

(Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg
[Direktor: Prof. Dr. Carl Schneider].)

Das Gliasyctium und seine Bedeutung für die Neuropathologie.

Von
Hans-Joachim Rauch.

(Eingegangen am 8. März 1944.)

Zwei Ansichten über den feineren Aufbau der Stützsubstanz des Gehirns stehen sich unversöhnlich gegenüber. Einmal die hauptsächlich von der spanischen Neurohistologenschule vertretene Anschauung von der vollständigen Individualität aller Gliazellen, zweitens die von *Held* begründete Lehre vom Gliasyctium. Die Auffassung von der Individualität der Gliazellen ist in erster Linie aus dem Studium metallimprägnierter Präparate erwachsen. In der Tat stellen die verschiedenen von *Cajal* und *Hortega* angegebenen Gliamethoden in der Regel einzelne Zellen mit deutlich abgrenzbarem Leib und Fortsätzen dar. Sie bestätigen so die Ergebnisse, die man schon früher mit der *Golgi*-Methode erhalten hat. Allerdings stellt die *Cajals*che Goldsublimatimprägnation manchmal mehr dar als nur die Astrocyten und ihre Fortsätze. Gibt doch z. B. *A. Jakob* ein Bild von einem Gliasyctium, wie er es bei Anwendung von *Cajals* Methode gesehen hat. Schon immer hat man aber gegen die allgemeine Gültigkeit der nach Metallsalzanwendungen gewonnenen Bilder Bedenken erhoben, die noch kürzlich durch *Reiser* zusammenfassend formuliert worden sind. Infolge der bekannten „Launenhaftigkeit“ aller Silbermethoden färben sich aus noch unbekannten und nicht näher zu bestimmenden Ursachen oft nur einzelne Zellen einer Gewebsart deutlich, andere bleiben ungefärbt. Außerdem sind alle diese Methoden auf Elektivität hin ausgebildet, auf wohl gelungenen Präparaten sind also nur Mikrogliazellen oder nur Astrocyten dargestellt, die anderen Gewebsbestandteile sind nur leicht angetuscht. Auf diese Weise kann man wohl oft einzelne Zellen weit verfolgen und sie mit allen ihren Ausläufern erkennen, man kann sich aber kein richtiges Bild vom Gewebszusammenhang machen. Vor allem kann man die Beziehungen einzelner Zellen zu ihren gleichartigen Nachbarzellen und zu den anderen Gewebsbestandteilen nicht bestimmen, weil man ja gar nicht sicher ist, daß wirklich auch nur alle Zellen einer Zellart dargestellt sind, geschweige denn die andersartigen Zellen und ihre Ausläufer. Wenn man aber eine Aussage darüber machen will, ob die Zellen mit ihren feinsten Verzweigungen ihre Selbständigkeit bewahren, so darf man nur mit Methoden arbeiten, die alle Bestandteile des Gewebes mit Sicherheit darstellen. Aus diesem

Grund sind bei dieser speziellen Fragestellung die einfachen Übersichtsmethoden, z. B. die H.-E.- oder die *van Gieson*-Färbung den elektiven Färbemethoden deutlich überlegen. Nach der Ansicht der spanischen Neurohistologenschule (*Cajal* 1936) bilden die Gliazellen mit ihren Ausläufern ein dichtes Geflecht, einen Faserfilz, in dem die einzelnen Fortsätze sich unentwirrbar verschlingen. Es bleibt offen, ob sie mit einer besonderen Kittsubstanz verklebt sind. Auf jeden Fall bleibt aber ihre Individualität streng gewahrt. Syncytiale Verbindungen kommen vielleicht im Laufe der embryonalen Entwicklung vor, bestehen aber im ausgereiften Gehirn nicht. Wo man syncytiale Verbindungen zu sehen glaubt, liegt das nach *Rio del Hortega* an der schlechten Technik mit der die Imprägnation ausgeführt worden ist. Infolgedessen wird auch streng zwischen den einzelnen Gliaunterarten unterschieden, die nach Ursprung, Entwicklung und Funktion vollkommen getrennt sein sollen. Ein Übergang einer Gliaart in eine andere, etwa die Umwandlung von Oligodendrogliazellen in faserbildende Astrocyten wird strikte abgelehnt. Die Mikroglia wird sogar ganz aus der übrigen Glia herausgenommen, und es wird ihr mesodermale Herkunft zugeschrieben.

Da die Gliazellen voneinander getrennt sind, wird auch die Existenz von Saftspalten angenommen, in denen nicht nur die ernährenden Flüssigkeiten dahinfließen, sondern auch bewegliche Zellen sich fortschieben können. So sollen die *Hortega*-Zellen bei Infektionen z. B. sich durch das Hirnparenchym fortbewegen können, um eingedrungene Bakterien zu phagocytieren. In der Geschwulstpathologie wird nach dieser Auffassung vom Bau der Hirnsubstanz angenommen, daß die Tumorzellen das Nervenparenchym infiltrierend durchwandern können, ohne es zu zerstören. Aus der Annahme von Saftspalten folgt aber auch die Vorstellung von der Möglichkeit einer direkten Ernährung der Ganglienzellen durch die aus den Capillaren austretenden Säfte. Dadurch wird nun wieder der Glia eine geringere Bedeutung beigemessen, indem sie hauptsächlich als Stützsubstanz angesehen wird, ihre trophischen Funktionen aber in Frage gestellt sind. Erst recht hat nach dieser Meinung die Glia mit der eigentlichen nervösen Leistung, der Reizleitung, nichts zu tun. Allenfalls ist sie indirekt durch die Bildung der Markscheiden, die durch die Oligodendroglia erfolgen soll, an ihr beteiligt, allerdings nur insofern, als diesem gliösen Produkt eine Isolierwirkung bei der Weiterleitung eines Reizes durch die Achsenzylinder zugeschrieben wird. Wir sehen schon aus diesen wenigen Beispielen, daß die Ansicht, die der Pathologe von dem Feinbau der gliösen Grundsubstanz hat, maßgebend bei der Beurteilung vieler pathologisch-anatomischer Fragen mitspricht. Die von der spanischen Schule vertretene Auffassung von der Glia ist aber auch aufs engste verknüpft mit der Auffassung vom Feinbau der eigentlichen nervösen Substanz. Dieselben Autoren, die die Lehre von der Individualität der einzelnen Gliazelle vertreten, sind auch gleichzeitig

Verfechter der Neuronentheorie, jener seit mehr als 40 Jahren umstrittenen Lehre von der Individualität der einzelnen Ganglienzelle und ihrer Fortsätze. Ja, man kann sagen, daß der Meinungsstreit, ob Gliasyneytium oder nicht, immer im Schatten der anderen Kontroverse ausgetragen worden ist, nämlich der über die Gültigkeit der Neuronentheorie. Es mag das daran liegen, daß zwar die Bedeutung der Neuronenlehre für die Pathologie immer erfaßt wurde, zieht sie doch einen Teil ihrer Beweise aus pathologischen Befunden, daß aber die Bedeutung der *Heldschen* Lehre vom Gliasyneytium für die Pathologie anscheinend noch nicht voll gewürdigt wird. Jedenfalls scheinen mir noch nicht alle Konsequenzen gezogen, die sich für die Neuropathologie aus dieser Lehre ergeben. Es erübrigt sich an dieser Stelle die Grundauffassungen der Neuronenlehre vorzutragen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß neuerdings mehrere Arbeiten erschienen sind, vor allem mögen *Akkeringa*, *Bauer* und *Reiser* erwähnt werden, die der Neuronenlehre ihre anatomischen Grundlagen zu entziehen bemüht sind. In diesen Arbeiten wird der Fundamentalsatz von der Individualität des einzelnen Neuron angegriffen und die Lehre von der syncytialen Verknüpfung der nervösen Elemente aufgestellt. Diese Entwicklung ist schon von *Held* in seiner Arbeit über das „Neurencytium“ eingeleitet worden.

Auch in seiner 1927 erschienenen Untersuchung über das Schicksal der Dendriten ließ er die Dendriten frei im allgemeinen Gliacytium enden, so die strengen Grenzen sogar aufhebend, die nach Ansicht der anderen Histologen Gliagewebe und Nervenparenchym im engeren Sinne voneinander trennen.

Wie bekannt, ist es auch *Held* gewesen, der zuerst die von *Hardesty* gemachte Entdeckung eines Gliasyneytiums im Elefantenrückenmark aufgriff und die Existenz eines solchen syncytialen Zusammenhangs auch für das menschliche ZNS nachwies. In seiner ersten Arbeit setzte er sich besonders mit *Weigert* auseinander, der auf Grund seiner Gliafasermethode die Auffassung entwickelt hatte, die Gliafasern lägen extracellulär und bildeten eine Art Zwischenzellsubstanz. *Held* stellte demgegenüber die intracelluläre Entstehung der Gliafasern fest und sah sie in den meisten Fällen von Protoplasma umscheidet. Er schilderte dann die Verhältnisse der marginalen und perivasculären Glia und stellte seine Begriffe der Membrana limitans gliae perivascularis und pialis auf. *Held* sah diese Membrana limitans aus den Endfüßen von Gliazellen zusammengesetzt. Die Endfüße ließ er auf der Fläche miteinander durch Kittlinien verbunden sein. In den Füßen entstehen nach seiner Ansicht Kammern, die nicht miteinander kommunizieren. Zusammenfassend sagt er in dem Kapitel „Über die Formation der Neuroglia und ihre Bedeutung“, daß die Neuroglia nach seiner Auffassung ein ektodermales Syncytium bilde. Die Protoplasmafortsätze der Gliazellen seien nicht einfach verfilzt, sondern in Form eines sehr fein verästelten und

netzigen Gewebes arrangiert. Er betonte, daß die Gliafasern nicht in den Maschen, sondern in den Balken des Netzwerkes liegen. Die Beziehungen des Gliasyncytiums zu den Ganglienzellen sah er ganz allgemein darin, daß die Glia eine Stützsubstanz sei, die das Eigengewicht der Nervenzellen und ihrer Fortsätze sowie das der Gefäße trage. Sie habe außerdem eine raumausfüllende Aufgabe, wenn Nervensubstanz zugrunde gehe. Drittens schrieb er der Glia eine Ernährungsaufgabe für die Nervenzellen zu. Er sah den Beweis für diese seine Ansicht unter anderem darin, daß die Glia einerseits mit ihren Randflächen die Lymphräume um die Gefäße bestimme, andererseits die freien Flächen des Nervenzellplasmas erreiche. In der weißen Substanz beschrieb er netzartige Gliascheiden, welche die markhaltigen Nervenfasern umspinnen und einkleiden und die mit dem *Betheschen* Füllnetz identisch seien. Er wies in längeren Ausführungen nach, daß die Vermutung *Bethes*, es handele sich bei dem von ihm beobachteten Strukturen um Niederschläge, unbegründet sei. Besonders wichtig ist auch seine Auffassung, daß die sog. Golginetze der Nervenzellen, die von *Golgi* selber für nervöse Bildungen, für die Endformationen von Neuriten und Dendriten um Ganglienzellen gehalten worden waren, glöser Natur seien und Teile des Gliasyncytiums darstellen, das in dieser Form mit den Ganglienzellen in Verbindung trete. Über das Verhältnis der Fortsätze der Nervenzellen zum Gliasyncytium machte er in der ersten Arbeit keine Angaben. Da *Held* das Syncytium aber als Maschen oder Netzwerk ansah, ist anzunehmen, daß er sich vorstellte, die Neuriten und Dendriten verliefen durch die Lücken des Netzwerkes. Welchen Verlauf der Saftstrom innerhalb des Gliasyncytium nimmt, ob die Saftbewegung innerhalb des Gliaplasmas oder durch die Maschen erfolgt, diese Frage läßt *Held* in seiner ersten Arbeit unentschieden. In einer zweiten im Jahre 1909 erschienenen Arbeit, in der *Held* sich besonders mit den Verhältnissen der Neuroglia marginalis der menschlichen Großhirnrinde befaßt, entscheidet er sich dahin, daß er dem intraplasmatischen Weg, also dem Weg durch das Protoplasma der Gliazellen, d. h. durch die Balken des Syncytiums für die Verteilung fettähnlicher Substanzen die größte Bedeutung zuschrieb. Daneben läßt er es offen, welche Rolle der intercellulare Weg spielt, bezeichnet ihn aber ausdrücklich als Nebenweg. Bemerkenswert ist in dieser Arbeit die Feststellung, daß sich unter bestimmten Bedingungen Zellen der marginalen Glia aus dem syncytialen Verband lösen können. Sie durchwandern dann aktiv die Membrana limitans und erscheinen als Körnchenzellen im extramarginalen Lymphraum.

Fassen wir die grundlegenden Ansichten *Helds* zusammen: Nach seiner Ansicht sind die Gliazellen nicht individualisiert. Ihre Fortsätze, die protoplasmatischen wie die faserhaltigen endigen nicht frei, sie verflechten sich nicht in Art eines Faserfilzes, sondern sie verschmelzen miteinander und bilden ein Netz oder Maschenwerk. Dieses Syncytium ist

gegen die Pia und gegen die Gefäße, also kurzgesagt gegen das Mesoderm, durch Grenzmembranen abgeschlossen. Das histologische Verhältnis, in dem es zu den Nervenzellen steht, ist nicht deutlich ausgedrückt.

Das Syncytium tritt aber auf jeden Fall zu dem Protoplasmaleib der Ganglienzellen und ihren Fortsätzen in enge Beziehungen. Es hat die Aufgabe einer Stützsubstanz und stellt die Ernährung der nervösen Elemente sicher.

In der *Heldschen* Darstellung fällt uns jetzt auf, daß er keinen Unterschied macht zwischen den heute üblichen Gliaunterarten. Er unterscheidet wohl nach dem Orte ihres Vorkommens ependymäre von diffuser Glia, zählt verschiedene Arten von Faserglia auf, trennt protoplasma-reiche von protoplasmaarmer Glia ab. Er betrachtet aber anscheinend die Glia doch als etwas Einheitliches und Zusammengehöriges, weist den einzelnen Unterformen nicht prinzipiell verschiedene Beschaffenheit und Genese zu, wie es heutige Histologen zum Teil tun. Zweitens ist wichtig, daß das Gliasyctium nach seinen Darlegungen mehr ist als nur die Summe der ineinander verlaufenden Gliazellfortsätze. Zwar spricht *Held* an einer Stelle seiner ersten Arbeit davon, daß die Fortsätze der Gliazellen ineinander übergehen, so ein Netz und Maschenwerk bildend, später führt er aber aus, daß er das eigentliche Netzwerk als vom Zellleib verschieden auffaßt, daß es gewissermaßen ein Differenzierungsprodukt des Zellprotoplasmas sei wie die Gliafaser. Diese Auffassung ist deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil sie verständlich macht, warum das Syncytium nicht bei allen Methoden, die den Gliazelleib darstellen, mitgefärbt wird. Auf Grund dieser *Heldschen* Feststellung können wir die Färbmethoden in Hinblick auf das Syncytium in einer aufsteigenden Reihe anordnen. Die *Nissl*-Methode, die uns die besten Kernbilder liefert, zeigt unter normalen Verhältnissen vom Zelleib sehr wenig, vom Syncytium gar nichts. Andere Methoden, wie z. B. die *Cajal*-sche Goldsublimat-, die *Holzer*-Makrogliamethode oder die *Hortegasche* Mikrogliamethode zeigen den Zelleib bei gutem Gelingen in erfreulicher Vollständigkeit und zuweilen auch Anfangsstücke des Syncytiums. Andere Methoden wieder, seien es besonders zur Darstellung des Syncytiums geschaffene, wie die *Holzersche*, oder die *Heldsche*, seien es die allgemein als Übersichtsmethoden bekannten H.-E.- und *van Gieson*-Färbungen, stellen vor allem am Paraffinschnitt Kern, Zelleib und die syncytiale Verbindung der Zellen gleichzeitig dar. Diese unterschiedliche Färbbarkeit bei den verschiedenen Methoden beruht auf einer Plasma-verschiedenheit der einzelnen Strukturbestandteile.

Die *Heldsche* Konzeption fand im allgemeinen Zustimmung, verschiedene Nachuntersucher unter anderem *Fieandi* und *Eisath*, bestätigten *Helds* Befunde, in dem sie teils seine, teils eigene Methoden zur Nachprüfung anwandten. Doch wurde auch manche Kritik laut. So bezweifelt z. B. *Alzheimer*, der prinzipiell *Helds* Ansichten teilte, ob wirklich alle

Gliazellen im syncytialen Verbande lägen. Er schreibt in einer 1910 erschienenen Arbeit, daß zwar gegen den retikulären Bau der Glia kaum noch Zweifel erhoben werden könnten, daß man aber der Meinung entgegentreten müsse, daß alle oder auch nur die Mehrzahl der Gliakerne in Protoplasmaanhäufungen eines solchen Netzes gelegen seien. Zum mindesten sei durch andere Methoden, er nennt *Golgis* und *Eisaths* Methoden, sichergestellt, daß in dem Retikulum äußerst kompliziert gebaute Gliazellen eingeschlossen seien. Weiter hebt er besonders auf protoplasmaarme oder sogar protoplasmalose Gliakerne ab, deren Zelleib nur in einer oft einseitigen halbkreisförmig um den Kern angeordneten Körnchenreihe bestehe, die nach außen von einer zarten Membran begrenzt scheine. Von dieser Membran sehe man manchmal zarte Fäden sich in die Umgegend verlieren. Vielleicht handele es sich bei diesen Fäden um die Verbindungen mit dem im übrigen ungefärbt gebliebenen Retikulum, und vielleicht seien diese Kerne die eigentlichen Mutterkerne des Syncytiums. Auf jeden Fall benähmen sich aber bei stärkeren Zerfallserscheinungen die Gliazellen durchaus selbständig, mögen sie nun normalerweise einem syncytialem Verband angehören oder mögen einzelne ihre individuelle Selbständigkeit behauptet haben. Wenn sie also einem Syncytium angehört hätten, müßten sie sich daraus gelöst haben.

Es mag an der Schwierigkeit der speziellen Syncytiummethoden liegen, die eine besondere Fixierung verlangen und nicht immer gleichmäßig ausfallen, daß bei pathologischen Fragen dem Syncytium wenig Beachtung geschenkt wurde. Eigentlich nur in der Gliopathologie spielte es schon einmal eine gewisse Rolle. So wurde die Frage diskutiert, ob die Gliome syncytial wüchsen. *Stumpff* meinte z. B. 1911, die Gliomzellen benutzten bei ihrem Vordringen die schon vorhandenen Protoplasma-bälkchen des Syncytiums. *Ranke* meint im gleichen Jahr, in Gliomen finde man sehr große chromatinreiche Kerne und zahlreiche mitotische und amitotische Bilder inmitten eines leicht darstellbaren protoplasmatischen Syncytiums. Nur wenn die Gliome verdrängend wüchsen, was aber selten der Fall sei, bleiben die Gliomzellen in ihrem syncytialem Verband. Sonst lösten sie sich und wanderten frei und infiltrierend in ihre Umgebung ein. *Olga Lothmar* nahm bei ihren Gliomstudien gleichfalls Bezug auf die normale Gliastruktur, von der sie sagte, es werde jetzt allgemein angenommen, daß sie syncytial sei. Die Gliomzellen hätten allgemein die Tendenz, sich von dieser syncytialen Bindung zu emanzipieren und als freie Zellindividuen zu wuchern.

Im übrigen wurde lange Zeit nichts für die Syncytiumfrage wesentliches veröffentlicht, außer den schon erwähnten Arbeiten von *Eisath* und *Fieandt*. Erst die Arbeit von *Holzer* aus dem Jahre 1923 über „die Bestandteile des *Heldschen Gliasyncytiums*“ bringt einen Fortschritt. *Holzer* prüfte hierin mit einer eigenen Methode die Befunde *Helds* nach

und kam zu bemerkenswerten Ergebnissen. Während *Held* das Syncytium nur in den Randpartien darzustellen gelungen war, zeigte die *Holzersche* Methode es auch in der Tiefe des Parenchyms gut. Es war somit bewiesen, was *Held* nur erschlossen hatte, daß das Syncytium eine ubiquitäre Bildung ist. *Holzer* bestätigte die Ansicht *Helds*, daß das Protoplasma des Syncytiums von dem der Spinnenzellen verschieden ist, denn auch nach seiner Methode war die Färbbarkeit verschieden. Er bewies aber auch, daß das Protoplasma sowohl der Astrocyten, seien sie protoplasmatisch oder seien sie faserbildend, als auch der Oligodendroglia und *Hortega*-Zellen allmählich lückenlos in das allgemeine Syncytium übergeht. Besonders die Beobachtung, daß auch die *Hortega*-Zellen eindeutig im Gliasyneytium liegen, ist bedeutungsvoll, weil sie ein entscheidendes Argument in dem Streit um die Natur der Mikrogliazellen ist. Ist doch nach diesen Feststellungen ein Zweifel an der Zugehörigkeit dieser Zellen zur Glia nicht mehr berechtigt. *Holzer* äußerte auch seine Ansichten über das Verhältnis der Nervenzellen zum Gliasyneytium. Sie liegen nach ihm im Gegensatz zu den Gliazellen, deren Fortsätze nach allen Seiten mit dem Syncytium in Verbindung treten, wie Fremdkörper in demselben. Wohl sehe man feine Fäden bis an den Körper der Ganglienzelle und deren Fortsätze heranziehen. In Farbe und Formübergang bestehe aber immer an einer Stelle eine deutliche Trennung. Er vermutete, daß das Syncytium durch die Bildung einer Grenzmembran gegen die Ganglienzellen abgegrenzt sei. Zu dieser Vermutung kommt er über die wichtige Beobachtung, daß es sich bei dem Gliasyneytium nicht um ein Netz oder Maschenwerk handelt, sondern wie das *Held* auch schon für die marginale Glia angenommen hat, um ein Wabenwerk. Dieses Wabenwerk bestehe aus kleinen, mehreckigen Kammern verschiedener Größe. Die Dicke der Wabenwände wechsele sehr. Im Mark sei sie sehr gering, oft spinnwebartig, in der Rinde dicker, und hier wieder am stärksten in der ersten Schicht, wo auch nicht selten durch andere übliche Methoden Glia- kammern dargestellt werden.

Gerade für die Histopathologie scheint mir diese *Holzersche* Feststellung von dem kammerartigen Bau der Gliasyneytiums besonders wichtig zu sein und in ihren Folgerungen zur Lösung mancher strittigen Fragen wesentlich beizutragen.

In der Folgezeit wurde es um die Frage des Gliasyneytiums recht still. Zwar folgten in Deutschland die meisten Neurohistopathologen der Auffassung *Helds* vom syncytialen Bau der Glia, doch wurde sie auf pathologische Fragen wenig angewandt. *Pollak* ließ in seinen Gliastudien das Syncytium ausschließlich von der Makroglia gebildet sein. *Bielschowsky* nimmt in seinem Handbuchartikel von 1935 die Richtigkeit der *Heldschen* Anschauungen an, läßt aber den *Hortega*-Gliazellen ihre Individualität und ihre freie Beweglichkeit im Nervenparenchym. Unter dem Einfluß der vielen ausgezeichneten, hauptsächlich von spanischen Autoren

angegebenen Metallimprägnationsmethoden, die alle die Gliazellen als Individuen darstellen, und wohl auch unter dem Eindruck der das Syncytium ablehnenden Ansichten eines *Cajal* und *Hortega* ließ das Interesse an diesem Problem merklich nach, trotzdem sich 1930 in einem großen Referat auch die führenden französischen Neuropathologen zu den *Heldschen* Anschauungen bekannten. So bemerken *Bailey* und *Cushing*, daß sie von einem Syncytium im Gehirn nichts gesehen hätten. Wenn es aber eines gäbe, sei es sicher nicht von der Glia gebildet. Demgegenüber griff *Held* 1927 sein altes Thema noch einmal auf. Er beschäftigte sich in seiner neuen Arbeit aber hauptsächlich mit dem Verhältnis seines Syncytiums zu den nervösen Elementen. Er spricht jetzt von einem allgemeinen Grundnetz der grauen Substanz, das er in der Molekularzone des Kleinhirns beobachtet habe. In dieses Grundnetz gehen nach seiner Ansicht sowohl die Neuriten und Dendriten der *Purkinje*-Zellen als auch die Fortsätze der Gliazellen kontinuierlich über. An der Grenze zur weißen Substanz gehe dieses Grundnetz in das rein gliöse Grundnetz der weißen Substanz über. In dem Grundnetz der grauen Substanz bildeten die Neurofibrillen ein Fibrillengitter. Das Grundnetz ist also als ein nervöses anzusehen und *Held* billigt ihm auch eine Funktion im nervösen Geschehen zu. Er nähert sich damit den 1903 von *Nissl* formulierten Ansichten über die Existenz eines nervösen Grundgraus, einer hochorganisierten zwischen den Ganglienzellen liegenden Substanz, der *Nissl* den Nervenzellen übergeordnete Funktionen zuschrieb. In einigen neueren Arbeiten ist dieser Gedanke *Helds* wieder aufgegriffen worden, so von *Akkeringa* und *Bauer*. *Bauer* beschäftigt sich in verschiedenen Arbeiten mit dem nervösen Grundnetz der Großhirnrinde. In Übereinstimmung mit den letzten Arbeiten von *Held* läßt er die Fortsätze der Gliazellen und die der Ganglienzellen gleichmäßig in das Grundnetz übergehen. Nach seiner Auffassung ist schon deswegen das Grundnetz eine besondere Struktur und nimmt eine besondere Stellung ein, weil in ihm Glia und Nervenzellprotoplasma innig gemischt, eine dritte Art von Protoplasma ergeben. Diese Ansicht begründet er unter anderem damit, daß es bei Variation einer bestimmten, von ihm angegebenen Technik möglich ist, einmal das Grundnetz, ein andermal die Nervenzellen darzustellen. In dem Grundnetz bilden die Neurofibrillen durch feine seitliche Abzweigungen und Anastomosen ein dreidimensionales Gitter, das in der ganzen Hirnrinde nachweisbar ist, aber gewisse architektonische Unterschiede aufweist. Die Neurofibrillen läßt er kontinuierlich durch die Nervenzellen durchlaufen, so einen Fundamentalsatz der Neuronenlehre, nämlich den von der anatomischen Einheit des Neurons, über Bord werfend. Diesem Fibrillennetz schreibt *Bauer* den Ganglienzellen übergeordnete, integrierende Funktionen zu, auch hierin die Gedankengänge *Helds* weiter ausbauend. Auch nach *Bauer* geht das Grundnetz der Großhirnrinde kontinuierlich in das Gliasyncytium des Marks über.

Zu den Fragen des *Nisslschen* Grundgraus, des *Heldschen* Gliasyneytiums und des *Bauerschen* Grundnetzes hat 1942 *Arnold* ausführlich Stellung genommen. Er kommt zu dem Ergebnis, daß das von *Nissl* postulierte „nervöse Grau“ nicht existiere. Er lehnt aber auch den *Bauerschen* Begriff des nervösen Grundnetzes ab. Nach seiner Ansicht ist der Raum zwischen Nerven und Gliazellen, markhaltigen und marklosen Nervenfasern sowie Blutgefäßen von einer aus nervösen und gliösen Elementen zusammengesetzten Substanz ausgefüllt. Den gliösen Anteil dieser Substanz bezeichnet er als Grundgrau. Das Grundgrau sei der Teil des *Heldschen* Gliasyneytiums, der zwischen den Gliazellkörpern liege und von dem Ektoplasma der letzteren gebildet werden. Es setze sich aus einem komplizierten System feinster protoplasmatischer Membranen zusammen, die sich in unregelmäßiger Weise schneiden und so ein Wabenwerk bilden; die Protoplasmahäutchen hängen kontinuierlich mit dem kernnahen Gliazellenprotoplasma und den Fortsätzen der Gliazellen zusammen. Gegen die Nervenzellen sei das Grundgrau dagegen durch Membranbildung deutlich abgegrenzt. Die Neurofibrillen verliefen zwar in den dünnen Wabewänden, das Protoplasma der Dendriten vermischt sich aber mit dem der Gliazellen nicht, sondern höre an einer bestimmten Stelle auf, von der ab die nackten Neurofibrillen in den Kammerwänden weiterliefen. Die Neurofibrillen, die auch nach *Arnold* mit den intracellulären Fibrillen kontinuierlich zusammenhängen, bilden entweder dreidimensionale Gitter oder endigen frei im Grundgrau. Sie stehen also in einem sehr engen räumlichen Zusammenhang mit dem Grundgrau man sei aber nicht berechtigt, daraus einen funktionellen Zusammenhang abzuleiten und anzunehmen, daß diese Netze den Ganglienzellen übergeordnete Leistungen ausführten.

Nachdem wir jetzt die verschiedenen Ansichten kennengelernt haben, die über den Bau des Syncytiums geäußert worden sind, wollen wir versuchen uns danach und auf Grund eigener Untersuchungen zusammenfassend ein Bild von ihm zu machen.

Nach unserer Ansicht ist das Syncytium eine rein gliöse Struktur. Es wird gebildet von sämtlichen Gliazellen des ganzen Gehirns und Rückenmarks, ohne Rücksicht darauf, ob wir sie nach sonstigen morphologischen Merkmalen als Makro-, Oligodendro- oder Mikrogliazellen bezeichnen. Es setzt sich zusammen aus 1. den Kernen der Gliazellen und dem sie umgebenden kernnahen Protoplasma, 2. den Fortsätzen dieser Zellen und 3. dem sich an die Fortsätze und dem Zelleib unmittelbar anschließenden Waben oder Kammerwerk. Zwischen dem Protoplasma der Wabewände, dem der Fortsätze und dem kernnahen Protoplasma müssen irgendwelche Unterschiede, seien sie chemischer, kolloidchemischer oder physikalischer Art, bestehen, anders sind die deutlichen und jedem Histologen geläufigen Unterschiede in der Färbbarkeit nicht zu verstehen. Es kann sich aber dabei nicht um einen grundsätzlichen Unterschied

handeln, denn bei pathologischen Zuständen sehen wir eine Umwandlung der einen Zone des Syncytiums in eine andere. Ob es eine direkte Verflechtung von Gliazellfortsätzen, es kommen hierfür nur die Astrocyten in Frage, gibt, möchten wir für vollkommen normale Verhältnisse bestreiten. Es scheint vielmehr so zu sein, daß jede Makrogliazelle einen gewissen Bezirk für sich hat, der von dem einer anderen durch Wabenwerk getrennt ist. Mit den Gliafasern verhält es sich allerdings anders. Sie können wahrscheinlich von einer Zelle zur anderen verlaufen. Sie nehmen dabei ihren Weg in den Wabenwänden, verlaufen nicht etwa durch die Kammerlichtungen. So ist wohl der häufig eigenartig gezackte Verlauf der Gliafasern in der Hirnrinde zu erklären, die ja den zahlreichen Umbiegungen und Abweichungen der Wabenwände von einer Kammer zur nächsten folgen müssen. Es besteht schon nach dem histologischen Bild oft ein Unterschied zwischen den Gliafasern, die in den Fortsätzen der Astrocyten liegen und den Fasern, die in den Wänden des Wabenwerkes verlaufen. Die ersten sind grauer und machen einen starren, steifen Eindruck, sie sind auch meist dicker als die anderen, die zartere Konturen aufweisen und beim Spielen mit der Mikrometerschraube häufig eigentlich aufzüngeln.

Auch *Brand* macht einen Unterschied zwischen in Fortsätzen gelegenen Fasern und denen im Syncytium anzutreffenden, die er als „extracellular“ entstanden bezeichnet.

Zwischen den Astrocyten, die in verschiedenen Hirngegenden, in Mark und Rinde, in verschiedener Dichte angeordnet sind, liegen die Oligodendrogliazellen.

Auch sie sind sicher nicht regel- und wahllos verstreut, wenn auch die örtlichen Unterschiede ihrer Verteilung noch wenig bekannt sind, wie ja die ganze Gliaarchitektonik erst im Anfang steht. Auf jeden Fall wissen wir, daß die Oligodendroglia besondere Beziehungen zu den Markscheiden, den Nervenzellen und zu manchen Gefäßen im Mark hat (*Zilch*), in deren Nähe sie vorzugsweise angetroffen wird. Für die Mikroglia ist von *Hortega* selber angegeben worden, daß im gesunden Gehirn jede Mikrogliazelle einen bestimmten Bezirk „beherrsche“. Eine direkte Verbindung von Mikrogliazellen untereinander komme nicht vor. Daraus will *Hortega* (Rev. Neur. 1930) allerdings einen Beweis für die völlige Individualität der Mikrogliazellen sehen. Mit *Holzer* und neuerdings *Arnold* nehmen wir an, daß die syncytiale Verbindung nicht in Form eines Netz- oder Maschenwerkes erfolgt, sondern daß die ektoplasmatische Zone der Gliazellen aus einem feinen Wabenwerk verschieden großer Kammern besteht. Die Kammern sind wahrscheinlich allseitig geschlossen, für die marginalen Gliakammern steht das jedenfalls fest. Die Wände sind sehr unterschiedlich dick, was schon deswegen so sein muß, weil in vielen Wänden markhaltige und marklose Nervenfasern sowie Gliafasern verlaufen. Über den Inhalt der Waben ist noch nichts Sichereres bekannt.

Es ist noch nicht entschieden, ob sie mit Gewebsflüssigkeit oder besser ausgedrückt Zellflüssigkeit gefüllt sind, ob der Hohlraum von einer gallertigen Masse eingenommen wird, oder ob in ihnen, wie *Stöhr* auf Photographien im ultravioletten Licht gesehen hat, feinste Fibrillen liegen. Daß es sich bei diesen Fibrillen um nervöse Gebilde handelt, ist an und für sich unwahrscheinlich, denn sie lägen ja in jeder Wabe isoliert von den übrigen nervösen Elementen und von gliösem Protoplasma umgeben. Für die marginalen Gliakammern ist es am wahrscheinlichsten daß sie von einer Flüssigkeit erfüllt sind. So können am besten die von *Bailey* und *Schaltenbrand* gesehenen Bilder des verschiedenen Füllungszustands bei Hirnödem usw. erklärt werden. Auch das schon von *Held* erwähnte leichte Kollabieren dieser Kammern bei ungeeigneter Fixierung spricht in diesem Sinne. Über die Bildung der Grenzmembranen gegenüber den Gefäßen und der Pia durch das Syncytium braucht hier nicht weiter berichtet werden. Die Existenz dieser Membranen wird ja auch von Forschern wie *Bailey* anerkannt, die den Begriff des Syncytiums sonst ablehnen. Wichtig ist dagegen, daß das Syncytium auch gegen die Ganglienzellen eine Grenzmembran bildet, die wahrscheinlich fest mit dem Ganglienzellkörper verlötet ist, so daß normalerweise kein pericellulärer „*Obersteinerscher*“ Raum vorhanden ist. Bei Schrumpfungs-vorgängen kann es vorkommen, daß die Membran an der Ganglienzelle hängen bleibt und daß sich ein Retraktionsraum innerhalb der auseinandergerissenen Gliakammern bildet. Schwierig sind die Beziehungen der Ganglienzellfortsätze zum Gliasyctium zu beurteilen. Sicher ist, daß die Dendriten, Neuriten und nackten Achsenzyylinder innerhalb von Wabewänden und allseitig von Gliaprotoplasma umgeben liegen. Theoretisch nehmen wir an, daß das einen Dendriten umhüllende Nervenzell-protoplasma gegenüber dem Gliaprotoplasma durch eine Membran abgegrenzt ist. Diese Membran darzustellen, ist bis jetzt nicht gelungen. Das beweist aber auch nicht, daß sie überhaupt nicht existiert. *Arnold* hat in seiner Arbeit auf die Schwierigkeiten der histologischen Unterscheidung hingewiesen, die dadurch entstehen können, daß das Dendriten-protoplasma in einer immer feiner werdenden Spitze aufhört. Auf jeden Fall ist für die von *Held* und *Bauer* aufgestellte Behauptung noch kein zwingender Beweis erbracht, daß im Syncytium oder Grundnetz gliöses und nervöses Protoplasma ineinander übergehen und sich mischen, so eine dritte, neue Art von Protoplasma bildend. Es besteht also nach unserer Auffassung keine Berechtigung anzunehmen, daß es sich bei dem Syncytium oder Grundnetz um eine nervöse Struktur handelt, die einen wesentlichen Einfluß auf die spezifisch-nervösen Funktionen des Nervensystems wie Reizleitung und Reizbildung hat. Es ist vielmehr so, wie auch *Arnold* ausführt, daß die nervösen Elemente in engster räumlicher Beziehung zu den gliösen stehen, daß wir aber keinen Grund zu der Annahme haben, daraus erfolge eine Vermischung der Protoplasmen

oder ein Übergang der nervösen Funktionen auf die Glia. Um das Bild des Syncytiums abzurunden, müssen wir noch ausführen wie die Annahme vom Vorhandensein verschiedener Gliaarten zu der Vorstellung von einem allgemeinen Gliasyctium paßt. Auf den ersten Blick scheint eine Unterteilung der Glia überflüssig zu sein, wenn doch alle Gliazellen miteinander in protoplasmatischer Verbindung stehen. Andererseits bestehen aber doch so deutliche und mit den verschiedensten Färbmethoden nachweisbare Unterschiede in dem Bau der Gliazellen, daß man die Artunterschiede nicht einfach abstreiten kann. Auch nach unserer Auffassung gibt es Makro-, Mikro- und Oligodendrogliazellen, nur sind sie eben nicht individualisierte Zellen im eigentlichen, strengen Wortsinne, sondern nur Teile des Syncytiums mit besonderen physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften. Daß diese Bezirke von besonderer Bedeutung für das gesamte Syncytium sind, geht schon daraus hervor, daß in ihnen die Kerne liegen. Das Syncytium ist eben nicht in allen Teilen gleichmäßig gebaut, genau wie die einzelne Zelle in ihrem Körper Strukturunterschiede aufweist, so ist es beim Syncytium. Diese Strukturunterschiede sind physikalisch, chemisch oder kolloidal bedingt und kommen histologisch in verschiedener Färbbarkeit und in sonstigen morphologischen Unterschieden zum Ausdruck. Die besondere Form und Gestalt ist aber fast immer Ausdruck einer besonderen Leistung.

So sehen wir denn auch, daß die Makroglia mit der vorzugsweise ihr zukommenden Eigenschaft Fasern zu bilden, bei allen atrophischen Prozessen eine Rolle spielt, während z. B. die *Hortega*-Glia bei infektiösen Prozessen stärker im Vordergrund steht. Das ist dasjenige Verhalten, das *Alzheimer* als das selbständige Benehmen der einzelnen Gliazellen bezeichnet hat. Es ist dies aber noch kein Beweis dafür, daß die Gliazellen nicht zu einem Syncytium zusammengeschlossen sind. Denn auch in eine solche können einzelne Bestandteile gesondert reagieren, genau wie einzelne Bestandteile einer Zelle gesondert reagieren können, natürlich nicht ohne Rückwirkungen auf das Ganze auszuüben. Das, was wir als Gestalt der einzelnen Gliazellen anzusehen gewöhnt sind, ist nicht eine nach allen Seiten fest abgegrenzte Gestalt, wie etwa bei einer Epithelzelle, sondern nur ein durch besondere Eigenschaften hervorgehobener Ausschnitt aus dem allgemeinen Syncytium. Infolgedessen kann sich auch das Verhältnis zwischen den verschiedenen Abschnitten des Syncytiums verschieben. Abgesehen von der einfachen Schwellung des kernnahen Protoplasmas, die wir bei allen 3 Gliaarten beobachten können, gibt es z. B. bei der Makroglia die Erscheinung, daß die einzelne Zelle ihre Fortsätze vermehrt hat. Wir stellen uns den Vorgang derart vor, daß auf bestimmte Reize hin Teile des zellnahen Wabenwerks eine Umwandlung erfahren und die Wabenwände die Gestalt von Zellfortsätzen annehmen. Das gleiche geht bei der Umwandlung von *Hortega*-Zellen in Stäbchenzellen vor sich. Wenn man sich vorstellt, daß die regressiven

und progressiven Veränderungen der Glia auf diese Art und Weise vor sich gehen, kann man besser verstehen, daß leichtere progressive Umwandlungen sich wieder zurückbilden können, ohne Spuren zu hinterlassen. Wenn man nämlich der Ansicht ist, die Gliazellen seien vollkommen selbständige Zellindividuen, so ist die vollkommene Rückbildung einmal gebildeter Fortsätze auf zwei verschiedene Arten möglich. Entweder man nimmt an, die Gliazellen könnten ihre Gestalt beliebig ändern, etwa in der Art, wie es die Amöben tun, sie könnten Fortsätze pseudopodienartig vorstrecken und wieder einziehen, dann ist es ohne weiteres verständlich, daß einmal gebildete Fortsätze wieder verschwinden. Für diese Annahme haben wir aber in den histologischen Bildern keinen Anhaltspunkt, die doch alle für eine Konstanz der Form sprechen. Oder man nimmt an, die Fortsätze würden nach Aufhören des Reizes, der ihre Bildung veranlaßt hat, abgeschmolzen oder sonstwie abgebaut. Man müßte dann aber Abbauprodukte erwarten, die man aber in solchen Fällen nicht antrifft. Erfahrungsgemäß bleiben aber doch Abbauprodukte, vor allem Fett, sehr lange im Gehirn liegen, so daß man erwarten müßte, bei interkurrent Gestorbenen, die vor einiger Zeit eine Krankheit durchgemacht haben, die erfahrungsgemäß Gliaproliferationen hervorruft, derartige Befunde zu erheben. Z. B. bei Patienten, die eine Encephalitis durchgemacht haben und nach einiger Zeit zur Sektion kommen, müßte man eine Spur der Rückbildung vorher progressiv veränderter Gliazellen erkennen. Meines Wissens ist ein derartiger Befund in der Literatur aber bis jetzt nicht erhoben. Auch bei sanierten Paralytikergehirnen, bei denen sich die Stäbchenzellen wieder zurückgebildet haben, sind die entsprechenden Abbauprodukte nicht zu finden. Nach unserer Auffassung handelt es sich bei der Ausbildung und Rückbildung von Fortsätzen nicht um Bildung neuer Strukturen, sondern lediglich um Schwellung bzw. um Umlagerung schon vorhandener Formbestandteile. Daß ein solcher Vorgang in höchstem Grade reversibel ist, wird ebenso verständlich, wie die Vermutung, daß die Zeit sehr kurz sein kann, in der sich diese Vorgänge abspielen. Von noch größerer Bedeutung scheint uns aber die Konzeption des Gliasyncytiums für alle die pathologischen Vorgänge zu sein, die man bis jetzt mit Wanderung von Zellen durch das Hirngewebe in Zusammenhang gebracht hat. Mit unserer Auffassung von seinem Bau ist eine solche Wanderung durch das Syncytium nicht vereinbar. Nach unserer Ansicht treten Wanderzellen im Gehirn nur dann auf, wenn das Syncytium zerstört ist, bzw. zerstören die wandernden Zellen bei ihrem Vordringen das Syncytium. So sehen wir mobile Körnchenzellen bei groben Substanzzerstörungen, etwa bei Erweichungen, im Inneren von zerfallenden Gliomen, am Rande von Krebsknoten. Bei sonstigen degenerativen Prozessen finden wir sog. fixe Abräumzellen, d. h. mit Fett durchtränkte Gliazellen, die noch innerhalb des Syncytiums liegen. Daß man bei allen möglichen Prozessen, auch

solchen, die keine Zerstörung des Syncytiums bewirken, freie Körnchenzellen im adventitiellen Raum finden kann, hat eine andere Bedeutung. Erstens liegen sie ja jenseits der das Syncytium abschließenden Membrana gliae perivascularis, zweitens handelt es sich dabei entweder um mesodermale Körnchenzellen oder um durch die Membran durchgetretene, mit Abbaustoffen beladene Gliazellen, die sich aus dem syncytialen Verband gelöst haben. Dieser Vorgang ist ja von *Held* beobachtet und ausführlich beschrieben worden. Vor allem für die Geschwulstpathologie ist unsere Auffassung vom Bau des Syncytiums von großer Bedeutung. Wie schon erwähnt, hat das Syncytium außer seiner Stützfunktion auch die Aufgabe, die Ernährung der nervösen Bestandteile des Hirnparenchys zu besorgen. Wenn nun die Gliomzellen durch das Gehirngewebe, das ja keine eigentlichen Lymphräume besitzt, kriechen, wie man sich die Ausbreitung der Gliome bis jetzt vorstellt, müssen sie die feineren Syncytiumstrukturen zerstören. Damit schädigen sie aber die Ernährung der Nervenzellen, Achsenzylinder und Markscheiden, so daß diese Gewebebestandteile untergehen, zum mindesten aber schwere regressive Veränderungen aufweisen müssen. Tatsächlich findet man aber inmitten von Gliomen unveränderte Ganglienzellen usw., ein Befund auf den schon manche Autoren hingewiesen haben. Wir kommen also zu dem Schluß, daß die Gliomzellen nicht durch aktive Bewegung die Ausbreitung der Geschwülste besorgen können, eine Erkenntnis zu der uns unsere Auffassung vom Feinbau der gliösen Stützsubstanz geführt hat. Wie die Verhältnisse bei den Gliomen genau liegen, soll an einer anderen Stelle gezeigt werden.

Literatur.

- Akkeringa*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 36 (1934). — *Alzheimer*: Histol. Arb. Gr.hirnrinde 3 (1910). — *Arnold*: Z. Neur. 175 (1942). — *Bailey* u. *Cushing*: Die Gewebsverschiedenheiten der Hirngliome. Jena 1930. — *Bailey* u. *Schaltenbrand*: J. Psychol. u. Neur. 35 (1938). — *Bauer*: Arch Psychiatr. (D.) 114 (1942). — Z. Neur. 176 (1943). — *Bethe*: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903. — *Bielschowsky*: Förster-Bumkes Handbuch der Neurologie, Bd. 1. 1935. — *Brand*: Z. Neur. 173 (1941). — *Cajal*: Förster-Bumkes Handbuch der Neurologie, Bd. 1. 1935. — *Eisath*: Mschr. Psychiatr. 20 (1906). — *Fieandt*: Beitr. path. Anat. 51 (1911). — *Golgi*: Untersuchungen über den feineren Bau des zentralen und peripheren Nervensystems. Jena 1894. — *Held*: Über den Bau der Neuroglia und über die Wand der Lymphgefäße in Haut und Schleimhaut. Abh. kgl. sächs. Ges. Wiss., Math.-physik. Kl. 4 (1903). — Mschr. Psychiatr. 26 (1909); 65 (1927). — Fschr. naturw. Forsch. 1929. — *Holzer*: Z. Neur. 87 (1923); 129 (1930). — *Hortega*: Rev. neur. (Fr.) 11 (1930). — *Jakob, A.*: Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie, Allg. Teil, 1. Abt., Teil 1. — *Lothmar, O.*: Histol. Arb. Gr.hirnrinde 6 (1918). — *Merzbacher*: Histol. Arb. Gr.hirnrinde 3 (1909). — *Nissl*: Die Neuronenlehre und ihre Anhänger. Jena 1903. — *Pollak*: Arb. neur. Inst. Wien Univ. 34 (1932). — *Ranke*: Z. Neur. 5 (1912). — *Reisser*: Z. Neur. 176 (1943). — *Roussy, Lhermitte et Oberling*: Rev. neur. (Fr.) 11 (1930). — *Spielmeyer*: Arch. Psychiatr. (D.) 42 (1907). — Histopathologie des Nervensystems, Allg. Teil. — *Stöhr, Ph.*: Z. Anat. u. Entw.gesch. 69 (1923). — *Stumpff*: Beitr. path. Anat. 51 (1911). — *Weigert*: Ges. Abhandlungen. Berlin 1906. — *Zülch*: Z. Neur. 172 (1941).