

Aus der Prosektur des A. Ö. Krankenhauses St. Pölten
(Vorstand: Doz. Dr. KÖBERLE).

Über die trophische Funktion der Glia*.

Von

REINHARD FRIEDE.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Dezember 1952.)

Die Rolle der Glia im Hirnstoffwechsel wird allgemein überwiegend im Sinne einer großen Bedeutung für den Abraum zentraler Zerfallsprodukte aufgefaßt, denn diese Funktion läßt sich immer wieder und bei den verschiedensten zentralen Prozessen histologisch verfolgen. Wenn gegenüber der Abraumfunktion der Glia eine zuführende, trophische Funktion wenig erörtert und problematisch geblieben ist, so dürfte nicht zuletzt die Tatsache dafür maßgeblich sein, daß die pathologisch-histologische Situation zur Untersuchung dieser Frage denkbar ungünstig ist, indem dem Hirn selten je ein solches Übermaß von Nährstoffen akut angeboten wird, wie von Zerfallsprodukten. Aus diesem Grunde sind wir weitgehend auf das Experiment angewiesen, wenn eine zuführende, „trophische“ Rolle der Glia im zentralen Stoffwechsel erörtert werden soll. Auf eine Zusammenstellung der verstreuten Kommentare einer trophischen Funktion der Glia soll hier, soweit sie nicht die angeschnittenen Fragen unmittelbar berühren, zugunsten einer späteren Übersicht verzichtet werden.

Wenn man bei den vielen Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke das Schicksal des ins Hirngewebe eingedrungenen Farbstoffes verfolgt, so stößt man auf eine Reihe von Beobachtungen, die — meist von den Untersuchern nicht verwertet — im Sinne einer zuführenden Funktion der Glia sprechen.

So fand RACHMANOW in der Umgebung experimentell gesetzter Hirnverletzungen im Laufe der ersten Woche Farbstoffgranula in den Gliazellen im steigenden Maße, später auch in ihren Fortsätzen. Dann erfüllten sich die Trabantenzellen und nach 4 Wochen auch die Ganglienzellen, wobei sich nie Veränderungen oder Mitfärbung der Kerne als Ausdruck einer Schädigung nachweisen ließen. In kürzerer Zeit erhöhte SCHMID die Permeabilität der Bluthirnschranke (BHS) durch Diathermie. Bei diesem Vorgehen ließen sich nicht selten Gliazellen finden, die in ihrem, in die Membrana limitans gliae eingehafteten Füßchen und dem zum Zellkörper führenden Fortsatz deutlich Farbstoffgranula enthielten.

Das bei diesen Ergebnissen zu beobachtende Fortschreiten der Speicherung spricht für einen gerichteten Transport, denn einerseits könnte eine Aufnahme

* Vorgetragen am 16. 12. 52 vor der Vereinigung der pathologischen Anatomen Wiens.

aus der Gewebsflüssigkeit das von RACHMANOW beobachtete Fortschreiten und die besondere Anordnung bei SCHMID nicht erklären, andererseits besteht keine die Glia bevorzugende Affinität, da BEHNSEN bei der offenen BHS junger Mäuse (getötet 5 Tage nach der letzten Farbstoffinjektion) eher eine gewisse Bevorzugung der Ganglienzellen beschreibt.

JORRS sah bei mit Avertin getöteten Tieren eine Trypanblauspeicherung in der Adventita und benachbarten Glia und Ganglienzellen. Bei Haematocephalus ext. beobachten BINSWANGER und BERGER eine Aufnahme des Blutpigmentes von der Oberfläche her in die plasmatischen Fortsätze der Glia und können dasselbe experimentell mit Carmin nachahmen. Bei vitaler Goldspeicherung beschreibt ROBERTS „wohl sicher als Ausdruck eines Stofftransportes“ ganze Reihen von Körnchen innerhalb der Gliafasern, doch ist die Methodik nicht unwidersprochen geblieben (QUERIDO). Vitamin C findet man so gut wie immer in den Endothelien, vielfach in der Glia und unterschiedlich in den Ganglienzellen (CLARA).

Besonders intensiv wird aber die Speicherung, wenn ein Reiz auf die Glia einwirkt, wie wir dies bei einer proliferierenden Glia voraussetzen dürfen.

46 Std nach Einführen einer glühenden Platinnadel in das Hirn fand MENDEL eine besonders lebhafte Trypanblauspeicherung in der proliferierenden Glia. Zu dieser Zeit beginnen auch fast alle Capillaren in der Umgebung des Herdes zu proliferieren und ihr Plasma ist meist stark mit feinen schwarzblauen Körnchen beladen. Daraus ist ein besonderer Zustrom zur proliferierenden Glia ersichtlich, sei es durch eine Permeabilitätsänderung der Gefäße, sei es durch eine Aktivierung der Glia. Ein vitaler Vorgang ist die Speicherung jedenfalls sicher, nachdem das Trypanblau in Körnchen niedergeschlagen wird (in welcher Form es vom Stoffwechsel ausgeschaltet liegenbleibt). Die Auffassung von MENDEL, daß alle Zellen, die dem schädigenden Agens zum Opfer fielen, eine Speicherung aufweisen, würde bedeuten, daß fast alle proliferierenden Elemente dem Untergang geweiht sind, was unwahrscheinlich ist. Auch widerspricht es dem Wesen der Proliferation, sie mit Schädigung, bzw. anabiotischen Prozessen gleichzusetzen. Dasselbe darf auch für die Ergebnisse von MAC CURDY und EVANS bei experimenteller Poliomyelitis, kombiniert mit vitaler Färbung, gelten.

Wollte man diese Ergebnisse zur Kommentierung einer „zuführenden“ Funktion der Glia verwerten, so würde diese Argumentation eine Reihe von Widersprüchen hervorrufen. So, daß es sich um körperfremde Stoffe handle, darüber hinaus um Stoffe, die normalerweise die BHS nicht passieren, daß die Speicherung nur Ausdruck einer Schädigung der Zellen sei oder nur Ausdruck einer gesteigerten Permeabilität der Gefäße. Dieser letzte Einwand wäre allerdings am wenigsten treffend, da gesteigerter Transport in der Glia und gesteigerte Durchlässigkeit der Gefäße jedenfalls Vorgänge sein müßten, die Hand in Hand gehen.

Um diesen Einwänden begegnen zu können, schien es uns am geeignetsten, möglichst ähnliche Versuche mit Stoffen anzustellen, die eine klarere Schlußfolgerung zulassen, nämlich mit möglichst physiologischen Stoffen. Aus diesen Überlegungen heraus sind wir nach verschiedenen Ansätzen zu einer Untersuchung der Rolle des Glykogens in der proliferierenden Glia gelangt.

Hiezu wurde Meerschweinchen in Äthernarkose mittels eines pfriemartigen Instrumentes steril eine paramediane Hirnverletzung gesetzt, die als Stichkanal das Hirn in einzelnen Fällen bis zur Basis durchsetzte. Alle Tiere überlebten die Operation und erholten sich bis auf die neurologischen Ausfallserscheinungen sehr schnell. Die Tiere wurden dann nach 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Tagen mit Chloroform getötet, dünne Hirscheiben lebenswarm in absolutem Alkohol im Kühlschrank fixiert und die Glykogenversilberung nach ARZAC und FLORES angeschlossen. Diese (gebraucht wurde das Gemisch „LJ 2“), die ausgezeichnet scharfe Bilder gibt, ist zwar nicht streng spezifisch, läßt sich jedoch durch die Speichelprobe unter Kontrolle halten.

Die für unser Problem instruktivsten Bilder zeigen sich dabei bei den 4—8 Tage alten Verletzungen. Zu diesem Zeitpunkt hat sich um

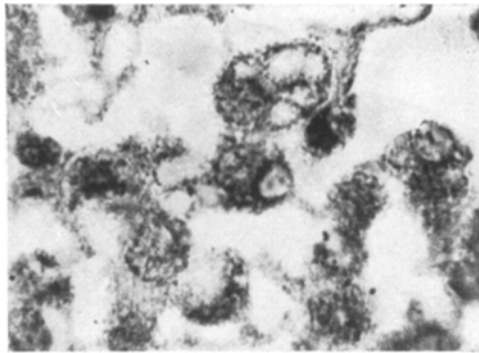


Abb. 1. Glykogenbeladene Körnchenzellen in der unmittelbaren Nachbarschaft der proliferierenden Randzone einer Verletzung im Alter von 6 Tagen. Immersion, 800fach, Arzac-Flores-Färbung.

die Wunde bereits ein Wall von lebhafter gliös-mesodermaler Proliferation gelegt, in dessen grobmaschigen, dreidimensionalen Netzwerk sich innerhalb der plasmatischen Brücken wesentlich mehr Glykogen nachweisen läßt als in der weiteren Umgebung. Weiter gegen den Rand der nekrotischen Partien nimmt die Speicherung zu und erreicht in jenen Zellen, die sich eben aus dem Verband lösen, ihr Maximum. Die so entstandenen Körnchenzellen lassen eine reichliche Speicherung erkennen. Der Kern bleibt in allen Fällen frei. Die Speicherung scheint mit dem Abstand der Körnchenzellen vom Proliferationswall wieder abzunehmen (Abb. 1).

Man gewinnt aus diesen Bildern den Eindruck, daß die Körnchenzellen glykogenbeladen in die Nekrose einwandern. Geradezu als experimentum crucis hiezu muß erscheinen, wenn PENDLETON nachweist, daß die Proliferation der Glia um Hirnverletzungen unabhängig von den bei der Verletzung freiwerdenden Lipoiden erfolgt, zumal doch die Lipoiden als das markanteste Kennzeichen des zentralen Abraums gelten. Man wird sich nach dieser Gegenüberstellung fragen müssen, ob die Bezeichnung „Abraumzelle“ primär zu Recht besteht.

Ganz ähnliche Ergebnisse wie bei den Versuchen haben wir erhalten, wenn die Versilberung an den Encephalomalacien des laufenden Obduktionsmaterials vorgenommen wurde. Hier war die Anreicherung oft noch deutlicher als bei den Versuchen, wie die Abb. 2 zeigt. Bei diesem Präparat hebt sich die proliferierende Randzone der Erweichung bei Lupenvergrößerung bereits deutlich als dunkler Glykogensaum aus dem Präparat heraus.

Untersucht man bei den obigen Versuchen die Verletzungen im Alter von 3, 2, 1 Tagen, so läßt sich zuweilen in der Glia der Randzone ver-

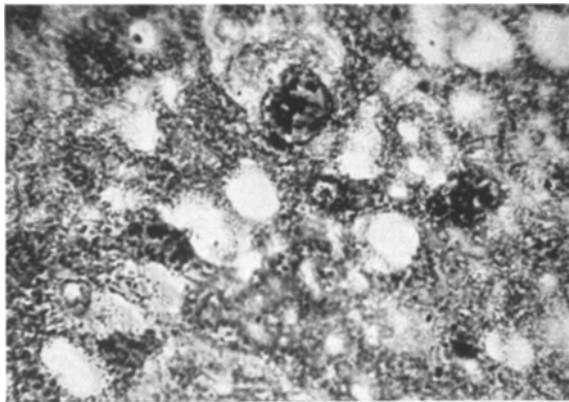


Abb. 2. Intensive Anreicherung mit Glykogen in der proliferierenden Randzone einer Encephalomalacie. Das Glykogenvorkommen bleibt auf das Plasma beschränkt. Immersion, 800fach, Arzac-Flores.

mehrter Glykogengehalt nachweisen, auch wenn die Proliferation keine sehr eindrucksvolle ist, was sich vielleicht durch eine der Proliferation vorausgehende funktionelle Beeinflussung erklärt. Finden sich ausgewanderte Leukocyten, so speichern diese intensiv Glykogen. In ergänzenden Untersuchungen kamen wir zu dem Ergebnis, daß Gliaproliferation und Leukocytenauswanderung im ZNS wahrscheinlich als Äquivalent aufzufassen sind.

Die Anreicherung von Glykogen in der Umgebung von Infarkten u. ä. ist schon seit langem bekannt (v. GIERKE), doch man hat dieselbe oft auf eine Störung des Stoffwechsels, auf eine verminderte Abbaufähigkeit bezogen. Dieser Einwand wird hinfällig, wenn wir uns der völlig analogen Speicherung von Trypanblau erinnern; diese stellt einen erhöhten Zustrom sicher, denn der Vitalfarbstoff wird vom Hirn weder verbraucht noch abgebaut (BROMANN, BEHNSEN). Wollte man hingegen lediglich eine gesteigerte Gefäßpermeabilität für die Befunde verantwortlich machen, so ist an die besondere Anreicherung in den sich aus dem Verband ablösenden Zellen zu erinnern, die auf einen aktiven

Transport hinweist, ganz abgesehen davon, daß das Glykogen ja erst intracellulär aufgebaut werden muß; die eigentlichen Verschiebungen in der Form der einfachen Saccharide sind uns ja histologisch nicht zugänglich.

Da wir hier eine funktionelle Betrachtung vornehmen, glauben wir uns auch berechtigt, mesodermale und ektodermale Elemente der mesodermal-gliösen Proliferation unserer Versuche gemeinsam zu bewerten, da beide wohl sicher einen funktionellen Komplex bilden, bei dem mesodermale und gliöse Elemente verschiedene Anteile einnehmen können.

Nachdem eine zuführende Funktion der Glia jedenfalls zwischen Gefäß und Ganglienzellen vermitteln würde, hat eine Imprägnierung pericellulärer Konturen um Ganglienzellen bei unseren Versuchen und auch im Hirn des fetalen Meerschweinchens unsere besondere Aufmerksamkeit erregt. Dafür, daß diese eine aus dem Blut stammende Anlagerung darstellt, spricht die Beobachtung von Trypanblau in gleicher Anordnung von MENDEL bei den obengenannten Versuchen. Da es nach den vorangehenden Versuchen nahelag, in diesem „Rahmen“ eine trophische Aktion des umliegenden gliösen Gewebes zu erblicken, versuchten wir, diese Gebilde durch entsprechende „Belastung“ zu verstärken.

Hierzu wurden Meerschweinchen fraktioniert mit Leuchtgas vergiftet, wobei die Tiere in einem Zeitraum von 14 Tagen täglich oder im Abstand von einigen Tagen bis 1 Std lang in einem Leuchtgaskoma gehalten wurden. Dabei wird durch vorsichtige Dosierung ein Zustand zwischen Apnoe und Versuchen des Tieres, sich aufzurichten, festgehalten. Beim akuten Beginn der Vergiftung treten vielfach Krämpfe auf, beim Wiedererwachen kommt es zu Torsionsbewegungen, Rollbewegungen, Erregungszuständen, Zittern und zuweilen auch Krämpfen.

Wird ein solches Tier nach einiger Restitutionszeit getötet, findet sich im Hirn eine diffuse Anreicherung mit Glykogen. Dieselbe ist unabhängig davon, ob es sich um das erste Koma beim gesunden Tier oder um ein wiederholtes Koma handelt; sie tritt beim akuten Leuchtgastod nicht ein.

Diese Beobachtung könnte der von LUBARSCH entsprechen, der 1 Std nach Abklemmung einer Nierenarterie Glykogenanreicherung für eine Dauer von etwa 6 Std fand. WINTERSTEIN förderte die Glykogensynthese im ZNS durch Dextrose, Reizung und Insulin.

Im Rahmen dieser Anreicherung treten auch die erwähnten pericellulären Konturen deutlicher hervor, und zwar in allen Hirnteilen, ganz besonders aber um die großen Ganglienzellen der Hirnnervenkerne. Solche zeigt die Abb. 3, die von einem Meerschweinchen stammt, das nach einem Leuchtgaskoma von 1 Std und einer Restitutionszeit von 10 min durch Dekapitation getötet worden war. Die imprägnierte Kontur um die Zelle ist hier sehr deutlich ausgebildet und man erkennt auch, daß sich dieselbe kontinuierlich auf den Neuriten erstreckt. Neben der Zelle ist ein Stück eines isolierten, umrahmten Neuriten

zu erkennen, wie sie in der Alba reichlich zu sehen sind. An einzelnen Stellen geht die pericelluläre Kontur durch schmale Äste in das umgebende, durch seinen Glykogengehalt verdeutlichte Reticulum über. Daß es sich bei diesem Befund nicht etwa lediglich um eine Imprä-

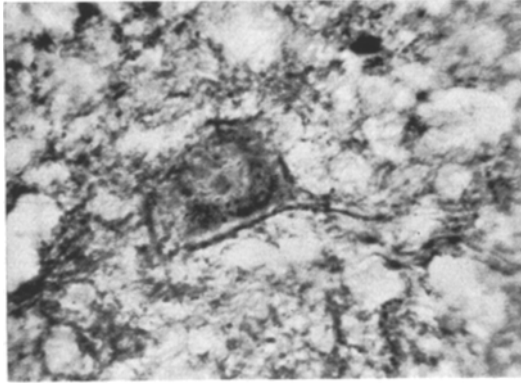


Abb. 3. Glykogenumrahmung einer Ganglienzelle nach einem Leuchtgaskoma von 1 Std Dauer mit 10 min Restitutionszeit. Neben dem Fortsatz der Ganglienzelle eine ebenfalls umrahmte Nervenfasern. Immersion, 800fach, Arzac-Flores.

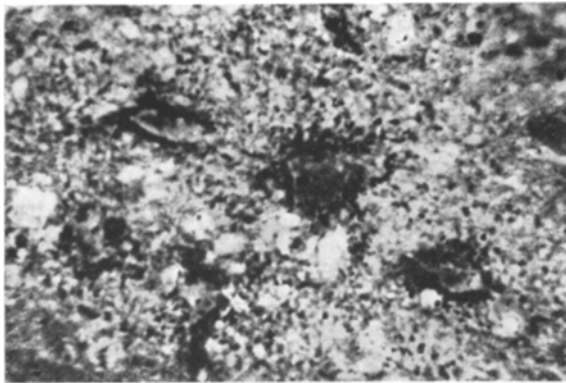


Abb. 4. Wesentliche Verbreiterung der pericellulären Konturen gegenüber Abb. 3. Immersion, 800fach, Arzac-Flores.

gnation des Golgi-Netzes handeln kann, zeigt die Abb. 4, die einen Zustand wiedergibt, der nicht so häufig zu sehen ist. Hier hat sich aus der Kontur geradezu eine pericelluläre Aufschüttung von Glykogen gebildet, die aus einer dichten Menge grober Granuli besteht, welche sich nach der Umgebung hin lichten.

Die einzige uns bekannte Analogie hiezu sind die Befunde von ERHARD, der Anreicherung von Glykogen um die Ganglienzellen der Weinbergschnecke in Abhängigkeit vom Winterschlaf beschreibt, wonach die Glia „tatsächlich die Rolle eines Reservestoffüberträgers innehat“.

Die besprochenen Ergebnisse berechtigen, eine trophische Funktion der Neuroglia anzunehmen; daß die Morphologie derselben mit dem kräftigen, zum Gefäß führenden, in der HELDSchen Membran verwurzelten Fortsatz einerseits und dem kontinuierlichen Übergang ins Neuroplasma andererseits (K. F. BAUER) geradezu zu einer solchen Deutung einläßt, braucht kaum erwähnt zu werden. Im folgenden sollen einige weitere Argumente zu diesem Thema kurz dargelegt werden.

Die Form der MÜLLERSchen „Stützzellen“ der Retina wird leicht verständlich, wenn man einbezieht, daß die äußeren Retinalschichten gefäßfrei sind; gerade in diesen lagern sich die nervösen Elemente (die hier klein sind) den Cavationen der MÜLLERSchen Zellen ein. Hingegen zeigen diese bei den großen Ganglienzellen der Ganglienzellschicht fast keine Cavationen, ein Befund, der einer Stützfunktion widerspricht, denn große Zellen würden eher einer Stützung bedürfen als kleine. Zudem haben die MÜLLERSchen Zellen als rein plasmatische Gebilde keine Versteifungen.

Dies wird durch die Beobachtung von SUGITA kommentiert, der bei experimenteller Cholesteatose in den MÜLLERSchen Zellen eine von innen nach außen abnehmende Kette von Fettkörnchen bis in die Nähe der äußeren Körnerschicht sieht; demnach sei die Glia die Ernährungsbahn der Netzhaut. OGUCHI und MAJIMA beobachten ähnliches mit Carmin.

Trotz seiner großen Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel ist das Hirn eher spärlich ausgestattet mit Capillaren (OPITZ und SCHNEIDER). Hinzukommt aber noch, daß die Ganglienzellen in der Regel ganz unabhängig von den Capillaren liegen (SCHARRER) und sich kaum, wie die Zellen anderer Parenchyme, an jene anlagern.

Zur Verdeutlichung dieses merkwürdigen Verhaltens haben wir im Hirn eines gesunden, an einem Unfall verstorbenen 36 jährigen Mannes die Abstände der Ganglienzellen von den Capillaren vermessen. Vermessen wurden nach MARESC-BIELSCHOWSKY gefärbte Tangentialschnitte durch den Cortex, da man an solchen die „vier freien Seiten“ der Ganglienzelle überblicken kann und am wenigsten in Gefahr läuft, Gefäße, die vor oder hinter der Schnittebene liegen, zu übersehen.

Mit den Ergebnissen wurde der Abstand der Capillaren der Fußsohle vom Stratum germinativum (hier ist wegen der tiefen Papillen die Vermessung besonders leicht) verglichen.

Abb. 5 zeigt das Ergebnis der Vermessung von etwa 1000 Ganglienzellen: die meisten Capillaren sind erst in einiger Entfernung vom Zellkörper zu finden. Grotesk ist aber, daß die Ganglienzellen hinsichtlich des Abstandes nur um etwa $\frac{1}{4}$ bessergestellt sind als das Stratum germinativum der Fußsohle; der dem widersprechende Unterschied in der Empfindlichkeit braucht kaum erwähnt zu werden.

Natürlich wird man sich auch die vielgrößere Durchblutung des Hirnes (JENSEN) vor Augen halten müssen. Aber die stärkere Durchblutung wäre kein Grund, ihren eigenen Wert durch einen weiteren Capillarabstand herabzumindern; außerdem verhält sich die Durchblutung von Hirn und Herz wie 150 zu 400 (MÖLLER) und

trotzdem hat das Herz näherliegende Capillaren. Daß solche nicht in irgendeiner Weise mit dem Bau des Hirnes unvereinbar sind, zeigen neben anderen Befunden die anliegenden Capillaren der Nn. supraoptici et paraventriculares.

Dieses eigenartige Paradoxon findet seine Erklärung durch die Annahme eines zwischengeschalteten trophischen Bindegliedes, das die Ganglienzellen von einer Gefäßnähe unabhängig macht. Achtet man nunmehr darauf, so kann man in den Spinalganglien, die keine „brückenförmige Glia“ haben, ziemlich oft an die Hüllplasmodien angelagerte Capillaren sehen.

Entsprechende Farbstofftransporte vom Hüllplasmodium in die Zelle wurden sowohl bei Vitalfarbstoffen (TSCHETSCHUJEWA), als auch bei körpereigenem Fett (HERZOG, SCHÜLER) beobachtet. Möglicherweise finden so auch die Wuche-

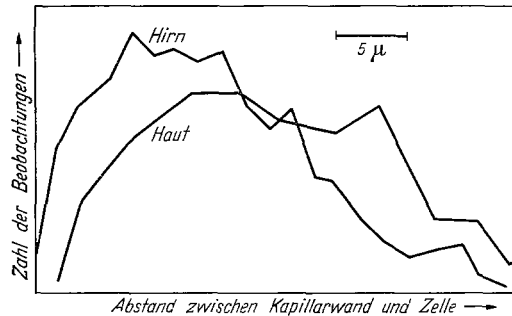


Abb. 5. Verteilung der Capillarabstände von den Ganglienzellen des Hirnes und vom Stratum germinativum der Haut.

rungen des Hüllplasmodiums (STÖHR jr.) im Sinne einer „degenerativen Hypertrophie“ (FEYRTER) eine Deutung, zumal die Kapselzellen auch bei längerdauernder faradischer Reizung hypertrophieren (KUNTZ, SULKIN).

Im Rückenmark früher Embryonalstadien sendet jede Gliazelle einen Fortsatz zur Oberfläche des Rückenmarkes. Dieses Verhalten wird uns im Sinne einer „zuführenden“ Funktion sofort verständlich, wenn wir einbeziehen, daß das Rückenmark am Beginn seiner Entwicklung gefäßlos ist und die Gefäße erst später von der Umgebung her einwachsen. Noch bei älteren Embryonen sieht man eine deutliche Verdickung der Gliastrukturen dort, wo größere Gefäße der Oberfläche anliegen.

Hebt man bei fixierten älteren Embryonen die Calvaria mit einem Zirkelschnitt ab und untersucht sie histologisch, so findet sich nicht selten, daß die Verhaftung zwischen Hirn und der reichlich vascularisierten Membrana meningeä (also zwischen ektodermalem und mesodermalem Gewebe) eine derart enge ist, daß die Hirnsubstanz eher in sich reißt, ehe der Kontakt zwischen ihr und der Membrana meningeä gelöst wird. Der hier haftenbleibende Hirnteil besteht aus reichlichen Gliazellen, die sich förmlich an die zahlreichen Gefäße der Membrana meningeä herandrängen, sowie aus kräftigen Gliafußchen von Fortsätzen aus tieferen Schichten. Nachdem es sich hierbei kaum um eine Schutz- bzw. Schranken Einrichtung handeln kann, da das embryonale Hirn keine BHS besitzt (BEHNSEN), dürfte dieser Befund wohl für eine Ernährung von der Oberfläche her sprechen, auch noch zu einer Zeit, wo die tieferen Hirnschichten bereits vascularisiert sind (Abb. 6).

Nur referierend soll Erwähnung finden, daß nach eigenen Untersuchungen der Gliaindex (Zahl der Gliazellen je Ganglienzelle) einzelner Kernregionen ihrem Gehalt an Lactoflavin und anderen Fermenten parallel zu gehen scheint, was wiederum für eine wesentliche Rolle der Glia im Hirnstoffwechsel spricht. Hierüber wird an anderem Ort berichtet.

Das auffallende Verschontbleiben von Ganglienzellen noch tief im Tumorgewebe, das man in Gliomen finden kann (vgl. JAKOB), ließe sich vielleicht so verstehen, daß die Infiltration durch ein trophisches

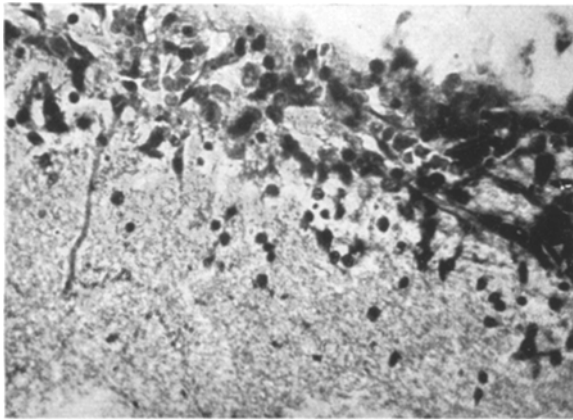


Abb. 6. Enger Konnex zwischen Hirn und Membrana meningea bei einem Embryo von 11 cm SFL und 9 cm SSL. Bei diesem Präparat hatte sich sowohl die Membrana meningea von der Knochenanlage, als auch die obersten Hirnschichten von den tieferen gelöst, wogegen der Konnex zwischen Hirn und der Membrana erhalten blieb. Man erkennt die reichlichen Gliakerne, die reichliche Vaskularisierung der Membrana meningea und seitlich einen laugen Gliafortsatz aus den tieferen Schichten. 360fach. Eisenhämatoxylin-Eosin.

Gewebe noch die relativ günstigste Form von maligner Infiltration sein wird. Umgekehrt sind reife Gangliome zentral außerordentlich selten, was man in obigem Sinne so verstehen könnte, daß es sich durch die Brückenfunktion der Glia um 2 aneinandergeschaltete Elemente handelt, bei denen also eine Ganglienzellwucherung eine gleichgerichtete Tendenz der Glia zur Bedingung hätte, wie z. B. bei der tuberösen Hirnsklerose, die monströse Ganglienzellen in Verbindung mit intensiven Gliaveränderungen zeigt.

Eigenartig ist auch, daß der Encephalomalacie im Gegensatz zu anderen Infarkten eine hämorrhagische Randzone, die man wohl als gegenregulativen Vorgang auffassen darf, fehlt.

Unter Annahme einer trophischen Funktion der Glia wäre jedoch verständlich, daß eine Hyperämie ohne entsprechende Funktionssteigerung der Glia sinnlos sein müßte. Dieselbe findet sich in der Tat als erste Reaktion in der Randzone einer Erweichung, und zwar dort, wo die Nervenzellen intakt geblieben sind oder nur ganz geringe Schädigungen aufweisen noch reichlicher als in den inneren

Zonen mit massiver Schädigung (NEUBÜRGER). Die Abräumung selbst, für die man die Glia verantwortlich macht, ist im Gegensatz zu diesem „Auftakt“ der Randzone unvollständig, was am deutlichsten bei den zentralen Koagulationsnekrosen ist, wo es bei der gewucherten Randzone bleiben kann, „ohne daß wir von Abbau irgend etwas zu sehen bekämen“ (SPIELMEYER).

Die hier kurz angeführten Argumente, deren Zahl sich noch erweitern ließe, unterstützen die sich aus den anfänglichen Versuchen ergebende Annahme einer trophischen „Brückenfunktion“ der Glia. In dem Maße, in dem diese Annahme an Boden gewinnt, sehen wir uns gedrängt, die pathophysiologische Bedeutung einer Gliaproliferation aus einem neuen Blickwinkel aufzufassen.

Eine trophische bzw. Stoffwechselfunktion der Glia ist wohl schon vielfach vermutet worden, indes bei pathologischen Befunden zugunsten der Abraumfunktion fast regelmäßig vernachlässigt geblieben. Wollte man die trophische Funktion der Glia mit der des Blutes vergleichen, so wäre die übliche Auffassung von der Funktion der Glia etwa so, als würde man dem normalen Blut eine Nährfunktion zusprechen, der entzündlichen Hyperämie hingegen die Aufgabe einer Entgiftungseinrichtung.

Aus der Voraussetzung einer trophischen „Brückenfunktion“ der Glia läßt sich rein theoretisch ein Schema der verschiedenen pathologischen Reaktionen ableiten, zu dessen kurzer Darlegung wir uns hier berechtigt glauben, da es einerseits weitreichende Perspektiven eröffnet, andererseits mit den tatsächlichen pathologisch-anatomischen Befunden gut übereinstimmt. Eine dreigliedrige Kette, wie sie Gefäßwand-Glia-Ganglienzelle darstellen, bietet auch 3 pathogenetische Angriffspunkte, wobei sich, sofern es sich tatsächlich um eine funktionelle Kette handelt, seitens der übrigen Elemente charakteristische Reaktionen zeigen werden.

A. Eine elektive Schädigung der Gefäßwand wird eine Hypertrophie der Glia veranlassen, damit trotz des geschädigten Gefäßes noch genügend Nährstoffe in das Parenchym geschafft werden können. Die Hypertrophie wird am Ort der Not, also perivaskulär erfolgen, insbesondere bei lokalem Gefäßschaden. Kann dieser durch die Gliahypertrophie nicht mehr kompensiert werden, so werden in der Umgebung Ausfälle im Parenchym entstehen.

Dieser Überlegung entsprechende perivaskuläre Gliosen finden wir bei den verschiedensten Erkrankungen; so bei sklerotischen Prozessen als ALZHEIMER's perivaskuläre Gliose, bei der Endarteriitis luica der kleinen Hirngefäße (ALZHEIMER), bei Endarteriitis nach Leuchtgasvergiftung (MEYER), die wir auch bei unseren obigen Versuchen erkennen konnten, wobei sich eine sehr mäßige Glykogenanreicherung in der perivaskulär proliferierenden Glia ergab, schließlich besonders deutlich bei Malaria tropica als proliferative Encephalitis, bei Fleckfieber (bei dem der Gefäßschaden wohl peripher, kaum aber zentral, wie bei der Malaria tropica histologisch zum Ausdruck kommt) usw. Interessant ist, daß nach PETERS bei ganz akuter multipler Sklerose die perivaskuläre Gliawucherung „durch Neutralisation der Schädlichkeit“ eine Gewebsalteration verhindern kann.

B. Eine elektive Glia-schädigung würde wahrscheinlich als Gliadegeneration sichtbar werden, woraus eine konsekutive Schädigung der Ganglienzellen folgen würde. Dies aber ohne wesentliche Gliahypertrophie, da sie eben durch ein Fehlen derselben bedingt wäre. Perivaskuläre Anordnung und Gefäßveränderungen würden fehlen.

Dieses theoretische Gebiet der „Gliaerkrankungen“ ist noch *Terra incognita*; immerhin scheinen sowohl pathologische Befunde als auch funktionelle Untersuchungen (KORNMÜLLER) diesbezüglich auf die Schizophrenie und andere Psychosen hinzuweisen.

C. Bei elektiver Schädigung der Ganglienzelle würde wiederum die Glia kompensatorisch hypertrophieren, und zwar abermals am Ort der Not, also periganglionär, nur bei diffuser Schädigung diffus. Es entsteht so eine periganglionäre nutritive Gliosis.

Für funktionelle Vorstadien einer solchen glauben wir die bei den anfänglichen Versuchen beschriebenen „Rahmenbildungen“ um Ganglienzellen halten zu dürfen. Periganglionäre Gliosen sind als „Neuronophagien“ ein geläufiger Befund. Aber es findet sich dieselbe morphologische Anordnung auch bei erhaltener Ganglienzelle, wo sie sehr unglücklich als „Pseudoneuronophagie“ bekannt wurde, darüber hinaus auch als physiologische gliöse Umklammerung im Striatum, manchen Thalamuskernen und den tieferen Cortexschichten. Nach der strengeren Auffassung von SPIELMEYER müßte selbst jede gliöse Umklammerung bei Respektion der Zellgrenzen und ohne sicheren histologischen Hinweis auf eine Freßtätigkeit als Pseudoneuronophagie bezeichnet werden und dieselbe wäre nach dieser Definition weit häufiger als die echte Neuronophagie.

Aus den obigen Befunden und den anschließenden Überlegungen heraus scheint sich eine neue pathophysiologische Auffassung der pathologischen Gliaproliferationen anzudeuten, indem diese Ausdruck einer Kompensation, einer trophischen Gegenregulation zu sein scheinen und somit gleichsam ein Analogon zur entzündlichen Hyperämie bilden. Hier drängt sich ein Vergleich mit der suffizienten und insuffizienten Glia LOTMARs auf, der bei niederen Dosen von Dysenterietoxin Nekrosen mit kräftiger mesodermal-gliöser Reaktion, bei höheren Dosen reaktionslose Nekrosen mit amöboider Glia findet. Die Konsequenzen, die sich aus dem Dargelegten insbesondere in neuropsychiologischer und neuropathophysiologischer Richtung ergeben, sind so weitreichend, daß eine weitere Untersuchung des Themas der Mühe wert erscheint.

Zusammenfassung.

Es wird versucht, in der Literatur niedergelegte Befunde über das Verhalten von Vitalfarbstoffen im Hirn für die Diskussion einer trophischen Funktion der Glia verwertbar zu machen, indem gezeigt wird, daß das Verhalten von Glykogen und Vitalfarbstoffen in Gliaproliferationen ein prinzipiell ähnliches ist. Durch diese Kombination kann eine Reihe von Einwänden gegen die Vitalfärbungsversuche einerseits und Glykogenanreicherung andererseits beseitigt werden. Den

Versuchsergebnissen werden weitere Argumente zugunsten einer trophischen „Brückenfunktion“ der Glia angeschlossen. Nachdem sich durch diese die dargelegte Auffassung weiter abgerundet hat, wird versucht, ein Schema der verschiedenen Gliareaktionen zu entwerfen, nach welchem einer Gliaproliferation wesentlich die Rolle einer Kompensation, einer trophischen Gegenregulation zukommt, wobei sich die morphologische Anordnung je nach der Lage der primären Schädigung richtet.

Literatur.

- ARZAC, J. P., and L. G. FLORES: *Stain. Technol.* **24**, 25 (1949). — BAUER, K. F.: *Z. Neur.* **174**, 246 (1943); **176**, 265 (1943). — *Klin. Wschr.* **1948**, 321. — BEHNSEN, G.: *Z. Zellforsch.* **4**, 515 (1927). — BINSWANGER, O., u. H. BERGER: *Virchows Arch.* **152**, 525 (1898). — BROMANN, T.: *Arch. f. Psychiatr.* **112**, 290 (1941). — CLARA, N. M.: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **52**, 359 (1942). — ERHARD, E.: *Biol. Zbl.* **31**, 472 (1911). — FEYRTER, F.: *Wien. med. Wschr.* **1949**, 164. — FRIEDE, R.: *Wien. Z. Nervenheilk.* **7**, 143 (1953). — *Zbl. Path.* **90**, 94 (1953). — *Mikroskopie* **8**, 191 (1953). — GIERKE, E. v.: *Erg. Path.* **11**, II (1907). — HELD, H.: *Mschr. Psychiatr.* **65**, 68 (1927). — HERZOG, E., u. E. SCHÜLER: *Beitr. path. Anat.* **106**, 178 (1942). — JAKOB, A.: *Anatomie und Histologie des Großhirnes*. Wien 1927. — JENSEN, P.: *Pflügers Arch.* **103**, 171 (1904). — JORRS, G.: *Med. Klin.* **1936**, 21. — KORNMÜLLER, E.: *Deutsch. med. Wschr.* **1950**, 994. — KUNTZ, A., and M. SULKIN: *J. Comp. Neur.* **86**, 467 (1947). — LOTMAR, F.: *Z. Neur.* **8**, 345 (1912). — LUBARSCH, O.: *Virchows Arch.* **183**, 188 (1906). — MACCURDY, u. H. EVANS: *Berl. klin. Wschr.* **1942**, 1695. — MENDEL, W.: *Z. Neur.* **117**, 148 (1928). — MEYER, A.: *Z. Neur.* **112**, 187 (1928). — MÖLLER, K. O.: *Pharmakologie*. Basel 1947. — NEUBÜRGER, K.: *Arteriosklerotische Hirnerkrankungen*. Jena 1930. — OGUCHI, CH., u. K. MAHAMA: *Arch. f. Ophthalm.* **111**, 440 (1923). — OPITZ, E., u. H. SCHNEIDER: *Erg. Physiol.* Springer 1950. — PENDLETON, S.: *Arch. of Path.* **43**, 15 (1947). — PETERS, G.: *Nervenarzt* **18**, 270 (1947). — QUERIDO, A.: *Acta psychiatr. Københ.* **22**, 97 (1947). — RACHMANOW: *Fol. neurobiol.* **7**, 750 (1913). — ROBERTS, W. J.: *Arch. f. Psychiatr.* **109**, 744 (1939). — SCHARER, E.: *Z. Neur.* **158**, 93 (1937). — SCHMID, H.: *Arch. f. Psychiatr.* **95**, 303 (1931). — SPIELMEYER, W.: *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin 1922. — STÖHR jr., PH.: *Z. Anat.* **104**, 133 (1935). — *Z. Zellforsch.* **33**, 109 (1943). — SUGITA, Y.: *Arch. f. Ophthalm.* **115**, 260 (1925). — TSCHETSCHUJEW, T.: *Z. exper. Med.* **69**, 208 (1930). — WINTERSTEIN, H.: *Handbuch der Physiologie*, Bd. IX, Berlin 1926.

Dr. REINHARD FRIEDE, St. Pölten, Österreich, Ofnergasse 7.