

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

Untersuchungen über die Entwicklung der Hortegaschen Mikroglia des Menschen.

Von
Adolf Juba.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Oktober 1933.)

Einleitung.

Die Anschauungen, welche sich auf die Entwicklung und Cytogenese der Mikroglia beziehen, können in 2 Gruppen eingeteilt werden. Eine bedeutende Zahl der Autoren ist der Meinung, daß die Mikroglia mesodermalen Ursprungs sei. *Hortega*, neuerdings *Gozzano* geben an, daß die Mikroglia in der letzten Periode der fetalnen Entwicklung, in der Zeit um die Geburt herum im Zentralnervensystem erscheint; die Anhäufungen der primitiven Mikrogliazellen an bestimmten Stellen des Gehirns, sowie die von *Gozzano* in den Meningen, besonders in der *Bichatschen* Fissur nachgewiesenen Prämikroglialblasten deuten darauf hin, daß es sich um eine Einwanderung der genannten Elementen aus den Meningen bzw. Plexus chorioideus handle. *Metz* und *Spatz*, *Bielschowsky* lehnen die Hortegaschen Ansichten über die Entwicklung der Mikrogliazellen ab; auch *Prujjs* nimmt eine ektodermale, ependymale Herkunft der Hortegazellen an.

Vor kurzem konnte *v. Sántha* zeigen, daß die Mikrogliazellen des Gehirns nicht nur in den letzten Abschnitten des fetalnen Lebens, sondern bereits in frühen embryonalen Perioden vorhanden sind. Der Autor nimmt ebenfalls die mesodermale Abstammung der Hortegaglia an; nach ihm ist die Mikroglia in den frühen embryonalen Perioden vaskularer, adventitieller Genese. *v. Sántha* und *Juba* konnten in einer gemeinsamen Arbeit die Entwicklung der Mikroglia an einer Serie von Rattenembryonen bis zu ihrem ersten Auftreten im Zentralnervensystem zurückverfolgen. Es stellte sich heraus, daß „das Erscheinen der ersten Mikrogliazellen und die ersten Spuren der Vaskularisation des Nervensystems zeitlich und örtlich zusammenfallen“. Die Mikroglia ist mesodermaler Herkunft und ihre Entwicklung hängt mit den Gefäßen eng zusammen, obwohl fixe adventitielle Elemente in jungen Embryonen auch mit einer verbesserten Technik nicht nachzuweisen waren. *Belezky* hat an einem Material von Hühnerembryonen ebenfalls schon in früher embryонаler Zeit (8 Tage lang bebrüteter Embryo) Hortagezellen im Zentral-

nervensystem vorgefunden. *Belezky* ist der Ansicht, daß die Mesogliazellen (nach ihm Mikro- und Oligodendroglia) von den Meningen aus in das Zentralnervensystem einwandern. Bezuglich der übrigen Literaturangaben verweisen wir auf die Arbeiten von *Hortega*, *Gozzano*, *v. Sántha*, in denen sie umfassend besprochen werden.

Die oben angeführten Untersuchungen wurden sämtlich am Tiermaterial ausgeführt. Betreffs der Entwicklung der *Hortegaschen* Mikroglia beim menschlichen Embryo können fast gar keine Aufzeichnungen in der Literatur angetroffen werden. Die einzige, sich auf Menschenmaterial beziehende Angabe findet sich in *v. Sánthas* Arbeit: „Die fetalnen 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 Balkens, wie auch hie und da im subcorticalen Mark plumpere verzweigte Exemplare vor.“ Da über die Entwicklung der Mikroglia in frühen embryonalen Perioden des Menschen nichts bekannt ist, möchten wir über unsere diesbezüglichen Untersuchungen berichten. Die Frage der Zugehörigkeit und der Herkunft der Oligodendroglia wird in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Material und Technik.

Es wurde ausschließlich menschliches Material und zwar Embryonen von folgender Größe bearbeitet:

1. Embryo von 23 mm größter Länge
2. „ „ 27,5 mm Scheitel-Steißlänge, etwa 35 mm Scheitel-Fersenlänge
3. „ „ 41 mm „ „ 57 mm „ „
4. „ „ 55 mm „ „ 82 mm „ „
5. „ „ 110 mm Scheitel-Fersenlänge
6. Fetus „ 220 mm „ „
7. „ „ 280 mm „ „

Die Gehirne der 4 jüngsten Embryonen wurden von Herrn Dr. *Stephan Krompecher*, Assistenten des hiesigen anatomischen Institutes uns in liebenswürdiger Weise überlassen. Das Material wurde mit Ausnahme des Embryo von 110 mm Scheitel-Fersenlänge, welcher in Bromformalin fixiert war, in verdünntem Formol fixiert und aufbewahrt.

Die Bearbeitung erfolgte mittels Gefrierschnitte, welche wir nachher nach der Methode *Kanzlers*, beim bromformalinfixierten Embryo nach *Hortega* imprägnierten. Bei dem jüngsten Embryo unseres Materials

haben wir den ganzen Kopfteil in der sagittalen Ebene geschnitten, bei den übrigen wurde die Schnittrichtung in der frontalen Ebene des vorher herausgenommenen Gehirns geführt. Obwohl es sich um Formolmaterial handelte, welches zumeist mehrere Monate lang in Formalin stand, bewährte sich die Methode Kanzlers glänzend, sie lieferte fast immer gute Imprägnationen, während am Bromformalinmaterial mittels der Hortegaschen Methode nur inkomplette Präparate zu erreichen waren (schlechte Reagenzien?).

Am Formolmaterial wird die Mikrogliaimprägnation nach Kanzler folgendermaßen ausgeführt: Gefrierschnitte werden in der folgenden Lösung: 15 g Bromammonium, 100 g Formalin, 400 g destilliertes Wasser erwärmt, bis Dämpfe aufsteigen. Nachher Überführen der Schnitte in ein Antiformin-Alkoholbad (3 ccm Antiformin, 8 ccm 96% Alkohol, 2 ccm destilliertes Wasser). Übertragen der Schnitte in die Silber-Soda-Ammoniaklösung (5 ccm einer 10%igen Silbernitratlösung wird mit einer Lösung von 10%iger Soda (15 ccm) vermischt, der Niederschlag durch tropfenweisen Zusatz von Ammoniak gelöst) 8–10 Sek. Entwicklung in einer 2%igen Formalinlösung. Auswaschen, Vergolden, Fixierung, Alkohol, Xylol, Canada balsam.

Die Kanzlersche Methode verwendeten wir außer nach der ursprünglichen Vorschrift auch in einer von uns geänderten Form: Das Erwärmen der Gefrierschnitte erfolgte nicht in Bromformalin, sondern in einer ziemlich gesättigten Lösung von Ammonium bromatum (6–10 g auf 100 ccm destilliertes Wasser). Wir haben den Eindruck gewonnen, daß auf dieser Weise oft bessere, tiefschwarze Imprägnationen zu erlangen sind, als nach einer Erwärmung in Bromformalin. Mittels dieser Änderung kann aber auch die Mitimprägnation von nicht mikrogliaßen Elementen stärker hervortreten. Die Anwendung von guten Reagenzien ist sehr wichtig; insbesondere ist darauf zu achten, daß der Niederschlag von Silbercarbonat eine gelbe und keine schmutzigbraune Farbe bekomme, beim Zusatz von Ammoniak soll eine kanariengelbe Farbe entstehen. Reines Formalin ist ebenfalls sehr wichtig; wir haben immer (auch beim Anfertigen der Bromformalinlösung) Mercksches Formaldehyd solutus verwendet. Die Gefrierschnitte zur Imprägnation sollen ziemlich dick (30–50 μ) sein, da nach unserer Erfahrung die Imprägnation an dünnen Schnitten oft mißlingt. Die Reduktion der Schnitte ist in einer stark verdünnten Formollösung (10 bis 15 Tropfen auf 50–100 ccm destilliertes Wasser) vorzunehmen; zeigen die reduzierten Gefrierschnitte eine gelbe Farbe, so empfiehlt es sich entweder die Formollösung zu verdünnen, oder den Aufenthalt der Schnitte im ammoniakalischen Silbercarbonatlösung abzukürzen, bis sie bei der Reduktion eine volle graue Farbe bekommen. Um eventuelle Mitimprägnation der verschiedensten Zellkerne zu unterdrücken, empfehlen wir den Zusatz von einem Tropfen der Natriumcarbonatlösung zur Reduktionsflüssigkeit.

Histologische Befunde.

1. *Embryo von 23 mm größter Länge*; Beginn des 3. Monats der Gravidität. Der ganze Kopfteil wurde in der sagittalen Ebene geschnitten; nachher Erwärmen der Gefrierschnitte teils in Bromformalin, teils in einer Lösung von Ammonium bromatum und Imprägnation.

Das Gehirn ist in allen seinen Abschnitten — wenn auch teilweise dürftig — vascularisiert. Im Myel-, Met- und Diencephalon kommen recht verstreut einige plumpe Mikrogliazellen vor, welche sich manchmal den Capillaren anschmiegen. Die wichtigsten Befunde konnten aber im Myel- und Diencephalon erhoben werden. Im Myelencephalon, besonders

in den dorsalen Abschnitten sind wir in großer Zahl frei im Gehirnparenchym liegenden, runden oder polygonalen, schwarz imprägnierten Elementen begegnet; in ihrem Körper läßt sich oft ein hellerer Fleck, wahrscheinlich das Gebiet des Zellkerns, wahrnehmen. Sie liegen teils ganz verstreut, teils bilden sie lockere Herde; von den in den Gefäßen befindlichen Blutelementen unterscheiden sie sich nur durch ihre extravasale Lage. Bezuglich der Bedeutung dieser Elemente ist es von Wichtigkeit, daß Stellen zu finden sind, wo den runden Zellen sich auch solche

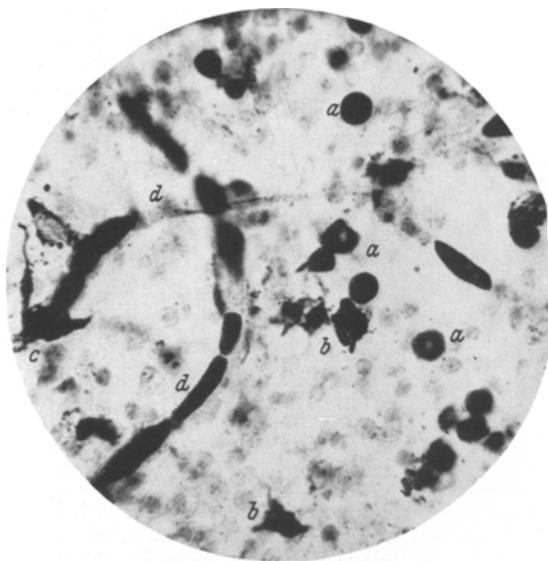


Abb. 1. Gesichtsfeld aus dem dorsalen Abschnitt des Myelencephalons. Embryo von 23 mm größter Länge. a frei im Hirnparenchym liegende runde Elemente, b Zellen mit lockerem Plasma und einigen plumpen Fortsätzen, c primitive Hortegazelle, d Capillaren. Mikrophotogramm. Vergr. Zeiß Imm. Auszug 90 cm.

beimengen, die bereits das Gepräge plumper, sich in Differenzierung befindlicher Hortegazellen an sich tragen. In dieser Hinsicht ist das an der Abb. 1 wiedergegebene Gesichtsfeld zu erwähnen; neben den runden, morphologisch ganz undifferenzierten Zellen (Abb. 1, a) liegen andere, welche ein aufgelockertes Plasma und einige plumpe Fortsätze besitzen (Abb. 1, b) und als sich in Differenzierung befindliche Mikroglialblasten zu betrachten sind. Die höchste Stufe der Differenzierung hat wohl die in der linken Gesichtsfeldhälfte liegende Zelle (Abb. 1, c) erreicht, an der der Charakter einer Mikrogliazelle gut zu erkennen ist. Im beschriebenen Gesichtsfelde kann also ein fließender Übergang von den runden, Blutelementen höchst gleichartig erscheinenden Zellen bis zur ausgeprägten Form einer Hortegazelle angetroffen werden. Im dorsalen Abschnitt des Myelencephalon kommen aber auch Gesichtsfelder vor, in denen fast keine runden Elemente, sondern nur plumpen Mikrogliazellen zu finden

sind. Das ventrale Gebiet des Myelencephalon enthält einige Hortega-zellen, welche bereits ziemlich entwickelt sind.

Im Diencephalon lassen sich die oben erwähnten runden Elemente frei im Gehirnparenchym ebenfalls in großer Zahl antreffen, denen einige plumpe Zellen mit aufgelockertem Plasma beigemengt sind; es kommt auch zur Bildung von kompakten, aus runden Elementen zusammengesetzten perivasculären Herden (Abb. 2). Außer dem Myelen- und Diencephalon kann verstreut in allen übrigen Gehirnabschnitten im Gehirnparenchym freiliegenden, embryonalen Blutelementen höchst gleichartig aussehenden Zellen begegnet werden.

Im extracerebralen Bindegewebe des Kopfes, besonders in demjenigen des weichen Gaumens und der Zunge haben wir ebenfalls in großer Zahl primitive, aber morphologisch zweifellose Mikroglia-elemente, wie auch abgerundete, den embryonalen Blutzellen überaus gleiche Zellen extravasal beobachtet.

2. Embryo von 27,5 mm Scheitel-Steiflänge, 35 mm Scheitel-Fersenzlänge in der ersten Hälfte des 3. Monats der Gravidität. Das Gehirn wurde in der frontalen Ebene geschnitten, die Schnitte nach Erwärmung in Bromformalin, sowie nach Erwärmung in Lösung von Ammonium bromatum nach Kanzler weiter imprägniert.

Im Thalamus, besonders in der Gegend der Sulcus Monroi kommen Hortegaelemente mit grob differenziertem Zellkörper vor; es kann aber einigen Mikrogliazellen begegnet werden, die eine hohe Stufe ihrer Entwicklung erreicht haben: Sie sind grazile Elemente mit zahlreichen feinen Fortsätzen. In der inneren Kapsel ebenfalls einige ziemlich differenzierte Elemente. Der Ganglienbügel ist der periventrikuläre Matrix ähnlich aufgebaut; in ihm ganz spärlich einige plumpe Elemente mit beginnender Fortsatzbildung, die eng den Gefäßwänden anliegen. Es kann übrigens in allen Gehirnabschnitten beobachtet werden, daß Hortegaelemente in sehr engem räumlichem Zusammenhang mit Capillaren stehen. In der Anlage des Hemisphärenmarks ebenfalls einzelne Hortegazellen. Frei im Hirnparenchym liegende Elemente haben wir in größerer Menge nicht angetroffen; ob solche verstreut frei im Hirnparenchym liegen, läßt sich nicht entscheiden, da die Gefäßwände nicht überall gut zu erkennen sind, so daß die Möglichkeit einer intravasalen Lage fast nie mit Sicherheit auszuschließen ist.

3. Embryo von 41 mm Scheitel-Steiflänge, 57 mm Scheitel-Fersenzlänge, aus dem 3. Monat der Gravidität. Die in der frontalen Ebene liegenden

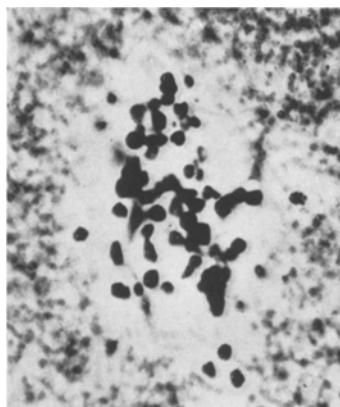


Abb. 2. Perivasculärer Zellherd aus dem Diencephalon des Embryo von 23 mm größter Länge. Mikrophotogramm. Vergr. Zeiß Obj. Dd. Auszug 105 cm.

Gefrierschnitte wurden in einer Lösung von Ammonium bromatum erwärmt und nach Kanzler weiter mit Antiforminlösung behandelt und imprägniert.

Im Thalamus und in der Capsula interna in ziemlicher Zahl plumpe und vorgeschriftene Differenzierungsformen der Hortegaelemente. Abb. 3 zeigt eine vollständig entwickelte, dem Faserverlauf entsprechend langgestreckte Mikrogliazelle aus der inneren Kapsel. Oft schmiegen sich die plumpen und die differenzierten Mikrogliazellen Capillaren an (Abb. 4). Selten kommen auch runde oder polygonale, embryonalen Blutzellen ganz ähnlich erscheinende, schwarz imprägnierte Zellen frei im Hirn-

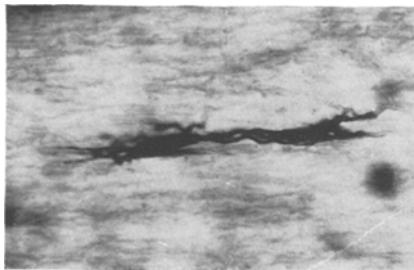


Abb. 3. Mikrogliazelle aus der inneren Kapsel des Embryo von 57 mm Scheitel-Fersenlänge. Mikrophotogramm. Vergr. Zeiß Imm. Auszug 105 cm.

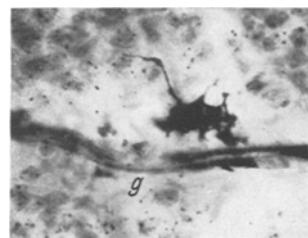


Abb. 4. Plumpes Hortegaelement an einer Capillare sitzend. g Gefäß. Aus dem Thalamus des Embryo von 57 mm Scheitel-Fersenlänge. Mikrophotogramm. Vergr. wie Abb. 3.

parenchym vor. Im Thalamus und in der inneren Kapsel haben wir auch kompakte Herde angetroffen, welche aus ähnlichen, verschieden großen runden oder polygonalen Elementen bestehen. In der Lage der Herde scheint eine gewisse Gesetzmäßigkeit vorhanden zu sein: All diese Herde finden sich im Thalamus in den ventralen Abschnitten desselben und an einer Stelle in der lateralen Partie der Capsula interna, manchmal liegen sie perivaskulär. Es ist bemerkenswert, daß einige Thalamusherde (Abb. 5, 6), besonders aber die der inneren Kapsel außer den apolaren Elementen auch grobdifferenzierte Hortegazellen, sowie manchmal in großer Zahl Übergangsformen, d. h. plump Elemente mit beginnender Fortsatzbildung enthalten (Abb. 5, 6). Einige Capillaren der Capsula interna werden ebenfalls dicht von polygonalen Zellen und von grobentwickelten Mikrogliazellen umhüllt, wenn auch von einer Herdbildung nicht gesprochen werden kann. Im Putamen vereinzelt Mikrogliazellen, an der Grenze zwischen Putamen und Pallidum mehrere polygonale Elemente, im Pallidum sowie im Hypothalamus gut entwickelte Mikrogliazellen. Der matrixartig aufgebaute Nucleus caudatus enthält höchst selten plumpes Hortegaelemente; die Markanlage der Hemisphärenwand weist ebenfalls selten Mikrogliazellen auf.

4. *Embryo von 55 mm Scheitel-Steißlänge, 82 mm Scheitel-Fersenlänge;* mutmaßliche Dauer der Gravidität Ende des 3. Lebensmonats. Frontale

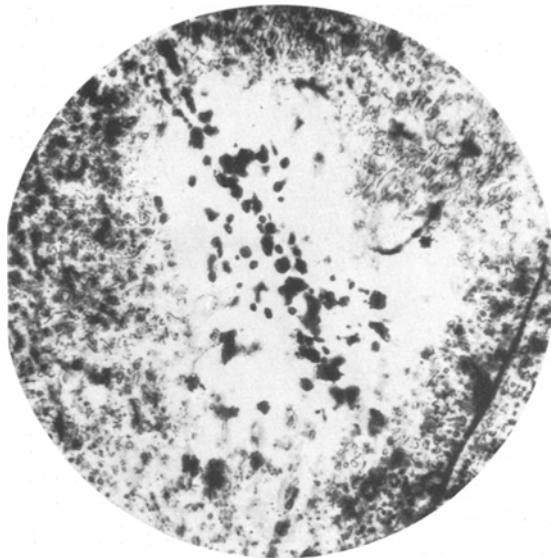


Abb. 5. Perivasculärer Zellherd aus dem Thalamus des Embryo von 57 mm Scheitel-Fersenlänge. Runde, polygonale Elemente, einige ganz plumpe Hortegazellen. Mikrophotogramm. Vergr. Zeiß Obj. Dd. Auszug 70 cm.

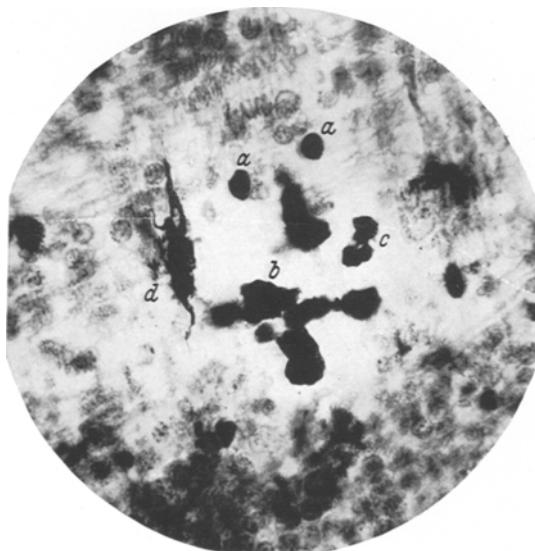


Abb. 6. Kleiner Zellherd aus dem Thalamus des Embryo von 57 mm Scheitel-Fersenlänge. a runde Zellen, b polygonales Element, c ähnliches mit lockerem Plasma, d primitive Hortegazelle. Mikrophotogramm. Vergr. Reichert Imm. Auszug 105 cm.

Gefrierschnitte. Ein Teil derselben ist in Ammonium bromatum-Lösung, der andere in Bromformalin erwärmt und imprägniert.

Wir beginnen mit der Schilderung der Verhältnisse der Capsula interna. Diese enthält fast überall ausgereifte Mikrogliazellen, welche von langgezogener, lamellöser, manchmal fein verzweigter Form sind; un-differenzierte Formen sind ziemlich selten. An der Abb. 7 ist ein sich eng einem Gefäß anschmiegender Hortegaelement von eigenartiger Erscheinung wiedergegeben. Aus dem der Capillare anliegenden plumpen Körper ragen zwei mächtige kolbenartige Fortsätze ins Gehirnparenchym hervor. In der inneren Kapsel werden im allgemeinen oft Mikrogliazellen angetroffen, welche enge räumliche Beziehungen mit Capillaren haben. In einem einzigen Schnitt begegneten wir einem kleinen, aus runden

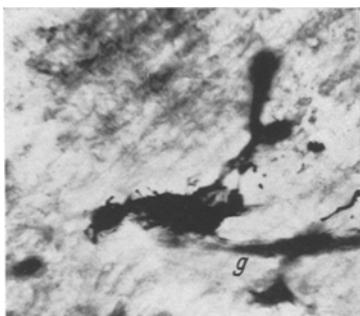
und polygonalen Elementen zusammengesetzten Herde; in diesem Schnitt waren an der Grenze der Capsula interna und des Nucleus lentiformis auch einige ähnliche Elemente vermischt mit in Fortsatzbildung begriffenen plumpen Hortegaelementen, also mit Übergangsformen zu erblicken.

Der Thalamus enthält in bedeutender Menge Mikrogliazellen, welche bereits ausgereift sind. Außerdem fallen an scharf imprägnierten Präparaten die bereits erwähnten, runden und polygonalen, embryonalen höchst gleichartig erscheinenden Elementen auf. Einzelne in der Hirnsubstanz liegend werden die seltenen beobachtet;

Abb. 7. Hortegazelle sich einer Capillare anschmiegend. Embryo von 82 mm Scheitel-Fersenlänge. g Gefäß. Aus dem Zellkörper ragen zwei kolbenartige Fortsätze ins Hirnparenchym hinein. Mikrophotogramm. Vergr. wie Abb. 3.

bemerkenswert ist das an der Abb. 8 wiedergegebene Gesichtsfeld. Hier sehen wir außer einem runden und drei polygonalen Elementen zwei besser differenzierte Formen, an denen eine Ähnlichkeit mit den polygonalen Elementen zu erkennen ist, welche aber schon das Gepräge einer grobdifferenzierten Hortegazelle zeigen. Hier im Thalamus sind die bereits beim Embryo von 41 mm Scheitel-Steißlänge beschriebenen Herde ebenfalls zum Vorschein gekommen. Ihre Zahl schwankt je nach dem Präparat zwischen 2 und 6; sie sind ähnlich wie beim jüngeren Embryo aus runden und eckigen, morphologisch den Blutelementen entsprechenden Zellen, zum Teil auch aus vereinzelten grobdifferenzierten Mikrogliazellen zusammengesetzt und liegen oft rund um ein Gefäß. Wir haben auch einen solchen Herd angetroffen, in denen die großen wabigen und patzenähnlichen Elemente im Vergleich zu den runden und eckigen Formen bedeutend überwiegen. Zwischen diesen großen, grobdifferenzierten Zellen konnten unter dem Mikroskop einige ziemlich differenzierten Hortegazellen festgestellt werden.

Im Nucleus caudatus höchst selten Mikrogliazellen; ebenso selten kommen Hortegaelemente im Mark der Hemisphären vor. In der peri-



ventrikulären Matrix und in der Hirnrinde keine Mikrogliazellen; nur an einer Stelle sahen wir in der Wand des 3. Ventrikels ein einziges, sich in Verzweigung begriffenes Exemplar. Im Nucleus lentiformis wohl ausgereifte Mikrogliazellen, die Häufigkeit ihres Vorkommens war aber, da dieses Gebiet sich beständig nur inkomplett imprägnierte, nicht zu bestimmen. Im Hirnstamm lassen sich ausgereifte, plume Hortegaelemente, gelegentlich auch Zellherde, welche wir oben bereits geschildert haben, zu beobachten.

5. Das Gehirn des *Embryo von 110 mm Scheitel-Fersenlänge* wurde in Bromformalin fixiert und die nach 24 Stunden angefertigten frontalen

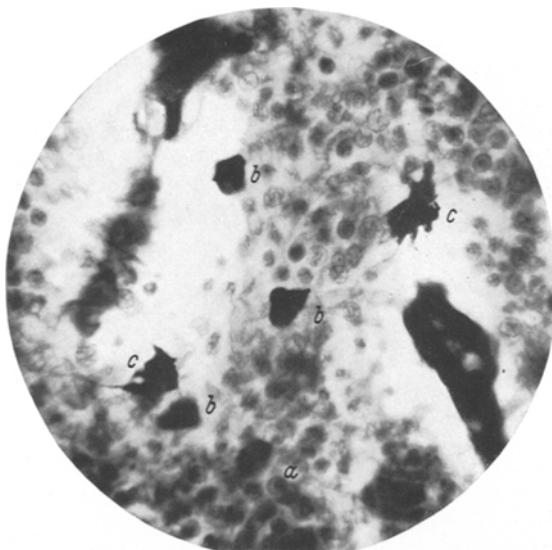


Abb. 8. Gesichtsfeld aus dem Thalamus des Embryo von 82 mm Scheitel-Fersenlänge. a abgerundetes, b polygonale Elemente, c plume Hortegazellen. Mikrophotogramm. Vergr. wie Abb. 3.

Schnitte nach dem *Hortegaschen Verfahren* imprägniert. Da nur höchst unzufriedenstellende Resultate zu erreichen waren, möchten wir nur soviel erwähnen, daß in der inneren Kapsel auch mit dieser Methode viele Mikrogliazellen nachzuweisen waren.

6. Das Gehirn des *Fetus von 220 mm Scheitel-Fersenlänge* (im 5. Monat der Gravidität wurde in einem in Macerierung begriffenen Zustand in Formalin fixiert. Trotzdem haben wir einige Präparate nach *Kanzler* (Erwärmen in Lösung von Ammonium bromatum) angefertigt, in denen Mikrogliazellen zu begegnen waren. In einem Stammganglion (höchstwahrscheinlich Thalamus), in der inneren Kapsel, im subcorticalen Marklager kamen differenzierte Formen der Hortegaelemente vor; in einem anderen Hirngebiet, in der Hirnrinde begegneten wir eine Stelle, wo anscheinend ein inkomplett imprägnierter, aus patzenförmigen und grob-differenzierten Elementen gebildeter Zellherd zu sehen war.

7. Fetus von 280 mm Scheitel-Fersenlänge, aus dem 6. Monat der Gravidität. Gefrierschnitte in der frontalen Ebene, Imprägnation nach Erwärmten in einer Lösung von Ammonium bromatum, bei einem Bruchteil der Gefrierschnitte nach Erwärmten in Bromformalin.

Capsula interna: Fast überall ausgereifte Mikrogliazellen, welche aber von verschiedener Form sind: neben riesenartigen Elementen mit wenigen langen Fortsätzen kommen lamellöse Formen, fein verzweigte Hortegazellen, sowie langgezogene feine Exemplare vor; interessant sind die sternförmigen Mikrogliazellen. Die Mikrogliazellen schmiegen sich oft den Capillaren an. In der Commissura anterior eine große Menge von plumpen, patzenähnlichen Hortegaelementen; daneben kommen auch seltener differenzierte Formen vor. In der Fornix ähnliche Verhältnisse, wie bei der vorderen Kommissur, nur sind hier besser entwickelte Mikrogliazellen bedeutend zahlreicher.

Der Thalamus enthält ausschließlich differenzierte Mikrogliazellen, die im Vergleich zu denjenigen der inneren Kapsel zumeist kleiner, graziler sind. Sie werden gleichmäßig verteilt angetroffen, nur an einigen Stellen haben wir lockere Mikrogliazellanhäufungen gesehen. Im Putamen und Pallidum ebenfalls gut entwickelte, grazile Formen.

In der Marksustanz der Hemisphären kamen die bestentwickelten Formen der Hortegazellen zum Vorschein. An der Abb. 9 ist ein Gesichtsfeld nahe zur Rinde abgebildet: man sieht die reichverzweigten Hortegazellen. Einige sitzen an den Capillaren, es zeigt sich auch ein langgezogenes Exemplar. Einige, aus großen, plumpen Mikrogliazellen bestehende lockere Zellherde.

Während wir im Thalamus und im Nucleus lentiformis bereits ausgereifte Formen antrafen, sind im Nucleus caudatus nur plumpen, patzenartige, mit ganz primitiven Fortsätzen versehene Hortegazellen zu finden. Sie können leicht und tiefschwarz imprägniert sein, sie sitzen sehr häufig an Gefäßen. An der ventrikulären Oberfläche des Nucleus caudatus liegen sie ganz dicht nebeneinander, im Innern desselben können sie in größerer Entfernung voneinander gesehen werden. Im Unterhorn befindlichen Abschnitt des Nucleus caudatus kamen sie seltener zum Vorschein. In einem Schnitt sahen wir einen aus runden, polygonalen und bereits mehr differenzierten Elementen gebildeten perivasculären Herd.

Das Verhalten der Mikrogliazellen in der periventrikulären Matrix verdient besonders hervorgehoben zu werden. Abb. 10 zeigt, daß hier eine bedeutende Menge von Mikrogliazellen vorhanden ist; sie sind betreffs ihres Aussehens demjenigen des Nucleus caudatus sehr ähnlich. Die perivasculäre Matrix des Seitenventrikels enthält aber nicht nur in der Pars centralis, sondern auch im Vorder-, Unter- und Hinterhorn ebenfalls beträchtliche Mengen von Mikrogliazellen. Wie erwähnt, sind sie fast alle von primitiver Erscheinung; sie schmiegen sich sehr oft dem reichen Capillargeflecht der Matrix an. Ganz komplett gut entwickelte Formen, etwa in der Medullarsubstanz, kamen nie zum Vorschein.

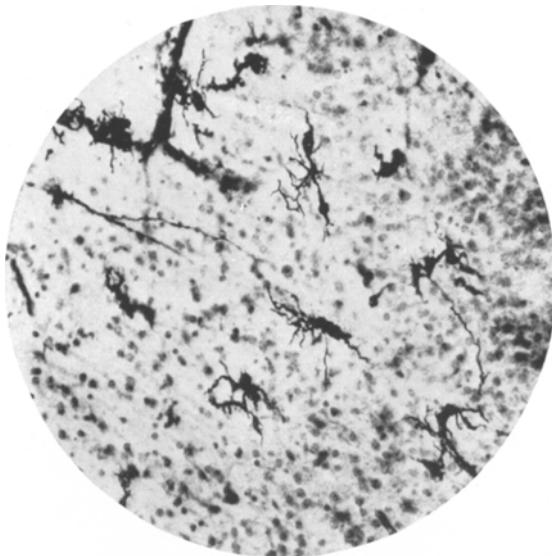


Abb. 9. Mikrogliazellen aus dem subcorticalen Mark. Fetus von 280 mm Scheitel-Fersenlänge. Mikrophotogramm. Vergr. wie Abb. 2.

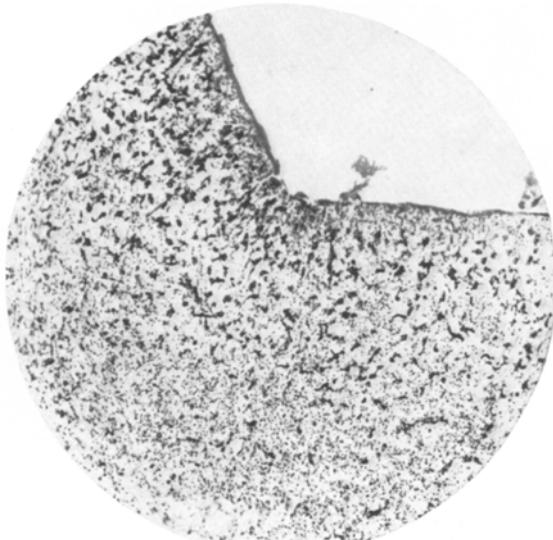


Abb. 10. Hortegaelemente in der periventrikulären Matrix des Vorderhorns. Fetus von 280 mm Scheitel-Fersenlänge. Mikrophotogramm. Vergr. Zeiß Obj. C. Auszug 70 cm.

Die Hirnrinde enthält in bedeutender Menge Mikrogliazellen, doch ist die Dichtigkeit der Hortegaelemente der Rinde eines Erwachsenen noch weitaus nicht erreicht. In der Rinde haben wir oft Mikrogliaherde gesehen; der größte Herd ist an der Abb. 11 wiedergegeben. Der

perivaskuläre Charakter ist nicht zu erkennen, bemerkenswert, wie sich der Herd von seinem Zentrum aus nach außen immer lockerer wird. In der Mitte liegen ganz plumpe Hortegaelemente, während die besser differenzierten Mikrogliazellen mehr nach der Peripherie zu zu finden sind. Die übrigen Herde, denen wir begegneten, sind kleiner, auch sind solche von lockerer Struktur anzutreffen.

In diesem Fetus haben wir auch zweifellose pathologische Erscheinungen bemerkt, die wir nicht ohne Erwähnung lassen möchten. Es kamen im Nucleus caudatus und in der Rinde zwei, im Thalamus eine



Abb. 11. Mikrogliaherd aus der frontalen Rinde. Fetus von 280 mm Scheitel-Fersenlänge.
Vergr. wie Abb. 10.

Blutung zum Vorschein, die höchstwahrscheinlich mit intrauterinen Traumen in Zusammenhang zu bringen sind. Die Blutungen im Nucleus caudatus sind die größten; den gelblich erscheinenden Blutkörperchen werden viele, tiefschwarz imprägnierte Körnchenzellen beigemengt. Am Rande der Blutung zeigt sich ein aus hypertrophischen und plumpen Hortegaelementen zusammengesetzter Wall. Im gesunden Hirnparenchym keine Reaktionserscheinungen.

Am Fettbild ganz verstreut einzelne, geringe Mengen von Fettkörnchen enthaltenden Zellen im periventrikulären Gebiet.

Besprechung.

Aus dem obenbeschriebenen Material geht vor allem die Tatsache hervor, daß die Mikrogliazellen in einer weit früheren Periode der Entwicklung im Zentralnervensystem des Menschen erscheinen, als das nach den *Hortegaschen* Lehren anzunehmen war. Bereits *v. Sántha* konnte

die Hortegazellen in Feten von 30 und 38 cm Länge nachweisen; das vorliegende Material zeigt, daß die Entwicklung der Mikrogliazellen im Anfang des 3. Monats der Gravidität, beim Embryo von 23 mm größter Länge bereits im Gange ist, so daß in diesem Embryo unverkennbare, wenn auch noch nicht ganz vollständig entwickelte Hortegaelemente zu finden waren. Es wäre die Aufgabe weiterer Untersuchungen, die Erforschung der Mikrogliazellen in noch jüngeren Stadien der intrauterinen Entwicklung vorzunehmen, um möglicherweise eine solche Phase zu erreichen, in der das Zentralnervensystem noch nicht vascularisiert ist. *v. Sántha* und *Juba* konnten nämlich an einem aus sehr jungen Rattenembryonen (5—270 mg) bestehenden Material die Tatsache feststellen, daß das Erscheinen der Hortegaelemente mit den ersten Spuren der Vascularisation im Zentralnervensystem zeitlich und örtlich zusammenfallen. Wenn auch bei den vorliegenden Untersuchungen so junge Embryonen, bei denen das Zentralnervensystem noch gefäßlos ist, nicht untersucht werden konnten, so werden die oben erwähnten Angaben, wie auch *Belezkys* Feststellungen, daß die Mikrogliazellen in frühen embryonalen Zeiten im Zentralnervensystem erscheinen, durch unsere Ergebnisse auch beim Menschen vollkommen bestätigt.

Weiterhin möchten wir die Rolle der in fast allen Embryonen verstreut angetroffenen runden und polygonalen Elemente (Abb. 1, 8) besprechen, welche, obwohl sie mit embryonalen Blutelementen die größte morphologische Ähnlichkeit aufweisen, extravasal, im freien Hirnparenchym liegen. Da ihnen fast immer zweifellose Hortegaelemente, außerdem auch Übergangsformen zu den apolaren Elementen und den Hortegazellen beigemengt waren (Abb. 1, 8), möchten wir in diesen abgerundeten und polygonalen Elementen mit großer Wahrscheinlichkeit die primitivsten Formen der Hortegazellen erblicken, welche am Anfang ihrer morphologischen Differenzierung stehen.

Diese Auffassung vorausgesetzt stehen die fast bei allen Embryonen angetroffenen, aus verschiedenen großen runden und polygonalen, sich dunkel, im Ton der Mikrogliazellen imprägnierenden Elementen zusammengestellten Herde ebenfalls mit der Mikrogliaentwicklung in Zusammenhang. Die Möglichkeit, daß diese Herde pathologische Erscheinungen (eventuell Blutergüsse) wären, möchten wir auf Grund folgender Momente ablehnen: Es steht fest, daß pathologische Prozesse im allgemeinen auch in Embryonen vorkommen können, es sind hierbei die im Fetus von 280 mm angetroffenen Blutungen und die mit diesen zusammenhängenden Körnchenzellenbildungen und die Andeutung eines Mikrogliawalles zu erwähnen. Ohne der Frage nach den pathologischen Erscheinungen des intrauterinen Lebens, dessen Schwierigkeiten aus der Literatur der „Encephalitis neonatorum“ (*Virchow*, *Jastrowitz*, *Ceelen*, *Schwartz*, *Wohlfwill* usw., umfassende Literatur bei *Berlucchi*) bereits hervorgehen, weiter nachzugehen, möchten wir vor allem darauf hinweisen, daß die erwähnten Herde fast in allen Stadien unseres Materials

vorhanden waren, demnach eher als konstante embryologische Erscheinungen zu betrachten sind.

Bei der aus diesem Gesichtspunkte erfolgten wiederholten Durchmusterung unserer aus Rattenembryonen angefertigten Präparate, über welche bereits in Gemeinschaft mit v. Sántha berichtet wurde, haben wir in den Embryonen von 170, 240, 290 mg, außerdem in Präparaten aus größeren Rattenfeten in verschiedenen Gehirnabschnitten ganz ähnliche Herde vorgefunden. Sie sind ebenfalls aus verschiedenen großen, den Blutelementen ähnlich erscheinenden Zellen zusammengesetzt, welche aber extravasal, zumeist rund um ein Gefäß liegen; in einem Herd haben wir auch wabigen Zellformen begegnet. Jedenfalls spricht das Vorhandensein dieser Herde im Tiermaterial entschieden für den normalen Charakter derselben.

Der normale, entwicklungsbedingte Charakter dieser Herderscheinungen geht aber bereits aus der Tatsache hervor, daß sie sehr oft plumpe Hortegazellen und Übergangsformen enthalten, d. h. mit der Mikrogliaentwicklung in Zusammenhang stehen. Bei der Beschreibung der einzelnen Embryonen haben wir immer betont, daß in diesen Herden von den abgerundeten, polygonalen Elementen bis zu den zweifellosen Mikrogliazellen oft ein fließender Übergang zu beobachten ist; es kamen sogar solche Herde zur Beobachtung, in denen diese höher differenzierten Formen vorherrschten. Runde, polygonale Elemente, aus welchen die Herde vor allem zusammengestellt sind, kommen außerdem auch verstreut im Gehirnparenchym, vermischt mit ganz grob entwickelten Mikrogliazellen vor. Diese Elemente haben wir schon vorher mit großer Wahrscheinlichkeit als die primitivsten Formen der Mikroglialblasten im Gehirn bezeichnet.

Ein weiteres, für den Zusammenhang dieser Herderscheinungen mit der Mikrogliaentwicklung sprechendes Moment ist folgendes. Die Herde erscheinen immer in jenen Gehirnabschnitten, in denen die Überschwemmung des Parenchyms mittels der Hortegaelemente bereits im Gange ist. In den Embryonen von 57 und 82 mm Scheitel-Fersenlänge wurden differenzierte Mikrogliazellen in größerer Zahl nur in der Capsula interna und im Thalamus angetroffen, also an den Stellen, wo sich auch die Zellherde finden ließen. Im Fetus von 280 mm Scheitel-Fersenlänge ist die Ausbildung der Hortegaelemente im Thalamus und in der inneren Kapsel abgeschlossen, hier wird die Rinde und der Nucleus caudatus besonders überschwemmt. Zellherde werden sehr oft in der Rinde und in einem Schnitt auch im Nucleus caudatus angetroffen.

Auf Grund der obigen Ausführungen erscheint uns die Annahme, nach welcher diese Herde mit der Mikrogliabildung zusammenhängen, also im wesentlichen Anhäufungen der im Hirnparenchym auch verstreut zu findenden Mikroglialblasten darstellen, als ausreichend genug begründet.

In den Mikrogliaherden der Hirnrinde sind wir runden, apolaren Elementen niemals begegnet, die primitivsten Formen werden durch

patzenähnliche, aber bereits mit feinen Fortsätzen versehene Zellen vertreten. Das Fehlen der runden Elemente läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß hier die Differenzierung der den Herd bildenden Zellen bereits vorgeschritten ist, so daß apolare Zellen fehlen. Perivasculäre Mikrogliaanhäufungen werden von *v. Sántha* und *Gozzano* beschrieben, auch *Belezky* erwähnt derartige Befunde. Ausführliche Aufzeichnungen, die sich auf die oben beschriebenen Herde beziehen, haben wir in den auf Grund von Imprägnationsverfahren gewonnenen Literaturangaben nicht antreffen können. In den Literaturangaben über „Encephalitis neonatorum“ werden von einigen Autoren (z. B. *Guillery*) verschiedene, oft perivasculär liegende embryonale Zellansammlungen erwähnt. Was nun die Frage angeht, ob und welche Beziehungen zwischen diesen in der Literatur erwähnten Zellanhäufungen embryonalen Charakters einerseits und den von uns festgestellten, höchstwahrscheinlich Mikroglioblastherden andererseits bestehen, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, da die Methodik, durch welche die beiden Ergebnisse gewonnen wurden, von einander wesentlich abweicht.

Bezüglich der Cytogenese können wir uns kürzer fassen. Es wurden keine Befunde erhoben, welche eine ektodermale, etwa ependymale Genese beweisen, oder nur auf eine solche hindeuten möchten. Im Gegenteil, mit unseren Befunden läßt sich nur die zuerst von *Hortega* angegebene mesodermale Herkunft der Mikrogliazellen in Einklang bringen. In allen Embryonen waren oft enge räumliche Beziehungen zwischen Capillaren und zwischen plumpen Hortegazellen festzustellen; die primitiven Hortegazellen hängen also oft mit den mesodermalen Bestandteilen des Zentralnervensystems zusammen, eine Tatsache, welche besonders von *v. Sántha* hervorgehoben wurde. Außerdem bezeichneten wir als primitivste Formen der Mikrogliaelemente mit großer Wahrscheinlichkeit solche Zellen, die in ihrer Form und in ihrer Imprägnationsweise embryonalen Blutelementen, also Zellen von mesodermaler Herkunft höchst ähnlich erscheinen; die einzige Differenz besteht in ihrer extravasalen Lage.

Auf Grund dieser großen Ähnlichkeit möchten wir von den zerstreut im Hirnparenchym liegenden, abgerundeten und polygonalen Mikroglialblasten vermuten, daß sie infolge einer Diapedese aus Capillaren in die Gehirnsubstanz gelangen. Ob die oben beschriebenen Zellherde ausschließlich durch Emigration zustande kommen, oder hierbei auch nachträgliche Zellteilungen eine gewisse Rolle spielen, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. An Imprägnationsbildern haben wir allerdings im Gebiet dieser Herde keine Zellteilungen beobachtet. Jedenfalls scheint zwischen den Urformen der Mikrogliaelemente und den Blutelementen eine nicht zu verkennende Verwandtschaft vorhanden zu sein. Dies entspricht wohl der Ansicht von *Hortega*, da nach ihm Polyblasten, Monocyten bei der Entwicklung der Mikrogliazellen eine große Rolle spielen. Von *Belezky* und *Gozzano* wird den Histiocytten eine Bedeutung

beigemessen; der von *Belezky* angegebenen meningealen Abstammung der ersten Hortegazellen können uns wir aber auf Grund unserer Befunde nicht anschließen.

v. Sántha hat in seiner Arbeit angenommen, daß fixe adventitielle Elemente sich in den Capillaren sich anschmiegender Hortegazellen umwandeln. In der Arbeit von *v. Sántha* und *Juba* wird das Vorhandensein solcher Elemente als fraglich bezeichnet, denn diese Zellen scheinen in jungen Embryonen und mit einer verbesserten Technik im Innern der Gefäße zu liegen. Unsere, am menschlichen Material gewonnenen Erfahrungen entsprechen ebenfalls dieser letzteren Auffassung.

Zuletzt möchten wir die in der periventrikulären Matrix befindlichen großen Mengen der Hortegazellen erwähnen. Der Gedanke, daß diese Elemente ausschließlich aus der Tela chorioidea in die periventrikulären Gehirnabschnitte gelangen, hat wenig Verlockendes, da sie rings um den Vorder- und Hinterhorn des Seitenventrikels, wo keine Anheftung der Tela chorioidea stattfindet, in bedeutender Menge vorkommen. Es scheint wahrscheinlicher zu sein, daß sie, wenigstens zum großen Teil, auf dem Wege des reichen Capillargeflechtes der Matrix dieselbe überschwemmen, da sehr viele Hortegaelemente sich Capillaren anschmiegend vorkommen.

Das Vorhandensein der extracerebralen Mikrogliazellen ist insofern von Wichtigkeit, als dadurch die Annahme der mesodermalen Herkunft der Mikroglia bedeutend gestützt wird. *Jimenéz de Asúa*, *Visintini*, *v. Sántha*, *v. Sántha* und *Juba*, besonders aber *Belezky* berichten über diesbezügliche Erfahrungen. In unserem jetzigen Material haben wir die extracerebralen Hortegazellen im Bindegewebe des Kopfes, des weichen Gaumens und in der Zunge beim Embryo von 23 mm ebenfalls zur Sicht bekommen. Aus dem Vorhandensein von extracerebralen Mikrogliazellen geht deutlich hervor, daß die den Mikrogliazellen entsprechende Zellart sich nicht nur im Zentralnervensystem befindet, sondern daß sie eine im ganzen Organismus verbreitetes System darstellt, wie dies u. a. auch *v. Sántha* und *Belezky* behaupten.

Literaturverzeichnis.

- Asúa, de:* Z. Neur. **109** (1927). — *Belezky:* Virchows Arch. **284** (1932). — *Berlucchi:* Riv. Path. nerv. **35** (1930). — *Bielschowsky:* Z. Neur. **135** (1931). — *Ceelen:* Virchows Arch. **227** (1920). — *Gozzano:* Riv. Neur. **4** (1931). Estratto degli Atti della Societa Italiana di Anatomia. Suppl. **42** (1932). — *Guillery:* Z. Neur. **84** (1923). — *Hortega:* Rev. Neurologique **1930**. — *Kanzler:* Z. Neur. **122** (1929). — *Metz u. Spatz:* Z. Neur. **89** (1924). — *Prujjs:* Z. Neur. **108** (1927). — *v. Sántha:* Arch. f. Psychiatr. **96** (1932). — *v. Sántha u. Juba:* Arch. f. Psychiatr. **98** (1933). — *Schaffer:* Z. Anat. **81** (1926). — *Visintini:* Rev. Neurologique **1930**.
-