 2.

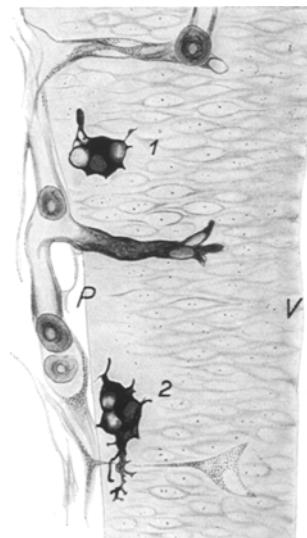


Abb. 5. Rattenfet von 35 mg. Mediale Wand der telencephalen Blase. 1, 2 Mikroglialblasten unterhalb der Gehirnoberfläche. P piale, V ventrikuläre Oberfläche. Zeiß Hom. Imm., Ocul. 2.

des entsprechenden Segments bzw. Teiles des Nervensystems parallel verläuft; aus diesem Grunde finden wir sie am häufigsten im Rhomben-

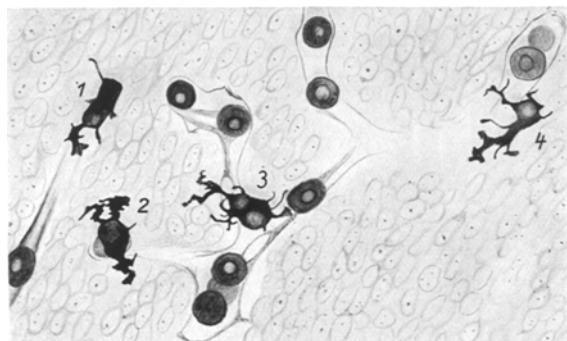


Abb. 6. Rattenfet von 35 mg. Thalamusgegend. 1–4 an Gefäßen sitzende Mikroglialblasten in etwas vorgeschrittenen Stadien als an den vorigen Abbildungen. Zeiß Hom. Imm., Ocul. 2.

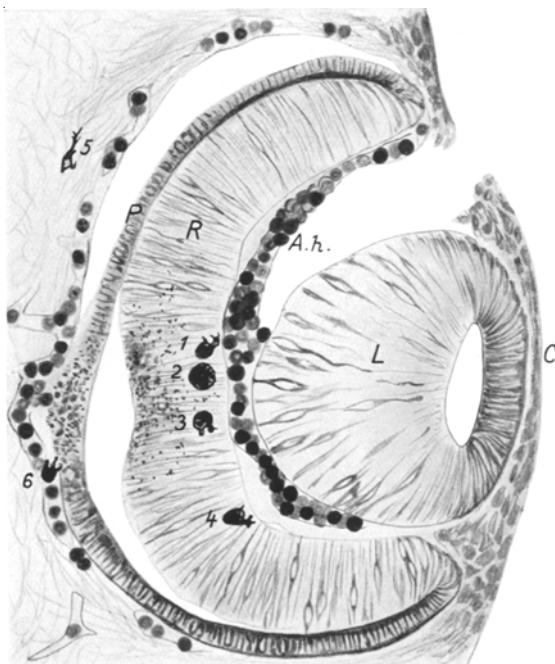


Abb. 7. Rattenfet von 35 mg. Bulbus. 1–4 primitive Mikroglialblasten in der Retina (R), 5, 6 extraretinale Mikrogliaelemente. P Pigmentschicht; L Linse; C Cornealplatte; A.h. Gefäße des Glaskörpers. Zeiß Obj. D, Ocul. 2.

cephalon, danach im Diencephalon, während die telencephalen Hirnblasen noch völlig frei von ihnen sind. *In der Nähe des Ependym*

und zwischen die Ependymzellen eingekleilt sehen wir sie in dieser Zeit nirgends.

Die Verhältnisse des Embryo von 50 mg zeigen keine wesentlichen Unterschiede. Besonders im Diencephalon und Rhombencephalon fanden sich spätere Stadien der Mikroglialblasten, man sah an ihnen einige Fortsätze. Zwischen Gehörglase und Rachenspalt beobachteten wir zuerst in diesem Alter in größerer Zahl die extracerebralen Mikrogliazellen. Sie erscheinen wahrscheinlich schon früher, nur fallen sie infolge ihrer geringen Zahl dort nicht auf.

Die Abb. 8 demonstriert einen solchen retropharyngealen Mikrogliaherd. Es sind sehr intensiv imprägnierte, plumpe Elemente zuweilen aber bereits mikroglialen Charakters, die später von fein verzweigten Exemplaren abgelöst werden. Dicht hinter dem Labyrinth sehen wir auch zwei Zellen, doch drängen sie sich niemals zwischen den Epithelzellen der Gehörglase. Ihre Bedeutung können wir kaum erraten, zum Gehörsorgane haben sie wahrscheinlich keine näheren Beziehungen. Beim Embryo von 50 mg konnten wir zuerst in der Wand der Nasenhöhle mikrogliaähnlich imprägnierte Zellen antreffen; solche ließen sich auch im späteren Alter nur ganz vereinzelt feststellen.

Bei dem Embryo von 75 mg sind schon bedeutend vorgeschrittenere Mikrogliaverhältnisse anzutreffen. An den meisten Stellen des Nervensystems herrschen nicht mehr die plumpen amöboiden, sondern die verzweigten Formen vor. Die Zellen sind aber noch immer ziemlich plump, verglichen mit den entwickelten grazilen Exemplaren. Das nähere Verhältnis zu den Gefäßen bleibt auch weiterhin bestehen. All diese Verhältnisse demonstriert uns schön die vom Lobus olfactorius gezeichnete Abb. 9. Wir sehen 7 Mikrogliazellen verschiedener Form, von denen 2 und 4 ziemlich entwickelt sind, während 1 und 7, obwohl ihre Zweige bereits fertig erscheinen, einen plumpen Protoplasmaleib besitzen. Zelle 3 läßt das Bild eines ganz anfänglichen perivaskulären Mikroglialblasten erkennen. An der Abbildung ist auch gut zu sehen, daß die Vascularisation eine reichlichere zu werden beginnt. Nebenbei bemerkt, gehört der Bulbus olfactorius zu den früh differenzierenden Gehirnteilen.



Abb. 8. Rattenfet von 50 mg. Extracerebrales Mikrogliahäufchen zwischen Gehörgläschchen (a) und Rachenspalte (b). Zeiß Obj. D, Ocul. 2.

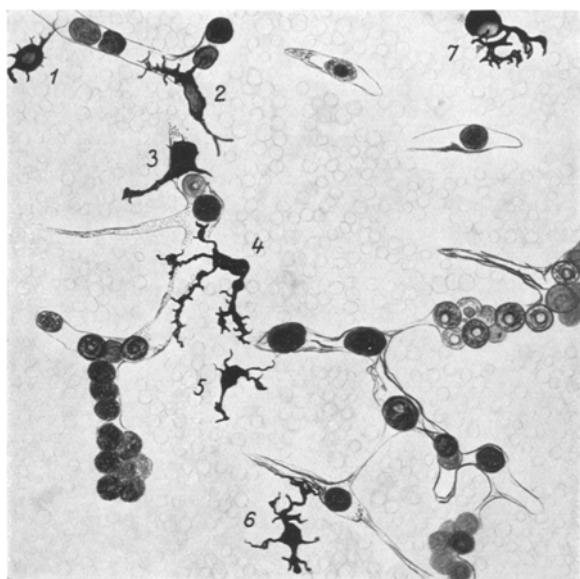


Abb. 9. Rattenfet von 70 mg. Mikrogliazellen im Lobus olfactorius mit beginnender Verzweigung. Zeiß Obj. D, Ocul. 4.

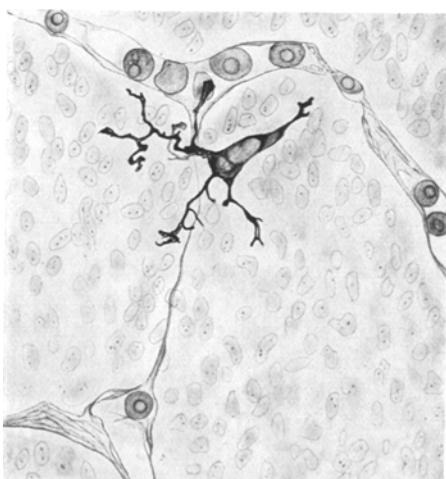


Abb. 10. Rattenfet von 70 mg. Annähernd ausgereifte Mikrogliazelle im Rhombencephalon. Zeiß Obj. Hom. Imm., Ocul. 2.

Formen an, ihre Zahl ist aber auch hier sehr gering.

In der Netzhaut des Embryo von 100 mg ist die Entwicklung viel deutlicher. Wie an der Abb. 11 zu sehen, ist die Höhle der Linse hier

In diesem Alter kommen schon völlig ausgereifte Mikrogliazellen vor, die von denen des erwachsenen Tieres kaum abweichen. Derartigen Exemplaren begegneten wir vereinzelt in der Medulla oblongata (Abb. 10). Im Telencephalon zeigen sich noch immer sehr selten Mikrogliaelemente, sie fehlen völlig im ganzen lateralen Blasenteil; in der medialen Wand beobachteten wir jedoch sogar zweimal je ein verzweigtes Exemplar. Die Netzhaut weist hier schon erhebliche Unterschiede auf; anstatt der runden plumpen Exemplare treffen wir zwar differenziertere

schon verschwunden, auch das Gefäßsystem des Glaskörpers zeigt ein reiches Geflecht. Zeitlich entspricht dies etwa dem 11.—12. Tage. In der neuroepithelialen Lamelle der Netzhaut sind 10 Mikrogliazellen zusammenzählen, die auch hier unter der dem Glaskörper gegenüberliegenden Oberfläche liegen, so daß wir insgesamt 2 Zellen in den tieferen Schichten der Netzhaut vorfinden. Die einzelnen Zellen lassen gelegentlich schon ziemlich entwickelte Zweige erkennen. In der Pigmentlamelle kommt auch hier keine einzige Mikroglia zur Sicht. An dieser Abbildung möchten wir noch darauf aufmerksam machen, daß längs des Gefäß-

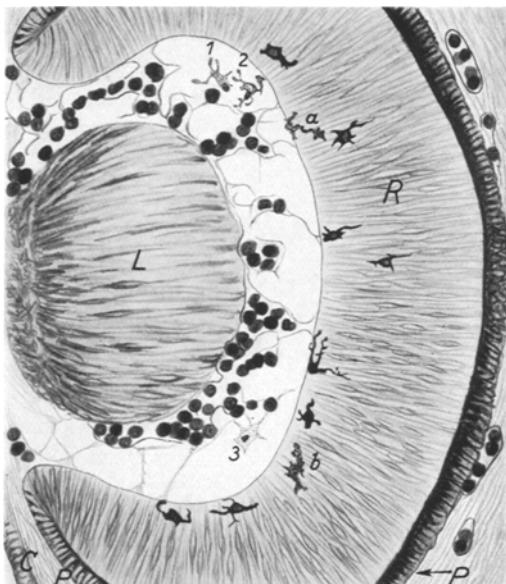


Abb. 11. Rattenfet von 100 mg. Bulbus. R Retina; L Linse; P Pigmentschicht; C Cornealepithel. Näheres im Text. Zeiß Obj. D, Ocul. 2.

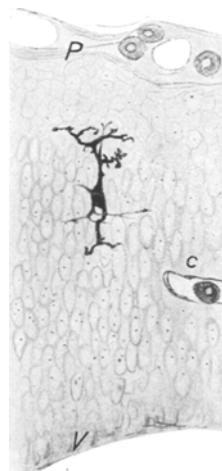


Abb. 12. Rattenfet von 100 mg. Ausgereifte Mikrogliazelle in der medialen Wand der telencephalen Blase. P piale; V ventrikuläre Oberfläche; c Capillare. Zeiß Obj. D, Ocul. 4.

geflechtes des Glaskörpers — also extraretinal — drei eigenartige amoeboiden Zellen zu beobachten sind (mit 1, 2, 3 bezeichnet), die mäßig intensiv und feinkörnig imprägniert sind, wodurch sie sich also von den retinalen Mikrogliazellen unterscheiden, in ihrem übrigen morphologischen Verhalten jedoch diesen sehr ähneln. Auch betreffs des Imprägnationscharakters müssen wir aber feststellen, daß unter den retinalen Mikrogliaelementen ähnlich imprägnierte Exemplare vorkommen (a und b). *Wir halten es für wahrscheinlich, daß es sich um von den Capillaren des Glaskörpers in die Retina eingewanderte Mikrogliaelemente handelt*, doch können wir die Möglichkeit nicht ausschließen, daß wir es mit durch den Kolobomaspalt in den Glaskörper gelangten mesenchymalen Zellen zu tun haben. Soviel steht jedenfalls fest, daß die Retina in diesem —

ja, wie wir sehen werden, auch noch in einem viel späteren — Alter keine eigenen Gefäße besitzt; besteht also die vasculäre Genese zu Recht, so müssen die Mikrogliazellen der Netzhaut von den Gefäßen des Glaskörpers her einwandern. An der Abb. 12 zeigen wir eine fast völlig entwickelte Mikrogliazelle von der telencephalen Blasenwand eines Embryo ähnlichen Alters. Die telencephale Blase ist übrigens in diesem Alter noch immer außerordentlich arm an Mikrogliazellen.

Vom nächsten Gliede unserer Fetenreihe — einem Rattenfet von

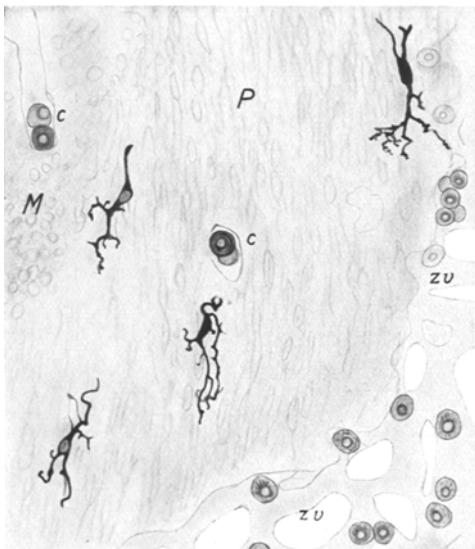


Abb. 13. Rattenfet von 120 mg. Fast völlig ausgereifte Mikrogliazellen im Bulbus olfactorius. P — peripherie Schicht; M — Matrix; c — Capillare; zv — Zona vasculosa. Zeiß Obj. D, Ocul. 4.

120 mg — zeigen wir 3 Abbildungen. Die Abb. 13 stammt — ebenso wie die Abb. 9 — vom Bulbus olfactorius. Die beiden Abbildungen miteinander verglichen, springt die Entwicklung gut ins Auge. Gegenüber den meistens plumpen Mikrogliazellen der Abb. 9 sehen wir hier grazile, feinverzweigte und kaum, von denen der Erwachsenen abweichende Mikrogliaelemente. Gleichzeitig verlieren die Zellen ihren Zusammenhang mit den Gefäßen. Bei den extra-cerebralen Mikrogliazellen — sowohl zwischen Gehörbläschen und Rachenspalt, wie auch um die Hypophyse — ist ein ähnlicher Differenzierungsvorgang festzustellen, wie bei den cerebralen Mikro-

gliaelementen, indem die Zellen auch hier graziler und reichlicher verzweigt sind. Die Abb. 14 zeigt vom Rückenmark ein interessantes und lehrreiches Bild. Am dorsolateralen Rande des Rückenmarkes sehen wir den noch sehr primitiven Hinterstrang, davon abwärts das Velum marginale und den Seitenstrang. Nach innen zu folgt die Neuroblastenschicht mit zahlreichen dorsoventral verlaufenden Nervenfasern, danach die indifferente Matrix. Beachtenswert ist die Anhäufung der Mikrogliaelemente verschiedener Größe und Form und größtenteils amöboiden Charakters im Gebiete des Hinterstranges. Zwei Exemplare sehen wir auch längs des Seitenstranges, während die Neuroblastenschicht mikrogliafrei ist. Die Matrix ist ebenfalls außerordentlich arm an Mikrogliazellen; in der ganzen linken Hälfte des Rückenmarkes konnten wir nur das einzige, an der Abbildung demonstrierte Exemplar antreffen.

Vielleicht die bedeutendste Erscheinung der Entwicklungsphase, die dem Körpergewicht von 120—140 mg entspricht, ist das *Auftreten von Körnchen- bzw. Gitterzellen*: unregelmäßige, plaqueartige Elemente im ventralen Teile des Rhombencephalon. Diese sind den für das spätere Alter charakteristische, massenhaft auftretende „embryonale Körnchenzellen“ ganz ähnlich, höchstens, daß sie etwas weniger markant imprägniert sind. Vereinzelt finden sie sich auch im Rückenmark, im Gebiete des späteren Vorderhorns vor. Ebenfalls in dieser Zeit treten die ersten

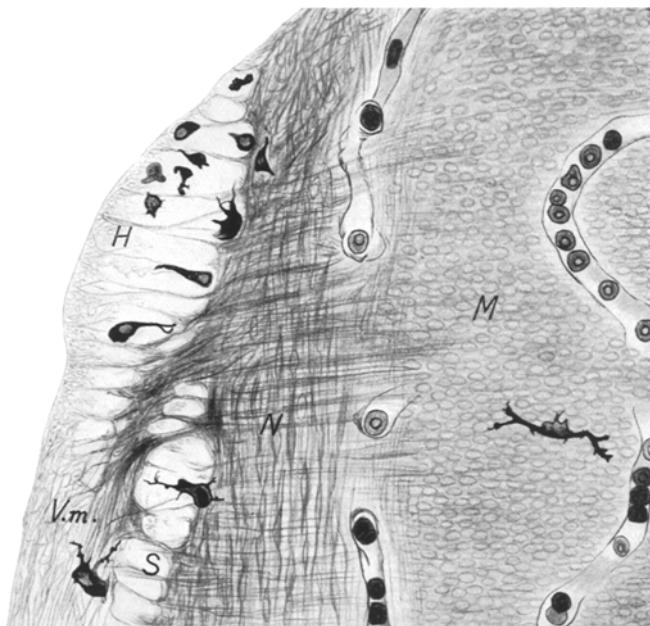


Abb. 14. Rattenfet von 120 mg. Dorsolateraler Teil des Rückenmarks. H Hinterstrang; S Seitenstrang; Vm Velum marginale; N Neuroblastenschicht; M Matrix. Bemerkenswert sind die primitive Mikroglialblasten im Bereich des Hinterstranges. Zeiß Obj. D, Ocul. 4.

Mikrogliazellen in der Nähe des Ependyms auf. So konnten wir im ventralen Winkel des Seitenventrikels einige ziemlich gut entwickelte Exemplare beobachten, wie auch eines neben dem Ependym des Rückenmarks.

Beim Rattenfet von 170 mg sehen wir das Rückenmark bereits massenhaft mit Mikrogliazellen überschwemmt (Abb. 15). Zahlreiche Mikrogliazellen sind auch im Rhombencephalon zu erkennen, bedeutend weniger im tegmentalnen Teil des Mesencephalon. Ganz vereinzelt lassen sich Mikrogliazellen schon in der Seitenwand der telencephalen Blase nachweisen, etwas häufiger in der Anlage der basalen Ganglien. Die Körnchenzellen sind im Rhombencephalon zahlreicher. Von den extracerebralen Gebieten kommen vor dem Labyrinth auch hier Mikrogliazellen vor; bemerkenswert

ist, daß ein Exemplar in das Gewebe des späteren knöchigen Labyrinths (embryonales Knorpelgewebe) eingebettet erscheint.

Das letzte Glied unserer Reihe stellt ein Rattenfet von 200 mg dar, etwa 12—13 Tage alt. In der telencephalen Blase sind die Mikrogliazellen noch immer auffallend selten, sonst sind sie an den verschiedensten Teilen des Nervensystems ziemlich zahlreich vorhanden. Viel zahlreicher, als dies auf Grund des 270 mg wiegenden Gliedes unserer früheren Reihe anzunehmen wäre, was für eine Besserung unserer Imprägnationstechnik spricht. Außer dem Rhombencephalon erscheinen die Körnchenzellen

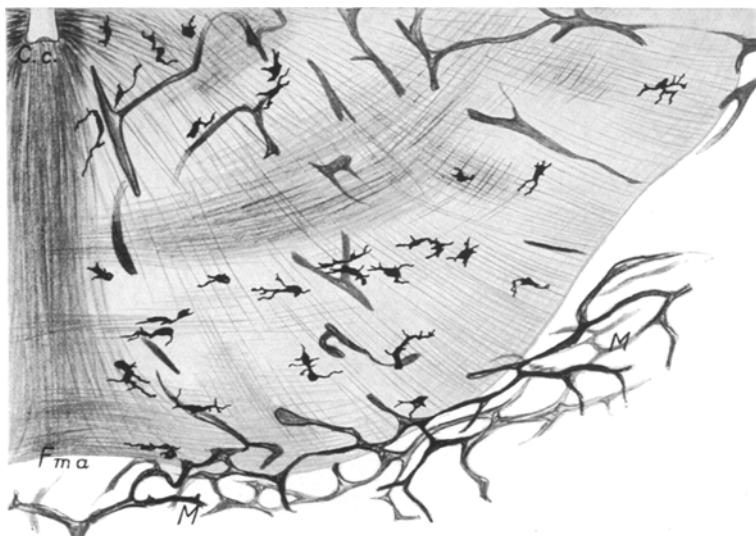


Abb. 15. Rattenfet von 170 mg. Ventrolateraler Teil des Rückenmarks. Das Rückenmark ist bereits in diesem Alter mit Mikrogliazellen überschwemmt. Fma Fissura mediana ant.; M Meningen; C.c. Canalis centralis. Zeiß Obj. D, Ocul. 2.

auch im Rückenmark, ganz vereinzelt finden wir sie sogar in der Anlage der basalen Ganglien vor. Für die Beurteilung der Entwicklungsverhältnisse der Mikroglia gibt uns das Bild der Netzhaut eine gute Übersicht (Abb. 16). Wir bemerken noch, daß die Abb. 7, 11 und 16 mit derselben Vergrößerung angefertigt wurden, so daß die Masse unmittelbar zu vergleichen sind. Wir sehen im Verhältnis zum Rattenembryo von 100 mg, daß die Zahl der Mikrogliazellen etwa verdreifacht wurde, die Zellen erheblichen Differenzierungsgrad erreichen; endlich daß — obwohl ein großer Teil der Zellen noch immer der dem Glaskörper zugewandten Oberfläche anliegt — einzelne Mikrogliazellen schon in die tieferen Schichten penetriert sind. Die Pigmentlamelle ist auch hier, wie auch bei jüngeren Feten, mikrogliafrei. Eigene Gefäße besitzt die Netzhaut noch immer nicht. Somit nimmt die Neuroepithelplatte der Netzhaut im Zentralnervensystem eine ganz eigenartige Stelle ein, da sie ihre

Mikrogliaelemente verhältnismäßig spät bekommt, während ihre eigene Vascularisation sich ziemlich spät entwickelt.

Besprechung.

Nach dieser die Entwicklung der Mikroglia betreffenden zweiten Untersuchungsreihe, bei welcher es uns gelang, die Mikroglia an Rattenfeten bis zu ihrem ersten Erscheinen zurückverfolgen, erscheint es kaum noch zweifelhaft, daß die Mikroglia entwicklungsgeschichtlich scharf von der Neuroglia zu trennen ist. Weiterhin können wir kaum daran zweifeln, daß die Genese der Mikrogliaelemente mit der Vascularisation des Zentralnervensystems und insbesondere mit den Gefäßen selbst in irgendeinem Zusammenhang zu bringen ist. Diese mesodermale Genese wird durch mehrere Tatsachen unterstützt. Bereits in unserer früheren Arbeit haben wir jenen wichtigen Umstand betont, daß in jungen Embryonen der größte Teil der Mikrogliazellen entweder Gefäßen eng anliegend oder zum mindesten in der Nähe der Gefäße anzutreffen ist. Diese Beobachtung gilt in erhöhtem Maße für die neuerdings untersuchten, bedeutend jüngeren Embryonen. Ebenfalls in unserer vorigen Arbeit wiesen wir darauf hin, daß die Verbreitung der Mikrogliaelemente „mit dem allgemeinen Entwicklungsgrad und der Reife des betreffenden Segmentes in Zusammenhang steht“. Unsere neuere Untersuchungen konnten diese Feststellung nicht nur erhärten, sondern mit der wichtigen Erkenntnis ergänzen, daß das allererste Erscheinen der Mikroglia mit den ersten Entwicklungsspuren der Gefäße zusammenfällt (s. den Fet von 15 mg) und das Nervenparenchym in der Zeit vor der Vascularisation mikrogliafrei ist. Auch dürfen wir die Tatsache nicht vernachlässigen, daß die spezifische Imprägnation der Mikrogliazellen gleich anfangs in vollem

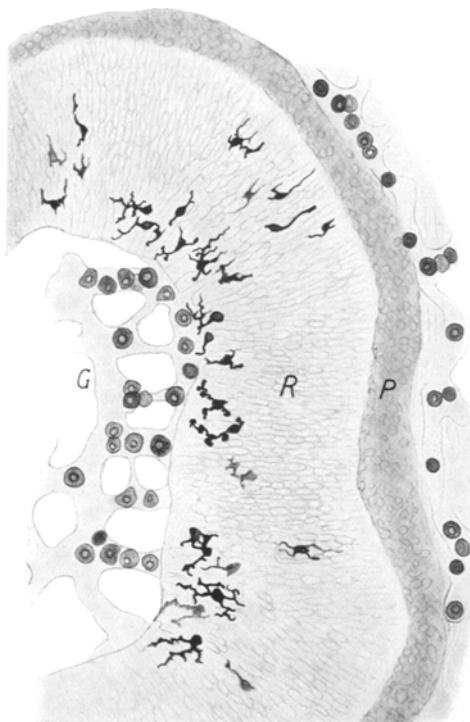


Abb. 16. Rattenfet von 200 mg. Mikrogliazellen in der Retina (R). P Pigmentlamelle; G Gefäße des Glaskörpers. Zeiß Obj. D, Ocul. 2.

Umfange zur Geltung kommt und daß in der Affinität zum Silbercarbonat keine derartigen graduellen Unterschiede zu beobachten sind, die zu den indifferenten fetalen Neurogliaelementen irgendeinen Übergang darstellen. Was die Frage der Cytogenese angeht, kann als Negativum festgestellt werden, daß zu je jüngerem Alter wir zurückgreifen, um so weniger die gefundenen Mikrogliaverhältnisse mit einer vermeintlichen ependymal-ektodermalen Ursprung zu vereinbaren sind. In der Nähe des Ependyms trafen wir bei den Rattenfeten von 120—140 mg zuerst Mikrogliazellen, diese waren auch ausgereifte Formen. *Die Netzhaut ist die einzige Stelle im Nervensystem, wo die Mikrogliazellen ohne Gefäße erscheinen; hier erfolgt jedoch die Immigration allem Anschein nach von den Capillaren des Glaskörpers.* Wir sahen nämlich an den Abb. 7, 11 und 16, daß einerseits die Mikrogliazellen der Netzhaut zuerst an der dem Glaskörper zugekehrten Seite erscheinen und von hier aus allmählich die tiefer gelegenen Teile überschwemmen, andererseits zwischen dem Capillargeflecht des Glaskörpers zerstreut solchen verzweigten mesenchymalen Zellen zu begegnen sind, die deutlich an junge Mikrogliazellen erinnern. Für die mesenchymale Genese fällt schwerwiegender das *extracerebrale Vorkommen der Mikrogliazellen* ins Gewicht. Wir wiesen darauf bereits in unserer früheren Arbeit als einen Umstand hin, der mit der ependymär-ektodermalen Genese in keiner Weise in Einklang zu bringen ist. Bei unseren neueren Untersuchungen achteten wir tunlichst auf derartige Befunde und fanden diese außer der Gegend zwischen Gehörbläschen und Rachenspalt, wo sie sich am zahlreichsten beobachten ließen, um die Hypophyse, neben dem Rückenmark, hinter dem Augenbecher bzw. später dem Augapfel, in der Wand der Nasenhöhle unter der Epithelbekleidung, endlich in einem quergeschnittenen, daher nicht genau zu identifizierenden Gehirnnerven (vielleicht N. VII) vor. In der Gegend der Gehörbläschen konnten wir an den extracerebralen Mikrogliazellen in Embryonen verschiedenen Alters eine Differenzierung von gleichem Charakter und Tempo feststellen, wie an den intracerebralen Mikrogliazellen. Bekanntlich hat Jiménez de Asúa schon im Jahre 1927 darauf hingewiesen, daß gewisse Elemente von extracerebralen Organen, so die Makrophagen der Milz, die Kupferschen Zellen der Leber, Reticulumzellen von Lymphosarkomen usw. sich völlig mikrogliaartig imprägnieren und auch in ihrem morphologischen Erscheinen im wesentlichen mit den Mikrogliazellen identisch sind. Fabio Visintini (1931) untersuchte mit der *Bolsischen* Methode die inneren Organe des Kaninchens und fand besonders im Herzmuskel, aber auch in der willkürlichen Muskulatur und in der Wand der Harnblase völlig mikrogliaartige verzweigte Elemente. Die an seinen Abb. 2, 3 und 4 demonstrierten Zellen unterscheiden sich von den echten Mikrogliazellen sozusagen durch nichts. Diese drei normalanatomische Beobachtungen (de Asúa, Visintini und eigene) lassen die Vermutung zu, daß es sich um ein zusammengehöriges

System handeln könnte, dessen Repräsentant im Zentralnervensystem die Mikroglia darstellen würde. Ob dieses System nun in den Rahmen des reticulo-endothelialen Apparates hinein gehört, kann zunächst nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Jedenfalls sprechen das Verhalten der Mikroglia im Nervensystem unter pathologischen Verhältnissen wie auch unter den jetzt schon sehr zahlreichen experimentellen Bedingungen (Gehirnläsionen, künstliche Nekrosen und Infektionen, Vitalfärbungen, Mikrogliaukturen usw.) in diesem Sinne.

In der Frage der *Cytoptogenese* ist unseres Erachtens sowohl die ependymär-syncytiale Theorie von *Pruijns* wie auch die *Plexus chorioideus*-Theorie von *Gozzano* als überholt zu betrachten und es kann — wie oben ausgeführt — nur irgendeine vasculäre Genese angenommen werden. Die Urform der Mikroglia, d. h. jene Zellgattung, die die auf Grund des Imprägnationscharakters schon als Mikroglialblasten anzusehenden Elemente liefert, gelang uns leider immer noch nicht mit Sicherheit aufzufinden. Bei diesem Punkte müssen wir unsere in der vorigen Arbeit ausgeführte vasculär-adventitielle Hypothese bis zu einem gewissen Grade revidieren. Als Vorstufen der Mikroglialblasten beschrieben wir embryonale adventitielle Zellen. Teils auf Grund einer Besserung unserer Imprägnationstechnik, hauptsächlich aber an Hand der Untersuchung von Capillaren immer jüngerer Rattenembryonen kamen wir zu der Überzeugung, daß der größte Teil der beschriebenen Elemente nicht der Gefäßwand anliegt, sondern innerhalb des Lumens sitzt und somit embryonalen Blutzellen entspricht, weiterhin, daß im intrauterinen Leben rückwärts gehend die fixen adventitiellen Zellen immer seltener werden. Der Irrtum erklärt sich dadurch, daß die fetalen Blutzellen von ziemlich veränderlicher Größe und Form sind und im Falle einer intensiven Imprägnation von einem perivasculären fortsatzlosen Mikroglialblasten bzw. einer adventitiellen Zelle kaum oder überhaupt nicht zu unterscheiden sind. Fraglich erscheint uns auch, ob im frühen embryonalen Leben von *fixen* adventitiellen Zellen überhaupt gesprochen werden kann; denn es ist sehr leicht möglich, daß die neben den Gefäßwänden zu beobachtenden plumpen argentophilen Mikroglialblasten nicht aus fixen Elementen, sondern aus vom Gefäßlumen ausgetretenen und zur weiteren Entwicklung bzw. Migration bereitstehenden Wanderelementen sich entwickeln. Dafür spräche, daß wir bei unseren jüngsten Embryonen völlig fortsatzlosen adventitiellen Zellen (Prämkroglialblasten) sozusagen nicht begegneten und die Mikrogliaelemente eine mitotische Vermehrung in keiner Phase aufweisen. Dagegen scheint zu sprechen, daß wir einen Übertritt durch die Gefäßwand nirgends direkt beobachten konnten.

Wir erwähnten, daß *Körnchenzellen* zuerst in den Embryonen von 120—140 mg erscheinen, und zwar im ventrolateralen Teil des Rhombencephalon; etwas später (200 mg) im Vorderhorn des Rückenmarkes. Mikroglialblasten mit vacuolärem Plasma und mit fremden Massen beladen fanden wir sowohl in früheren Stadien, wie auch an anderen Stellen, diese entsprechen aber nicht den in engerem Sinne gemeinten Körnchenzellen. Wie wir in unserer früheren Arbeit hervorhoben, entwickeln sich die Mikrogliaelemente des früheren fetalen Lebens nicht über die echte Körnchenzellphase zu den verzweigten Formen (s. die Abb. 3, 6, die Zellen 3 und 7 der Abb. 9, endlich die Zellen der Netzhaut an der Abb. 11). Aus diesem Grunde stimmen wir *Berlucchi* zu, daß die Formverhältnisse der Mikrogliaelemente um die Geburt herum (formas rodondeadas, pseudopodicas, ramificadas *Hortegas*) nicht allein auf mechanische Verhältnisse zurückgeführt werden können, wie das von *Hortega* behauptet wird, sondern die Ursache der Akkumulation der Körnchenzellen ist darin zu suchen, daß sie an bestimmten Stellen der weißen Substanz irgendwelche Aufgabe (Aufbau-Abbau) zu lösen haben. *Berlucchi* spricht von einer „leichten Affektion des Nervengewebes“; wahrscheinlich kommt den mikroglialen Körnchenzellen in der Myelinisation eine Rolle zu. Wahrscheinlich ist unseres Erachtens weiterhin, daß *das Erscheinen der Körnchenzellen und das Verhalten der Glia im allgemeinen mit der Tempo der fetalen Stoffwechselvorgänge eng zusammenhängt*. Bei menschlichen wie auch bei Schweinefeten (lange embryonale Zeit!) sahen wir nämlich sowohl in der grauen wie auch in der weißen Substanz in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und um die Geburt herum praktisch *nur ausgereifte Mikrogliazellen* (s. unsere vorige Arbeit), Körnchenzellen fehlen. Dies steht mit der wichtigen Beobachtung *Berluchis* im Einklang, daß die im embryonalen Leben nachweisbaren Fettkörnchen bei kleinen Tieren (Katze, Kaninchen) in ausgesprochenen Körnchenzellen sitzen (mobile Mikrogliaelemente), dagegen fehlen bei menschlichen Feten die mobilen Körnchenzellen und die Fettkörnchen sind im Zelleib von Astrocyten zu finden. Mit anderen Worten, *die Herxheimerfärbung ergibt bei Kaninchen- und Rattenfeten ein dem „mobilen Abbau“, bei menschlichen Feten ein dem „fixen Abbau“ entsprechendes Bild*. Zwischen den beiden Abbautypen ist, wie auch von *Spielmeyer* betont wird, ein fließender Übergang und es hängt vom Tempo des Prozesses ab, in welcher Richtung das histopathologische Bild sich verschiebt. Offenbar bedeuten diese auch im embryonalen Leben nicht zwei in ihrem Wesen differierende Prozesse, sondern es gibt auch hier Übergänge. Es könnte damit zusammenhängen, daß bei dem Schweinefet von 27 cm außer zweifellosen Astrocytenelementen auch Mikrogliazellen reichliche Beteiligung in der Fett speicherung erkennen lassen, es kommen hier und da auch stark beladene pseudopodische Formen vor, zur Bildung von definitiven Körnchenzellen (also zum echten mobilen Abbau) führte aber der Prozeß nicht.

Als Anhang möchten wir nur noch soviel bemerken, daß die Entwicklung der Mikroglia bei der anderen großen Klasse der Vertebraten, und zwar den *Vögeln*, scheinbar ganz ähnlich verläuft wie bei den kleinen Säugern. Über diesbezügliche ausführliche Untersuchungen beabsichtigen wir demnächst zu berichten; hier erwähnen wir nur, daß sich beim 15 Tage gebrüteten Hühnerembryo schon ziemlich entwickelte Mikrogliaverhältnisse feststellen ließen, die sehr stark an die Mikrogliaverhältnisse einer Ratte oder eines Kaninchens in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft erinnerten. An den verschiedensten Stellen des Nervensystems: im Rhombencephalon, Diencephalon, Mesencephalon und in der Hirnrinde sahen wir völlig ausgereifte Formen, außerdem zeigten sich um den *Ventriculus lateralis* und *Ventriculus olfactorius* herum massenhafte Körnchenzellen. Dieser Beobachtung möchten wir auch aus dem Grunde eine gewisse Bedeutung einräumen, weil es *Gozzano* beim einige Tage alten Huhn weder mit der *Hortegaschen* noch mit der *Bolisi*-schen Methode Mikrogliazellen zu imprägnieren gelang. Er zieht daraus den Schluß, daß der Grund für dieses refraktären Verhaltens entweder in den physiko-chemischen Eigenschaften der jungen Hühner liegt, oder die Immigration der Mikrogliaelemente nur in den ersten Tagen des Lebens beginnt. Diese Annahme steht zweifellos unter dem Einfluß der *Hortegaschen* *Immigrationstheorie*. Nach unseren neuesten Untersuchungen, die zum Teil noch im Gange sind, treten Mikrogliazellen beim Huhn bereits im frühen fetalnen Leben auf, wie wir es für Säuger systematisch nachweisen konnten.

Literaturverzeichnis.

Außer den in unserer früheren Arbeit *Sántha*: Untersuchungen über die Entwicklung der *Hortegaschen* Mikroglia; Arch. f. Psychiatr. **96** (1932) erwähnten Literaturangaben: *Gozzano*: Riv. Neur. **1929**, Fasc. 4. — *Berlucchi*: Riv. Pat. nerv. **35** (1930). — *Visintini*: Riv. Pat. nerv. **37** (1931).
