

(Aus der Heilanstalt Casvegno in Mendrisio.)

Über eine Alterserscheinung an den Gliazellen des menschlichen Gehirns*.

Von
G. Biondi.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Oktober 1935.)

Ich habe im Jahre 1933¹ in den Epithelzellen des menschlichen Plexus chorioideus für das Senium charakteristische Silbergebilde beschrieben und daneben festgestellt, daß auch im Ependym Silbergebilde als Alterserscheinung regelmäßig auftreten. Obgleich letztere morphologisch sich mit denjenigen des Plexus nicht vollkommen decken, sind sie in ihrem Wesen und ihrer Entstehung nach ihnen gleichzustellen.

In einer vor kurzem erschienenen Arbeit bestätigt *v. Zalka*² (wie früher *Heß*³) meine Befunde im Plexus vollkommen, gelangt jedoch, was das Ependym anbelangt, zu ganz anderen Ergebnissen. Er hat bei allen daraufhin untersuchten senilen Fällen (mit Ausnahme eines einzigen) keine Silbergebilde im Ependym nachweisen können. Bei dem einzigen positiven Befund fehlten ausnahmsweise die Silbergebilde gerade im Plexus⁴. Es bestünde also nach *v. Zalka* in dieser Hinsicht ein Gegensatz zwischen Plexus und Ependym.

Diese Feststellung und ihre Schlußfolgerungen sind irrig und bedürfen einer Richtigstellung, um so mehr, als das regelmäßige Vorkommen von Silbergebilden im senilen Ependym eine Tatsache ist, die für die Bedeutung der Silbergebilde überhaupt sicher wichtig ist.

Es sei vorausgeschickt, daß ich die Silbergebilde zuerst am Ependym gesehen habe und daß dieser Befund der Ausgangspunkt meiner Untersuchungen im Plexus gewesen ist. Sie sind im Ependym viel zarter und ihre Darstellung gelingt mitunter nicht so leicht wie im Plexus. Es handelt sich um Ringelchen, die offenbar, wenigstens zum Teil, durch das Silber geschwärzte Wände von Vakuolen sind, in denen oft ein sudanfarbbarer lipoider Inhalt darstellbar ist. Sie sind also den Lipoidvakuolen des Plexus gleichzustellen, aber nicht den „Ringen“ der Plexuszellen. Ferner kommen zahlreiche fadenförmige Gebilde vor und man kann

* Dem Andenken von *W. Spielmeyer* gewidmet.

¹ *Biondi, G.: Z. Neur.* **144**. — *Arch. f. Psychiatr.* **101**. — ² *v. Zalka: Beitr. path. Anat.* **94**. — ³ *Heß: Arch. f. Psychiatr.* **102**.

⁴ Solchen ganz vereinzelten Ausnahmen ist keine große Bedeutung beizumessen. Es kann sich bloß darum handeln, daß die nur schwach entwickelten Gebilde sich schwieriger darstellen lassen. Mir selber ist es mitunter passiert, daß ich mit meiner gewöhnlichen Technik negative Resultate erhielt, während bei der Imprägnation in Celloidinschnitten Silbergebilde gefunden wurden.

feststellen, daß ein Teil von diesen mit den Ringelchen in kontinuierlichem Zusammenhang steht, derart, daß dem Faden ein mehr oder minder großes Ringelchen eingeschlossen ist. Diese sind den „rautenförmigen Gebilden“ oder den „unvollständigen Ringen“ des Plexus gleichzusetzen. Mitunter sind diese Fäden sehr lang, bilden Schlingen und verflechten sich ineinander. Man kann dabei zunächst den Eindruck haben, als handle es sich um Gliafasern, aber es sind keine solchen. Hierüber später. Wie ich in meiner Arbeit dargelegt habe, liegt die Auffassung sehr nahe, daß wir es hier mit Gebilden zu tun haben, die mit denjenigen des Plexus wesensgleich sind.

Nach dem Erscheinen der Arbeit von *v. Zalka* habe ich meine Präparate hinsichtlich des Vorkommens der Silbergebilde im Ependym wieder durchgesehen und neuere Fälle zur Untersuchung herangezogen. Diese Nachuntersuchung führte mich nicht nur zur vollen Bestätigung der früher von mir mitgeteilten Tatsachen, sondern auch zu neuen Feststellungen. Dabei wurde auch die Darstellungstechnik wesentlich verbessert. Es hat sich nämlich sehr vorteilhaft erwiesen, die Gefrierschnitte (auch aus jahrelang im Formol aufbewahrtem Material) vor der Ausführung der Methode ein paar Stunden oder länger im Thermostat auf 37° in einer stark alkalischen Lösung zu halten, die aus 95 Teilen einer 5% igen Natrium carbonicum-Lösung und 5 Teilen Ammoniak besteht. Dann direktes Übertragen in die Formol-Bromammoniumlösung. Das übrige erfolgt in der Weise, wie es von mir in den früheren Arbeiten angegeben worden ist. Diese Vorbehandlung der Schnitte ermöglicht eine viel bessere, leichtere und sichere Darstellung der in Frage kommenden Gebilde. Material, das früher mit der ursprünglichen Technik der Imprägnation besondere Schwierigkeiten gemacht hatte und nur unvollständige Resultate ergab, hat mit der neuen, modifizierten Technik gute und befriedigende Resultate ergeben. Ich habe mit dieser auch die zartesten Gebilde mit Sicherheit auf den ersten Versuch imprägnieren können, ohne daß die Methode versagt hätte. Ich möchte daher eventuellen Nachuntersuchern diese Modifikation sehr empfehlen, so wie ich ihnen empfehle, von der Vergoldung der Schnitte vorläufig abzusehen, da die Imprägnation auf Vergoldung sehr empfindlich ist und durch eine nur mäßige Vergoldung geschädigt oder vernichtet werden kann.

Es wurden insgesamt 60 Fälle auf das Vorkommen der Silbergebilde im Ependym untersucht. Das zu untersuchende Ependymstück wurde wahllos aus verschiedenen Gegenden herausgeschnitten; eventuelle örtliche Besonderheiten wurden bisher nicht berücksichtigt. Von diesen 60 Fällen waren 36 älter als 59 Jahre, 9 Fälle waren zwischen 50 und 59 und 15 Fälle waren jünger als 50 Jahre. *In allen Fällen vom 60. Altersjahr aufwärts war der Befund von Silbergebilden im Ependym stets positiv und in der Regel stark ausgesprochen.* Ich gebe hier eine photographische Wiedergabe des Befundes bei einer 91jährigen Frau. In dem etwas schräg getroffenen Ependymbelage sieht man neben Ringelchen eine

Unmenge von sehr langen Fäden, die sich miteinander verflechten. In anderen Fällen sind die Gebilde nicht so zahlreich und die Fäden nicht so lang. Wenn bei solchen alten Leuten der Befund, was selten vorkommt, wenig ausgesprochen ist, — vielleicht sind die Gebilde hier in ihren Anfangsstadien stehen geblieben — sieht man neben Ringelchen ganz kurze, bakterienartige Fäden. Bei Personen zwischen 50 und 59 ist der Befund nicht mehr konstant: so waren Silbergebilde bei 2 von

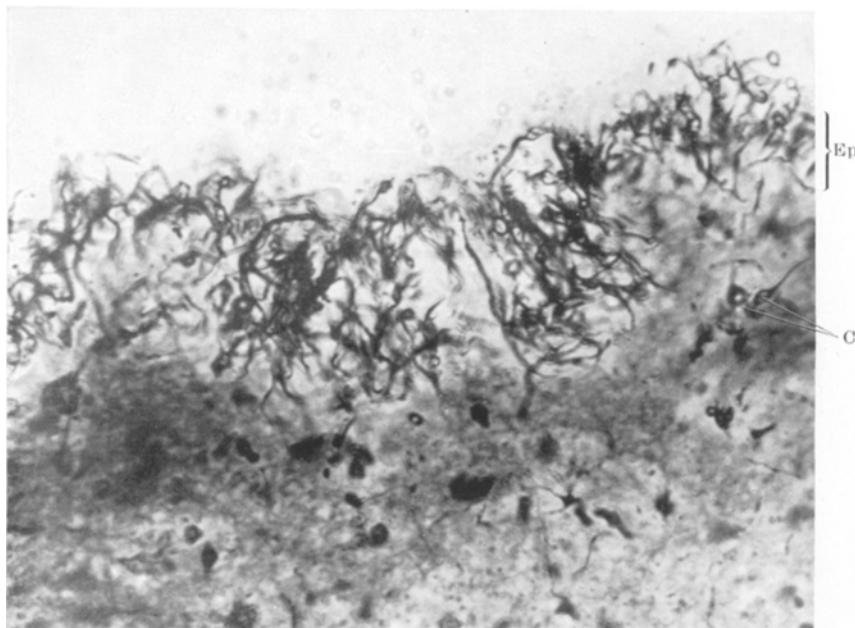


Abb. 1. Ependym des Aquaeductus Sylvii einer 91jährigen senildementen Frau. Ep. Ependymbelag mit sehr zahlreichen Silbergebilden; C Silbergebilde im subependymären Gewebe. Eigenes Silberimprägnations-Verfahren.

den 9 untersuchten Fällen überhaupt nicht nachweisbar: bei den 7 übrigen Fällen waren sie mitunter nur angedeutet, bei einem 50jährigen Falle (Schizophrenie, Schrumpfniere, Hirnblutung) jedoch sogar zahlreich. Bei den 15 Fällen unter 50 war der Befund negativ mit Ausnahme von 3 Fällen von 42, 43 und 49 Jahren. Bei dem ersten Falle handelte es sich um ein Delirium tremens mit Lebercirrhose, bei dem zweiten um eine Meningitis tuberculosa und beim letzten um einen unklaren Fall mit extrapyramidalen Symptomen. Diese 3 Fälle sind in der Tabelle meiner Plexusarbeit unter Nr. 29, 30 und 34 angeführt worden. Die beiden ersten Fälle (nämlich der von 42 und der von 43 Jahren) zeichnen sich dadurch aus, daß sie trotz des verhältnismäßig jungen Alters Silbergebilde im Plexus darboten. Es handelt sich um Ausnahmefälle, die aber lehren, daß zwischen dem Vorkommen von Silbergebilden im

Plexus und im Ependym ein Parallelismus besteht. Dieser Parallelismus kann quantitativ jedoch nicht streng sein. So zeigten der ependym-positive 49jährige Fall und der oben erwähnte 50jährige Fall (beide mit ausgesprochenem Befund im Ependym) im Plexus nur vereinzelte Anfangsstadien der Ringe.

Somit glaube ich nachgewiesen zu haben, daß Silbergebilde im Ependym eine konstante Alterserscheinung sind und daß die entgegengesetzte Annahme von *v. Zalka* falsch ist. Die negativen Resultate dieses Autors können nur auf unzulänglicher Technik beruhen. Er hat

sich zur Darstellung der Silbergebilde statt meines Verfahrens der Bindegewebsmethode von *Foot* bedient. Wenn die Methode von *Foot* auch für die Darstellung der Plexusgebilde ausreicht, so ist sie, wie es scheint, für die Darstellung der zarteren Ependymgebilde ungeeignet.

In meiner früheren Arbeit habe ich angegeben, daß die Silbergebilde mitunter auch in den Gliazellen des subependymären Gewebes vorkommen können. In der Abb. 1 ist, obgleich nicht sehr deutlich, dieser Befund veranschaulicht. Die oben angegebene Modifikation meines Verfahrens hat mir jedoch erlaubt, festzustellen, daß im vorgerückten Alter das Vorkommen von Silbergebilden nicht nur auf das Ependymepithel und auf die subependymären Gliazellen beschränkt ist, sondern daß auch in den Gliazellen anderer Hirnregionen (Hirnrinde, Hirnstamm) Silbergebilde vorkommen, die von denjenigen des Ependyms nicht zu unterscheiden sind. Auch hier handelt es sich um argyrophile Gebilde, die zum Teil aus Ringelchen (in denen mitunter ein sudanfärbbarer lipoider Inhalt nachweisbar ist) und aus Fäserchen bestehen, von denen man nicht selten feststellen kann, daß sie mit den Ringelchen in kontinuierlicher Verbindung stehen (Abb. 2). Die Fäserchen können lang und ziemlich geradlinige sein oder sich ineinander verflechten und Knäuel bilden, die morphologisch, d. h. in ihrem rein äußerlichen Aussehen stark an die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung erinnern können. Sie liegen im Zelleib der Gliazellen und ein Gliakern ist manchmal in unmittelbarer Nähe des Gebildes sichtbar (Abb. 2, 3, 4)¹. Diese Gebilde sind wenig bekannt und hierüber bestehen in der

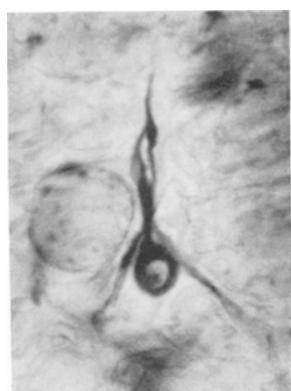


Abb. 2. Silbergebilde an der äußeren Oberfläche der Zwischenhirnbasis. Im Inneren des Ringelchen war im Präparat ein sudanfärbbarer Inhalt sichtbar. Links ein Gliakern. 77jähriger Mann. Kombinierte Silber- und Sudanfärbung.

stamm) Silbergebilde vorkommen, die von denjenigen des Ependyms nicht zu unterscheiden sind. Auch hier handelt es sich um argyrophile Gebilde, die zum Teil aus Ringelchen (in denen mitunter ein sudanfärbbarer lipoider Inhalt nachweisbar ist) und aus Fäserchen bestehen, von denen man nicht selten feststellen kann, daß sie mit den Ringelchen in kontinuierlicher Verbindung stehen (Abb. 2). Die Fäserchen können lang und ziemlich geradlinige sein oder sich ineinander verflechten und Knäuel bilden, die morphologisch, d. h. in ihrem rein äußerlichen Aussehen stark an die *Alzheimersche* Fibrillenveränderung erinnern können. Sie liegen im Zelleib der Gliazellen und ein Gliakern ist manchmal in unmittelbarer Nähe des Gebildes sichtbar (Abb. 2, 3, 4)¹. Diese Gebilde sind wenig bekannt und hierüber bestehen in der

¹ Es ist mir zuletzt gelungen, sogar in den Ganglienzellen des Pons rautenförmige Silbergebilde darzustellen, die mit den Körnern des Abnutzungspigments zusammenhängen, und zwar bei jenem Falle, aus dem Abb. 1 stammt (91jährige senil demente Frau mit sehr ausgesprochenen Rückbildungsscheinungen).

Literatur nur spärliche Angaben. Hierzu gehörige Bilder haben *Achucarro*¹ und später *Hortega*² beim Senium gesehen. Letzterer führt ihre Entstehung auf Veränderungen der im Gliaprotoplasma vorkommenden Faserstrukturen (Gliafibrillen) zurück. *v. Braunmühl*³ erwähnt ihr Vorkommen in den Gliazellen bei der *Pickschen Atrophie*. *Cid*⁴ und später *Tronconi*⁵ in seiner vorzüglichen Gliaarbeit berichten, daß sie in je einem senilen Falle (ersterer in der molekulären Schicht der Hirnrinde und am Rande der Erweichungsherde, letzterer in der molekulären Schicht der Hirnrinde) diese Fibrillen gefunden haben. Aus diesen spärlichen Angaben gewinnt man den Eindruck, als handle es sich um einen

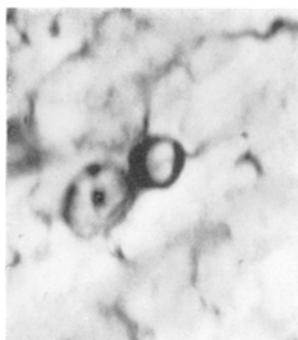


Abb. 3. Einem Gliakern anliegendes Ringelchen. Aus dem gleichen Fall und Gegend wie Abb. 2. Eigene Silberimprägnation.



Abb. 4. Mehrere Ringelchen um einen unscharf eingestellten Gliakern. Molekular-schicht der Hirnrinde eines 74jährigen Mannes. Eigene Silberimprägnation.

seltenen Befund, fast um ein Kuriosum. Dem ist aber nicht so. In 29 senilen (über 60 Jahre alten) Fällen habe ich stichprobenweise die Hirnrinde und in einem Teil derselben Gehirne auch stichprobenweise den Hirnstamm daraufhin untersucht. In 25 von den 29 untersuchten Fällen waren Silbergebilde in der Hirnrinde zu sehen, schon im ersten, aufs Geratewohl gewählten Stück⁶. Derselbe Befund im Hirnstamm in 18 von 20 untersuchten Fällen. Die spärlichen Fälle, bei denen keine Silbergebilde nachgewiesen wurden, kann ich nur vorläufig und mit Vorbehalt als negativ bezeichnen, da — aus äußersten Gründen — sehr wenige und ganz unzureichende Proben bisher angestellt werden konnten. Auch, wenn bei genauer Untersuchung diese Fälle sich wirklich als negativ erweisen sollen, steht doch fest, daß es sich um eine ungemein häufige, bisher kaum berücksichtigte Altersveränderung des Gehirns handelt. Die Veränderung kann man als konstant bezeichnen, wenn man die wesensgleichen Ependymgebilde mit einbezieht.

¹ *Achucarro*: Trab. labor. inv. biol. Madrid 12. — ² *Hortega*: Bull. Soc. exper. Biol. 8. — ³ *v. Braunmühl*: Z. Neur. 142. — ⁴ *Cid*: Zbl. Neur. 69. — ⁵ *Tronconi*: Riv. Path. nerv. 44. — ⁶ Bei 8 Kontrollfällen unter 35 Jahren war der Befund stets negativ.

Weitere Untersuchungen werden uns über die Lage und Verteilung dieser Gebilde in den verschiedenen Hirngegenden genauer unterrichten. Vorläufig erwähne ich, daß in einigen Fällen die Silbergebilde ausschließlich oder fast ausschließlich in der Randschicht der äußeren Oberfläche (d. h. in der molekulären Schicht der Hirnrinde und in der subpialen Schicht des Hirnstammes) nachzuweisen waren. In anderen Fällen

weisen auch die tieferen Rindschichten und sogar die subcorticale weiße Substanz und im Hirnstamm der ganze Querschnitt solche Gebilde, mitunter auch in sehr reichlichen Mengen, auf. Natürlich ist der positive Befund in quantitativer Hinsicht Schwankungen unterworfen: es kommen Fälle vor mit sehr zahlreichen Silbergebilden innerhalb von Gliazellen und solche, bei denen die Silbergebilde nur in spärlicher Zahl vertreten sind und gesucht werden müssen.

Die Tatsache, daß die Silbergebilde die Randschichten des Gehirns bevorzugen, indem sie in einigen Fällen nur hier zu finden sind, ist beachtenswert. Es scheint, daß die dem äußeren Liquor angrenzende Gehirnoberfläche dieser

Abb. 5. Fadenförmige Silbergebilde in einer Gliazelle der ersten Rindschicht eines 78jährigen senildementen Mannes. Eigene Silberimpregnation.

Veränderung besonders ausgesetzt ist, wie in noch stärkerem Maße die dem inneren Liquor angrenzende Fläche (Plexus und Ependym).

Obwohl die Fäden hier und da gewöhnliche *Weigertsche* Gliafasern vortäuschen können, sind sie es nicht. Vor allem sind sie nirgends, weder in der Rinde, noch im Ependym, mit den Gliafasermethoden darstellbar. Sie sind auch nie mit den basischen Anilinfarben färbbar, im Gegensatz zu den Silbergebilden des Plexus, die mitunter mit diesen Farbstoffen färbbar sind. (Man kann jedoch diese Färbbarkeit der Plexusgebilde nicht als wesentlich betrachten, da sie nicht konstant ist.) Einige Ähnlichkeiten seien betont: so die Beziehungen, welche die Silbergebilde des Ependyms und die des übrigen Nervengewebes, sowie auch die des Plexus mit den Lipoiden haben, und ferner die Tatsache, daß alle diese Gebilde durch meine Silbermethode dargestellt werden können. Ich halte es für zweckmäßig, diese Bildungen im Plexus, im Ependym und in der Glia des übrigen Nervengewebes mit dem gemeinsamen Namen „Silbergebilde“ zu bezeichnen. Ich halte sie alle für wesensgleiche Altersveränderungen.

