

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über die feinere Morphologie des frühkindlichen Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Gliaentwicklung.

Von

Harry N. Roback (New York) und Hans-Joachim Scherer (z. Z. Antwerpen).

Mit 26 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 4. Dezember 1934.)

Ziel der Arbeit und Methodik.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist vor allem ein arbeitstechnisch-praktisches: Sie will durch Herausarbeitung und Darstellung der *normalen* Histologie des Säuglings- und Neugeborenengehirns (unter Einschluß von Frühgeburten) eine Basis für die Beurteilung pathologischer Fälle schaffen. Daß diese Basis bisher völlig fehlt, wird jedem geläufig sein, der sich gelegentlich mit der Untersuchung frühkindlicher Gehirne befaßt hat. Die großen klassischen embryologischen Arbeiten (s. *His*¹¹, *Held*¹⁰) verfolgen ja ganz andere als die hier gesteckten Ziele, behandeln in erster Linie cytologische Fragen (*Held*), die für die pathologisch-anatomische Diagnostik wenig Bedeutung haben, und beschränken sich im wesentlichen auf eine Darstellung *früher* Embryonalstadien. *Ranke*²¹, der das *Hissche* Werk über den 4. Monat hinaus fortsetzen wollte, beschränkte sich auf die Hirnrindenbildung und die Verhältnisse im Keimlager, unter besonderer Berücksichtigung von Entwicklungsstörungen. Hinzu kommt, daß die genannten Arbeiten aus einer Zeit stammen, in der die feinere Neurohistologie noch in den Anfängen steckte. Die an sich zahlreichen Arbeiten über das Neugeborenen- bzw. Säuglingsgehirn behandeln aber fast ausschließlich bestimmte engumgrenzte Fragestellungen, wie die der Bedeutung der so oft mißgedeuteten „Keimzentren“ (s. *Ranke*²¹, *Ceelen*⁶, *Wohllwill*^{34, 35}, *Goldzieher*, *Globus-Schwarz-Gooler*⁸), die der Frage der Gliaverfettung bzw. „Encephalitis interstitialis Virchow“ (*Virchow*, *Jastrowitz*, *Wohllwill*^{34, 35}, *Scheyer*²⁷, *Schwartz* u. v. a.) usw., ohne sich auf die feinere Morphologie im allgemeinen einzulassen. Die in den letzten Jahren immer häufiger werdenden kasuistischen Mitteilungen pathologischer Fälle dieser Altersperiode aber zeigen eindringlich genug, wie notwendig eine Darstellung der normalen Verhältnisse ist, wenn nicht fortgesetzt Dinge, die in der in Frage kommenden Entwicklungsstufe als physiologisch zu bewerten sind, im Einzelfalle irrtümlich als pathologisch-anatomisches Substrat klinischer Erscheinungen beschrieben werden sollen.

Die *Hauptschwierigkeit* für die Beurteilung von Kindergehirnen liegt, wie jeder, der einmal ein Säuglingsgehirn genauer untersucht hat, weiß, in der *Beurteilung der Gliaverhältnisse*. Diese — im weitesten Sinne — sollen deshalb in den Mittelpunkt unserer Studie gestellt werden. Es ergibt sich dabei zwangsläufig eine Schilderung der *Abbauvorgänge der periventriculären Keimzonen* und damit auch ein Eingehen auf die *Keimzentren*. Über den praktischen Zweck einer rein deskriptiven Darstellung der Morphologie hinaus werden sich dabei von selbst auch wesentliche Gesichtspunkte für die Erkenntnis der *Gliaentwicklung* überhaupt ergeben. Dagegen werden wir uns bezüglich der Entwicklung der grauen Massen kurz fassen können, da sie für die Beurteilung pathologischer Vorgänge praktisch viel weniger Schwierigkeiten bieten, im übrigen auch schon besser studiert sind.

Eine systematische Beschreibung der genannten Punkte für die verschiedenen Regionen würde weit über den im Rahmen einer Zeitschrift verfügbaren Raum hinausgehen; wir werden deshalb die Entwicklung der Gliaverhältnisse *in extenso* nur für *einen* Ort — die Stammganglien mit innerer Kapsel — schildern, und für alle übrigen Stellen nur von hier aus vergleichend kürzer behandeln. Die Stammganglien wurden gewählt, weil hier auf gedrängtem Raume alle in Frage kommenden Strukturen übersichtlich nebeneinander darstellbar sind.

Entsprechend dem Ziele der Arbeit konnte als Untersuchungsmethode nur ein Verfahren in Frage kommen, das dem Pathologen unter allen Umständen brauchbare Resultate liefert. Es müssen also folgende Forderungen erfüllt sein: Die Färbung muß zuverlässig, nicht launisch, ansprechen, sie muß auch an erst ziemlich spät nach dem Tode fixierten Material noch brauchbare Ergebnisse liefern, sie muß möglichst viele Gewebsstrukturen gleichzeitig zur Darstellung bringen (was allen „elektiven“ Methoden gegenüber eine enorme Arbeitersparnis bedeutet), und sie muß endlich an möglichst großen Schnitten, also bei Celloidineinbettung, ausführbar sein. Denn da man — wie jeder neurohistologisch Arbeitende weiß — am Gehirn in sehr vielen pathologischen Fällen „makroskopisch nichts sieht“, kann man sich nicht auf die Untersuchung schon makroskopisch als verändert erkennbarer Stellen verlassen, sondern die Veränderungen sind vielmehr erst im mikroskopischen Schnitt zu suchen. Dieser muß also möglichst groß sein, um möglichst viele Teile des Gehirns in ihrem natürlichen Zusammenhang zu Gesicht zu bringen.

Demnach ist das einzige in Frage kommende Verfahren die Nissl-Färbung am möglichst großen Celloidinschnitt bei primärer Alkoholfixierung des Materials.

Sie allein erfüllt alle oben genannten Forderungen, insbesondere gibt sie selbst an sehr spät fixiertem Material (nach unseren Erfahrungen für die Glia bis 40 bis 50 Stunden nach dem Tode, bei Aufbewahrung der Leichen in der Kühlkammer) noch gut verwertbare Resultate. Was sie insbesondere für das Studium der feineren

Gliaverhältnisse leistet, wird im Verlaufe der Arbeit ganz von selbst klar werden. Die heute so beliebten Versilberungsverfahren kommen demgegenüber für die pathologisch-anatomische Praxis kaum in Frage: Launisch und zeitraubend, nur an kurz nach dem Tode fixierten Material zuverlässig ansprechend, und nur an kleinen Gefrierschnitten durchführbar, sind diese für den Normalhistologen höchst wertvollen Methoden für die Durchuntersuchung eines großen pathologischen Materials gänzlich ungeeignet. Ihr Wert für spezielle Fragestellungen und bei geeignetem Material auch in der Pathologie soll durch diese Feststellungen natürlich nicht angetastet werden. Aber es wird im Verlaufe der Arbeit wiederholt deutlich werden, daß eine Reihe von neuen Feststellungen von uns eben *nur* auf Grund der eben gekennzeichneten technischen Verarbeitung gewonnen werden konnte; andere Forscher mußten die Bedeutung derselben Befunde verkennen, da sie an zu kleinen Schnitten und mit sonst ungeeigneten Methoden arbeiteten.

Als Material für unsere Arbeit wurden 50 Gehirne derart verarbeitet, daß große (meist eine ganze Hemisphäre umfassende) Frontalschnitte in verschiedenen Frontalebenen untersucht wurden. Neben der überall als Basis dienenden *Nissl*-Färbung wurden in einem großen Teil der Fälle (nach Maßgabe der auf Grund des *Nissl*-Bildes aufgefundenen Verhältnisse) noch zusätzlich Markscheiden- und Fettfärbungen (auch an großen Gelatineschnitten) und in einem geringen Teil der Fälle auch *Holzer*- und *Cajal*-Bilder untersucht.

Dem *Alter* nach wählten wir den Großteil der Gehirne um die Zeit der Geburt aus (24 Fälle zwischen 46 cm und 2 Monaten extrauterinen Lebens), durch 14 Fälle zwischen 2 Monaten und 13 Monaten wurde der Anschluß an die ausgereiften Stadien, durch den Rest der Fälle (Frühgeburten zwischen 46 cm und 29 cm) der Anschluß an die frühembryonale Entwicklung hergestellt. Entsprechend dem Ziel der Arbeit kann hier nur auf die Verhältnisse in den letzten Embryonalmonaten und im ersten Lebensjahr näher eingegangen werden. Die Kenntnis der frühembryonalen Entwicklung ebenso wie die der feineren Bauverhältnisse des Erwachsenen Gehirns muß vorausgesetzt werden.

Ein Wort noch über die Todesursachen unserer Fälle. Es handelte sich vorwiegend um Fruchtwasseraspirationen, Tentoriumrisse, Vena terminalisblutungen, Pneumonien und Gastroenteritiden — also alles Dinge, die entweder das Gehirn gar nicht oder aber in einer Weise in Mitleidenschaft ziehen, die dann den unmittelbaren Tod zur Folge hat und infolgedessen keine irreführenden morphologischen Veränderungen in der Gehirnssubstanz hervorruft. Fälle mit makroskopisch oder mikroskopisch erkennbaren Herdveränderungen des Nervensystems sind von der Untersuchung hier natürlich ausgeschlossen worden.

Bezüglich der Abbildungen machen wir darauf aufmerksam, daß Abb. 2, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 16 *bei gleicher Vergrößerung* aufgenommen sind. Die wesentlichen Unterschiede der Kerngröße können also direkt verglichen werden. Ebenso die Schwankungen der *Zelldichte*: Sämtliche Schnitte sind 20 μ dick!

Allgemeines über die wesentlichsten Abweichungen im Bau des Neugeborenengehirns von dem des Erwachsenen.

Um zunächst in großen Zügen zu umreißen, welche Punkte die Grundlagen und den Ausgangspunkt unserer Darstellung bilden, seien kurz vorgreifend die wesentlichsten Abweichungen genannt, die am Neugeborenengehirn dem an die Histologie des Erwachsenen Gehirns gewöhnlichen auffallen. Abgesehen von den Größendifferenzen und dem geringeren Differenzierungsgrad der gesamten Rindenarchitektonik sind das vor allem die an Keimmaterial noch reichen periventrikulären Zonen, sowie

vor allem eine außerordentlich bunte, von Ort zu Ort wechselnde, und auch an den einzelnen Stellen jeweils verwirrend mannigfaltige und vielgestaltige Zusammensetzung des Gliabildes. Äußerst zellarme Zellbezirke wechseln mit solchen ab, in denen die Gliazellen erstaunlich dicht stehen und dabei noch so stark progressive Erscheinungen zeigen, daß man auf den ersten Blick keinen Zweifel an schwer pathologischen Veränderungen hat. Und die einzelnen Gliaelemente sind gleichfalls von verwirrender Vielgestaltigkeit: Neben den im Erwachsenengehirn normalerweise vorkommenden, jeweils ziemlich monoton gestalteten 3 Formen der Makro-, Mikro- und Oligodendroglia * finden sich massenhaft Makro- und Oligolemente mit stark angetöntem Plasma sowie Stäbchenzellen (= proliferierte Mikroglia) — also alles Zeichen einer beim Erwachsenen als absolut pathologisch zu bewertenden Proliferation, und daneben riesengroße, helle, nackte Zellformen, wie wir sie beim Erwachsenen nicht antreffen.

Diese vergleichsweise „chaotischen“ Zustände des Gliabildes sind es, die bis heute die Hauptschwierigkeit bei der Beurteilung eines frühkindlichen Gehirns verursachen. Wir hatten demnach in erster Linie bei unseren Untersuchungen festzustellen

1. was an diesen vom Erwachsenen so sehr abweichenden Erscheinungen pathologisch, und was physiologisch, altersbedingt, ist.

2. wie sich diese so tiefgreifend abweichende Gestaltung des Gliabildes erklären läßt, d. h. wieweit sie auf die in der untersuchten Zeitspanne ablaufenden Reifungsvorgänge zwanglos zurückzuführen ist.

Es ist klar, daß für die erste Frage nur eine mehr statische Betrachtungsweise des Materials in Frage kam. Was in allen Fällen gleichen Alters als immer wieder gleichartig am gleichen Ort gesetzmäßig erscheint, kann nicht als pathologisch betrachtet werden; dies um so weniger, wenn sich die betreffenden Erscheinungen zwanglos in den Entwicklungsablauf einfügen lassen.

Wir möchten das eben Gesagte einführend kurz an einem der markantesten Beispiele erläutern. Schon in unseren ersten untersuchten Fällen fiel uns um die Zeit der Geburt herum eine intensive Gliose der Capsula interna bzw. von Teilen derselben ins Auge, eine Gliose sowohl in quantitativem (enorme Vermehrung der Gliazellen gegenüber der Norm — des Erwachsenen!) wie qualitativem Sinne (starke Anfärbung des Plasmas als Zeichen der Proliferation). Beim ersten Fall vom pathologischen

* Im *Nissl*-Bild (des Erwachsenen!) ist die Makroglia durch mäßig helle, relativ chromatinarme, runde bis längsovale, überlymphocytengroße Kerne gekennzeichnet, die Oligodendroglia durch dunkle, runde, kleine, in jeder Beziehung lymphocytenähnliche Kerne, die Mikroglia durch kleine, längliche, unregelmäßig abgeogene, wie vertrocknet aussehende chromatinreiche Kerne. Eine stärkere Plasmaanfärbung ist im *Nissl*-Bild stets Zeichen einer (pathologischen) proliferativen Veränderung (Einzelheiten und Abbildungen s. bei *Spielmeyer*³³).

Charakter der Veränderung überzeugt, wurden wir schon bei der zweiten und dritten Beobachtung stutzig durch die außerordentliche Gleichmäßigkeit in Lokalisation und feinerer Histologie, mit der diese Erscheinung sich wiederholte. Heute können wir mit Bestimmtheit sagen, daß diese *Gliose ein absolut physiologischer Vorgang* ist, daß sie — zu sehr verschiedenen Zeitpunkten — *an allen Stellen des Zentralnervensystems gesetzmäßig auftritt*, daß *auf sie in allen ihren Stadien fast sämtliche oben umrissenen Abweichungen des Gliabildes beim Neugeborenen und Säugling zurückzuführen sind* und daß sie in *unzweifelhafter Beziehung zur Myelinisation* steht: Streng an Fasersysteme gebunden, tritt sie in ein und demselben Gebiet stets zur gleichen Zeit auf, und die Zeitpunkte ihres Auftretens decken sich mit der Reihenfolge der Myelinisation der einzelnen Systeme. Die Erkenntnis dieser „*Myelinisationsgliose*“, wie wir sie von jetzt ab der Kürze halber nennen wollen (Beweisführung im einzelnen s. S. 389), ist eines der wesentlichsten neuen Ergebnisse dieser Arbeit.

Und über die so gewonnene Erkenntnis ihres physiologischen Charakters hinaus führte die weitere Analyse dieser Gliose zu wichtigen Erkenntnissen über den Ablauf der Gliaentwicklung überhaupt: Es ergab sich uns die Überzeugung, daß die oben genannten großen hellen Gliakernformen nicht einfach unreife Makroglia darstellen (wie es zunächst das Wahrscheinlichste schien), sondern Vorstadien *verschiedener* Gliaelemente sind, die erst *während* des Vorganges der Myelinisation teils zu Makro-, teils zu Oligogliaelementen ausreifen. Eine wichtige Feststellung gegenüber gewissen, neuerdings aufgetauchten Behauptungen (*Belezky*³) vom mesodermalen Charakter der Oligodendroglia.

Darstellung der frühkindlichen Gliaentwicklung am Beispiel der Stammganglien (Capsula interna und Striae).

Betrachten wir als Ausgangspunkt unserer Darstellung einen Feten von 29 cm Körperlänge. Hier sind Capsula interna und besonders die Striae (Markstreifen) des Striatums *äußerst* zellarm; besonders letztere erscheinen in den äußerst zeldichten, noch kaum in den ersten Anfängen differenzierten grauen Massen des Striatums fast als runde weiße Löcher (s. Abb. 1). Denn abgesehen von der extremen Zellarmut sieht man auch keine Spur von angetönter Grundsubstanz, und so entsteht der optische Eindruck der „Leere“. Die spärlichen Zellkerne sind ausnahmslos klein und dunkel, wie vertrocknet, es findet sich nicht ein einziger großer heller Makrogliaern und keinerlei Plasmaantönung. Die Art der Gliazellen ist auf diesem Stadium schwer bestimmbar; zum Teil liegen zweifellos Mikrogliaelemente vor, sicher sehr selten Oligoglia, zum Teil auffallend chromatinreiche kleine Makrokerne — jedenfalls sind die mit allem Vorbehalt so gedeuteten Elemente für Oligoglia viel zu groß.

Im Laufe eines einzigen Monats vollziehen sich bereits gewaltige Veränderungen. Bei 33 cm Körperlänge sind die vorher so zellarmen Gebiete

der Capsula interna bereits recht gliereich, und viel erstaunlicher noch sind die qualitativen Unterschiede des Gliabildes. Die vorher vorhandenen Zellformen sind wohl auch noch auffindbar, zeigen aber bereits vielfach eine leichte Plasmaantönung, die Mikroelemente auch Kernproliferation zu langgestreckten Stäbchenzellen, aber das eigentlich beherrschende Zellelement sind schon jetzt auffallend große ,helle, chromatinarme Kerne mit kaum sichtbaren Plasma (s. Abb. 2b). Man möchte sie zunächst ohne weiteres als große Makroglia deuten. Die eben sichtbaren,

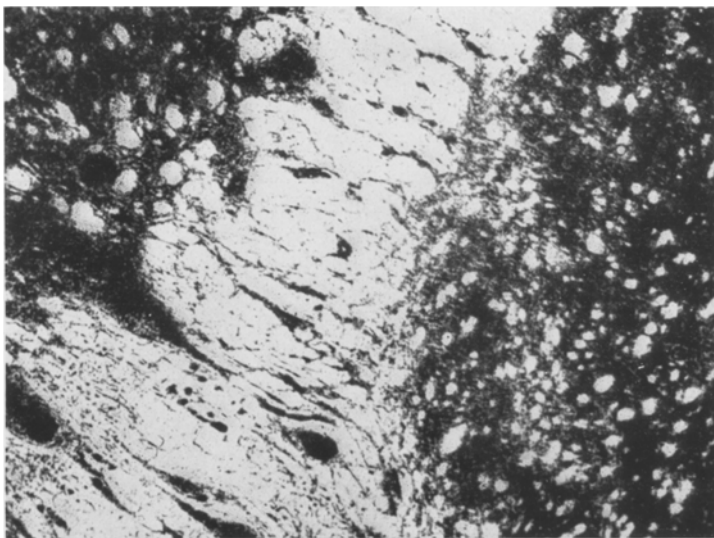


Abb. 1. Striatum mit Capsula interna beim Fetus von 29,5 cm Länge. Die Faserzüge der Capsula interna und des Striatums erscheinen fast zellfrei, letztere erscheinen als runde Löcher in den äußerst zellichten, noch undifferenzierten grauen Massen.

sehr zarten Plasmastrukturen markieren sich in Form allseitig auslaufender feinsten Ausstrahlungen. Die Kernform ist meist rund bis rundoval, oft aber auch ausgesprochen langgestreckt, wie der Kern einer Stäbchenzelle, nur viel heller und saftiger, voluminöser; eine Verwechslung dieser beiden Zellformen ist nicht möglich (vgl. Abb. 2a). Bei dieser Form ist das Plasma nur in der Längsachse angefärbt, in Gestalt zweier spitz zulaufender Fortsätze.

Es muß hier betont werden, daß das Bild auch innerhalb der Capsula interna erheblich von Ort zu Ort wechselt (vgl. Abb. 2a und b miteinander!); es dürfen also niemals *verschiedene* Stellen zweier gleichaltriger Fälle miteinander verglichen werden. So finden sich z. B. an *einer* Stelle eines 34,5 cm langen Feten noch Verhältnisse, die (besonders qualitativ) dem Stadium von 29 cm nahestehen (Abb. 2a), an einer anderen im selben Schnitt aber solche wie etwa bei 33 cm (Abb. 2b); d. h. dort noch überwiegend kleine, schwer definierbare Zellformen, hier bereits vorwiegend große helle Rundkerne. Man gewinnt bei sorgfältigem Studium der Schnitte

schon hier den Eindruck, daß diese lokalen Unterschiede dem Verlauf von Faserzügen folgen.

Letzteres wird zur Gewißheit, wenn man, wie in Abb. 3, eine *intensive* Gliose in einem direkt ans Pallidum grenzenden Faszikel antrifft;

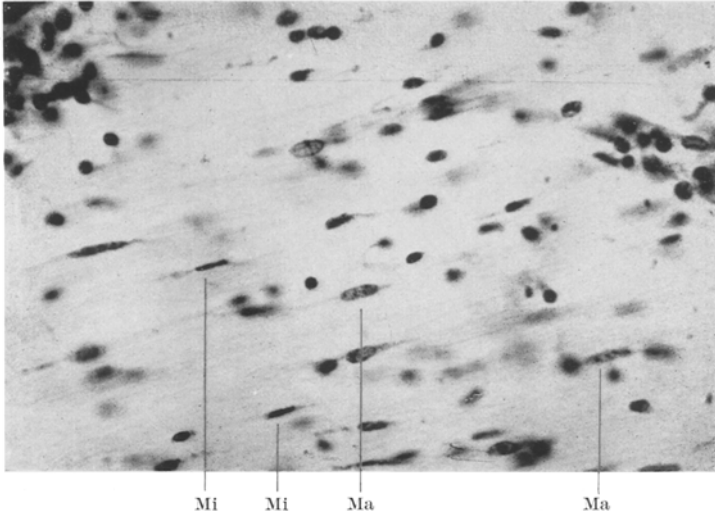


Abb. 2a. Aus der Capsula interna eines 34,5 cm langen Feten. An dieser Stelle noch vorwiegend kleine dunkle Zellelemente, noch sehr wenig größere hellere Kernformen. Ma makrogliale, Mi mikrogliale „Stäbchenzellen“. Rechts seitlich und links oben Keimzentren. Dieselbe Vergrößerung wie Abb. 2b.

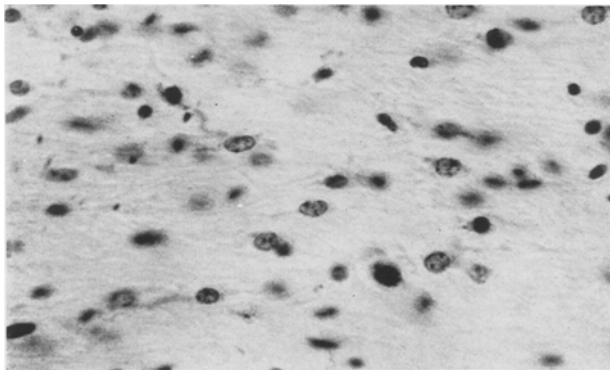


Abb. 2b. Derselbe Fall, Capsula interna, andere Stelle! Gegenüber Abb. 2a stark vermehrter Zellreichtum, nur noch wenig kleine dunkle Formen, überwiegend große helle Rundkerne. Dieselbe Vergrößerung wie die Abb. 2a, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 16.

es handelt sich dabei um enorm große und ziemlich helle, zahlreiche Makrokerne mit meist nur wenig angetöntem Plasma; vereinzelt aber finden sich schon hier Elemente mit scharf einseitig, halbkugelig, dunkel

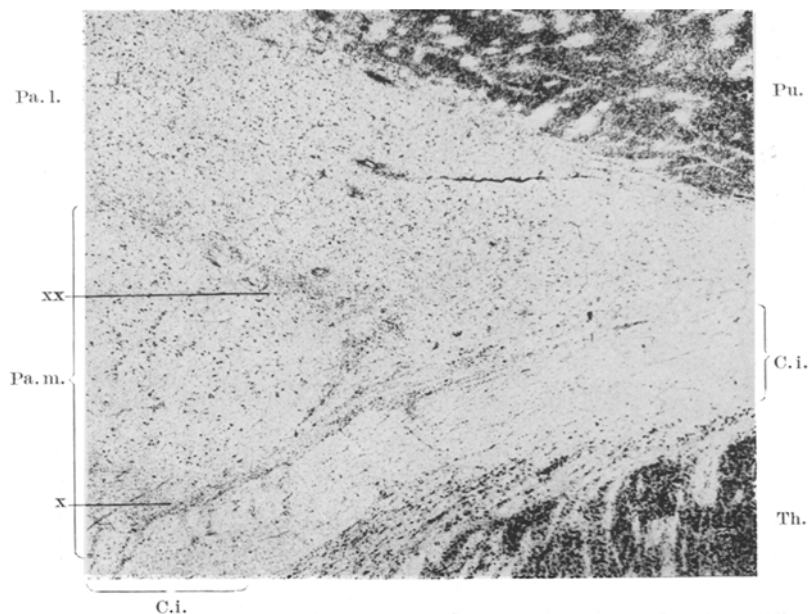


Abb. 3. Pallidum mit Capsula interna (C. i.) beim 33 cm langen Fetus. [Gliotischer Faserstreifen zwischen C. i. und Pallidum (x) und zwischen dem medialen (Pa. m.) und lateralen (Pa. l.) Pallidumglied (xx). Capsula interna noch zellarm. Putamen (Pu.) und Thalamus (Th.) noch kaum differenziert, beachte dagegen die gute Differenzierung des Pallidums.

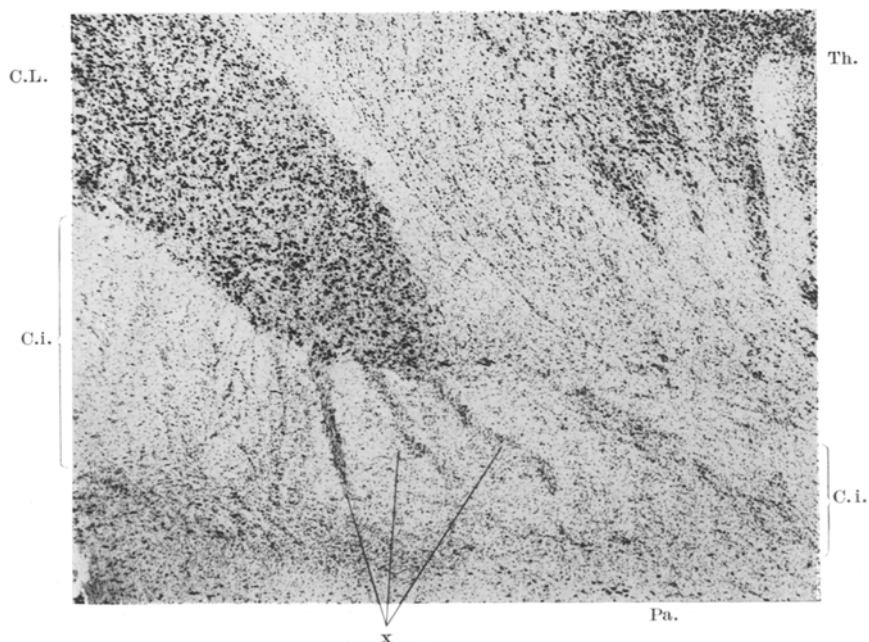


Abb. 4. 36 cm langer Fetus, Corpus Luys (C. L.) mit fingerförmig quer durch Capsula interna (C. i.) gegen das Pallidum (Pa.) strahlenden gliotischen Faserzügen (x). Th. Thalamus.

metachromatisch (rotviolett) angefärbtem Plasmaleib. Sie verdienen eine besondere Erwähnung, weil ihnen auf späteren Stadien eine ganz besondere Rolle zukommt.

Gleichzeitig mit dieser Gliose in dem pallidumnahen Faszikel tritt eine ebenso intensive in dem Faserzug zwischen innerem und äußerem Pallidumglied auf, wie aus Abb. 3 gleichfalls hervorgeht. Und fast noch intensiver ist schon zu dieser Zeit eine qualitativ gleichartige Gliose in jenen Faserzügen, die quer durch die innere Kapsel hindurch zwischen Corpus Luys und Pallidum verlaufen (Abb. 4). Im übrigen zeigt das Gliabild des gesamten Pallidums etwa dieselben Verhältnisse wie auf demselben Stadium die Capsula interna außerhalb der stärker gliotischen Züge, während die Striae des Striatums (ebenso wie dessen zu dieser Zeit ja noch sehr wenig differenzierten grauen Massen) noch immer sehr zellarm sind: Hier ist gegenüber dem Stadium von 29 cm nur eine *qualitative* Veränderung insofern wahrnehmbar, als die kleinen dunklen Zellformen auch hier offensichtlich durch größere helle verdrängt werden.

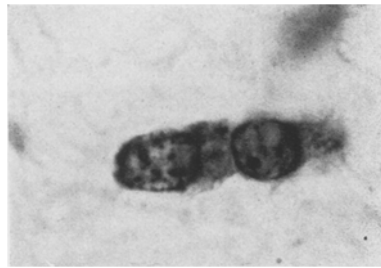


Abb. 5. Zwei typische „Myelinisationsgliazellen“ bei Immersionsvergrößerung. Großer Kern, scharf einseitig angefärbtes Plasma, dessen Durchmesser den des Kerns nicht übersteigt.

Die Entwicklung geht nun im 8.—9. Monat so weiter, daß die großen hellen Gliakerne zunächst im allgemeinen *noch* größer und heller werden (wobei aber auf starke individuelle Schwankungen in der Größe nachdrücklichst hingewiesen sei!), und die Gliotisation im allgemeinen noch etwas an Dichte zunimmt, allerdings nur *sehr* langsam im Vergleich mit dem im 7. Monat ziemlich schlagartig erfolgenden Schub oder gar mit dem noch viel intensiveren zur Zeit der Geburt.

Mit 45 cm ist dann in der Capsula interna bereits jene Zellart in erheblicher Zahl vertreten, die um die Zeit der Geburt herum absolut beherrschend ist: Mäßig große, nicht sehr helle Kerne mit dunklem und sehr scharf begrenztem Plasma, das streng einseitig angeordnet erscheint, dadurch daß der Kern exzentrisch an einem Ende des Plasmastabes sitzt, dessen Querdurchmesser den des Zellkerns *nicht* übertrifft (siehe Abb. 5).

Diese Zellelemente nun nehmen im letzten Schwangerschaftsmonat ganz gewaltig, fast schlagartig, an Zahl zu, und zwar dergestalt, daß sie schließlich um die Zeit der Geburt herum praktisch fast die einzige in der inneren Kapsel anzutreffende Zellform bilden (s. Abb. 6). Zu den bisher genannten Charakteristica gesellt sich in diesem Stadium ein weiterer, nicht minder charakteristischer Zug: Die Anordnung in langen

Zügen („im Gänsemarsch“) in der Faserverlaufsrichtung, also in einzeiligen, völlig gerade gestreckten Reihen (s. Abb. 6), wobei die Plasmaantönung in den meisten Zellen nach dem gleichen Pol verläuft und so der Plasmaschwanz einer Zelle den Kernkopf der folgenden berührt. Der Zellreichtum der inneren Kapsel ist auf diesem Stadium so gewaltig, daß sie sich bei makroskopischer Betrachtung des *Nissl*-Schnittes als ein ganz dunkler Streifen gegen die umgebenden relativ hellen Kerngebiete abhebt — genau das entgegengesetzte Verhalten wie am reifen Gehirn

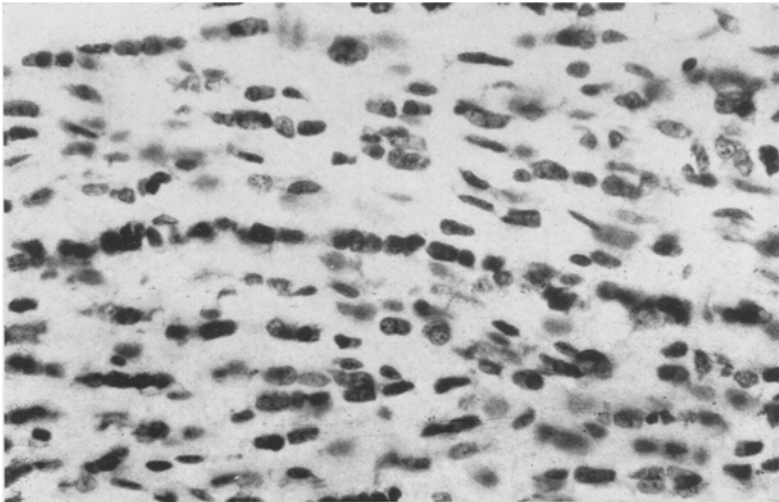


Abb. 6. Capsula interna in voller Myelinisationsgliose, 50 cm langer Fetus. Enorme Zelldichte (vgl. Abb. 2 und 9), scharf einseitige Plasmaanfärbung, Reihenstellung der Kerne. Dieselbe Vergrößerung wie Abb. 2, 9, 11, 12, 13, 14, 16.

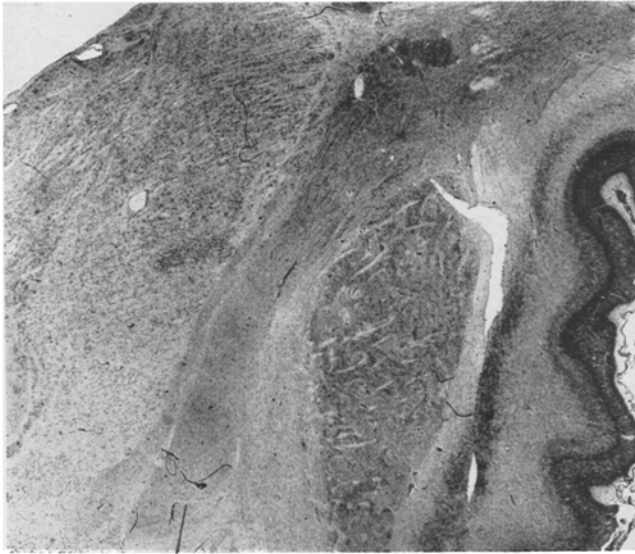
(und auch beim Embryo!), wo ihre *hell* erscheinenden Faserzüge von den dunklen Kerngebieten eingerahmt werden (Abb. 7).

Um die Zeit der normalen Geburt herum (zwischen 46 und 55 cm Körperlänge) stellt sich das Gliabild der inneren Kapsel in den *mittleren* Partien* (fronto-occipital gesehen!) dann so dar, wie es aus Abb 6, 7 hervorgeht. Ein maximal gliareicher Faserstreifen, dessen Gliaelemente zum ganz überwiegenden Teil aus den eben geschilderten, meist in mehr oder weniger langen Zellketten angeordneten Elementen mit einseitig angetöntem Plasma gebildet werden. Dazwischen finden sich in relativ verschwindender Zahl einige helle nackte Kerne, noch seltener Stäbchen-

* Es sei ausdrücklich betont, daß die Zeitangaben *nur* für die mittleren Partien der C. i. — etwa in Höhe der größten Ausdehnung des Pallidums bei frontaler Schnittführung — gelten. Sowohl *frontal* wie *ventro-caudal* setzt die Gliotisation wesentlich *später* ein und klingt auch später ab; der Zeitunterschied beträgt etwa 2 Monate.

zellen, und ganz selten kleine runde Elemente, die als Oligoglia angesprochen werden können (s. Abb. 6).

Es sei hier nachdrücklich betont, daß wir in einem gewissen, allerdings geringen, Prozentsatz der Fälle eine erhebliche Variabilität der geschilderten Verhältnisse in dem Sinne angetroffen haben, daß die Veränderungen zwar durchaus gleichsinnig und eindeutig erkennbar, aber relativ doch viel *schwächer* als gewöhnlich ausgebildet waren. Eine weitere Variation zeigte oft Größe und Chromatingehalt der Gliazellkerne mit angetöntem Plasma: Während sie gewöhnlich mäßig dunkel und nicht allzu groß (wenn auch stets wesentlich größer als normale Makroelemente!)



C.i.

Abb. 7. Zeigt die enorme Gliose der Capsula interna (C.i.), die bei makroskopischer Betrachtung des Nissl-Schnittes als dunkler Streif zwischen dem Striopallidum (rechts) und Thalamus (links) von rechts oben nach links unten hindurchzieht.

sind, zeigen sie in manchen Fällen teilweise oder durchgehends riesenhaften, hellen Charakter, bei ganz gleichartiger Plasmaanfärbung. Auf die Bewertung dieser Variationen wird später (s. S. 402/403) eingegangen werden.

Bevor wir die weitere Entwicklung verfolgen, sei eine kurze Bemerkung über die morphologische Stellung der geschilderten besonderen Gliaelemente im Rahmen der normalen und pathologischen Morphologie der Glia eingeschaltet. Ein Vergleich mit den Formen der Mikro- und Oligogliareihe erübrigt sich schon wegen der Kernform und -größe. Die Makroglia des Erwachsenen nun zeigt normalerweise im Nissl-Bild bei Alkoholfixierung nur äußerst zarte hauchartige Plasmastrukturen in Form feinsten allseitiger Fortsätze; bei progressiver Veränderung wird diese Plasmasubstanz viel deutlicher und ausgedehnter sichtbar, es bleibt aber charakteristisch eine gewisse Transparenz, ein weiches

Verfließen und unregelmäßig ausläuferartige Begrenzung der Außenkontur, wobei der Kern im allgemeinen nicht direkt exzentrisch liegt. Eine so intensive, glatt konturierte, scharf begrenzte, stabförmige und dabei meist einseitige Plasmaanfärbung * ist aber bei pathologischen Prozessen und erst recht bei der normalen Glia *nicht* bekannt. Man kann deshalb diese Zellform als *charakteristisch für die kindliche Myelinisationsgliose* betrachten.

Was wird nun in den Monaten nach der Geburt aus dieser Gliose der Capsula interna? Daß sie sich auch auf die zunächst freien frontalen

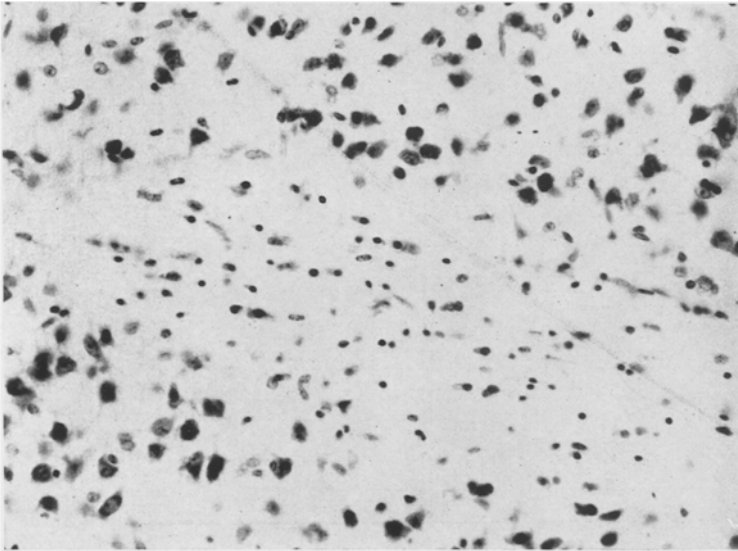


Abb. 8. Myelinisationsgliose eines Markstreifens des Striatums, von rechts nach links quer durch das Bild ziehend. Kind im 6. Lebensmonat. Schon bei dieser schwachen Vergrößerung erkennt man die Kerne mit einseitiger Plasmaanfärbung. Beachte die viel größeren hellen nackten Gliakerne im umgebenden Striatumgrau!

und occipitalen Abschnitte ausdehnt (im 2. Lebensmonat trifft man auch hier gewöhnlich eine voll entwickelte typische Gliose an) mag hier außer Betracht bleiben. Die Intensität der Gliose bleibt auch in den mittleren Abschnitten während der ersten 3 Lebensmonate etwa unvermindert bestehen. Trotzdem und trotz aller individuellen Schwankungen sind einige diskrete Veränderungen schon während dieser Zeit unverkennbar: Es handelt sich um ein allmähliches Kleiner- und Dunklerwerden der Kerne (s. aber S. 402 über die starken individuellen Schwan-

* Die „gemästete“ Makroglia Nissls zeigt zwar auch oft *scharfe* Plasmagrenzen und exzentrische Kernstellung, aber der Zelleib ist hier riesengroß, sein Durchmesser übertrifft den des Kerns um das Vielfache. Es besteht also nicht die leiseste Ähnlichkeit mit den hier geschilderten Elementen.

kungen der Kerngröße im *Gesamtgehirn*!). Diese Veränderung nimmt dann ziemlich rapid vom 4. bis 5. Monat zu. Wohl ist auch mit 5 Monaten die Gliose der Interna überall quantitativ noch *sehr* stark (stets ist sie, bei Betrachtung des *Nissl*-Schnittes mit bloßem Auge, noch wesentlich dunkler als das Pallidum), aber *qualitativ* treten die oben geschilderten, für die Myelinisationsgliose charakteristischen Zellen mit großem Kern und einseitig angefärbtem Plasma entschieden hinter plasmalosen,

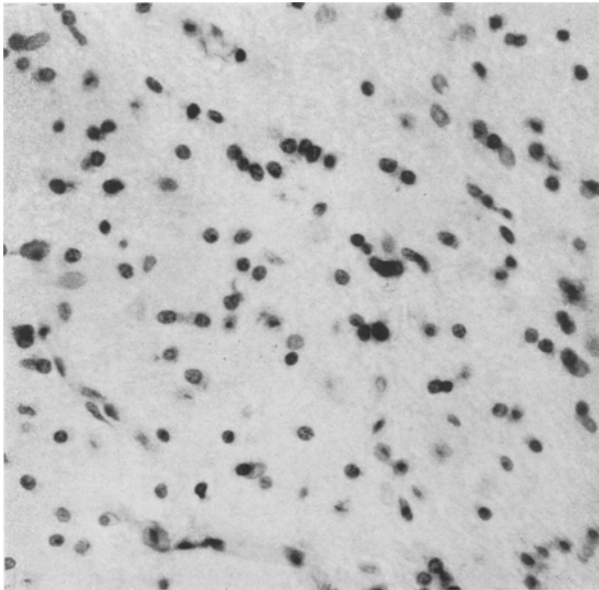


Abb. 9. Gliabild der Capsula interna mit 13 Lebensmonaten, vgl. mit Abb. 6, dieselbe Vergrößerung! Starke Reduktion der Zellzahl, keine Plasmaanföbung mehr, nur noch zwei verschiedene Zellformen zu unterscheiden: Kleine dunkle (Oligodendroglia) und etwas größere hellere (Makroglia), die ganz großen hellen Kerne der früheren Stadien sind völlig verschwunden!

kleineren und dunkleren Rundkernen zurück. Diese lassen sich bei näherer Betrachtung dann noch in einwandfreie Makro- und Oligoelemente aufteilen. Stäbchenzellen sind zu dieser Zeit wohl immer vorhanden, aber in mäßiger Zahl. Der eben geschilderte Zustand gilt für die mittleren Partien der inneren Kapsel, wo die Gliose am frühesten beginnt. Frontal sind zur selben Zeit die Kerne noch wesentlich größer, heller, und mit typisch einseitigem Plasmaleib versehen. Und dasselbe gilt von den Striae des Striatums, wo die Gliose (vgl. Abb. 8) in der typischen Form gerade gegen den 5. Monat ihren Höhepunkt erreicht (auch hier bestehen frontal- und occipitalwärts Unterschiede).

Die Annäherung der Verhältnisse an den Normalzustand des Erwachsenen schreitet jetzt rasch fort. Mit 6 Monaten trifft man in den

mittleren Abschnitten der Capsula interna nur noch sehr wenig Zellen mit angefärbtem Plasma, und auch die Zelldichte hat bereits merklich abgenommen. Immerhin bleibt bis in den 8. Monat hinein der Zellreichtum noch so beträchtlich, daß die innere Kapsel bei makroskopischer Schnittbetrachtung noch zu dunkel erscheint. Erst im letzten Viertel des ersten Lebensjahres bildet sich die Gliose dann auch quantitativ völlig zurück (vgl. Abb. 6 mit 9). Mit etwa einem Jahr ist in der inneren Kapsel dann überall ein Zustand erreicht, der in den wesentlichen Zügen dem des Erwachsenen entspricht, und wie er in Abb. 9 zum Vergleich dargestellt sei: Man sieht ausschließlich mäßig dicht liegende Kerne ohne jede Plasmaantönung und ohne stärkere Größen- und Formdifferenzen. Im allgemeinen kann man zwei Gruppen von Kernen unterscheiden: kleine, dunkle, runde, „lymphocytenähnliche“ Formen (Oligodendroglia) und *etwas* größere, hellere, runde oder längsovale Kerne — reife ruhende Makroglia. Mikroglia tritt in der weißen Substanz bekanntlich zahlenmäßig ganz in den Hintergrund.

Über die Entwicklung der übrigen Stammganglienabschnitte können wir uns nach dem Gesagten kurz fassen. Für die grauen Massen kann gesagt werden, daß das Pallidum schon sehr frühzeitig eine weitgehende Differenzierung seiner Ganglienzellen und seiner Gesamtstruktur zeigt, während diese in Striatum und Thalamus wesentlich später vor sich geht. Der enorme Unterschied in der Entwicklung wird durch Abb. 3 besonders anschaulich (Stadium von 33 cm Körperlänge). Das Pallidum, dessen große Ganglienzellen gut entwickelt und schon bei schwacher Vergrößerung als solche deutlich erkennbar sind, zeigt diese Zellen in einem Abstand und einer Lagerung, die schon recht weitgehend an das Bild beim Erwachsenen erinnert. Thalamus und besonders Putamen* aber bestehen zu dieser Zeit noch aus kaum differenzierten, von mark- und fast kernlosen Faserstreifen durchzogenen, dichtgehäuften Massen undifferenzierter Kerne. Von Ganglienzellen kann hier noch keine Rede sein, es herrscht noch ausnahmslos das Neuroblastenstadium. Zu Beginn des letzten Schwangerschaftsmonats ist dann der endgültige Unterschied zwischen großen und kleinen Ganglienzellen des Striatums schon sehr deutlich (vgl. Abb. 17), aber die großen Zellen sind wesentlich besser ausdifferenziert als die kleinen. Dagegen müssen die Thalamuszellen zu dieser Zeit schon als recht gut differenziert bezeichnet werden. Für die früheren Entwicklungsstufen des Thalamus sei hervorgehoben, daß (etwa bei 40 cm Körperlänge) seine Struktur besonders in den lateralen Kerngruppen insofern an die frühen Stufen des Striatums erinnert, als seine Zellmassen von zahlreichen noch myelinfreien Faserzügen in Form kreisrunder, fast zellfreier Löcher durchsetzt werden (vgl. Abb. 3). Das Striatum erreicht seine endgültige Ausdifferenzierung in bezug auf

* Der Nucleus caudatus, der andere Striatumanteil, bleibt seinerseits in der Entwicklung wieder noch etwas hinter dem Putamen zurück.

Zellform und Zellgehalt erst während der ersten Monate des extrauterinen Lebens. Selbstverständlich liegen auch dann seine Zellen noch wesentlich dichter als beim Erwachsenen — in dieser Beziehung wird der Endzustand erst mit Abschluß der Wachstumsperiode erreicht. Der entwicklungsmäßigen Gliaveränderungen der Markstriae des Striatums ist bereits gedacht worden. Es sei hier für sie hinzugefügt, daß ein auffallender Reichtum dieser Markstreifen an Ganglienzellen beim Neugeborenen und Säugling als *normal* und nicht etwa als „Entwicklungshemmung“ aufzufassen ist: Der Befund findet sich fast regelmäßig und ist dem während dieser Periode gleichfalls außerordentlichen Ganglienzellgehalt des subcorticalen Großhirnmarkes an die Seite zu stellen.

Das Gliabild des Strio-Pallidums *außerhalb* der Striae und der schon erwähnten Myelinstreifen des Pallidums läßt folgende Phasen der Entwicklung erkennen: Im Pallidum geht zunächst das laterale Glied dem medialen in der Entwicklung etwas voraus: Mit 34,5 cm ist ersteres deutlich gliareicher (vor allem mehr größere, hellere Formen) als letzteres (vgl. Abb. 3). Im 8. Monat aber findet sich bereits in beiden Gliedern nicht ganz wenig typische „Myelinisationsglia“ (mit einseitigem Plasma) neben massenhaft großen hellen nackten Kernen als beherrschendem Element. Wenig später sind diese auch im Striatum *grau* festzustellen (auf die Striae kommen wir nicht mehr zurück). Sehr reichlich sind die Myelinisationsgliazellen im Pallidum dann im 9. Monat zu finden, um bis gegen die Geburt weiter zuzunehmen. Im Striatum und Thalamus vollziehen sich prinzipiell dieselben Veränderungen, nur sehr viel schwächer angedeutet als im Pallidum, das sich ja durch einen viel größeren Markgehalt gegenüber den beiden anderen Gebieten auszeichnet.

Übereinstimmung und Abweichungen der Gliotisation in anderen Teilen des Zentralnervensystems.

Grundsätzlich gleiche, nur in Einzelheiten und im zeitlichen Ablauf verschiedene Gliaverhältnisse finden wir nun in einer ganzen Reihe von Fasersystemen: In der Pyramidenbahn im Hirnschenkel und der Medulla oblongata *, im Tractus opticus, im Balken, in den Hirnnervenursprüngen der Medulla oblongata, besonders großartig im N. VIII (s. Abb. 10), im Kleinhirnmarm, den olivo- und pontocerebellaren Faserzügen. Die Entwicklung geht über eine stark anschwellende Gliose zu einer langsamen zahlenmäßigen Rückbildung derselben bis zur Norm unter vorheriger Rückbildung aller proliferativen Erscheinungen der Einzelzelle und Ausreifung der vorher viel zu großen Kerne zu ausdifferenzierten Makro-

* Ist ein Faserzug *quer* getroffen, so erscheint die Myelinisationsgliose weniger eindrucksvoll: Die Plasmaanfärbung verläuft in der Richtung des Faserverlaufs, kommt also im Querschnitt viel weniger zur Geltung; ebenso die Reihenstellung der Kerne!

und Oligogliaelementen. Der Beginn dieser Myelinisationsgliose aber findet in den verschiedenen Gebieten zu sehr verschiedener Zeit statt, und dementsprechend auch Höhepunkt und Abklingen. Tabelle 1 mag hierüber einen ungefähren orientierenden Überblick geben, wobei betont sei, daß wir eingehende *systematische* Untersuchungen in dieser Richtung noch *nicht* vorgenommen haben.

Aber abgesehen von diesen zeitlichen Differenzen — die in ihrer Übereinstimmung mit den Zeitdifferenzen der Myelinisation der verschiedenen

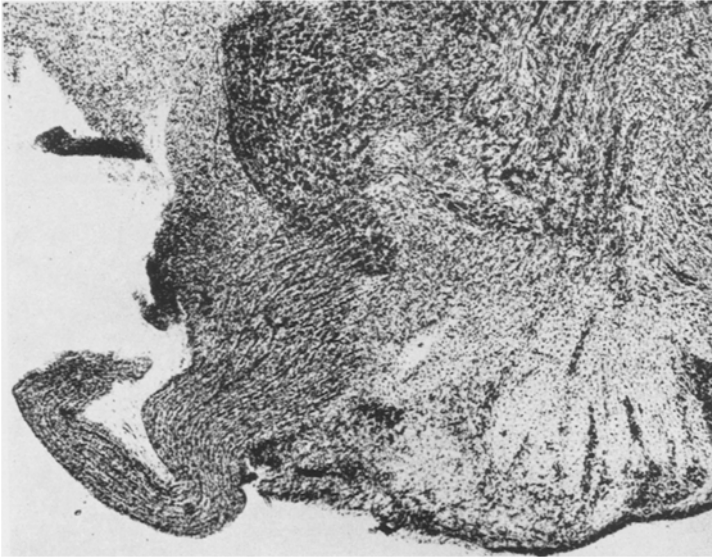


Abb. 10. Zeigt die enorme Gliose der austretenden Wurzel des N. VIII (links unten) beim 38 cm langen Fetus.

Gebiete einen wichtigen Beweis für unsere Deutung dieser Gliose liefern — lassen sich doch schon in den oben genannten, nach dem Ablauf der Gliotisation im wesentlichen zusammengehörigen Gebieten gewisse Unterschiede feststellen. Abgesehen von den gleich noch ausführlich zu besprechenden besonderen Verhältnissen im Postencephalon betreffen diese vor allem die *Geschwindigkeit*, mit der der Gliotisationsprozeß abläuft, und die *Intensität*, die er auf seinem Höhepunkt jeweils erreicht. Wir haben, um letzteren Punkt vorwegzunehmen, in der Capsula interna regelmäßig eine Intensität der Gliose angetroffen, die vom Tractus opticus und vom Balken niemals ganz, vom Marklager der Großhirnhemisphären aber gar nicht erreicht wird. Hier hält sich selbst auf den Höhepunkten die Gliose stets in mäßigen Grenzen, und sie scheint dabei einen protrahierteren Verlauf zu nehmen. Setzen die Veränderungen in der Capsula interna z. B. ziemlich schlagartig ein, so beginnt der gleiche

Vorgang im Großhirnmark langsam, schleichend, fast unmerklich, so daß man den Zeitpunkt des Beginns hier ziemlich mühselig suchen muß *. Aber wesentliche *qualitative* Unterschiede gegenüber der Capsula interna bestehen hier nicht: Vom ersten Beginn der Gliotisation bis zur Erreichung des Normalzustandes vollzieht sich der Prozeß hier unter den gleichen Bildern, die für die innere Kapsel vorn ausführlich beschrieben wurden.

Tabelle 1. Zeitpunkte der Myelinisationsgliose.

Diese Tabelle gibt bewußt nur ganz ungefähre Angaben und teilt nicht durchgehend nach Fasersystemen auf: Ihr Zweck ist ja nicht eine Untersuchung über die Zeitpunkte der Myelogenese, sondern sie will nur einen Anhaltspunkt darüber geben, in welchen Zeiten in bestimmten Gebieten (z. B. „Kleinhirnmark“, nicht dies oder jenes Fasersystem dortselbst) die besagte Gliose als normal zu betrachten ist.

| Gebiet | Beginn | Höhepunkt | Abklingen |
|---|--|--|--------------------|
| Innere Kapsel | 7. Schwangerschaftsmonat | 10. Schwangerschafts- bis 3. Lebensmonat | 4.— 8. Lebensmonat |
| Pyramidenbahn im Hirnschenkel | 9. Schwangerschaftsmonat | 1.— 3. Lebensmonat | 4.— 6. „ |
| Pyramidenbahn in Olivenhöhe | 7. Schwangerschaftsmonat | 8. Schwangerschafts- bis 2. Lebensmonat | 2.— 4. „ |
| Striae des Striatums | 10. Schwangerschaftsmonat | 4.— 5. Lebensmonat | 8.— 10. „ |
| Balken | 2. Lebensmonat | 4.— 6. „ | 7.— 10. „ |
| Tractus opticus | 7. Schwangerschaftsmonat | 2.— 3. „ | 4.— 6. „ |
| Kleinhirnmark zentral | 10. Schwangerschaftsmonat oder früher? | Zeit der Geburt | 3.— 4. „ |
| Kleinhirnmark, Lamellen | Zeit der Geburt | Etwa 2. Lebensmonat | 5.— 8. „ |
| Großhirnmark subcortical, regionär <i>sehr</i> wechselnd! | Zentral: Zeit der Geburt Occipital: 2. Lebensmonat Frontal: 3. Lebensmonat 6. Schwangerschaftsmonat? | Durchschnittlich 5.— 6. Lebensmonat | 2. Lebenshalbjahr |
| N. VIII | | 8. Schwangerschaftsmonat | ? |

Dagegen machen sich stärkere Abweichungen geltend im Kleinhirnmark und seinen Fasersystemen, den Oliven, dem Stamm des N. VIII, und überhaupt *im ganzen Postencephalon mit Ausnahme des Ponsfußes und der Pyramiden in der Medulla oblongata*. Nachdem die Besonderheiten der hier liegenden Verhältnisse uns zunächst recht verwirrt hatten, fanden wir, daß sie sich auf eine recht einfache Formel bringen lassen:

* An dieser Stelle sind systematische weitere Untersuchungen dringend erforderlich. Ob die maximal erreichte Intensität jeweils mit der Geschwindigkeit des Ablaufs zusammenhängt, und in welchem Sinne, darüber haben wir nur Vermutungen, keine Sicherheit. Noch weniger darüber, was diese Unterschiede bedeuten.

Es fehlt in den genannten Gebieten des Postencephalon das für die Fasersysteme des übrigen Zentralnervensystems so charakteristische Vorstadium der „Zellarmut“, der „leeren Räume.“ Schon auf den frühesten von uns untersuchten Stadien sind die betreffenden Bezirke überreich an *großen, runden, mäßig hellen Gliakernen*; so verfielen wir zunächst dem irrtümlichen Eindruck, daß hier überall die Myelinisationsgliose schon im 6., 7. Schwangerschaftsmonat auf dem Höhepunkt angekommen sei (was mit den Markscheidenbildern keineswegs übereinstimmt). Tatsächlich aber beginnt sie auch hier erst *später*. Aber ihr Beginn und weiterer Verlauf ist hier *nicht* durch eine weitere *Vermehrung* der an sich ja schon überreichlich vorhandenen großen Gliiformen bezeichnet, *sondern ausschließlich durch qualitative Veränderungen derselben*: Diese aber sind *genau die gleichen wie bei dem zuerst beschriebenen Gliotisationsmodus: typisch einseitige scharf begrenzte Plasmaantönung und zunehmende Verkleinerung, Chromatinanreicherung und zahlenmäßige Reduktion der Kerne*. Der Unterschied besteht demnach in folgenden Punkten: Fehlen eines „zellfreien“ Vorstadiums, Fehlen eines einleitenden Formwechsels der Gliaelemente (d. h. Ersatz kleiner dunkler Formen durch große helle Kerne; sondern letztere sind von vornherein vorhanden, und zwar in enormer Zelldichte); also auch Fehlen der Entwicklung einer Gliose im zahlenmäßigen Sinne. Dies — die Markierung der Myelinisationsgliose durch *ausschließlich* qualitative Veränderungen — macht ihre Erkennung in den postencephalen Gebieten relativ schwierig. (Wir haben in der Tabelle als „Beginn“ hier den Zeitpunkt eingesetzt, wo die einseitige Plasmaantönung häufiger wird.)

Weitaus am unübersichtlichsten liegen die Verhältnisse im Olivensystem. Hier ist die Gliose (= Reichtum an Gliakernen) ganz enorm bereits im 7. Schwangerschaftsmonat und bleibt es bis zur Geburt, um dann langsam eine zahlenmäßige Reduktion zu erfahren. Die typische Plasmaanfärbung trafen wir relativ am ausgeprägtesten im letzten Schwangerschaftsmonat und um die Zeit der Geburt herum an, vom 2.—3. Lebensmonat ab wird sie schwächer und die zahlenmäßige Reduktion und Verkleinerung der Gliaelemente nimmt zu dieser Zeit einen raschen Fortgang. Das 1. Lebenshalbjahr ist also sicher als Zeit des Abklingens der Myelinisationsgliose der Oliven anzusetzen, über Beginn und Höhepunkt können wir keine genaueren Angaben machen.

Woher aber dieser rätselhafte Unterschied? Der Vergleich mit dem Verhalten der periventrikulären Keimzonen im Telencephalon bei der Myelinisationsgliose brachte uns darauf, daß *die im ganzen ja recht eng periventrikuläre Lage des Rhombencephalon die Ursache seines besonderen Verhaltens bei der Myelinisationsgliose ist*. Seine Gliotisation bzw. Myelinisationsgliose macht *deshalb* denselben Weg durch, wie die periventrikulären Zonen überall (s. hierüber unter „innere Oberfläche“). Mit anderen Worten: Es handelt sich hier um die Myelinisation *autochthoner* Fasermassen im Sinne von *His*, während die Pyramidenbahn ein *eingewachsenes* System darstellt — daher das so verschiedene Verhalten.

Hier sei kurz nur auf einen Punkt noch aufmerksam gemacht: Bekanntlich weist die Glia — insbesondere die Makroglia — auch beim Erwachsenen im Nachhirn gewisse Besonderheiten auf, vor allem beträchtlichere Kerngröße, eine gewisse Chromatinarmut, Neigung zu Vielgestaltigkeit usw. Es ist nach dem Gesagten mehr als wahrscheinlich, daß diese Besonderheiten beim Erwachsenen Relikte des eben geschilderten besonderen Entwicklungsganges der Nachhirnglia sind. Dies um so mehr, als wir den recht bestimmten Eindruck haben, daß auch

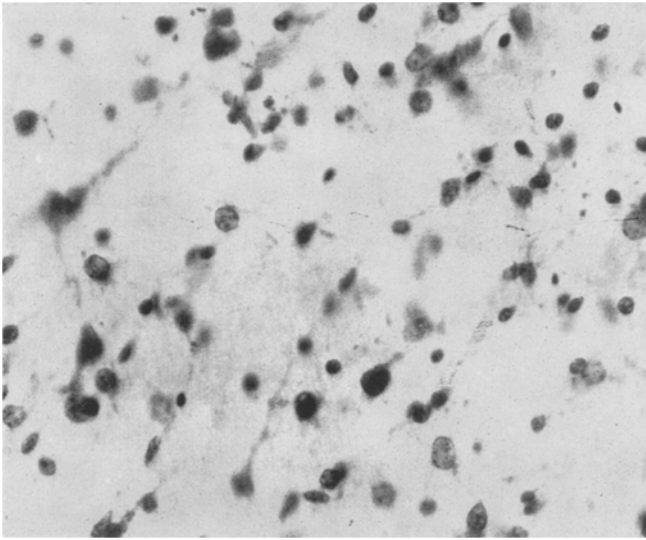


Abb. 11. Axiales Mark der Zentralwindung beim 38 cm langen Fetus: Erst wenig sehr große helle Kerne, noch überwiegend kleine dunkle Formen. Beachte die Ganglienzellen im Mark! Dieselbe Vergrößerung wie Abb. 12, 13, 14, 16, direkt vergleichbar!

die Gliakerne mit typisch einseitig angetöntem Plasma im Kleinhirnmak z. B. eine beträchtlichere Größe haben als die gleichen Stadien im Großhirn.

Wir kommen jetzt zur Besprechung der *Markmassen der Großhirnhemisphären mit Ausnahme der periventrikulären Zonen*. Da hier gewaltige Gebiete vorliegen, in denen wir keine zu größeren, umschriebenen Strangsystemen zusammengefaßten Fasermassen vor uns haben, sondern ein ziemlich wirres Durcheinanderlaufen kleinerer Faszikel mit zu verschiedener Zeit einsetzender Markreifung, sind von vornherein komplizierte Verhältnisse zu erwarten. Tatsächlich erscheint das Bild, verglichen etwa mit den so übersichtlichen Verhältnissen in der inneren Kapsel, beim ersten Studium recht bunt und verwirrend. Und doch fanden wir, daß *auch hier der Ablauf der Gliaentwicklung denselben Regeln folgt*,

wie wir sie für die anderen Gebiete herausgearbeitet haben. Das sei hier schon kurz vorweg genommen, bevor wir auf Einzelheiten eingehen.

Ein gewisser Unterschied macht sich nur im „Vorstadium“ geltend. Man trifft im Großhirnmark niemals so helle „leere“ Stellen wie in Capsula interna, Striae, Balken, Pyramiden usw. Im 6.—7. Schwangerschaftsmonat noch herrscht ja im ganzen Gebiet des späteren Hemisphärenmarkes ein ungeheurer Zellreichtum, aber er wird *nicht*, wie im

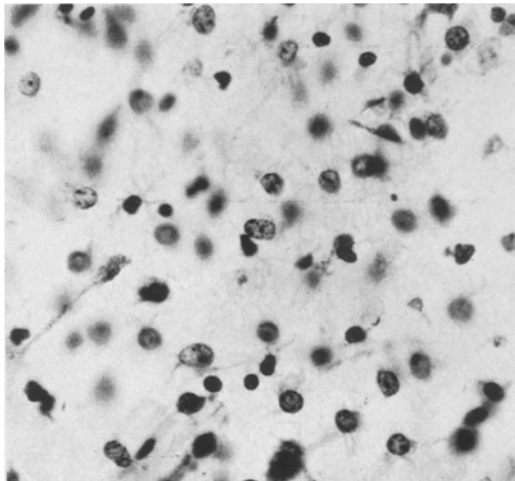


Abb. 12. Axiales Windungsmark der Zentralgegend bei 52 cm langer Totgeburt. Gegenüber Abb. 11 sehr starke Zellvermehrung (Gliose), es überwiegen die großen runden hellen Zellformen. Dieselbe Vergrößerung wie Abb. 11, 13, 14!

Nachhirn, bis zur Myelinisation beibehalten, sondern erfährt im 8. Schwangerschaftsmonat einen ziemlich rapiden Abbau: In den letzten 2 Schwangerschaftsmonaten kann man das Hemisphärenmark (immer mit Ausnahme der periventrikulären Partien) als recht zellarm bezeichnen. Dies um so mehr, als man ja seinen um diese Zeit noch recht großen Gehalt an Ganglienzellen in Abzug bringen muß.

Im einzelnen trifft man mit 38 cm Körperlänge in der Zentral-

gegend, wo das Mark am frühesten ausdifferenziert, schon ein Bild an, wie es Abb. 11 darstellt: Außer den Ganglienzellen fallen bereits einige riesige helle Rundkerne auf, aber als vorherrschendes Element finden wir auch jetzt noch viele der kleinkernigen, dunklen, schwer definierbaren Elemente, denen wir auch in der inneren Kapsel begegneten, bevor sie durch die hellen Riesenkerne zunehmend verdrängt wurden. Ein Vergleich der eben beschriebenen Abbildung mit Abb. 12, dieselbe Stelle (axiales Windungsmark der Zentralgegend) einer 52 cm langen Totgeburt darstellend, lehrt, daß auch im Hemisphärenmark genau der gleiche Prozeß vor sich geht. Es sei besonders auf das Fehlen eindeutiger Oligoglia aufmerksam gemacht, die im Mark des Erwachsenen ja eine zahlenmäßig beherrschende Rolle spielt.

Im folgenden geht auch hier die Entwicklung so weiter, daß jeweils und überall eine fortschreitende Vermehrung dieser großen Zellelemente eintritt, dann erst zögernd, bald aber anschwellend, die typische scharf begrenzte Plasmaanfärbung auftaucht und dabei dann auch die Größe

der Kerne eine fortschreitende Reduktion unter Zunahme des Chromatingehaltes erfährt (vgl. Abb. 14!). Aber dadurch, daß diese Entwicklung

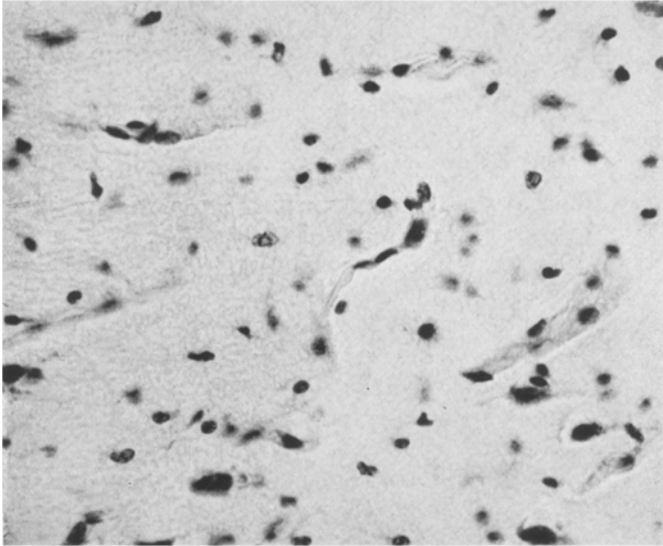


Abb. 13a. Unmittelbar subcorticales Mark des Occipitallappens, reife Totgeburt. Noch fast ausschließlich kleine dunkle Formen, noch kaum größere hellere Kerne.

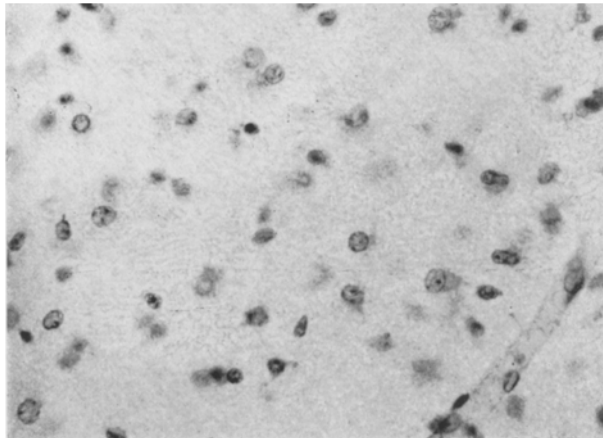


Abb. 13b. Tiefes Mark des Occipitallappens, derselbe Schnitt, derselbe Fall, dieselbe Vergrößerung wie Abb. 13a! Die kleinen dunklen Formen sind hier fast ausschließlich bereits durch große helle nackte Rundkerne ersetzt.

in verschiedenen Teilen des riesigen Markgebietes zu sehr verschiedener Zeit vor sich geht, trifft man je nach der untersuchten Örtlichkeit im

selben Gehirn sehr verschiedene Bilder (= verschiedene Stadien) an. Dies macht die Beurteilung der Verhältnisse so schwierig. Vor allem trifft man im selben Schnitt zu dieser Zeit gewöhnlich große und ihrer Art nach konstante Unterschiede zwischen dem subcorticalen (U-Fasern) und dem tiefen Mark an: Abb. 13a und b veranschaulichen diese Differenz im Occipitalmark besser als viele Worte: Subcortical noch fast ausschließlich kleine, dunkle, primitive Elemente, in der Tiefe fast ausschließlich schon große helle Rundkerne — die „2. Generation“.

Aber neben diesem mehr *allgemein* geltenden Unterschied finden sich *gesetzmäßig* hochgradige Differenzen zwischen den einzelnen Regionen (frontal, zentral, occipital usw.!). Es seien hierzu kurz einige orientierende Andeutungen gegeben, mehr zu geben, verbietet der Rahmen einer Zeitschrift.

Ein Frontalschnitt in Höhe der vorderen Zentralwindung während des ersten Lebensmonates zeigt folgendes: Die subcorticalen Gebiete und die gegen die Sagittalfurche zu gelegenen Abschnitte heben sich schon bei makroskopischer Betrachtung des *Nissl*-Schnittes durch ihre helle Tönung von einem dunkler gefärbten, zentralen, baumartigen Gebiet ab, das seine Wurzel in der inneren Kapsel hat und seine Zweige in die Achse der Gyri, besonders der Zentralwindungen, schickt. Die *hell* erscheinenden Gebiete sind mikroskopisch ziemlich zellarm und dabei nur von wenigen großen hellen, völlig nackten Makrokernen in der Mehrzahl aber von kleinen dunklen, gleichfalls plasmalosen Gebilden bevölkert. Die dunkel getönten Bezirke dagegen sind sehr reich an Glia, und zwar überwiegend großen hellen nackten Formen, die kleinen dunklen treten hier ganz zurück. Man denke sich die Kerne der Abb. 13b stark vermehrt, dann hat man dieses Bild. Nicht ganz selten — relativ noch am häufigsten im axialen * Mark des Gyrus centralis anterior ** — trifft man auch bereits typische, scharf begrenzte Plasmaanfärbung an. Von den an der Sagittalfurche gelegenen Windungen erscheint das Mark des balkennahen Gyrus cinguli weitaus am unreifsten (Balken selbst in diesem Stadium noch *sehr* zellarm!), während nach dorsal zu der Zellreichtum erheblich zunimmt.

Das gesamte übrige Hemisphärenmark, sowohl occipital *** wie besonders frontal, ist noch unreifer als die Zentralgegend. Nirgends finden sich hier Zeichen von Myelinisationsgliose. Occipital ist das Mark ent-

* Wir legen auf die Unterscheidung von *unmittelbar* subcorticalen und *axialgyralem* Mark Wert, weil die *unmittelbar* subcorticalen Gebiete (U-Fasern) stets hinter den axialen in der Entwicklung zurückstehen.

** Hier haben wir diese Elemente *vereinzelt* regelmäßig schon zur Zeit der Geburt festgestellt.

*** Dies zeigt auch der Vergleich unserer Abb. 11 und 13a: Erstere, zentral, von einem 38 cm langen Fetus stammend, zeigt im U-Fasergebiet schon mehr große helle Kerne als die aus dem Occipitalmark (U-Fasern) stammende Abb. 13a einer reifen Totgeburt.

schieden schon wesentlich zellreicher (d. h. reifer) als frontal. Der oben abgebildete Unterschied zwischen subcorticalem und tiefen Mark ist während des ganzen ersten Lebensmonats deutlich, besonders occipital. Im einzelnen kann man überall von Windung zu Windung wechselnde Verhältnisse antreffen. Auch auf das keineswegs seltene lokale Auftreten reichlicher Stäbchenzellen sei hingewiesen. Eine feinere Analyse dieser so variablen Verhältnisse, insbesondere betreffs ihres etwaigen pathologischen Charakters, wäre natürlich erwünscht. Wir betonen hier nur, daß es sich bei der Unruhe des subcorticalen Gliabildes jedenfalls

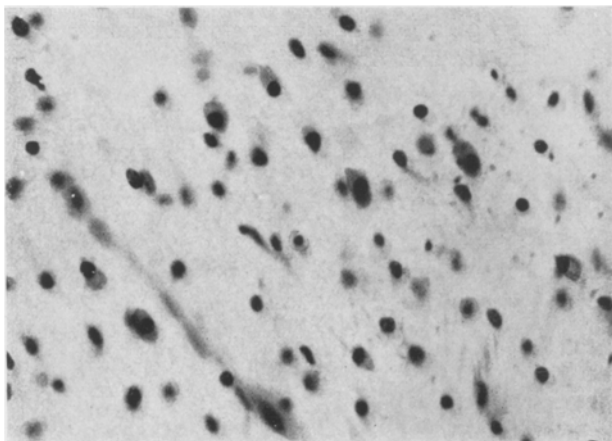


Abb. 14. Axiales Windungsmark occipital bei 2 Monate altem Kind: Typische Myelinisationsgliose des Großhirnmarkes, charakterisiert durch längsovale Plasmaanfärbung bei meist nicht exzentrischer Kernstellung (die Kerne sind in Wirklichkeit nicht so dunkel wie sie in dieser Photographie erscheinen). Typisch ist, daß auf diesem Stadium die Kerne bereits wesentlich kleiner geworden sind, vgl. mit Abb. 11, 12, 13, dieselbe Vergrößerung!

um eine stets, und bei den Stäbchenzellen um eine häufig zu findende Beobachtungstatsache handelt. Irgendwelche besonderen Schlüsse für die pathologische Bewertung irgendeines besonderen Falles können also sicher *nicht* daraus gezogen werden. Wir sind uns im übrigen bewußt, daß der optische Gesamteindruck der „Unruhe“ der subcorticalen Gebiete nur zum Teil der Glia zur Last zu legen ist, zum Teil aber auf den großen Reichtum an Ganglienzellen in allen Stadien der Rückbildung und der Reife bezogen werden muß.

Die Entwicklung geht nun folgendermaßen weiter: Etwa am Ende des 2. Lebensmonats (Abb. 14) trifft man *überall*, im tiefen wie im subcorticalen Mark, typische „Myelinisationsgliazellen“ an, jedoch regionär in *sehr* wechselnder Zahl: Sehr zahlreich (und mit schon erheblich reduzierter Kerngröße!) zentral, etwas spärlicher occipital, noch ziemlich verstreut frontal und temporal. Diese „typischen“ Kerne zeigen im Hemisphärenmark auffallend häufig eine Abweichung von den für die

übrigen Gebiete beschriebenen Formen. An Stelle der ausgesprochen *einseitigen* Plasmafärbung (bzw., wie schon früher erwähnt, extrem exzentrischer Kernstellung) findet sich der Kern hier sehr oft in der Mitte des Plasmaleibes (Abb. 14); dieser zeigt aber im übrigen dieselben Charakteristika wie die erstbeschriebenen Formen; Metachromasie und haarscharfe Begrenzung der glatten, rundlichen, fortsatzfreien Konturen (Abb. 14). Eine Verwechslung mit gewöhnlichen pathologisch „progressiven“ Formen ist also auch hier wohl ausgeschlossen.

Mit 3 Monaten wird die Myelinisationsgliose nun überall deutlicher, immer unter Wahrung der bisher geschilderten regionären Reifeunterschiede. Der Prozeß geht jetzt rasch seinem Höhepunkt entgegen. *Als durchschnittlichen Höhepunkt der Myelinisationsgliose des Hemisphärenmarks kann man den 5.—6. Lebensmonat ansetzen.* Zu dieser Zeit ist die zahlenmäßige Zellvermehrung sowie die typische Plasmaanfärbung weit aus am stärksten und die „Reifung“ der großen hellen Kerne zu kleineren, chromatinreichen Gebilden ist occipital bereits recht weit fortgeschritten, während frontal noch die unreifen Kerne das Bild beherrschen. *Selbst occipital aber trifft man noch zu dieser Zeit sehr wenig typische Oligodendrogliakerne.*

Man kann also sagen: *Die außerordentliche Armut des Markes an typischen Oligodendrogliausername ist nicht nur für das Neugeborenengehirn charakteristisch, sondern für das Kindergehirn während der ganzen ersten 6 Lebensmonate.*

In dieser Periode des ersten Lebenshalbjahres spielt noch eine Zellform eine gewisse Rolle, auf die hier kurz eingegangen werden muß: die „Stäbchenzelle“. Man versteht darunter in der Neurohistologie bekanntlich die langgestreckte schmale Proliferationsform der Mikroglia. Wie vorn bereits erwähnt, spielt nun im Kindergehirn auch eine andere, sicher *makrogliale* „Stäbchen“form eine gewisse Rolle*. Wir möchten betonen, daß solche an Chromatinarmut, Größe, „Saftigkeit“ und glattgeschwungener Kontur als makroglial erkennbaren Stäbchen (Abb. 2a) auch im Mark bei der Myelinisationsgliose vorkommen. Daneben aber spielen *einwandfrei mikrogliale Stäbchenzellen gerade um den Höhepunkt der Myelinisationsgliose, also im 5.—6. Monat etwa, im subcorticalen Mark eine zahlenmäßig von Fall zu Fall und Ort zu Ort wechselnde, aber niemals ganz fehlende Rolle.* Ihr Vorkommen muß demnach hier als normal angesehen werden.

Dagegen haben wir im Hemisphärenmark (immer mit Ausnahme der Ventrikelumgebung und selbstverständlich grob pathologischer Fälle!) *nie eine Fettkörnchenzelle während der Myelinisationsgliose angetroffen, ebensowenig sonst irgendwo:* Dies sei im Hinblick auf den Fettkörnchenzellenstreit der Literatur schon hier vermerkt (s. weiter S. 406/407). Daß

* Daß die Makroglia Stäbchenform annehmen kann, konnte Scherer bei verschiedenartigen anderen Gelegenheiten feststellen. Vgl. auch Gellerstedt⁷ (S. 345).

dagegen die Gefäßwände oft und ausgedehnt auch mit 6 Monaten noch Fett führten, sei ausdrücklich erwähnt.

Die Überführung dieser Myelinisationsgliose in die normalen Verhältnisse erfolgt im Hemisphärenmark erst im Laufe des zweiten Lebenshalbjahres. Noch mit 8 Monaten trifft man überall nicht ganz wenig Elemente mit typisch angefärbtem Plasma, und das Mark ist unzweifelhaft noch zu zell dicht. Immerhin ist der Grad der Rückbildung innerhalb zweier Monate erstaunlich. Recht häufig sieht man zu dieser Zeit Makrogliakerne mit hauchartig ringsherum angetöntem Plasma, also wie es beim Erwachsenen für proliferative Formen kennzeichnend ist. Es ist in Anbetracht zahlreicher „Übergangsbilder“ mehr als wahrscheinlich, daß diese Form ein Übergangsstadium vom scharf einseitig angetöntem „Myelinisationsstadium“ zum (im *Nissl*-Bild!) plasmalosen Normalstadium darstellt.

Etwa mit Ablauf des ersten Lebensjahres wird dann im Hemisphärenmark überall ein Bild erreicht, das nach Zahl und Gestalt der Kerne dem des Erwachsenen sehr nahe kommt. *Die typische lymphocytenähnliche Rundform des Oligogliakerns ist jetzt ein beherrschendes Element geworden* (vgl. Abb. 9). Es sei aber ausdrücklich erwähnt, daß man selbst zu dieser Zeit noch *vereinzelte* „Myelinisationselemente“ mit scharf angetöntem Plasma antrifft, besonders frontal.

Noch ein Wort über die Bezeichnung „Myelinisationsgliose“. Daß die fragliche Gliaveränderung an Fasersysteme gebunden ist, dürfte im Laufe der Schilderung hinreichend klar geworden sein. Ebenso, daß sie in verschiedenen Systemen zu verschiedener Zeit, im gleichen System aber *gesetzmäßig zur selben Zeit* in allen Fällen auftaucht. Dies Verhalten erübrigt jede weitere zeitraubende Erörterung darüber, daß hier bestimmt keine pathologischen Vorgänge vorliegen können. Der Schlußstein unserer Beweisführung wird aber durch einen Vergleich der Zeitpunkte des Auftretens unserer Myelinisationsgliose mit dem Zeitpunkt der Myelinisation der verschiedenen Systeme gelegt. Vergleicht man unsere Tabelle mit dem, was man aus dem Studium von Markscheidenbildern über den Zeitpunkt der Myelinisation weiß, so ergibt sich in der Tat eine schöne Übereinstimmung.

Wegen der Wichtigkeit der Frage seien hier im einzelnen einige Beispiele angeführt. Ein Vergleich unserer Abb. 3 und 4 mit einem bei *Keene* und *Hewer*¹⁵ abgebildeten Markscheidenschnitt derselben Gegend eines 28 Wochen (= 35 cm) alten Fetus zeigt, daß genau derselbe Internafaszikel am Pallidum und der Streif zwischen den 2 Pallidumgliedern bereits in Myelinisation begriffen sind, die in unserem *Nissl*-Bild sich zur selben Zeit durch die charakteristische Gliose hervorheben. Daß ferner genau dieselben Züge zwischen Corpus Luys und Pallidum markhaltig sind, die bei uns gliotisch erscheinen. Was bei uns noch frei von Gliose ist, ist dort markscheidenfrei. Für den Tractus opticus geben die genannten Autoren den Beginn der Myelinisation mit 36 Wochen an — wir fanden den Anfang der Gliose etwa im 8. Schwangerschaftsmonat. Dagegen wurde der N. VIII allgemein (*Keene* und *Hewer*¹⁵, *Longworthy* u. a.) schon mit 24 Wochen myelinhaltig gefunden

— wir fanden auf den frühesten von uns untersuchten Stadien bereits eine einwandfreie Myelinisationsgliose. Für das Kleinhirn ergibt sich eine gute Übereinstimmung unserer Daten für die Gliose mit den von *de Sanctis*²⁴, *Jakob*¹⁴ usw. angegebenen für die Myelogenese. Ein Blick auf die Hemisphärenmarksscheidenbilder *Flechsigs* aus der betreffenden Altersstufe ergibt ebenfalls eine ausgezeichnete Übereinstimmung in der Lokalisation von Myelinisation und unserer Gliose: Dort erscheint zuerst der Gyrus centralis anterior und posterior markhaltig, dann kurz danach das Occipitalmark, während der Frontallappen am längsten markfrei bleibt. Nimmt man endlich den Gesamtzeitraum, in dem sich unsere Myelinisationsgliose im Zentralnervensystem abspielt, so liegt er genau in dem Zeitraum, der für die Myelinisation des Gehirns allseitig genannt wird: zwischen dem 6. Fetalmonat (erste Anfänge) und dem 7.—8. Lebensmonat, bei besonderer Intensivierung im ersten Lebenshalbjahr (s. *Guillery*⁹, *Wohlwill*³⁴ u. a.).

Natürlich erlauben unsere Feststellungen zunächst nur die mehr summarische Feststellung dieser Übereinstimmung, die gewiß von diagnostischer Bedeutung ist. Aber viele sofort auftauchende Fragen bleiben zunächst unbeantwortet. So scheint es z. B., daß die ersten Anfänge der Myelinisation meist etwas *vor* dem Auftreten einer sichtbaren Myelinisationsgliose liegen, und daß diese ihren Höhepunkt erst erreicht, wenn schon erhebliche Markbestände vorhanden sind. Wieweit das ziemlich *plötzliche* Anschwellen der Gliose mit einem Markanbauschub*, und wieweit beide etwa mit der In-Funktion-Stellung der Systeme** zusammenhängen — auf alle diese Fragen müssen wir die Antwort vorläufig schuldig bleiben. Systematische Untersuchungen hierüber wären dringend erwünscht.

Die Reifungsvorgänge an der inneren und äußeren Oberfläche des Gehirns.

Die Reifungsvorgänge an der inneren Oberfläche des Gehirns, d. h. also der Ventrikelumgebung, sind bezeichnet durch den fortschreitenden Abbau der gewaltigen periventrikulären Keimlager. Wenn sich diese — wie offenbar trotz gegenteiliger Beobachtungen (z. B. *Ranke*²¹) bisher vielfach angenommen wird — nun einfach so vollziehen würde, daß die ursprünglich äußerst zeldichten Keimbezirke durch „Abwanderung“ und „Auflockerung“ lichter und lichter bis zum Verschwinden werden, und die vielumstrittenen Keimzentren nichts weiter als „abgesprengte“ Teile (*Schob*²⁹) der Keimlager wären, so würde sich die ganze Entwicklung in 2 Sätzen abtun lassen. Wie wir zeigen werden, spielen sich aber in Wirklichkeit erheblich kompliziertere, teilweise schwer deutbare Entwicklungs- und Umbauvorgänge ab. Daß die sozusagen „mechanische“ Bildung von Keimzentren durch Absprengung vorkommt, steht fest; sie spielt eine Rolle im Gebiet der „Zwischenschichten“, und wenn man hier — d. h. im Marklager, weit von den Ventrikeln entfernt — kleine Keim-

* Siehe über das schubartige Eintreten der Myelinisation *Keene* und *Hewer*¹⁵!

** Über einen positiven Einfluß der In-Funktion-Nahme, bzw. des extrauterinen Lebens auf die Markbildung, berichten *Ambrohn* und *Held*².

haufen antrifft, so wird man diesen Entstehungsmodus annehmen müssen. Im Gegensatz hierzu haben wir aber in den periventrikulären Keimmassen *niemals* eine Entstehung von Keimzentren durch mechanische Absprengung wahrgenommen, sondern stets eine andersartige, durch örtliche Entwicklungsdifferenzen bedingte, in Ursache und Bedeutung vorläufig schwer verständliche Entwicklungsart.

Es sei noch kurz eine Bemerkung über die früher so oft vorgekommene (s. z. B. *Ceelen* ⁶⁾ und bis heute noch nicht ganz ausgerottete (s. den Streit zwischen *Goldzieher* und *Globus* ⁸⁾) diagnostisch so folgenschwere Verwechslung dieser Keimzentren mit „entzündlichen Infiltraten“ gemacht. Das Schrifttum hierüber hat einen bereits so überflüssigen Umfang angenommen, daß wir uns hier auf folgendes beschränken können: Eine Verwechslung mit entzündlichen Infiltraten ist für jeden, der einige neurohistologische Erfahrung besitzt, gänzlich unverständlich. Ebenso unmöglich ist die Auffassung der Zellhaufen als pathologischer Gliaproliferation (*Schmincke* ²⁸⁾): Da die Zellen der Keimzentren gerade ausgesprochen dunkle Kerne und niemals eine Plasmaantönung aufweisen, *fehlen* ihnen gerade die einzigen Charakteristika einer proliferativen Gliaveränderung! Es kann hier also nicht von einem diagnostischen Problem die Rede sein. Wir verweisen im übrigen auf unsere Abbildungen.

Gehen wir für unsere Beschreibung von dem ursprünglich geschlossenen, eine kompakte Masse von überall gleicher Zelldichte und Zellform bildenden — also noch keine Keimzentren in sich enthaltenden — periventrikulären Keimlager aus. Auf dem frühesten von uns untersuchten Stadium von 29,5 cm Länge sind die Keimlager bereits völlig geschwunden am ventralen Umfang des Aquädukts und IV. Ventrikels und an der medialen Wand des Unterhorns des Seitenventrikels, d. h. über dem Ammonshornzellband: Hier, über phylogenetisch alten, ontogenetisch sehr frühzeitig differenzierten Gebieten finden wir also bereits am Ende des 6. Schwangerschaftsmonats keine Spur vom Keimlager mehr, seine Zellbestände sind bereits vorher ihrer Bestimmung zugeführt. Auch im Bereich der Balkenunterfläche schwinden die Keimlager schnell und vollständig im Laufe des 7. Monats. An allen anderen Teilen der Ventrikelwandung aber sind sie zu dieser Zeit noch mächtig und in unverminderter, gleichmäßiger Zelldichte entwickelt: Man findet *in ihnen* noch keine Keimzentren. Wir nehmen damit vorweg, daß man später also *innerhalb* der Keimlager Keimzentren findet, wo dann eo ipso von „Absprengung“ keine Rede sein kann.

Diese innerhalb der Keimlager zu findenden Keimzentren haben wir zum ersten Male mit 36 cm Länge beobachtet, und von da an *regelmäßig*. Der zu ihrer Entwicklung führende Umbauprozess der Keimlager, dargestellt in der Abbildungsserie Abb. 15—21, vollzieht sich dann in größter Ausdehnung im Laufe des 8. Schwangerschaftsmonats. Während die Keimzonen sich bis dahin aus kleinen, sehr chromatinreichen (also dunklen) Rundkernen — den indifferenten Zellen *Schapers* — recht gleichmäßig zusammensetzen, formen sich diese jetzt zunehmend in sehr große, helle, also chromatinarme Rundkerne um (vgl. Abb. 16): Die

Größendifferenz beträgt bis zum dreifachen des ursprünglichen Durchmessers. Diese fortschreitende Umgestaltung der Kerne nun vollzieht sich recht ungleichmäßig. Zwischen den großen findet man allenthalben noch kleine Rundkerne, die rindenwärts gelegenen Keimlagerbezirke machen im ganzen die Umbildung oft vor den direkt ependymenachbarten durch usw. Besonders auffallend aber ist, daß vielfach scharf begrenzt umschriebene Zellhaufen aus kleinen dunklen Rundzellen, mit Vorliebe perivascular, lange liegen bleiben, während ihre Umgebung

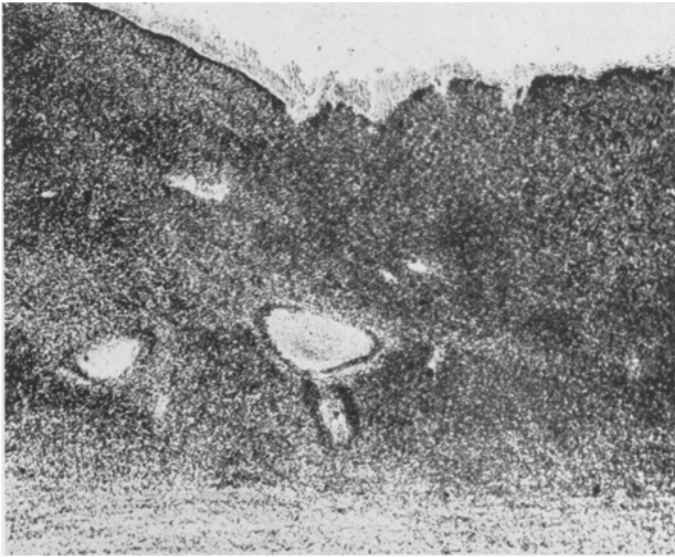


Abb. 15. Beginn der Keimzentrenbildung, oberer lateraler Winkel des Seitenventrikels parieto-occipital, 38 cm lange Totgeburt. Man erkennt besonders im Bilde unten um zwei Gefäße die Mäntel von indifferenten Zellen.

längst die Umwandlung in großkernige Elemente durchgemacht hat: *Dies eben sind die Keimzentren* (Abb. 15, 16, 17, 18). Der Unterschied zwischen Keimlager in diesem Stadium und Keimzentrum besteht also in erster Linie darin, daß sich im ersteren stets reichlich große helle und nur in geringerer Zahl noch kleinere Kerne finden, im Keimzentrum aber so gut wie *ausschließlich* kleine Rundkerne. Da die Keimlager ziemlich gleichzeitig mit der Umwandlung ihrer Zellform auch eine fortschreitende zahlenmäßige Lichtung, d. h. Auflockerung des Zellbestandes, durchmachen, von der die Keimzentren stets verschont bleiben, so kommt bald als weiterer auffälligster Unterschied der hinzu, daß die Zellen im Keimzentrum (noch) viel dichter liegen als in seiner bald mehr und mehr gelichteten Umgebung (vgl. Abb. 16, 18, 19). Man trifft wohl auch gelegentlich einmal Bilder an, wo sich ein Keimzentrum zunächst schon

durch Auflockerung seiner Umgebung abhebt, bevor diese die Vergrößerung und Aufhellung ihrer Kernformen erkennen läßt. Doch sind das

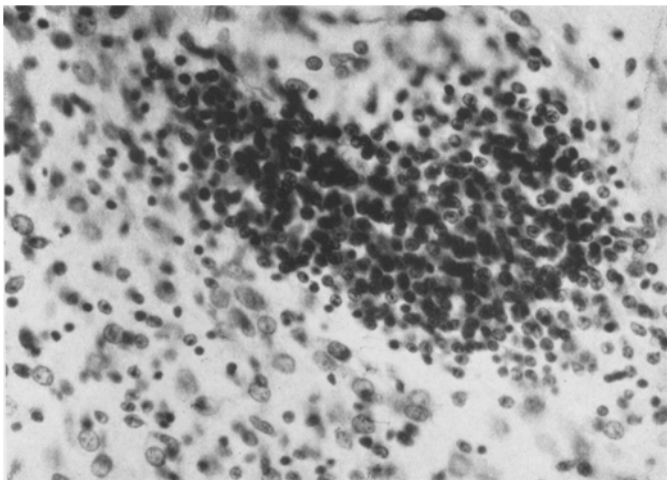


Abb. 16. Zeigt den Unterschied der Zellformen innerhalb des Keimzentrums und um dasselbe herum, Einzelheiten s. Text. 50 cm lange Totgeburt. Dieselbe Vergrößerung wie Abb. 2, 6, 9, 11, 12, 13, 14.

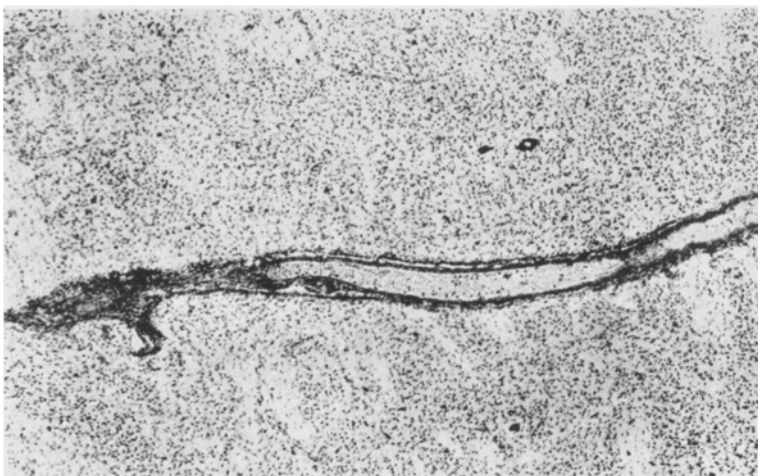


Abb. 17. Perivaskuläres Keimzentrum (Keimmantel) um längsgetroffenes Gefäß im Striatum bei 47 cm langem Fetus. Beachte die bereits ziemlich gute Differenzierung des Striatums auf diesem Stadium sowie die Zellarmut seiner Striae.

Ausnahmen, die Regel ist der erstgeschilderte Bildungsmodus. Das wesentliche — da stets nachweisbare — Merkmal des Keimzentrums gegenüber dem Keimlager ist also der Unterschied der Zellform in dem

Sinne, daß das Keimlager die primitive („indifferente“) Zellform noch festhält, während seine Umgebung schon zu weiteren Entwicklungsstadien (großen, hellen, bläschenförmigen Formen) ausdifferenziert ist. Dafür, daß auch auf späteren Embryonalstadien noch Keimzentren *aktiv* durch lokale Zellproliferation gebildet werden können, wie *Schwartz* ^{30, 31} annimmt, haben wir keinerlei Anhaltspunkte gefunden.

Dem über die Zellformen Gesagten ist nur wenig hinzuzufügen. Es sei vorweg erwähnt, daß die großen hellen, als Differenzierungsprodukt

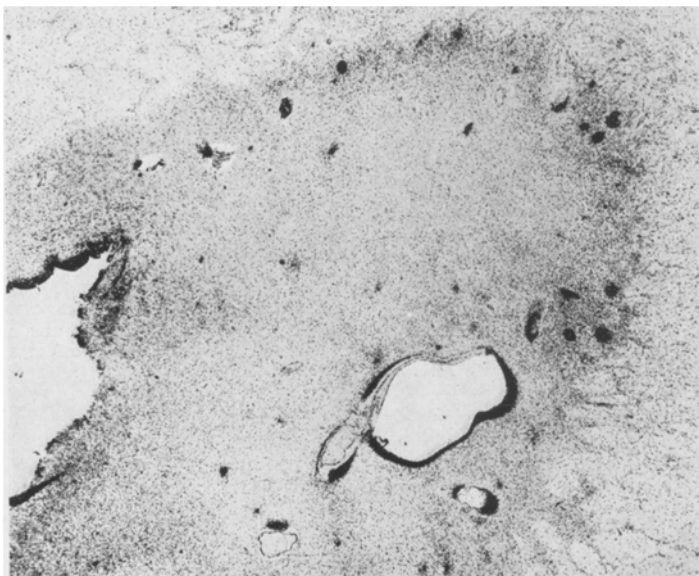


Abb. 18. Oberer lateraler Winkel des Seitenventrikels in Höhe des Caudatuskopfes bei 2 Wochen altem Kind: Vorpostenwall von Keimzentren an der Grenze des ehemaligen Keimlagers, das sich gegen das umgebende Mark noch gut absetzt. Siehe die perivaskuläre Lage der Keimzentren!

entstandenen Kerne der Keimlager in allem jenen Elementen gleichen, die wir als charakteristische große helle Kerne des übrigen frühkindlichen Markes vorn beschrieben haben. Dagegen muß noch einiges über *Form* und *Lagerung* der Keimzentren gesagt werden. Daß sie mit Vorliebe als annähernd runde Zellhaufen erscheinen ist zweifellos oft (nicht immer) schnittbedingt. Dies gilt ganz besonders für die so überaus häufige *perivaskuläre* Lagerung der Keimzentren: Abb. 17 zeigt um ein zufällig längsgetroffenes Gefäß einen solchen langgestreckten „Keimmantel“ in dem schon weit differenzierten Striatum. Es ist auf das Vorkommen dieser Form schon deshalb nachdrücklich Wert zu legen, weil vermutlich sie am ehesten zu diagnostisch verhängnisvollen Verwechslungen mit entzündlichen Infiltraten Gelegenheit bietet. Viel häufiger trifft man

im Schnitt die im Schrifttum oft erwähnte Form des „Halbmondes“ um einen Gefäßquerschnitt (s. Abb. 18 und 19). Warum die Keimzentren mit Vorliebe perivascular liegen — und das nicht nur im Gehirn, wie *Scherer*²⁶ an entsprechenden Bildungen in Neurinomen zeigen konnte — ist eine vorläufig rätselhafte Tatsache. Wir können außer Vermutungen ohne Beweiskraft hierüber vorläufig nichts aussagen. Es sei zur Vervollständigung der Morphologie der Keimzentren endlich noch die eigenartige Form der schmalen, selbst in Netzen angeordneten „Keimstraßen“

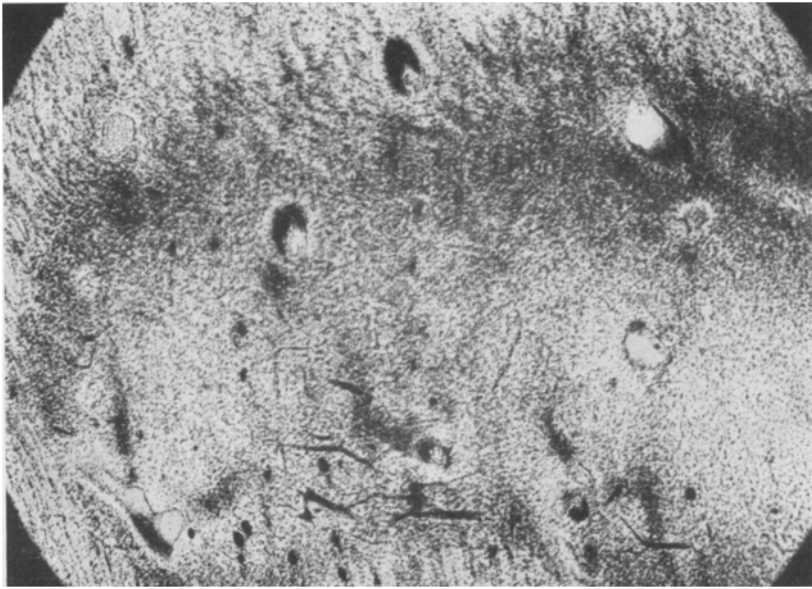


Abb. 19. Umgebung des Vorderhorns des Seitenventrikels bei 50 cm langer Totgeburt; beachte die „Keimstraßen“ im Bilde unten! Im übrigen auch hier vorwiegend perivascularäre Lage der Keimzentren.

erwähnt, über die Abb. 19 alles Notwendige anschaulich macht. Diese Form ist unseres Wissens im Schrifttum noch nicht beschrieben.

Die Geschwindigkeit, mit der sich der geschilderte Um- und Abbau-prozeß der Keimlager vollzieht, weist nun große regionäre Unterschiede auf. Die allgemeine Auflockerung und Differenzierung geht *occipital* sehr *schnell* und *gleichmäßig* fort — beim 40 cm langen Fetus etwa ist die Vergrößerung aller Kerne hier schon beendet und Keimzentren trifft man hier nur ausnahmsweise, und dann niemals in größerem Umfange an. Frontal aber ist zur selben Zeit und noch lange Zeit später alles sehr im Rückstande, und enorme Mengen von Keimzentren aller Größe und Gestalt werden hier in allen Entwicklungsstadien angetroffen. Es ist, als ob occipital das ganze Keimmateriale glatt und in einem Zuge

ausdifferenziert würde, während in den übrigen Abschnitten die Differenzierung nicht nur viel langsamer, sondern auch ungleichmäßig vor sich geht, und in Form der Keimzentren nicht differenzierte Reservebestände noch über längere Zeit hin aufgestapelt bleiben. Für *alle* von uns untersuchten Stadien jedenfalls gilt die Regel: occipital und temporal trifft man Keimzentren nur als seltene Ausnahmen, frontal und über dem Caudatus dagegen als *Regel*, und zwar in großartigster Ausbildung. Besonders charakteristisch ist für die Umgebung des Ventrikelvorderhorns die Ausbildung einer konzentrischen „Vorpostenkette“ von Keimzentren, wie sie Abb. 18 darstellt. Zwischen diesem Wall von Restmaterial und der direkten Ventrikelumgebung schiebt sich hier eine schon weit differenzierte „Zwischenschicht“ ein.

Im übrigen sind die Keimlager schon während des letzten Schwangerschaftsdrittels keineswegs mehr konzentrisch um die Ventrikelwandung angeordnet, sondern zeigen stets eine besondere Mächtigkeit an bestimmten Stellen: So besonders an der oberen äußeren Ecke des Seitenventrikels (oben und außen vom N. caudatus, wo ja eine Andeutung dieses Keimzellenzwickels als „Stratum subependymale“ noch beim Erwachsenen vorliegt), in der Vena terminalis-Gegend, im übrigen sowohl frontal wie occipital an der dorsalen und ventralen Ventrikelkante.

Da die Schrifttumsangaben über die Zeit, in der die Keimzentren verschwinden, stark differieren (s. *Ranke*²¹, *Guillery*⁹, *Jakob*¹³, *Wohlwill*³⁴) seien hier noch einige Daten als Anhaltspunkte gegeben: Wir haben Keimzentren — wenigstens frontal — *in allen Fällen bis zum 4. Lebensmonat einschließlich nachweisen* können, dabei im ersten Monat stets noch sehr ausgedehnt und reichlich. Etwa im 5. Monat verschwinden sie dann in der *Mehrzahl* der Fälle. Doch haben wir sie *vereinzelt* auch *noch mit 6, 7 und selbst 8 Monaten* angetroffen, ohne daß wir irgendeinen Anhaltspunkt für eine pathologische Ursache in diesen Fällen hätten: Die in dieser Arbeit immer wieder betonte (auch von *Ranke* und *Guillery* hervorgehobene) individuelle Variabilität in der Entwicklung des Kindergehirns wird auch hier heranzuziehen sein*. Es ist nach dem Gesagten also bestimmt ein Irrtum, wenn *Wohlwill* das Vorkommen der Keimzentren in den ersten Lebensmonaten als pathologisch, Zeichen einer Entwicklungshemmung, auffaßt, oder *Ranke* gar denselben Schluß schon für die Zeit der Geburt zieht. Dies kann für *gewisse Stellen* gelten (temporal, occipital), aber nicht allgemein. Frontal sind Keimzentren in den ersten 4 Lebensmonaten bestimmt ein normales Vorkommnis, und wahrscheinlich auch noch in den folgenden 2 bis 3 Monaten. *Globus-Schwarz-*

* Besonders kraß sind die Differenzen mit den Angaben *Ranques*: Erstes Auftreten der Keimzentren im 4. Schwangerschaftsmonat, Beginn ihres Schwundes im 7. Schwangerschaftsmonat, zur Zeit der Geburt stets verschwunden! *Ranke* arbeitete aber an viel zu kleinem, dazu stark pathologischen Material — das erklärt wohl diese offenbar fehlerhaften Angaben.

Gooler haben sogar viel später noch gelegentlich Keimzentren beobachtet, wieweit aber hier noch normale Vorkommnisse vorliegen, muß zunächst noch dahingestellt bleiben.

Was das Verschwinden der *diffusen* Keimlager betrifft, so können wir annähernd folgende Daten ansetzen: occipital im 4. Monat, am lateral-dorsalen Winkel des Seitenventrikels im 5. Monat, frontal im 8.—9. Monat. Wir haben dabei nicht die kleinen indifferenten Elemente im Auge,

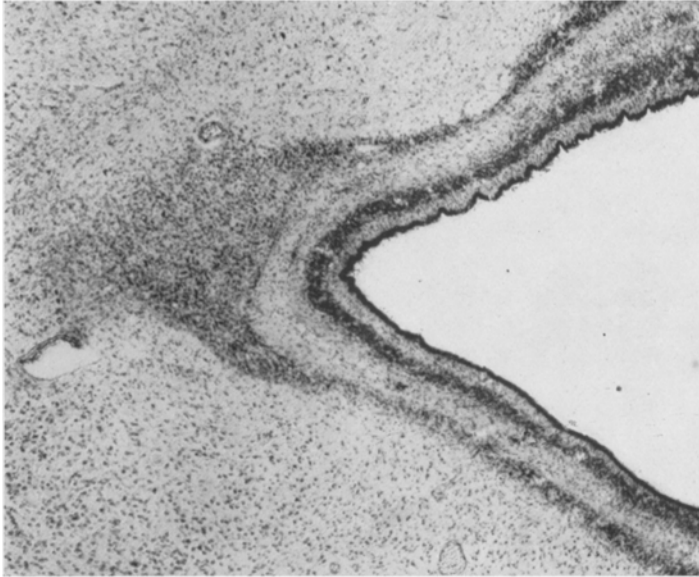


Abb. 20. Keimlagerrest über dem Caudatusschwanz bei $3\frac{1}{2}$ Monate altem Kinde, eigentümliche Vierschichtung des subependymären Lagers.

sondern jene gegenüber dem übrigen Hemisphärenmark noch deutlich verdichtete Anordnung großer heller Gliakerne, die eben als Rest des ursprünglichen Keimlagers bis zur angegebenen Zeit noch erkennbar bleibt. Abb. 20 veranschaulicht diesen Zustand des Keimzwickels über dem Caudatuskopf im 4. Lebensmonat und zeigt sehr schön die an dieser Stelle auftretende eigentümliche Vier-Schichtung des subependymalen Glialagers in helle und dunkle Zonen.

Fragen wir uns nun, was denn aus diesen Keimlagerbeständen rein morphologisch wird, so können wir uns kurz fassen: Wir begegnen im Prinzip denselben Vorgängen wie im übrigen Hemisphärenmark. Wie dort, so werden auch hier die kleinen dunklen Elemente zu großen hellen, für die besprochene Entwicklungsstufe typischen Kernen, und diese machen später unter den für die Myelinisationsgliose als typisch geschilderten Veränderungen (einseitige Plasmaantönung, zunehmende

Verkleinerung und — relative? — Chromatinanreicherung der Kerne) die Umwandlung zum endgültigen Reifezustande durch. Dieses Myelinisationsstadium der Keimlager ist in Abb. 21 dargestellt. Es erreicht seinen Höhepunkt zwischen dem 5.—6. (occipital) und 8.—9. Lebensmonat (frontal): Die schon so frühzeitig ausgesprochenen regionären Zeitunterschiede in der Differenzierung der Keimlager bleiben also bis zum Ende der Entwicklung bestehen. Und wie wir sonst für das Mark erhebliche

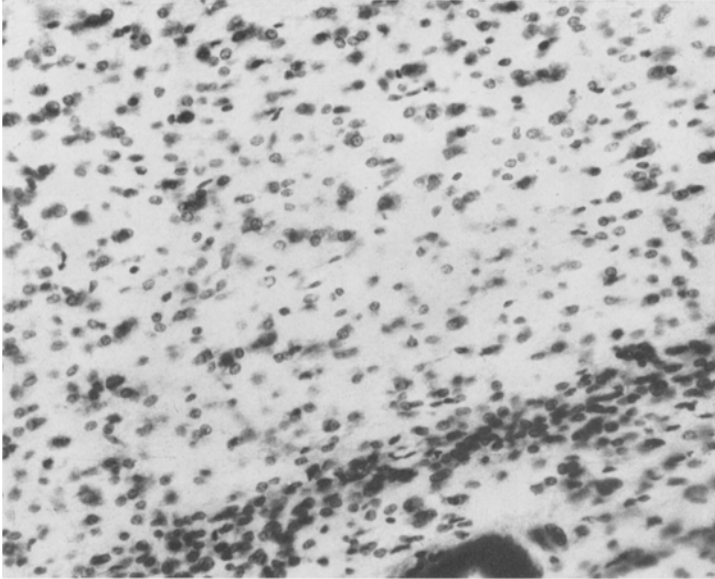


Abb. 21. Myelinisationsgliose im subependymären Glialager, 5 Monate altes Kind, occipital. Im Bilde unten der occipitale Kiestreifen.

örtliche bzw. individuelle Schwankungen in der Zellzusammensetzung (Stäbchenzellen, langgestreckte Makrogliakerne usw.) geschildert haben, können wir die gleichen Eigentümlichkeiten auch hier betonen. Auch hier, ohne vorläufig über den noch normalen oder pathologischen Charakter dieser Varianten urteilen zu können. Darüber sind weitere Forschungen nötig. Für die *örtlichen* Unterschiede ist es wahrscheinlich, daß sie mit den jüngst von *Opalski*¹⁸ studierten starken lokalen Bauunterschieden der Ventrikelwände des Erwachsenen zusammenhängen. Doch konnten wir systematisch vergleichende Untersuchungen in dieser Frage nicht ausführen.

Im ganzen bestätigen unsere Untersuchungen also in allen ihren Einzelheiten *Bielschowskys*⁴ mehr allgemein gehaltene Angabe, daß die Gliotisation des Großhirnmarkes später als die Neuroblastenwanderung erfolgt; wir können weiter sagen: sie erfolgt nicht nur in einer späteren

Fetalperiode (Bielschowsky), sondern setzt sich, besonders frontal, noch während der ersten Lebensmonate ausgiebig fort, wie die zu dieser Zeit stets noch beträchtlichen Keimbestände beweisen.

Kürzer als die Entwicklung der Ventrikelumgebung können wir die der *äußeren Oberfläche* abtun. In der von uns untersuchten Altersstufe interessiert hier einmal der Abbau der *Schaperschen* superfiziellen Körnerschicht bis zum völligen Verschwinden, dem für das reife Gehirn charakteristischen Zustand, sowie die Gliaverhältnisse der Molekularschicht. Abb. 22 gibt den Anschluß an die frühembryonale Entwicklung.

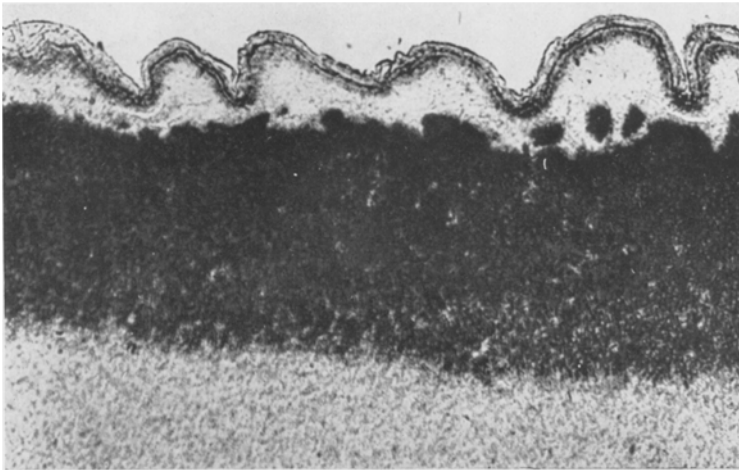


Abb. 22. Rinde des Großhirns am Ende des 6. Schwangerschaftsmonats. Außen, direkt unter den Meningen, die embryonale Körnerschicht mit vereinzelt großen *Cajalschen* Zellen. Darunter die breite zellarme Molekularschicht, dann der Status verrucosus simplex der Rindenschicht.

Auf die dichtgefügte Rindenschicht mit dem typischen Status verrucosus simplex folgt die Molekularschicht, die fließend in die superfizielle Körnerschicht übergeht. Die großen *Cajalschen* Ganglienzellen sind auf diesem Stadium noch häufig und erst wenig rückgebildet.

Nach *Ranke* — auf dessen Studien für diese Frage verwiesen werden muß — sind es die am frühesten ausdifferenzierten Ganglienzellen des Gehirns, die schon gegen Ende der Schwangerschaft eine weitgehende Rückbildung erfahren. Daß sie aber — in individuell stark wechselnder Zahl — auch beim Erwachsenen noch gefunden werden können, ist aus der Zeit hinreichend bekannt, zu der man in diesen Überbleibseln das anatomische Substrat der Epilepsie zu finden glaubte.

Gegen Ende der Schwangerschaft nun erfährt die superfizielle Körnerschicht einen rapiden Abbau. Es ist nach unseren Erfahrungen jedoch nicht richtig, daß ihre Reste zur Zeit der Geburt völlig schwinden, wie *Jakob*¹³ angibt. Vielmehr haben wir in den Windungstälern (allerdings nicht überall) auch in den ersten Lebensmonaten noch regelmäßige einschichtige Reste dieser Körnerschicht gefunden (s. Abb. 23); sie schwinden

im allgemeinen im 5.—6. Monat, aber selbst hier trifft man in einzelnen Fällen noch eine recht erhebliche Ausprägung an. Auf die starke individuelle Variabilität in der Ausbildung dieser Körnerschicht auf *frühen* Embryonalstadien hat *Ranke* bereits hingewiesen. Über die embryonale Körnerschicht des Kleinhirns (vgl. Abb. 25 und 26) liegen ausführliche Angaben im Schrifttum vor (wir verweisen besonders auf *Jakob*¹⁴), so daß wir hier nicht darauf einzugehen brauchen, da wir abweichende

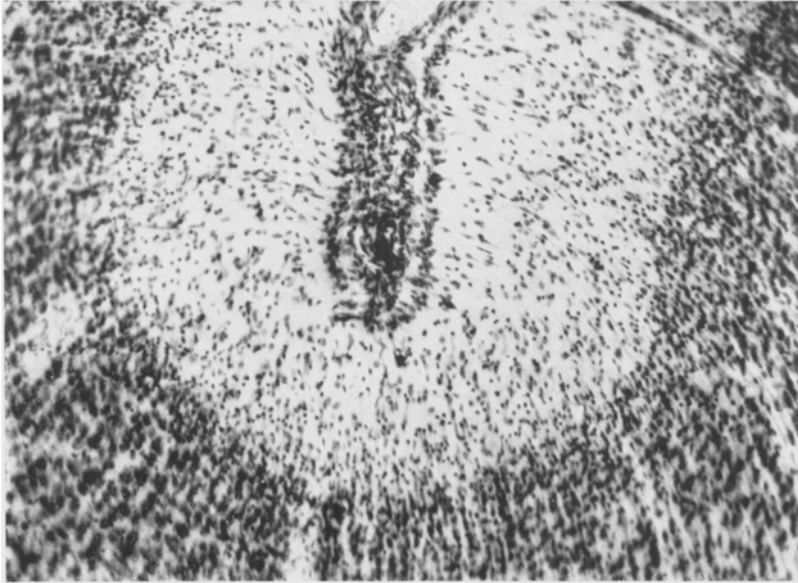


Abb. 23. 52 cm lange Totgeburt, Parazentralgegend. Windungstal mit typischen Resten embryonaler Körnerschicht. Der große Gliareichtum der Molekularschicht, darunter zahlreiche Stäbchenzellen, ist für dieses Alter typisch. Ebenso der Zellreichtum der Meningen.

Ergebnisse nicht anzuführen haben. Ihre Rückbildung vollzieht sich im Laufe des ersten Lebensjahres in außerordentlich regelmäßigen Formen.

Die Veränderungen der Molekularschicht des Großhirns lassen sich dahin zusammenfassen, daß sie gegen das Ende der Schwangerschaft und im ersten Lebenshalbjahr eine fortschreitende Verbreiterung und Verarmung an Zellen durchmacht. Die dabei anzutreffenden Bilder sind außerordentlich bunt und mannigfaltig, dabei regionär stark wechselnd. Wir wollen uns aber hier unter Hinweis auf das für andere Hirnabschnitte Gesagte auf den prinzipiellen Hinweis beschränken, daß sich die Gliabewegung auch hier dem sonst gefundenen einordnet: Auf die an Zahl reichlichen kleinen dunklen Elemente folgen die großen hellen nackten Kerne, und diese werden unter zunehmender Verkleinerung des Kerns

und typischer Plasmaantönung* dann allmählich in den erwachsenen Zustand der Makro- und Oligodendroglia übergeführt, nur daß sich diese Vorgänge — die im wesentlichen in den ersten 6—8 Lebensmonaten ablaufen — nicht in so relativ scharf getrennten Stadien wie etwa in der Capsula interna abspielen: Vielmehr fließen hier die einzelnen Phasen ineinander, und so entsteht jeweils ein recht buntes Nebeneinander von Kernformen verschiedener Entwicklungsstufen. Der oft besonders auffallende Reichtum der Molekularschicht an Mikroglia und Stäbchenzellen (s. Abb. 23) sei dabei besonders hervorgehoben. Es stimmt dies in gewissem Grade mit dem gleichsinnigen Verhalten der betreffenden Schicht auch im höheren Lebensalter überein. Allerdings möchten wir hier den Vorbehalt machen, daß wir in nicht ganz wenigen Fällen den Verdacht hatten, der besondere Stäbchenzellreichtum könne hier irgendwie pathologisch sein; dies vor allem deshalb, weil derartige Bilder von uns besonders bei kurz nach der Geburt Gestorbenen gefunden wurden, so daß die Möglichkeit einer lokalen oder diffusen Geburtsschädigung der Gehirnoberfläche nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist. Hier sind darauf gerichtete Untersuchungen nötig. Bis dahin aber wird man gut daran tun, aus solchen (jedenfalls nicht seltenen) Vorkommnissen keine großen Schlüsse zu ziehen. *Zusammenfassend* können wir sagen, daß ein starker Gliareichtum und eine qualitativ sehr bunte Zusammensetzung des Gliabildes, wie es Abb. 23 gut erkennen läßt, für die frühkindliche Molekularschicht gegenüber der des Erwachsenen charakteristisch ist und nicht als pathologisch betrachtet werden darf.

Graue Massen.

Auch hier können wir uns dem Ziele unserer Arbeit gemäß kurz fassen; denn leicht mit pathologischen Vorgängen zu verwechselnde Entwicklungsbilder kommen hier nicht oder kaum in Betracht. Die Ausdifferenzierung der grauen Massen geht in dem von uns behandelten Zeitabschnitt ja durchgehends in der Form vor sich, daß unter Ausreifung der nervösen Zellelemente zu der jeweils ortsgemäßen Ganglienzellform ein fortschreitendes Auseinanderrücken der Zellen erfolgt: Die Massenzunahme der grauen Hirnbestandteile erfolgt also in diesem Zeitraum schon nicht etwa mehr durch Zunahme der Ganglienzellen, sondern durch ihr Auseinanderrücken, bedingt durch die Zunahme der Zwischensubstanzen** (Nervenfaser, Myelinscheiden, zelliger Glia — wenn nicht

* Hier logischerweise auf die Ummarkung der Tangentialfasern zu beziehen.

** Auf der eben besprochenen Tatsache, daß die Massenzunahme der grauen Gehirnmassen onto- und phylogenetisch in erster Linie auf einem Auseinanderrücken der Nervenzellen durch Entwicklung nicht geformter Zwischensubstanzen beruht, baute *Nissl*, der schärfste Gegner der Neuronenlehre, seine Hypothese auf, daß der Träger der höheren Gehirnfunktionen nicht die Ganglienzellen sondern eben die sich zwischen ihnen entwickelnde nicht geformte Substanz sei, das „*Nissl-*

des heute allerdings von den meisten Forschern als sagenhaft betrachteten „Nissl-Graues“). Daß diese beiden gleichzeitig nebeneinander herlaufenden Vorgänge — Zelldifferenzierung und Auseinanderweichen der Ganglienzellen — an verschiedenen Orten zu sehr verschiedener Zeit * bzw. mit sehr verschiedener Geschwindigkeit vor sich gehen und ihr Endziel erreichen, ist bekannt und kann hier nicht im einzelnen behandelt werden. Wir hatten vorn beispielhaft auf die frühe Differenzierung des Pallidums und das Nachhinken des Putamens hingewiesen, das wieder noch regionäre Zeitunterschiede erkennen läßt. Für die Großhirnrinde konnten wir stets wahrnehmen, daß die Differenzierung occipital und temporal viel fortgeschrittener ist als frontal, was in völliger Übereinstimmung mit dem von uns beschriebenen Verhalten der Glia, der Markmassen und des Keimlagers steht. Im großen und ganzen wird man sagen, daß die Ausdifferenzierung der grauen Massen gegen Ende des ersten Lebenshalbjahres als im wesentlichen beendet anzusehen ist. Die Struktur gleicht jetzt in allen wesentlichen Zügen der des Erwachsenenengehirns.

Über die Gliaverhältnisse in der Rinde ist folgendes zu bemerken: Im ersten Lebenshalbjahr sind auch hier die großen nackten hellen Kerne absolut beherrschend (s. Abb. 24). Als Zeitpunkt ihres Ersatzes durch die endgültigen „erwachsenen“ Gliazellformen kann man etwa den 5. bis 6. Lebensmonat ansehen. Jedenfalls bietet im zweiten Lebenshalbjahr die Rindenglia schon ein gereiftes Aussehen. Doch kann man als allgemeine Regel betrachten, daß sich die großen hellen Formen in der Rinde etwas länger als im Mark erhalten. Für die übrigen grauen Massen gelten etwa dieselben Zahlen.

Es seien jetzt noch einige Einzelheiten von allgemeinerer Bedeutung angefügt: Bei 3 Fällen des zweiten Lebenshalbjahres fanden wir in der Rinde — nicht im Mark!! — ganz auffallend große helle nackte Kernformen vorherrschend, wie man sie etwa mit 3 oder 4 Monaten noch zu sehen gewohnt ist (vgl. z. B. Abb. 8, Striatum!). Diese 3 Fälle, die sich so scharf aus dem übrigen Material ihrer Altersstufe herausheben, wiesen *sämtlich eine starke Leberschädigung* auf (schwere Leberverfettung bei Intestinaltoxikosen). Es liegt der Verdacht nahe, daß hier dieselbe „Leberglia“ vorliegt, wie sie Scherer²⁵ als *regelmäßige* Begleiterscheinung von Leberleiden Erwachsener nachweisen konnte. Für diese Annahme spricht, daß hier wie dort in erster Linie die Glia der *grauen* Massen verändert ist. Dazu kommt, daß wir auch bei den vorn immer wieder

Grau“. Die Konzeption dieser mysteriösen Zwischensubstanz ist aber heute ziemlich allgemein verlassen worden, da man der Meinung ist, daß Nervenfasern, Markscheidungen und Glia ausreichen, den Zwischenraum zu füllen und man also zu seiner Ausfüllung keines besonderen „Nissl-Graus“ bedürfe.

* Es sei als Beispiel angeführt, daß wir die Beetzschen Riesenzellen der vorderen Zentralwindung schon mit 34 cm gut erkennbar differenziert antrafen.

erwähnten recht erheblichen „individuellen“ Schwankungen in der Gliakerngröße und -helligkeit bei Neugeborenen und Kindern der ersten Lebensmonate den recht bestimmten Eindruck hatten, daß hier Beziehungen zwischen Kernform und Leberschädigung bestehen. Immer wieder trafen wir die größten Kerne gerade bei Icterus neonatorum, Stauungsikterus bei kongenitalem Herzvitium, Ikterus bei Erythroblastose, schwerer Leberverfettung bei Darmtoxikose usw. an. Doch bedarf diese Frage der Nachprüfung an besonders dazu ausgewähltem Material.

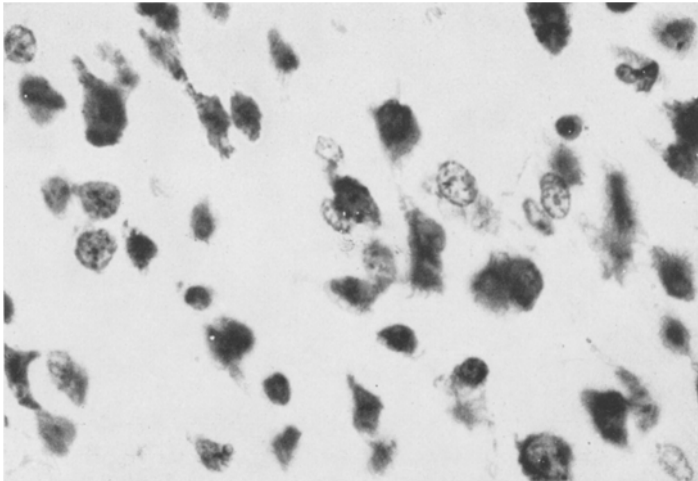


Abb. 24. 5 Monate altes Kind, Großhirnrinde. Zeigt die riesigen hellen nackten Gliakerne (die noch größeren dunklen sind Ganglienzellen), die in diesem Alter noch in der Rinde vorherrschen.

Endlich sei der Vollständigkeit halber noch an folgende Tatsache erinnert: Die Ganglienzellen des Kindergehirns haben, wie man schon seit *Nissl* weiß, eine ganz ausgesprochene Neigung zu raschen postmortalen Zellveränderungen schwersten Grades. Man hüte sich also vor Verwechslungen dieser Artefakte mit intravitalen Zellveränderungen! Es handelt sich um schwerste „Wasserveränderungen“*, die vermutlich auf den relativ hohen Flüssigkeitsgehalt des Kindergehirns zurückzuführen sind. Diese Veränderung tritt bei Neugeborenen und Kindern der ersten Lebensmonate besonders in der Großhirnrinde (nachgewiesenermaßen weniger im Hirnstamm) schon wenige Stunden nach dem Tode ein. *Das heißt mit anderen Worten, daß man praktisch im laufenden Material eines pathologischen Institutes kaum ein Kindergehirn ohne artefizielle*

* Diese von *Nissl* so genannte postmortale Veränderung ist eindeutig charakterisiert dadurch, daß das gesamte Zellplasma vom Kern unregelmäßig losgerissen, wie abgesprengt, erscheint.

Ganglienzellveränderungen zu Gesicht bekommen wird. Da dies auch für unser Material gilt, können wir über etwaige besondere Formen frühkindlicher Ganglienzellveränderungen nichts berichten. Dagegen haben wir die Erfahrung gemacht, daß außer den schon erwähnten Ganglienzellen des Hirnstamms bzw. der Basalganglien die Gehirnglia überall eine große Widerstandsfähigkeit gegen postmortale Veränderungen zeigt. Selbst bei Fixierung 48 Stunden nach dem Tode in Alkohol bekommt man noch erstaunlich gute Bilder.

Zum Schluß sei noch auf einen besonderen Befund im Ammonshorn aufmerksam gemacht, da dieser Gehirnabschnitt ja neurohistologisch eine große Rolle spielt: Die starke Gliose im Ammonshornendblatt, besonders den Endblattwinkeln, bestehend aus den großen hellen nackten Elementen des Kindergehirns, ist bei Neugeborenen und noch während des ersten Lebenshalbjahres ein unzweifelhaft normaler Befund. Sie findet sich in jedem Falle.

Interessante und gegebenenfalls zu Fehldeutungen Anlaß gebende Entwicklungsvorgänge bietet die Kleinhirnrinde. Diese sind aber von Jakob¹⁴ in seinem Handbuchbeitrag eingehend geschildert und abgebildet, auf den wir hier verweisen. Unsere Untersuchungen können die Jakobsche Schilderung nur voll und ganz bestätigen.

Meningen.

Die weichen Hirnhäute des Neugeborenen und Säuglings zeigen gegenüber denen des Erwachsenen einen leicht zu kennzeichnenden, aber wichtigen Unterschied: Sie sind überall, besonders aber in den Windungstälern, viel kompakter und zellreicher (Abb. 25). Es handelt sich dabei nur ganz vereinzelt um kleine Rundkerne, überwiegend um relativ große, helle, rundovale vollsaftige junge Bindegewebskerne, so daß eine Verwechslung mit entzündlichen Zuständen wohl ausgeschlossen sein dürfte. Dieser noch sehr jugendliche Charakter des meningealen Bindegewebes erscheint selbstverständlich in Anbetracht der starken Wachstumsleistung, die die Meningen mit der gewaltigen Oberflächenvergrößerung des Gehirns im ersten Lebensjahr durchmachen müssen. Abgesehen von dem Zellreichtum erscheinen aber auch die Zwischensubstanzen recht saftreich, umfangreich, und färben sich ziemlich stark mit Thionin an. Der Gefäßreichtum ist ebenfalls beträchtlich. Dagegen ist die extreme Erweiterung blutstrotzender Gefäße — oft in Gruppen, so daß „Hämangiome“ vorgetäuscht werden können! — nach unseren Erfahrungen als vorübergehende Geburtsfolge anzusehen: Wir haben sie nur bei Totgeburten oder kurze Zeit nach der Geburt Verstorbenen angetroffen. Am stärksten ausgebildet in den Fällen, die durch Tentoriumriß oder Vena terminalis-Blutung den Tod fanden und so ohne weiteres die Ursache der mehr oder weniger diffusen Gefäßerweiterungen klarlegten.

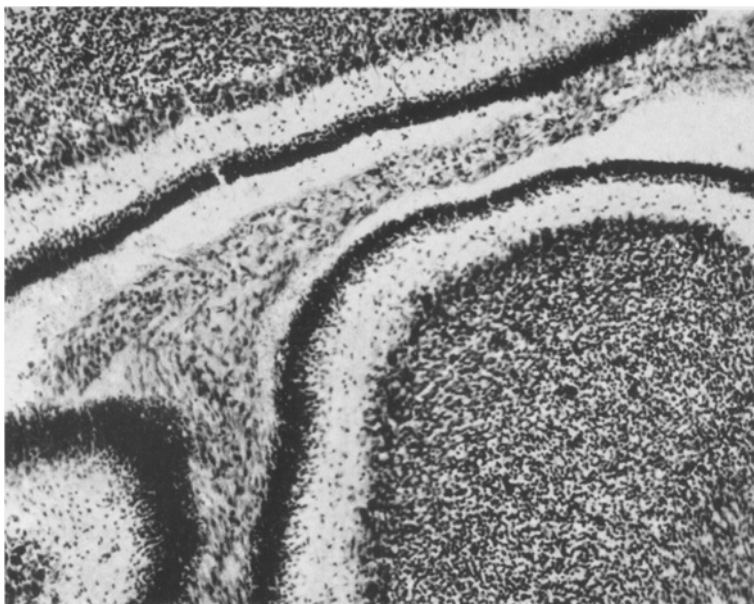


Abb. 25. Normale Meningen des Neugeborenen (in einer Kleinhirnwindung): kompakt und zellreich. Beachte die um diese Zeit noch sehr stark entwickelte embryonale Körnerschicht des Kleinhirns (direkt unter den Meningen) sowie die Schmalheit und Zellarmut der Molekularschicht!



Abb. 26. „Homogenisierung“ der Meningen, 52 cm lange Totgeburt, 4 Stunden nach dem Tode fixiert. Siehe Text!

Nicht ganz eindeutig ist eine andere, eigentümliche, meist lokal begrenzte Meningealveränderung, die wir in mehreren Fällen von Totgeburten bzw. wenige Stunden nach der Geburt an banalen Ursachen (Fruchtwasseraspiration usw.) Verstorbenen antrafen: Eine homogene Aufquellung der meningealen Zwischensubstanzen (Abb. 26) mit rötlicher Metachromasie im *Nissl*-Bild. Man könnte geneigt sein, hier auch eine geburtsbedingte, durch örtliche Stauung verursachte Flüssigkeitsdurchtränkung des Meningealgewebes anzunehmen, entsprechend der Geburtsgeschwulst der äußeren Kopfbedeckung. Es ist aber auffällig, daß wir diese Veränderung *nur* über dem Kleinhirn, und hier mit Vorliebe in Windungstälern, aber niemals über dem Großhirn gefunden haben. Der Befund sei als vorläufig nicht geklärt zur Erörterung gestellt. Ein Kunstprodukt infolge kadaveröser Einflüsse erscheint uns ausgeschlossen, da wir die Veränderung auch in einem 4 Stunden post mortem fixierten Gehirn fanden.

Im übrigen bildet sich der oben beschriebene, für das Säuglingsgehirn charakteristische Zell- und Substanzreichtum der Meningen während des ersten Lebensjahres langsam zurück. Doch ist auch mit 12, 13 Monaten noch ein deutlicher Unterschied gegenüber dem Erwachsenen regelmäßig vorhanden.

Für das Mesenchym des Plexus chorioideus gelten genau die gleichen Eigentümlichkeiten wie für die Meningen. Wegen der Gefahr einer Fehldeutung sei auch hier nochmals auf die starken Gefäßerweiterungen bei Neugeborenen aufmerksam gemacht und nachdrücklich vor der voreiligen Diagnose „hämangiomatöser Mißbildungen“ gewarnt.

Zur Fettfrage.

Im Hinblick auf die trotz des außerordentlich umfangreichen Schrifttums (s. letzte Zusammenfassung der gegenteiligen Standpunkte bei *Schwartz* ^{30, 31} und *Wohlwill* ^{34, 35}) über diesen Punkt ja immer noch nicht befriedigend geklärte Frage des Vorkommens von „physiologischem“ Fett im Zentralnervensystem des Neugeborenen und Kleinkindes haben wir in großem Umfange auch Fettfärbungen an unserem Material vorgenommen. Da leider auch wir zu keiner befriedigenden Lösung der Frage kamen, beschränken wir uns nur auf folgende Feststellungen:

Über den pathologischen Charakter der *herdförmigen* Verfettungen, die — auch nach unseren Befunden — typische Folgezustände vollständiger oder unvollständiger Nekrosen darstellen, dürfte heute wohl keine Unklarheit mehr bestehen. Für die allein noch strittigen *diffusen* Verfettungen aber stellen wir folgende Tatsachen fest: Wir haben sie *regelmäßig* in *weitgehend übereinstimmender Lokalisation* gefunden, und zwar stets in den *periventrikulären Gebieten*, nach außen hin im allgemeinen *langsam* schwächer werdend, etwa wie man es bei periventrikulären „diffusen Sklerosen“ sehen kann (ohne daß wir mit diesem Vergleich vorläufig

die mindesten ursächlichen Zusammenhänge behaupten wollten!). Daß bei dieser Lage der Balken stark betroffen ist, wie auch wir in Übereinstimmung mit vielen entsprechenden früheren Angaben fanden, erscheint selbstverständlich. Trotz dieser unleugbaren erstaunlichen Regelmäßigkeit haben wir keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß diese Verfettungsprozesse *irgend* etwas mit der Myelinisation zu tun hätten. Wir fanden sie bei Frühgeburten in allen Stadien in derselben Lokalisation wie bei Reifgeborenen; auf *keinem* Stadium der Myelinisation haben wir jemals Fett in der inneren Kapsel oder im subcorticalen Mark gesehen, und dasselbe gilt von vielen anderen Stellen. *Es erscheint uns demnach mit aller Bestimmtheit ausgeschlossen, die Fettbefunde als Teilvorgang des Myelinisationsprozesses aufzufassen.*

Andererseits haben wir aber große Bedenken, sie als geburtstraumatisch bedingt anzusehen. Die ganze Lokalisation und Ausbreitung des Prozesses läßt eine traumatische Entstehung wenig wahrscheinlich erscheinen. Ferner müssen auch wir die mehrfach gegenüber *Schwartz* erhobene Feststellung bestätigen, daß man bei einem mehrere Monate alten Säugling genau den gleichen Zustand der Verfettung antreffen kann wie bei einer Totgeburt; keine Spur von Prozeßentwicklung ist hier wahrzunehmen, wie man sie bei den sicher geburtstraumatisch bedingten *Herden* so einwandfrei sieht: *Hier* trifft man nach 2 Wochen extrauterinen Lebens *stets* ein viel fortgeschrittenes Stadium der Erweichung an als etwa nach 3 Tagen. Dazu kommt noch folgendes: Bekanntlich braucht die Entwicklung einer Verfettung einer geschädigten Stelle einige Zeit; es ist wenig einleuchtend, daß der bei Totgeburten *stets* schon schwer ausgebildete Verfettungsprozeß sich *während* der Dauer der Geburt entwickelt haben soll, selbst wenn man das hypothetische Trauma in jedem Falle auf den Beginn des Geburtsvorganges ansetzen wollte. Daß es aber abgesehen davon ganz unbegründet ist, jedwede Veränderung in der fraglichen Altersperiode auf die Geburt zu beziehen (s. auch *Brandt* ⁵), möchten wir durch Anführung eines Falles unterstreichen, wo wir bei einer *Totgeburt* einen schon weitgehend cystisch umgewandelten Verfettungsherd fanden, dessen Alter auf mindestens 10—15 Tage zu schätzen war.

Alles in allem: Die Erklärung der diffusen Verfettungen als Teilvorgang des Myelinisationsvorganges ist nach unseren Befunden *nicht* aufrechtzuerhalten. Eine traumatische Genese erscheint recht unwahrscheinlich, und erst recht unwahrscheinlich erscheint es für einen Großteil der Fälle, daß die Schädigung mit dem Geburtsdatum zusammenfällt. Am nächstliegenden scheint uns noch die Annahme toxischer Einflüsse bzw. einer besonderen Labilität des frühkindlichen Hirns gegen diese zu sein, etwa im Sinne von *Neubürgers* ¹⁷ Ausführungen zu dieser Frage. Die ausgesprochen periventriculäre Lage der Verfettungen könnte dabei an „Intoxikation auf dem Liquorwege“ denken lassen. Aber all das sind

nur Vermutungen. Die Frage bleibt vorläufig ungeklärt, wenn auch in verschiedener Hinsicht bereinigt.

Zum Einfluß der Geburt auf die Ausreifung.

Die Frage, ob der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben einen eindeutigen positiven Einfluß auf die Ausreifung des Nervensystems, etwa durch „funktionelle Reizung“, habe, ist mehrfach erörtert, aber nicht systematisch bearbeitet worden. Die Frage dürfte am einfachsten in der Weise anzugehen sein, daß man Frühgeburten, die längere Zeit gelebt haben, zum Vergleich für ebenso alte oder in bezug auf die Körperlänge ebenso entwickelte, rein intrauterin gereifte, also totgeborene, Früchte heranzieht.

Wir haben uns mit der Frage in dieser Form befaßt, können aber eine systematische Darstellung der Befunde heute noch nicht geben, weil unser Material an einschlägigen Fällen noch zu klein ist und außer der Frühgeburt als solcher sicher noch andere schwer analysierbare Faktoren eine Rolle spielen. Es seien hier nur einige Andeutungen gegeben, die für das *praktische* Ziel dieser Arbeit wichtig erscheinen.

Nach unseren Befunden steht fest: a) daß das extrauterine Leben die Ausdifferenzierung des Nervensystems bei Frühgeburten erheblich beschleunigt, sowohl in bezug auf ein ebenso altes, *rein* intrauterin entwickeltes Stadium, wie auch in bezug auf das Wachstum des Gesamtkörpers; b) daß trotzdem der Vorsprung, den das ausgetragene Kind vor dem frühgeborenen hat, nur langsam eingeholt wird, jedenfalls nicht im 1. Lebenshalbjahr (*erheblich* verfrühte Geburt vorausgesetzt).

Beispiel ad a) Eine im 4. *Lebensmonat* verstorbene Frühgeburt, die zur Zeit des Todes erst eine Körperlänge von 46 cm erreicht hatte, hat einen *enormen* Vorsprung der Gehirnentwicklung vor einer mit 46 cm totgeborenen Frucht, ist aber noch erheblich im Rückstand gegenüber einem *rechtzeitig* geborenen Kind im 4. Lebensmonat.

ad b) Ein im 8. Schwangerschaftsmonat geborenes Kind stirbt nach 6½ Monaten extrauterinen Lebens; das Gehirn ist immer noch entschieden unreifer als das eines normalgeborenen Kindes von 6 Monaten, entspricht in seiner Differenzierung etwa dem eines 4—5monatigen Kindes.

Diese Andeutungen mögen hier genügen, um nachdrücklich die Notwendigkeit klarzulegen, bei Untersuchung von Kindergehirnen die durch vorzeitige Geburt bedingten Entwicklungsdifferenzen zu berücksichtigen, und zwar weit über die ersten Lebensmonate hinaus. Wir hoffen im übrigen, auf diese wichtige Frage später noch eingehender zurückkommen zu können.

Bemerkungen zur Gliaentwicklung im frühkindlichen Gehirn.

Wenn wir hier auf Grund unserer ja ganz andere Ziele verfolgenden Untersuchungen kurz Stellung zur Frage der Gliaentwicklung nehmen,

so geschieht dies vor allem aus folgendem Grunde. Wir gelangten zu unseren Anschauungen über die Gliadifferenzierung während der Myelinisation ohne jede Kenntnis der einschlägigen Arbeiten *Hortegas*¹², *Penfields*¹⁹, ²⁰ usw. und suchten diese Literatur erst, als wir eben durch unsere Feststellungen dazu gedrängt wurden. Wir legen auf diese Feststellung Wert nicht etwa um irgendwelcher persönlicher Ansprüche willen, sondern weil uns diese mit grundsätzlich anderer Methodik unabhängig gewonnene Bestätigung und Vervollständigung der zum Teil nicht ganz einheitlichen und jedenfalls wenig anschaulichen Angaben anderer Untersucher der Sache wegen wichtig scheint; und besonders um zu zeigen, *wieweit man einzig und allein mit der heute so vielfach unterschätzten Nissl-Methode kommen kann.*

Wir haben vorn gesehen, daß während des von uns untersuchten Lebensabschnittes gewaltige Veränderungen in der Glia vor sich gehen, indem grundverschiedene Gliabilder mehrfach sich ablösen. Grundsätzlich kommen jeweils zwei Möglichkeiten in Frage: entweder die jeweils „erste“ Form geht zugrunde und die zweite, ihr folgende, wandert von den Keimlagern her ein, oder die Vermehrung erfolgt durch Teilung in loco der vorhandenen Elemente, und der „Ersatz“ der einen Form durch die andere ist in Wirklichkeit Entwicklung, Überführung aus einer in die andere Gestalt. Trifft die erste Möglichkeit zu, so müßte man ein Fortschreiten der Wanderungswelle von der Tiefe her gegen die Oberfläche erwarten. Man könnte es vielleicht so deuten, daß wir im Beginn der Myelinisationsgliose die großen hellen Kerne der „2. Generation“ gleichmäßig vor allem in der Tiefe, aber erst spärlich in den subcorticalen Gebieten antreffen. Doch liegen die Verhältnisse wahrscheinlich viel komplizierter, wie auch aus den zum Teil recht gegensätzlichen Anschauungen der Cytologen in dieser Frage hervorgeht (s. die Zusammenfassung in *Penfields Cytology*!). Und auch über die zweite Möglichkeit — Zellvermehrung an Ort und Stelle — können wir nichts Bestimmtes aussagen, da wir nie eine Mitose gesehen haben.

Bestimmtere Angaben können wir dagegen über die II. Phase der Myelinisationsgliose machen, also jene Zeit, wo die großen Mengen riesiger heller Kerne mit einseitigem Plasma versehen sind und jetzt eine allmähliche Veränderung ihrer Kerngröße (Verkleinerung) und ihres Chromatingehaltes (Dunklerwerden) durchmachen, wie es S. 376/377 beschrieben ist. Es besteht nach unseren Bildern kein Zweifel darüber, daß die ursprünglich riesigen nackten Kerne während ihrer durch die Plasmaantönung bezeichneten Aktivität bei der Myelinisation, und zwar gegen das Ende dieser Aktivität (nach Verlust der Plasmaanfärbbarkeit), in zwei verschiedene Gliaendzustände übergeführt werden: in *reife Makro- und Oligodendroglia*. Die meist in langen Reihen stehenden Kerne mit dem einseitig angefärbten Plasma werden kleiner und kleiner, und noch *während* der Rückbildung des Plasmaleibes wird der Endzustand der zwei verschiedenen Kernformen erreicht. Diese sieht man dann oft in einer „Zellkette“ sich abwechseln, während diese Zellreihen im Beginn und auf dem Höhepunkt der Myelinisationsgliose aus Zellkernen bestehen, die diese späteren Unterschiede noch *nicht* ahnen lassen. Es steht also

für diese II. Phase der Myelinisationsgliose völlig außer Zweifel, daß hier kein Ersatz einer Zellform durch die andere, sondern eine Entwicklung der einen aus der anderen stattfindet. Und wir erinnern hier noch einmal an unsere vorn gemachte Feststellung, daß die außerordentliche Armut an Oligoglia vor der Myelinisation geradezu *typisch* ist, während am Ende des Myelinisationsvorganges gerade dieses Zellelement die beherrschende Zellform im Markweiß wird.

Wir kamen so zu der allgemein wichtigen Feststellung: *Nicht die Oligodendroglia oder ihre eindeutig differenzierten Vorstufen helfen bei der Bildung der Markscheiden, sondern (in bezug auf Makro- und Oligodendroglia) indifferente Elemente, die sich erst während des Myelinisationsvorganges in einer oder der anderen Richtung ausdifferenzieren.* Die großen nackten Kerne sind also noch „indifferent“, und auch nachdem sie die Plasmaanfärbung gewonnen haben sind sie es zunächst noch; erst wenn diese nachläßt, wird die Differenzierung erkennbar.

Was fanden wir nun im modernen Schrifttum (das *ausschließlich* mit Silberimprägnation gearbeitet hat) zu dieser Frage? Einmal hat *Hortega* das Fehlen der Oligodendroglia im frühfetalen Gehirn, ihr reichliches Auftreten erst bei der Myelinisation, und ihre enge morphologische Beziehung zu den Markscheiden betont. Er hat weiter eine starke Vergrößerung des Plasmaleibes der Oligodendroglia während der Myelinisation festgestellt — der vielleicht die von uns gefundene stärkere Anfärbung des sonst im *Nissl*-Bildes ja *nicht* sichtbaren Plasmas entspricht. Für die langen Reihen von Gliakernen zwischen den sich bildenden Markscheiden hat gleichfalls *Hortega* darauf aufmerksam gemacht, daß man oft Astrocyten zwischen den Oligoelementen eingestreut findet. Und *Penfield* weist nicht nur darauf hin, daß die „unreifen Astrocyten“ weitgehend den „unreifen Oligodendrocyten“ oder „Oligodendroblasten“ ähneln, sondern kam schließlich ausdrücklich zu der Auffassung, daß Oligodendro- und Makroglia auf einen *gemeinsamen* Vorläufer zurückgehen, den Spongioblasten. Fügen wir hinzu, daß auch *Rydborg*²³ * (gleichfalls mit Silbertechnik) von häufigen „Übergängen“ zwischen Makro- und

* Dieser Autor hat unzweifelhaft unsere typische „Myelinisationsgliazellen“ gesehen (“it is characteristic of the fetal astrocytes that the nucleus has a pronounced excentric situation in the cell and that a considerable part of its surface is not covered by protoplasma”), aber seine Technik verhinderte ihn an der richtigen Einschätzung seiner Befunde: daß man die fraglichen Elemente nicht als „fetale Astrocyten“, sondern als indifferente Elemente von entscheidender Bedeutung für die Myelinisation bezeichnen muß. Noch weniger — ebenfalls auf Grund ungeeigneter Technik — hat *Schwartz* die Bedeutung seiner Befunde erkannt. Er kam nur zu der Feststellung, daß sowohl die großen hellen Kerne wie die mit angefärbtem Plasma „überall miteinander vermischt“ vorkommen. Und alle Angaben *Hortegas*, *Penfields* usw. beschränken sich auch immer darauf, daß diese oder jene Zellform „in der weißen Substanz“ vorkomme. Nur der große *Nissl*-Schnitt konnte uns zur Erkenntnis vom Wesen der Myelinisationsgliose führen!

Oligodendroglia spricht, und daß jüngst *Alpers* und *Haymaker*¹ darauf hinwiesen, daß man auch der Makroglia eine erhebliche Rolle bei der Markscheidenbildung zuschreiben müsse, während man bis dahin ausschließlich die Oligodendroglia dafür verantwortlich gemacht hatte (s. *Hortega*¹², *Morrison*¹⁶, *Sjövall*³² u. a.).

Diese Angaben des Schrifttums geben ein detailliertes, aber recht mosaikartiges Bild neben unserer vielleicht mehr al freskohaften, aber, wie wir glauben, anschaulicheren, plastischeren und innerlich geschlosseneren Darstellung. *Und dieser Unterschied ist einzig ein Unterschied der Methodik.* Um auf Grund „spezifischer“ Schnitte ein *Gesamtbild* zu gewinnen, bedarf es der gedanklichen Rekonstruktion auf Grund vieler *nacheinander* studierter Schnitte, deren jeder nur einen Bruchteil der vorhandenen Gewebsbestandteile darstellt — und bei der Kleinheit der verwendeten Gefrierschnitte dazu auch nur einen Bruchteil des Gehirns! Daß man ganz „anders sieht“, wenn man bei *einem* Blick ins Mikroskop *gleichzeitig* diese Dinge vor Augen hat, bedarf keiner weiteren Ausführung.

Diese Feststellungen wollen den Wert der Silberimprägnationen als Methode *neben* anderen nicht herabsetzen. Es ist selbstverständlich, daß die Bilder, die *Hortega* von dem Zusammenhang zwischen Plasma der Oligoglia und Markscheiden gewonnen hat, von größter Bedeutung sind und uns eine gesicherte Kenntnis von diesen vorher ungeahnten Zusammenhängen vermittelt haben. Aber die *ausschließliche* Anwendung dieser Methodik ist — ganz abgesehen von dem einleitend erwähnten praktisch-diagnostischen Gesichtspunkt — selbst innerhalb mehr cytologischer Forschungen eine immerhin problematische Beschränkung — nur dies wollten wir hier unterstreichen.

Noch eine Folgerung möchten wir, wenn auch mit Vorbehalt, aus unseren oben genannten Feststellungen ziehen. Bekanntlich ist die Fähigkeit zur Myelinisation eben an einen bestimmten Entwicklungsabschnitt gebunden. Im späteren Leben werden im allgemeinen entmarkte Bezirke, selbst wenn, wie etwa bei der multiplen Sklerose, die Achsenzyylinder erhalten sind, nicht wieder markhaltig. Dieses Verhalten erscheint schwer erklärlich, wenn man, wie bisher gewöhnlich, annimmt, daß die Oligodendroglia bzw. Oligodendro- und Makroglia (*Alpers* und *Haymaker*¹) für die Markscheidenbildung maßgebend sind. Es erscheint aber selbstverständlich, wenn, wie wir gezeigt zu haben glauben, die Myelogenese *nicht* durch die ausgereiften Gliaelemente besorgt wird, und *wahrscheinlich* auch nicht einfach durch ihre Vorstufen: Sondern *Myelogenese und Gliadifferenzierung scheinen einen miteinander unlösbar verkoppelten Komplex* zu bilden in dem Sinne, daß ein Vorgang ohne den anderen nicht möglich zu sein scheint. Ist der Differenzierungsvorgang der Glia einmal abgelaufen, so ist die Oligodendroglia wohl zur Unterhaltung der Markscheiden befähigt, aber nicht mehr zur Neubildung. Diese Vorstellung hat den Vorzug, daß sie sich den modernen, durch *Boeke* begründeten Anschauungen über die Komplexität des Regene-

rationsvorganges der peripheren Nervenfasern gut an die Seite stellt. Zu ihrer endgültigen Begründung freilich werden noch langwierige Forschungen nötig sein.

Zusammenfassung.

1. Ziel der Arbeit ist eine Darstellung der Mikromorphologie des spätfetalen (soweit es für die pathologisch-anatomische Praxis in Frage kommt) und frühkindlichen Gehirns für die Zwecke der histopathologischen Diagnostik: Es soll eine Grundlage geschaffen werden, die ermöglicht, in Zukunft auch feinere morphologische Abweichungen von der Norm als solche einzuschätzen.

2. Als Methode der Wahl für histopathologische Zwecke wird die *Nissl*-Methode an möglichst großen Celloidinschnitten vorgeschlagen.

3. Die Hauptschwierigkeit für die richtige Beurteilung des frühkindlichen Gehirns liegt in der Besonderheit seiner Gliaverhältnisse gegenüber dem Gehirn des Erwachsenen.

4. Wir finden, daß sich die außerordentlich mannigfaltigen Gliabilder überall auf einen gesetzmäßig vor sich gehenden Ablauf der Gliaentwicklung zurückführen lassen.

5. Die sich daraus ergebenden Bilder werden in großen Zügen für einzelne Regionen geschildert.

6. Der zeitlich an verschiedenen Stellen systemgebunden gesetzmäßig zu sehr verschiedener Zeit einsetzende und ablaufende Prozeß dieser Gliadifferenzierung weist eine weitgehende zeitliche und örtliche Übereinstimmung mit der Myelogenese der betreffenden Gebiete auf. Wir sprechen deshalb, und weil der Höhepunkt der Entwicklung durch eine starke Gliavermehrung charakterisiert ist, von *Myelinisationsgliose*.

7. Für die Lehre von der Gliaentwicklung läßt sich aus unseren Untersuchungen die Folgerung ableiten, daß die Myelinisation unter der Mitwirkung noch unreifer Gliaelemente vor sich geht, die sich erst *während* des Myelinisationsprozesses zu reifer Makro- und Oligodendroglia ausdifferenzieren.

8. Bei aller Gesetzmäßigkeit dieser Vorgänge besteht im einzelnen oft eine erhebliche individuelle Variabilität der Gliamorphologie, die zur Vorsicht gegenüber weitgehenden Schlüssen aus nur geringfügigen Abweichungen veranlassen muß.

9. Die besonderen Differenzierungsvorgänge an der inneren und äußeren Hirnoberfläche erfahren eine gesonderte eingehendere Besprechung. Die Morphologie und Entwicklung der Keimzentren, die zu Fehldiagnosen früher vielfach Anlaß gegeben haben, wird besonders besprochen.

Schrifttum.

(Außer neueren Arbeiten und solchen aus Grenzgebieten sind nur zusammenfassende Darstellungen angeführt; dort weitere Schrifttumsangaben!).

- ¹ *Alpers and Haymaker: Brain* **57** (Juni 1934). — ² *Ambrohn u. Held: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan.* **1896**. — ³ *Belezky: Virchows Arch.* **284** (1932). — ⁴ *Bielschowsky: J. Psychol. u. Neur.* **30** (1924). — ⁵ *Brandt: Virchows Arch.* **293** (1934). — ⁶ *Ceelen: Virchows Arch.* **227** (1920). — ⁷ *Gellerstedt: Uppsala Läk.för. Förh.* **38** (1933). — ⁸ *Globus, Schwarz u. Gooler: Klin. Wschr.* **1932 II**. — ⁹ *Guillery: Z. Neur.* **84** (1923). — ¹⁰ *Held: Die Entwicklung des Nervengewebes bei den Wirbeltieren.* 1909. — ¹¹ *His: Die Entwicklung des menschlichen Gehirns während der ersten Monate.* Leipzig: S. Hirzel 1904. — ¹² *Horlega: Bol. Soc. españ. Hist. Natur.* **1921**. — ¹³ *Jakob: Anatomie und Histologie des Großhirns.* 1927. — ¹⁴ *Jacob: Das Kleinhirn. Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 4, S. 1.* 1928. — ¹⁵ *Keene and Hower: J. Anat.* **66** (1931). — ¹⁶ *Morrison: Arch. of Neur.* **28** (1932). — ¹⁷ *Neubürger: Z. Neur.* **97** (1925). — ¹⁸ *Opalski: Z. Neur.* **149** (1933). — ¹⁹ *Penfield: Brain* **47** (1924). — ²⁰ *Penfield: Special Cytology*, 1928. — ²¹ *Ranke: Beitr. path. Anat.* **47** (1910). — ²² *Roussy, Lhermitte et Oberling: Rev. Neur.* **37** (1930). — ²³ *Rydberg: Acta path.scand. (Københ.)* **10**, Suppl. (1932). — ²⁴ *Sante de Sanctis: Mschr. Psychiatr.* **4** (1898). — ²⁵ *Scherer: Virchows Arch.* **288**, 2 (1933). — ²⁶ *Scherer: Virchows Arch.* **292**, 4 (1934). — ²⁷ *Scheyer: Z. Neur.* **94** (1925). — ²⁸ *Schmincke: Z. Neur.* **60** (1930). — ²⁹ *Schob: Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11.* 1930. — ³⁰ *Schwartz: Z. Neur.* **90** (1924). — ³¹ *Schwartz: Z. Neur.* **100** (1926). — ³² *Sjövall: Acta path. scand. (Københ.)* **1932**. — ³³ *Spielmeyer: Histopathologie des Nervensystems.* Berlin 1922. — ³⁴ *Wohlwill: Z. Neur.* **68** u. **73** (1921). — ³⁵ *Wohlwill: Z. Neur.* **94** (1925).