Die feinere Histologie der Epiphyse.

Von

Dr. Hermann Josephy.

(Aus dem Anatomischen Laboratorium [Privatdozent Dr. A. Jakob] der psychiatrischen Universitätsklinik und Staatskrankenanstalt Friedrichsberg, Hamburg [Direktor: Prof. Dr. Weygandt].)

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1920.)

Die Histologie der menschlichen Zirbel war in den letzten Jahren mehrfach Gegenstand eingehenderer Bearbeitung. Trotzdem ist eine völlige Klärung über den Bau dieses recht komplizierten Organs nicht erreicht worden. Die Ansichten der einzelnen Untersucher gehen in manchen Punkten auseinander, und abgesehen davon stößt auch die Deutung der sichergestellten und allgemein anerkannten Befunde auf Schwierigkeiten.

Dabei ist eine genaue Feststellung der anatomischen Struktur des Conariums nicht nur aus rein anatomischem Interesse wichtig. Es ist ja bekannt, daß der Zirbel die mannigfachsten physiologischen Wirkungen beizulegen sind. Gerade für die Aufklärung dieser Funktionen ist es von Bedeutung zu wissen, aus welchen Einzelbestandteilen das Corpus pineale sich zusammensetzt, welche dieser Wirkungen etwa als nervös gedeutet werden können, welche andererseits sich auf eine Sekretion, sei es eine innere, sei es eine äußere, zurückführen lassen.

Die Literatur über die mikroskopische Anatomie der Epiphyse ist in der größeren, 1916 erschienenen Arbeit Krabbes eingehend besprochen. Ich will das dort Gesagte nicht ausführlich wiederholen und mich auf das beschränken, was von wesentlicher Bedeutung für die feinere Histologie der menschlichen Zirbel ist.

Nachdem Weigert in der Epiphyse reichlich Gliafasern nachgewiesen hatte, bestätigte Dimitrowa in eingehenden Untersuchungen diesen Befund. Nach ihr bestand lange die Neigung, die Zirbel als ein im wesentlichen gliöses Gebilde anzusehen, bis pathologische Beobachtungen ihre Wichtigkeit für den Gesamtorganismus zeigten (Marburg u. a.). Dimitrowa war es auch, die als erste die eigenartigen Kernkugeln der Zirbelzellen genauer beschrieb.

Einen sehr wesentlichen Fortschritt bedeutet die 1913 erschienene Arbeit Walters.

Walter hat die Epiphyse mittels einer besonderen Methode untersucht. Er färbt Paraffinschnitte mit 1,5—2proz. Protargollösung, reduziert, vergoldet und differenziert mit Eisessig. Es färben sich dabei gleichzeitig Zellen und Nervenfasern.

In der Epiphyse lassen sich mit dieser Färbung sehr eigenartige Strukturen darstellen. Piasepten und isoliert laufende Gefäße sind umsäumt „von einem dichten Geflecht von Fasern mit kolbenartig verdickten Enden“. Kolben und Fasern sind verschieden dick, oft entspringt einer dünnen Faser ein besonders dicker Kolben und umgekehrt. Die Fasern, die man oft weithin in das Drüsenläppchen verfolgen kann, ähneln in jeder Beziehung einem Achsenzylinder. Häufig stellen sie aber nur einen Ast einer dickeren Faser dar, die noch mehrere gleichartige Zweige aufnimmt. Die allgemeine Verlaufsrichtung der Faser ist ziemlich senkrecht zu den Septen und Gefäßen; an diesen selbst biegen sie zum Teil fast rechtwinklig um, und legen sich mit der Längsseite an das betreffende Gebilde an. Walter bezeichnet diese Strukturen als Randgeflechte.

In der Drüse selbst findet sich ein ziemlich dichtes Netzwerk von Fasern, die auch hier wieder zum Teil mit Endkolben an die Drüsenzellen sich anlegen.

Die Herkunft der Fasern und Randgeflechte ist eine verschiedene. Der weitaus größte Teil wird von eigenartigen „spezifischen“ Zellen gebildet. Sie sind weder gliöser Natur noch hält Walter sie auf Grund eines besonderen, in drei Fällen erhobenen Befundes für Ganglienzellen. Sie sind in den ersten Lebensjahren selten; mit zunehmendem Alter tritt eine progressive Vermehrung dieser Elemente ein. Eine Anzahl der Kolben entstammt zwei anderen Zellarten, die beide „eine recht große Ähnlichkeit mit Nervenzellen haben“. Beide sind selten. Intracelluläre Fibrillen sind gelegentlich in ihnen angedeutet, dagegen lassen sich weder Achsenzylinder noch Tigroid nachweisen. Schließlich entstammt ein Teil der Endkolber und Fibrillen den durch die Commissura posterior einstrahlenden Achsenzylindern sowie den im Bindegewebe verlaufenden sympathischen Fasern.

Außerdem gibt es in der Zirbel noch sekretorische Elemente, die in den ersten Lebensjahren die Hauptmasse des Parenchyms bilden.

Was die Bedeutung der Epiphyse, speziell die der Randgeflechte betrifft, so hält Walter es für wahrscheinlich, daß sie mit der Funktion des Plexus chorioideus und der Leptomeninx und damit der Liquorsekretion in Beziehung steht. Die Zirbel läßt sich als eine Art „Reflexorgan“ auffassen. Er sucht seine Ansicht durch einige pathologische Befunde bei erworbenem und angeborenem Hydrocephalus zu erhärten.

Etwa gleichzeitig mit Walter haben Achúcarro und Sacristán dieselben Strukturen beobachtet und abgebildet; sie unterscheiden in der Zirbel zwei Arten von Ganglienzellen. Die Kolben halten sie für degenerative Bildungen an Achsenzylindern, ähnlich wie sie in Spinalganglien nach Transplantation auftreten. Sie machen außerdem interessante Angaben über das Bindegewebe und weisen vor allem mittels der Tanninsilbermethode nach, daß es außer den dicken Septen im Parenchym der Zirbel zahlreiche feine Bindegewebsfasern gibt, unter denen besonders die „Fibras ensortijadas“, die geringelten Fasern, auffallen. Die Kernkugeln halten sie für degenerative Bildungen, sie entstehen durch Einstülpung der Kernmembran und Aufnahme von Plasmapbestandteilen.

Krabbe endlich hat in seiner Arbeit versucht, einen Einblick in den Gesamtaufbau der Epiphyse zu geben. Er bestätigt den Walterschen Befund der Randgeflechte, bestreitet aber, daß die Fasern den „spezifischen“ Zellen entspringen. Diese haben keine Fortsätze; sie liegen vielmehr in einem Reticulum, das aus Ganglienzellen gebildet wird. Aus diesen stammen die Nervenfasern mit ihren Endkolben. Dazwischen liegen Gliazellen, die Krabbe aber nicht weiter in den

organischen Aufbau der Epiphyse einordnet. „Man sieht in der Zirbeldrüse ein Phänomen, das sonst unter normalen Verhältnissen nicht im Gehirn gesehen wird, nämlich eine teilweise Unklarheit der Grenzen zwischen ektodermal angelegter Hirnsubstanz und dem mesodermal angelegten Bindegewebe.“ Die Gliagrenzmembran Helds ist in der Zirbeldrüse unterbrochen.

Endlich ist hier die kürzlich erschienene Arbeit Marburgs zu erwähnen. Sie enthält einige kursorische Bemerkungen zur Histologie der Zirbel. Marburg äußert sich besonders skeptisch über die nervöse Natur der Randgeflechte und hält sie für gliös. Er meint, daß der Fehler, den Walter usw. anscheinend machen, darin liegt, „daß an die protoplasmatischen Gliastrukturen vergessen wird“. Die Glia findet sich auch an den Gefäßen in der Form, „wie wir sie im Zentralnervensystem sonst zu sehen gewohnt sind“. Andererseits lassen sich markhaltige Nervenfasern bis ins Innere der Zirbel verfolgen. Die Arbeit enthält außerdem sehr interessante Ausführungen über die vergleichende Anatomie und über die funktionelle Bedeutung der Epiphyse.

Ich beschränke mich auf diese wenigen Referate; sie enthalten aus der Literatur das, was für meine folgenden Ausführungen das Wesentlichste ist. Auf manche noch nicht besprochene Einzelheit wird nachher noch einzugehen sein.

Von anderen Arbeiten, die für die Anatomie der Epiphyse von Bedeutung sind, nenne ich die erste Studie Marburgs, die ebenfalls wichtige Beiträge zur vergleichenden Anatomie usw. enthält. Ferner ist die Monographie Studnickas über die Parietalorgane zu erwähnen, endlich die Arbeit Schlesingers über die Altersveränderungen der Zirbel. Auch Uemura bringt manches Beachtenswerte. Eine Zusammenfassung über die physiologischen Probleme gibt 1917 Hofstaetter.

Aus der Literatur lassen sich nun eine Anzahl Fragen herauschälen, die strittig sind und deren Klärung von Wichtigkeit erscheint. Ich bemerke dabei, daß es mir nur darauf ankommt, die Struktur des normalen Zirbelparenchyms darzustellen. Gliaplaques, Cysten, Konkrementbildungen usw. sollen außer Betracht bleiben.

Einig sind sich alle neueren Untersucher darüber, daß in der Zirbel folgende Bestandteile vorkommen: 1. nervöse Elemente, 2. Gliazellen und Gliafasern, 3. Drüsenzellen.

ad 1. Allgemein anerkannt ist die Existenz von Nervenfasern. Unsicher ist aber, woher sie stammen, vor allem ob Ganglienzellen in der Epiphyse vorkommen; ferner ist festzustellen, wo und in welcher Form die Fasern enden. Das führt auf die Frage der Randgeflechte. Stellen sie nervöse Endstrukturen dar? Sind ihnen besondere, der Zirbel eigentümliche Elemente beigemischt, die, wie Walter annimmt, spezifischen Zellen entspringen, oder sind sie etwa, wie Marburg glaubt, überhaupt gliöser Natur? Welche Funktion haben sie? Oder sind sie überhaupt nur Involutionerscheinungen?

ad 2. Es ist besonders die Ausdehnung und Anordnung der plasmatischen Gliastrukturen festzustellen. Ferner muß die Behauptung Krabbes nachgeprüft werden, ob die Gliagrenzmembran in der Epiphyse tatsächlich nicht existiert, d. h. ob an dieser Stelle der allgemeine Bauplan des Zentralnervensystems durchbrochen ist.

ad 3. Wir wollen diese Elemente mit Krabbe kurz als Pinealzellen bezeichnen. Hier ist die Bedeutung der Kernkugeln zu besprechen. Es ist fraglich, ob sie mit sekretorischen Prozessen zu tun haben (Krabbe) oder ob sie degenerativer Natur (Achúcarro-Sacristán, Marburg) sind. Auch die noch ungeklärte Frage der Sekretwege der Zirbel muß hier gestreift werden.

Das von mir untersuchte Material besteht aus etwa 100 menschlichen Epiphysen; außerdem habe ich einige Zirbeldrüsen von Tieren geschnitten, die mir aus der Friedrichsberger Sammlung von Herrn Prof. Weygandt gütigst zur Verfügung gestellt wurden.

Die menschlichen Epiphysen stammen größtenteils von Geisteskranken, die in Friedrichsberg gestorben sind. Ein kleiner Teil ist von Geistesgesunden, die im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg zur Obduktion kamen, entnommen; sie sind mir von Herrn Prof. Simmonds, dem ich hierfür Dank schulde, überlassen worden. Die Verwendung eines solchen „krankhaften“ Materials zu normal-anatomischen Studien bedarf einer gewissen Rechtfertigung. Krabbe hat in dieser Hinsicht Bedenken geäußert und Marburg hat sich ihm angeschlossen. Zweifellos nicht ganz mit Unrecht; pathologische Veränderungen besonders der Glia und des Bindegewebes werden bei Allgemeinerkrankungen des Körpers und bei Hirnaffektionen sicher leicht eintreten. Andererseits ist aber zu betonen, daß gerade die Histopathologie der Glia und des Bindegewebes im Zentralnervensystem weitgehend erforscht ist, so daß es bei der Durchmusterung eines größeren Materials gar nicht so schwer ist, festzustellen, was krankhaft ist, und sich daraus ein Bild vom Normalzustand zu machen. Ich werde nachher noch zeigen, daß sich diese Verhältnisse z. B. bei Epiphysen von Paralytikern ganz leicht übersehen lassen. Es sind hier sogar manche Strukturen besser erkennbar als in normalen Präparaten. Ferner kann man ohne Schwierigkeit feststellen, daß alle Unterschiede im Bau der einzelnen Epiphysen rein graduell, nicht prinzipiell sind, wie auch Walter bereits betont hat. Spezifische, für irgendeine Krankheit bezeichnende Erkrankungen der Zirbel gibt es, abgesehen natürlich von Tumoren u. dgl., offenbar nicht. Als letztes kommt hinzu, daß die in der Literatur niedergelegten Befunde ja auch eine gewisse Kontrollmöglichkeit geben.

Die Untersuchungsmethoden waren im allgemeinen die üblichen. Das Material wurde in Formol, Alkohol, Sublimat usw. fixiert

und auf dem Gefriermikrotom geschnitten bzw. in Paraffin oder Phoxoxilin eingebettet. Entkalkt wurde meist nicht. Wenn man die größeren Konkremeente entfernt, geht das Schneiden auch so ganz gut. Gefärbt wurde nach den gebräuchlichen Methoden; auf einige Einzelheiten wird nachher noch einzugehen sein.

Was den Gesamtaufbau der Epiphyse, insbesondere auch das Verhältnis von Stroma und Parenchym betrifft, so wird allgemein angenommen, daß es keine durch Bindegewebe völlig isolierten Inseln von Drüsensubstanz gibt. Die Struktur des Conariums ist, wie Krabbe sich ausdrückt, „pseudoalveolär“. Das scheint mir auch für jene Zirbeln zuzutreffen, in denen das Stroma besonders reichlich entwickelt ist.

Über das Parenchym selbst geben Kern-Plasmafärbungen nur ungenügende Auskunft. Man kann, wie Dimitrowa es zuerst getan hat, leicht eine Anzahl verschiedener Kerntypen erkennen. Sie unterscheiden sich durch ihre Größe sowie durch die Menge und Anordnung des Chromatins. Aber wie Krabbe betont, kommt man so nicht viel weiter, und ich will deshalb auch darauf verzichten, das zu beschreiben, was man bei Hämatoxylinfärbungen usw. sieht.

Das Bindegewebe der Zirbel wuchert von der Pia her in das Parenchym ein. Bei Föten und Neugeborenen ist seine Menge noch sehr gering. Es finden sich bei ihnen nur wenig und sehr zarte Fasern um die Gefäße herum (Krabbe, Uemura u. a.). Aber schon bei einjährigen Kindern lassen sich dickere Septen nachweisen und bei einem vierjährigen fand Uemura bereits feine gewundene Fasern im Parenchym, die ohne Zweifel mit Achúcarro - Sacristáns Fibras ensortijadas identisch sind. Ich selbst habe nur ein geringes Material von kleineren Kindern untersuchen können. Bei einem Neugeborenen finde ich zwischen den größeren Gefäßen schon ziemlich reichliche, mit Silber färbbare Fibrillen. Bei einem 4 Monate alten Kind sind deutliche Septen zu erkennen. Sie sind noch besser ausgebildet bei einem einjährigen und einem zweijährigen Individuum. — Bei Erwachsenen ist bekanntlich das Bindegewebe in der Zirbel im allgemeinen ziemlich reichlich. Stets findet man zahlreiche, miteinander anastomosierende, dicke Septen, die von der Pia her einstrahlen. In den einzelnen Fällen bestehen erhebliche Differenzen in der Menge des Stromas, ohne daß sich allgemein sagen ließe, daß es mit dem Alter progressiv zunehme. So habe ich die Epiphyse einer 30jährigen Frau geschnitten, bei der das Stroma ganz besonders reichlich ist; dabei finden sich nicht etwa Zeichen einer chronischen Entzündung. Dagegen ist das Bindegewebe bei einigen ganz alten Leuten (87 Jahre, 93 Jahre) keineswegs übermäßig entwickelt. Auch bei bestimmten Krankheiten, insbesondere bei Paralyse, findet man nicht mehr Bindegewebe als bei

anderen Individuen gleichen Alters. Auf die Involutionerscheinungen am Stroma der Zirbel wird später noch zurückzukommen sein.

Die feinere Struktur des Stromas zeigt einige bemerkenswerte Eigentümlichkeiten. An den etwas größeren Septen, die stärkere Blutgefäße beherbergen, liegt um die Gefäße herum ein sehr lockeres, maschiges Gewebe, das oft etwas ödematös erscheint (vgl. Abb. 1). Außen von diesen, d. h. also an der Grenze nach dem Parenchym, liegt wieder ein Streifen festeren Bindegewebes. Es handelt sich hier

Abb. 1. Epiphyse. 88jähr. Mann, † an progr. Paralyse. Hämatoxylineosin, Mikrophot. mittlere Vergr. VR Virchow-Robinscher Raum; P Parenchym.

nicht, wie Krabbe anzunehmen scheint, um etwas Krankhaftes, vielmehr haben die Gefäße einen normalen, aber besonders gut ausgebildeten Virchow-Robinschen Raum (Achúcarro - Sacristán), der auch bei alten Individuen gut zu sehen ist. Von ihm aus läßt sich, wie Löwy nachgewiesen hat, Injektionsmasse bis in den Plexus chorioideus vortreiben. Auch die schmälere Septen zeigen meist eine lockere Innenschicht. Achúcarro - Sacristán haben ferner, wie oben erwähnt, mittels Tanninsilber recht komplizierte bindegewebige Strukturen nachgewiesen. Sie unterscheiden: 1. Nicht netzförmige, durchziehende Balken. 2. Netzförmiges Geflecht feiner Fasern. 3. Netze dickerer Fasern mit komplizierterer Struktur. 4. Geringelte Fibrillen

(Fibras ensortijadas). Ich kann ihre Resultate durchweg bestätigen, nur läßt sich eine solche etwas schematisierende Klassifizierung der bindegewebigen Strukturen, wie sie sie geben, kaum durchführen. Das Wesentliche ist der Nachweis, daß die als zusammenhängende Masse erscheinenden Parenchyminseln von zahlreichen Bindegewebsfibrillen durchsetzt werden. Man sieht von den gröberen Balken aus oft zahlreiche feinere und feinste Fasern ausgehen; sie können ausgedehnte Netze bilden und das Parenchym in ganz kleine Zellgruppen

Abb. 2. Epiphyse. 54 jähriger Mann, † an Paralyse. Tanninsilberpräparat, Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 1.
Phot. nach Zeichnung. *F* „Fibras ensortijadas“; *S* Septum.

zerteilen, wohl auch einzelne Zellen ganz isolieren. Die eigentümlichen geringelten Fasern habe ich in allen untersuchten Fällen bei Erwachsenen gefunden. Es sind feine Fibrillen, die in der eigenartigsten und oft verzwicktesten Weise gewunden und gedreht sind. Abb. 2 zeigt einige derartige Gebilde. Sie scheinen zuweilen ganz ohne jeden Zusammenhang mit den gröberen Septen im Parenchym zu liegen, doch muß man wohl annehmen, daß dies immer nur scheinbar ist und daß irgendwelche faserigen oder plasmatischen Zusammenhänge mit dem allgemeinen Stroma stets bestehen. Uemura hat sie, wie erwähnt, bereits bei einem vierjährigen Kinde gesehen; ich fand sie in reichlicher Menge bei einem

durch Unglücksfall umgekommenen gesunden 16jährigen Jüngling. Ich möchte deshalb auch nicht glauben, daß sie als Involutionerscheinungen zu betrachten sind, insbesondere auch deshalb nicht, weil sie im höheren Alter nicht vermehrt erscheinen.

Daß auch diesen feinsten Fibrillen, die ja den gewöhnlichen Färbungen ganz entgehen, Zellen zugehören, ist klar. Das ist deshalb erwähnenswert, weil man bei Differenzierungen verschiedener Kernformen im Zirbelparenchym auch an die Bindegewebskerne denken muß.

Abb. 3. Epiphyse vom Kamel, Tanninsilberpräparat. Mikrophot. mittlerer Vergr. Sehr ausge-
dehntes Netz von Bindegewebe, Parenchym ungefärbt.

Über die Zellen im Stroma der Epiphyse hat sich besonders Krabbe eingehend ausgesprochen. Ich kann wie alle übrigen Untersucher das regelmäßige Vorkommen von Mastzellen bestätigen. Ihre Menge ist sehr wechselnd. Plasmazellen finden sich vor allem bei Paralytikern regelmäßig. Gelegentlich kommen auch Lymphocyten vor. Es ist ja nicht gerade verwunderlich, daß das Stroma der Zirbel an den allgemeinen pathologischen Reaktionen der Meningen teilnimmt. So kann sich z. B. eine Meningitis auf diesem Wege in die Zirbel fortsetzen. Ich sah bei einem 4 Monate alten Kinde, das an tuberkulöser Hirnhautentzündung gestorben war, einen typischen Miliartuberkel im Corpus pineale.

Ich füge hier eine Bemerkung über einige Tierepiphysen an, besonders im Hinblick auf eine Zusammenstellung Marburgs über die Größe des Conariums bei den einzelnen Tierarten. 1. Das Kamel gehört nach Marburg zu den Tieren mit großer Epiphyse. Ich konnte eine untersuchen, die makroskopisch von erheblicher Größe (1,5 : 2 cm im größten Durchschnitt) war. Histologisch bietet sich ein überraschendes Bild. Das ganze Organ besteht vorwiegend aus Bindegewebe, das in massigen Zügen den ganzen Schnitt durchsetzt. Dazwischen liegen nur ganz kleine Parenchyminseln (Abb. 3). 2. Auch der Hirsch gehört zu den Tieren mit großer Epiphyse. Histologisch findet sich bei *Cervus dama* eine zwar nur mäßige Entwicklung des Bindegewebes, dafür aber eine große Menge faseriger Glia, die in ganz dicken Lagen die Gefäße usw. umgibt.

Diese beiden Beispiele zeigen, daß man von der Größe der Zirbel nicht ohne weiteres auf die Menge des vorhandenen funktionellen Gewebes schließen kann.

Ich komme jetzt zur speziellen Besprechung der einzelnen Elemente des Zirbelparenchyms.

1. Die nervösen Bestandteile.

Die hier zu besprechenden Strukturen lassen sich bekanntlich mit den üblichen Silbermethoden darstellen. Ich habe vor allem die Bielschowskysche Färbung am Gefrierschnitt angewandt und recht gute Resultate gehabt, vor allem, wenn ich statt der 40proz. Natronlauge 4proz. benutzte. Man erhält dann meist eine völlige Unterdrückung der Bindegewebsfärbung, wie ja oft bei einem geringeren Zusatz von NaOH zur Silberaldehydlösung. Sehr klare Bilder bekommt man, wenn man nach dem Vorgang von O. Schulze die Schnitte entschlackt¹⁾; ich habe schwache ($\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{5}$ norm.) Natronlauge dazu verwandt. Brauchbare Präparate besonders bei kleinen Kindern ergibt auch die Imprägnierung nach Cajal, nach Fixierung in ammoniakalischem oder reinem Alkohol. Mit Walters Protargolmethode habe ich weniger gute Erfolge gehabt²⁾.

Wesentlich ist es bei diesen Silbermethoden, sich darüber klar zu werden, ob und wie weit evtl. die Glia mitgefärbt wird. Es läßt sich ja bekanntlich ihre Mitfärbung nicht immer unterdrücken, und gerade in der Zirbel können offenbar plasmatische Gliastrukturen fast ebenso intensiv geschwärzt werden wie Achsenzylinder. Eine sichere Unterscheidung über die Natur eines einzelnen imprägnierten Gebildes kann meines Erachtens immer

¹⁾ Die Vorbehandlung mit Aqua destillata bei der Stückfärbung nach Agduer dürfte übrigens dieselbe Wirkung haben wie die Entschlackung.

²⁾ Das kann nach einer mündlichen Mitteilung von Herrn Prof. Walter daran liegen, daß das Protargol (die Substanz, nicht die Lösung) zu alt ist.

nur seine Morphologie geben, nicht die Intensität der Silberschwärzung. Für die sich ebenfalls unter Umständen mitfärbenden Bindegewebsfasern liegt die Sache insofern ja einfacher als sie sich mittels der Tanninvorbeizung isoliert darstellen lassen, und man auf diese Weise die Nervenpräparate kontrollieren kann¹⁾.

Das Auffallendste nun, was die Silberpräparate zeigen, sind zweifellos die Randgeflechte Walters. An den Septen, an den kleineren

Abb. 4. Epiphyse. 40jähr. Mann, † an Paralyse. Bielschowsky-Färbung, Mikrophot. mittlerer Vergr. Randgeflechte mit zahlreichen Endkolben (+), die zum Teil im Septum (S) liegen: a Achsenzylinder, bei ax bündelförmig angeordnet; Gl Fortsatz einer Gliazelle.

Gefäßen, kurz überall am Mesenchym, findet man in großer Menge kugelige und birnförmige schwarzgefärbte Gebilde etwa von 1 bis 2 Mikren Durchmesser. Zuweilen sieht man statt der totalen Silberimprägnierung ein Netz feinsten schwarzgefärbter Fibrillen (vgl. Abb. 10). Sie hängen, wie man leicht erkennt, an feinen schwarzen Fasern und bilden mit diesen in einer ziemlich schmalen Zone am Rand der Drüsenläppchen ein dichtes Gewirr, das Randgeflecht. Die Fasern kommen offenbar durchweg aus dem Innern des Parenchyms. Hier liegen sie ziemlich regellos zwischen den Zellen; nur an der Peripherie der Läppchen wird ihr Verlauf

¹⁾ Verwechslungen von feinen Bindegewebsfibrillen mit Achsenzylindern sind vorgekommen. So bildet Krabbe (Abb. 20) „Nervenfasern“ ab, die sicher mit den oben beschriebenen „Fibras ensortijadas“ identisch sind.

geordneter, sie ziehen meist, wie Walter es beschrieben hat, senkrecht auf das Septum bzw. auf das Gefäß zu. Dabei kann man vielfach beobachten, daß sie die Neigung haben, sich zu parallelfaserigen Bündeln zu ordnen. Vielfach biegen sie, ehe sie in den Kolben enden, rechtwinklig ab, und laufen eine kurze Strecke parallel mit dem Septum oder sie biegen sogar nochmal um, so daß das Endknöpfchen wie eine Glockenblume am Stiel an der Fibrille hängt (Walter). Was ihre Dicke betrifft, so kann ich im Gegensatz zu Walter nur feststellen, daß alle Fasern etwa den gleichen Durchmesser besitzen, nämlich den eines Achsenzylinders von mittlerem Kaliber. So verschiedenen dünne und dicke Fibrillen, wie Walter sie beschreibt, finde ich nicht. Auch daß dünnere Fasern den Ast einer dickeren bilden, habe ich nicht gesehen; wohl aber findet man zuweilen mehrere Kolben am Ende einer Fibrille sitzen.

Wo liegen nun diese Randgeflechte? Es ist nötig, die vorher zur allgemeinen Orientierung gemachte Angabe: an den Septen usw., noch genauer zu präzisieren. Achúcarro-Sacristán und Krabbe

haben bereits gefunden, daß ein Teil der Kolben im Virchow-Robinschen Raum liegt. Das ist auch leicht festzustellen. Man sieht, wie einzelne Fasern und vor allem die vorher erwähnten Bündel die äußere Bindegewebsschicht der Septen durchbrechen. Die Fibrillen laufen dann divergierend auseinander und sind oft eine ganze Strecke weit zu verfolgen, ehe sie in den Kolben enden (vgl. Abb. 4). Eine nähere Beziehung zu den Gefäßen ist dabei nicht festzustellen; vielmehr scheinen die einzelnen Endkolben frei im lockeren Bindegewebe des Virchow-Robinschen Raums zu liegen.

Die Lage des größeren Teils der Endkolben läßt sich nicht so leicht bestimmen. Sie scheinen den äußersten Bindegewebsschichten der Septen zum mindesten sehr dicht anzuliegen, wenn sie nicht sogar

Abb. 5. Teile der Randgeflechte. A von einem 48jäh. Mann; B von einem 78jäh. Mann. Bielschowsky-Präparat, Verg. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. Phot. nach Zeichnung. Die meisten Endkolben liegen innerhalb des Septums, dessen Grenze bei A durch die mitgefärbten Kerne (x), bei B durch schwache Faserfärbung (x) erkennbar ist.

eine kurze Strecke in sie eindringen. Dafür sprechen wenigstens Präparate, in denen das Bindegewebe leicht mitgefärbt ist oder wo seine Kontur durch die mitimprägnierten Kerne einigermaßen genau festzustellen ist (siehe Abb. 5).

Nach Walters Angabe liegen auch Endkolben mitten im Parenchym. Ich kann das bestätigen; es kommt aber nur sehr selten vor.

Die Ausbildung der Randgeflechte ist bei älteren Kindern und bei Erwachsenen stets sehr gut. Dagegen finde ich nicht, daß sie im späteren Lebensalter besser ist als etwa bei 20jährigen; im Gegenteil, ich glaube eher, bei Senilen eine gewisse Verminderung der Endkolben feststellen zu können.

Über die Natur der Fasern und Endkolben kann meines Erachtens irgendein Zweifel nicht bestehen. Die Fibrillen sind sicher Achsenzylinder. Das ergibt nicht nur ihr tinktoriellcs Verhalten. Sie schwärzen sich intensiv bei Bielschowskyfärbung, nehmen dagegen kein Silber nach Tanninbeizung an und lassen sich mit keiner Glimmethode darstellen. Vor allem geht es auch aus ihrem ganzen Habitus hervor; ihr gleichmäßiger Durchmesser, die Art ihres Verlaufes, ihre Lagerung im Gewebe machen diese Auffassung ganz eindeutig. Gelegentlich sieht man übrigens auch eine Aufsplitterung in Primitivfibrillen, wie sie nur bei Achsenzylindern vorkommt. Demgemäß sind dann natürlich die Endkolben auch als nervöse Gebilde aufzufassen.

Von den bisherigen Untersuchern sind Achúcarro - Sacristán und Krabbe dieser selben Ansicht. Anders Walter. Während er, wie oben ausgeführt, einen Teil der Randgeflechtselemente aus sicheren Achsenzylindern hervorgehen läßt — so aus solchen, die aus Commissura posterior und von den sympathischen Fasern stammen — einen anderen aus Zellen, die er wahrscheinlich für nervöse hält, ist seiner Ansicht nach der größere Teil dieser Gebilde nicht als Nervenfasern bzw. -endigungen aufzufassen. Es handelt sich um diejenigen, die aus seinen „spezifischen“ Zellen entspringen. Der Grund, weshalb er sie nicht für nervös, sondern für etwas „Spezifisches“ hält, ist eine eigenartige isolierte Hypertrophie dieser Elemente, die er gelegentlich beobachtete. „Nach allem, was wir über Wachstum und Vermehrung der Nervenzellen beim erwachsenen Menschen wissen, scheint uns dieser Befund durchaus gegen den nervösen Charakter dieser Zellen zu sprechen.“ Damit ist nun Walter, wenn man seine Abbildungen betrachtet, ohne Zweifel recht zu geben. Ganglienzellen, die in einer solchen Weise wuchern, gibt es nicht. Dennoch scheinen mir seine Schlüsse unrichtig zu sein. Es liegt schon eine zweifelloso Schwierigkeit darin, einen Teil der Randgeflechtselemente, die doch alle ganz gleichartig aussehen, als nervös anzusprechen und einen Teil anders zu deuten. Vor allem aber fehlt meines Erachtens bei Walter der

Beweis dafür, daß diese hypertrophischen Zellen überhaupt mit seinen spezifischen Randgeflechtzellen identisch sind. Daß in den Fällen mit dieser eigenartigen Hypertrophie die Endkolben fehlen, ist kein Beweis dafür; im Gegenteil, die Wucherung von Glia, evtl. auch von Mesenchym an Stellen, wo das Nervengewebe untergeht, ist ja ein ganz gewöhnlicher Vorgang. Im übrigen erledigt sich auch Walters Ansicht dadurch, daß seine Auffassung, daß die spezifischen Zellen Fortsätze haben, überhaupt irrtümlich ist. Darauf hat bereits Krabbe hingewiesen und ich werde später noch darauf einzugehen haben. Ferner haben wir uns noch mit der von Marburg vertretenen Meinung auseinanderzusetzen, „daß wir hier protoplasmatische Glia vor uns haben“. Sicher hat Marburg recht, wenn er betont, daß die Silbermethoden zum Teil auch gliöse Strukturen imprägnieren. Gelegentlich finden sich in den Randgeflechten, in Präparaten, die nach Bielschowsky usw. gefärbt sind, Gebilde, die mit größter Wahrscheinlichkeit als plasmatische Fortsätze von Gliazellen anzusprechen sind. Das habe ich auch schon in meinem Vortrag auf dem Psychiatertag 1920 hervorgehoben. Aber diese Dinge sind ganz gut von den Nervenfasern und Endkolben zu unterscheiden. Sie sind viel gröber, plumper, pseudopodienartig, oft fingerförmig verzweigt. Ein Teil der von Walter gezeichneten Kolben usw. scheint mir ziemlich sicher hierher zu gehören, und ebenso finden sie sich auch in den Abbildungen von Achúcarro-Sacristán. Diese Gliafortsätze scheinen es auch zu sein, die die unrichtige Ansicht von der ungeheuren Vermehrung der Randgeflechte in höherem Alter hervorgerufen haben. Aber das gilt eben nur für einen kleinen Teil der Strukturen, die sich an der Peripherie der Zirkelläppchen finden. Nicht bloß der Umstand, daß sich die Randgeflechte mittels der Silbermethoden so konstant darstellen lassen, während die Glia sich doch nur gelegentlich mitfärbt, spricht gegen die Marburgsche Auffassung. Bilder, wie Abb. 7 sie von einem zweijährigen Kind zeigt, sind sicher nicht anders zu deuten wie als Achsenzylinder. Derartige plasmatische Glia gibt es nicht. Marburg selber erwähnt ja auch das Vorkommen markhaltiger Nervenfasern in der Zirbel.

Die weitere Frage ist nun, woher stammen diese Achsenzylinder? Die Ansichten der verschiedenen Autoren sind oben bereits angeführt. Sie gehen ja ziemlich weit auseinander und zeigen schon dadurch, daß es nicht ganz leicht ist, über diesen Punkt Klarheit zu gewinnen. Es handelt sich vor allem darum festzustellen, ob normalerweise Ganglienzellen im Zirkelparenchym vorkommen. Nach meinen Präparaten nun komme ich zu dem Resultat, daß dies nicht der Fall ist. Krabbe hat bereits gegen Walter darauf hingewiesen, daß dieser bezüglich seiner spezifischen Zellen einem Irrtum unterlegen ist. Er hält Nervenfasern, die den Zellen nur anliegen, für Teile

dieser Zellen, ähnlich wie Dimitrowa Elemente, denen Gliafasern anliegen, für Gliazellen gehalten hat. Tatsächlich besitzen die spezifischen Zellen keine Fortsätze — man kann das an Fuchsin-Lichtgrünpräparaten leicht feststellen — und es erklärt sich daraus auch, daß Walter an ihnen jede Andeutung von intracellulären Fibrillen vermißte. Die zweite Zellart Walters möchte ich auf Grund seiner Abbildung vielleicht für Glia halten und auch die dritte kann ich im Parenchym nicht finden. Es scheint mir überhaupt hier ein gewisser Nachteil der Protargolmethode hervortreten. Die ziemlich intensive Mitfärbung des Protoplasmas macht manche Verhältnisse unklar. An guten Bielschowsky-Präparaten sieht man durchweg ganz deutlich, wie die Fasern um die Zellen herumziehen.

Was die Achúcarro-Sacristánschen Bilder betrifft, so lassen sie zum Teil meines Erachtens zweifellos erkennen, daß hier als zusammengehörig gezeichnete Fasern und Zellen nichts miteinander zu tun haben (vgl. Abb. 11 ihrer Arbeit).

Wie steht es endlich mit den Krabbeschen Nervenzellen in der Epiphyse? Schon die Deutung, die dieser Autor seinen mit Fuchsin-Lichtgrün gefärbten Präparaten gibt, muß einigermaßen in Erstaunen setzen. Er sieht ein plasmatisches Reticulum — dasselbe existiert wirklich, wie nachher zu besprechen ist — und er deutet die Zellen, die es bilden, als nervös! Das wäre etwas Einzigartiges, nirgends im ganzen Zentralnervensystem Vorkommendes. Nie bilden Ganglienzellen mit ihrem Plasma ein Netzwerk, in dessen Maschen dazu noch nicht nervöse Elemente liegen. Ich halte Krabbes Deutung für ganz unrichtig. Nichts spricht für sie, weder besitzen diese Zellen Tigroid noch Kerne, wie wir sie bei Nervenzellen zu sehen gewohnt sind. Krabbe selbst hat auch in seiner ersten Arbeit diese Elemente für Glia gehalten, meines Erachtens mit Recht. Was seine Zeichnungen nach Bielschowsky-Präparaten betrifft, so ist er, wie ich glaube, genau demselben Fehler verfallen, den er Walter vorwirft. Er hält Fasern und Zellen für zusammengehörig, die tatsächlich gar nichts miteinander zu tun haben. Seine Abbildungen lassen nichts erkennen, was dazu berechtigte, diese Elemente für nervös zu halten. Die von ihm gezeichnete Zelle nach Golgiimprägnation halte ich mit einiger Wahrscheinlichkeit für gliös.

Ich bin also der Ansicht, daß normalerweise Ganglienzellen im Parenchym der Epiphyse nicht vorkommen. Die Nervenfasern, die sich hier finden, stammen aus den Commissuren. Sowohl aus der Commissura posterior als auch aus den Habenulae treten, wie man sich leicht überzeugen kann, eine Menge Fasern in die Zirbel ein (vgl. Abb. 6). Sie verlieren bald ihre Markscheide und lassen sich deshalb nur mit den Silbermethoden bis in die Randgeflechte verfolgen. Ganz klare, beweisende Präparate für die Richtigkeit meiner

Abb. 6. Commissura posterior mit Fasern (x), die in die Epiphyse einstrahlen. Cp Commissura posterior; E Epiphyse. Bielschowsky-Präparat, Mikrophot. mittlerer Vergr.

Abb. 7. Epiphyse. 2jähr. Kind. Bielschowsky-Färbung, Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. Phot. nach Zeichnung. Teil der Randflechte. x Endkolben; A Achsenzylinder; K Parenchymkern; G Blutgefäße im Septum.

Ansicht bekommt man von Kindern (vgl. Abb. 7), auch „entschlackte“ Schnitte von Epiphysen älterer Individuen zeigen übersichtliche Stellen. Hier erkennt man ganz deutlich, wie die Achsenzyylinder den Zellen nur anliegen resp. um sie herum ziehen. Nie sieht man etwas, was als Ganglienzelle gedeutet werden könnte.

Andererseits habe ich eine einzelne Beobachtung gemacht, die zeigt, daß sich wirkliche Ganglienzellen unter den übrigen Elementen des Zirbelparenchyms scharf herausheben. In der Epiphyse einer

Abb. 8. Heterotope Ganglienzellen in der Epiphyse einer 30jähr. Frau. Färbung mit polychromem Methylenblau, Mikrophot. starke Vergr. P Kerne von Parenchymzellen; Ga Ganglienzelle.

33jährigen habe ich zufällig ein Nest von einigen wenigen Elementen gefunden, die, wie das Mikrophotogramm (Abb. 8) zeigt, so typisch sind, daß man ihre nervöse Natur kaum zu begründen braucht. Sie sind etwa so groß und so geformt wie kleine Pyramidenzellen, haben deutliches Tigroid und helle, blasige Kerne. Es dürfte sich hier um eine Heterotopie handeln.¹⁾

Wie oben auseinandergesetzt, liegen in den Septen der Zirbel die Endkolben mit dem letzten Stück ihrer zuleitenden Fasern. Hier, im Stroma,

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Ich konnte inzwischen die Epiphyse eines Falles von amaurotoider Idiotie untersuchen. Im ganzen Gehirn waren die Ganglienzellen in der charakteristischen Weise verändert; die Zellen der Zirbel dagegen ließen nichts von den typischen Einlagerungen und Aufreibungen des Plasmas erkennen. Ein weiterer Beweis dafür, daß es sich nicht um Ganglienzellen handelt.

finden sich nun noch weitere nervöse Elemente. Einmal verlaufen neben den Gefäßen sympathische Fasern (Cajal). Nach Walter sollen auch sie sich mit Endkolben an der Bildung der Randgeflechte beteiligen. Ich habe mich davon nicht überzeugen können, ebenso wenig wie Krabbe.

Außerdem finden sich in den Septen Zellen (Abb. 9), die hier erwähnt werden müssen. Sie sind vielleicht mit der dritten Zellart Walters identisch. Sie sind klein und haben zahlreiche kurze Fortsätze; diese enden mit kolbenförmigen Auftreibungen, die im Bindegewebe liegen und nie bis ins Parenchym hinein reichen. Sie gleichen den Endkolben der Randgeflechte; nur erscheinen sie meist etwas plumper als diese. Oft liegen sie mit diesen dicht zusammen. In den Zellen selbst finden sich gelegentlich einigermaßen deutliche Fibrillen, so daß ich es doch nicht für ganz ausgeschlossen halten möchte, daß sie nervöser Natur sind und evtl. dem sympathischen System angehören. Immerhin ist hervorzuheben, daß sich kein Achsenzylinder nachweisen läßt. Vielleicht sind diese Zellen denen homolog, die Cajal in der Kaninchenepiphyse beschrieben hat.

Ich will nun noch kurz auf die Entwicklung der Randgeflechte beim Menschen sowie auf das Verhalten der Nervenfasern in der Epiphyse von Säugetieren eingehen. Walter hat bereits nachgewiesen und Krabbe hat es bestätigt, daß die Randgeflechte sich erst nach der Geburt entwickeln. Beim Neugeborenen finde ich nur wenige Nervenfasern, sie entstammen augenscheinlich den Commissuren. Sie verlaufen einzeln oder auch in kleinen Bündeln zwischen den Zellen des Parenchyms und lassen sich oft auf weite Strecken hin verfolgen. Endkolben fehlen hier noch ganz. In der Zirbel eines 2 Monate alten Kindes liegen die Verhältnisse ähnlich, nur ist die Zahl der Fasern etwas größer. Bei einem einjährigen Kinde finde ich bereits reichliche Nervenfasern, sie sind auch hier vielfach noch in Bündeln geordnet. Die Randgeflechte sind schon deutlich ausgebildet, man sieht zahlreiche Endkölbchen. Über die Nervenfasern in der Zirbel eines Zweijährigen orientiert Abb. 7. Das Bild unterscheidet sich wenig von dem, das die Epiphyse des Erwachsenen bietet. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die Entwicklung der Randgeflechte gleichzeitig mit der stärkeren Ausbildung des Stromas erfolgt.

Bei Tieren ist, soviel ich sehe, die Menge der Nervenfasern durchweg sehr viel geringer als beim Menschen. Einige speziellere Angaben

Abb. 9. (Sympathische?) Zelle aus einem Septum der Epiphyse einer 23jähr. Zahlreiche kurze Fortsätze mit kolbenförmigen Verdickungen. Bielschowsky-Färbung. Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2.

finden sich bei Uemura. Im allgemeinen erinnern die Verhältnisse hier sehr an die bei Neugeborenen. Endkolben scheinen sich nur gelegentlich zu finden (so z. B. beim Hund). Nur beim Pferd (Abb. 10) findet sich, wie es auch Uemura beschreibt, ein etwas reichlicheres Netz von Achsenzylindern, sie durchziehen hier in Form zahlreicher parallelfaseriger Bündel das Parenchym. Ein Teil von ihnen endet im Virchow-Robinschen Raum, der hier sehr deutlich ist, und zwar entweder mit Endkolben oder ohne solche. Die einzelnen Fasern

Abb. 10. Epiphyse vom Pferd. Bielschowsky-Färbung. Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. Phot. nach Zeichnung. Achsenzylinder (A) mit Endkolben (x), die zum Teil fein fibrilläre Struktur zeigen; S Septum; Ge Gefäße; Pa Parenchym.

bilden dabei gelegentlich vielfache komplizierte Windungen. Die Ausbildung der Randgeflechte ist aber auch hier nicht annähernd so reichlich wie beim einjährigen Kind.

Jedenfalls bestätigen die gut übersehbaren Verhältnisse beim Kind und bei Tieren meine Ansicht, daß die Nervenfasern der Zirbel aus den Commissuren in das Organ eintreten und daß es im Parenchym normalerweise keine Ganglienzellen gibt.

Endlich ist noch die Frage zu erörtern, welche Bedeutung die Randgeflechte haben. Daß die Endkolben nervöser Natur sind, liegt auf der Hand. Sie hängen ja an den Achsenzylindern. Aber kommt ihnen eine besondere Funktion zu oder nicht? Walter hat

sich für das erste entschieden und setzt sie, wie oben erwähnt, in Beziehung zur Liquorsekretion. Achúcarro - Sacristán sehen in ihnen degenerative Bildungen, Involutionsformen. Krabbe endlich entscheidet sich nicht und betont, daß die Frage nach der Funktion eigentlich nur durch physiologische und nicht durch anatomische Untersuchung zu lösen sei. In diesem Sinne habe ich bereits auch darauf hingewiesen,¹⁾ wie wichtig es wäre, Beobachtungen zu haben, bei denen eine isolierte Schädigung der Nervenfasern der Zirbel stattgefunden hätte. Etwas Derartiges müßte, wenn meine Ansicht über den Ursprung der Fibrillen richtig ist, nach Durchtrennung der Commissuren eintreten. In einem solchen Falle könnte man dann evtl. die Bedeutung der Randgeflechte aufdecken. Es sollte also die experimentelle Forschung sich nicht nur mit der Exstirpation der Zirbel beschäftigen, sondern auch versuchen, nach Durchtrennung der Stiele das Organ in situ zu lassen. Auch gelegentliche pathologische Beobachtungen am Menschen — Zerstörung der Commissuren durch Tumoren oder Erweichung — könnten uns hier weiterbringen.

Ähnlichkeit haben die Endkolben jedenfalls sowohl mit pathologischen Bildungen — Wucherung von Nervenfasern in transplantierten Spinalganglien (Achúcarro - Sacristán), Achsenzylinderveränderungen in senilen Plaques (Krabbe) — als auch mit normalen Nervenendigungen. Diese wird noch betont durch die erwähnte feinfibrilläre Aufsplitterung in manchen Kolben. Dadurch erhalten sie eine gewisse Ähnlichkeit mit „Netzkörperchen“. Man vergleiche z. B. die Bilder, die Heidenhain in Bd. II von „Plasma und Zelle“, Abb. 563, 564, 571 und 572, bringt. Aus solchen morphologischen Ähnlichkeiten sind also keine Schlüsse zu ziehen.

Ich neige jedenfalls der Ansicht zu, in diesen Randgeflechten funktionell wichtige Gebilde zu sehen. Es hat von vornherein etwas Mißliches, solche so regelmäßig sich findenden Strukturen für Involutionsformen oder dgl. zu halten. Auch gibt es zu denken, daß sie in der Tierreihe so spät auftreten und gerade beim Menschen ihre beste Ausbildung erreichen. Endlich liegt wenigstens ein Teil der Endkolben vielfach nackt, d. h. ohne Gliahülle im Bindegewebe, ein Verhalten, wie wir es im allgemeinen auch nur bei Endorganen der Nerven finden. Ob Walter mit seiner erwähnten Ansicht recht oder unrecht hat, läßt sich zunächst schwer entscheiden. Die Schädigung der Zirbeln bei Hydrocephalen, über die er berichtet, kann auch sekundärer Natur sein. Ich halte das für durchaus wahrscheinlich, vor allem auch, weil die Randgeflechte nicht, wie er meint, aus der Zirbel selbst stammen, sondern von den Commissuren her in sie eintreten und diese bei Erweiterungen der Ventrikel sicher leicht leiden. Die Epiphysenverän-

¹⁾ Vortrag, Deutscher Psychiartertag 1920.

derung wäre dann also nicht primär, sondern sekundär. Immerhin hat seine Ansicht etwas für sich, vor allem, weil sich diese nervösen Strukturen gerade zu der Zeit ausbilden, in der die Zirbel durch die Vermehrung der Septen in engere Beziehung zur Pia und damit zu den Lymphräumen des Nervensystems tritt. Dabei sind diese in der Form der weiten Virchow-Robinschen Räume hier noch besonders gut entwickelt¹⁾.

2. Die Neuroglia.

Die plasmatischen sowohl wie die faserigen Strukturen lassen sich am besten mit Fuchsin-Lichtgrün nach Alzheimer darstellen, doch geben auch andere Methoden (Held, Fieandt) brauchbare Resultate. Wichtiger als die Färbetechnik ist die gute Erhaltung bzw. Konservierung des Materials. Das gilt vor allem für die plasmatische Glia; die Fasern sind offenbar gegen agonale und postmortale Zerfallsvorgänge weniger empfindlich.

Nach meinen Untersuchungen unterscheidet sich die feinere Struktur der Glia in der Zirbel in keiner Weise von der im gesamten Zentralnervensystem. Das gilt für die plasmatischen Strukturen sowohl als auch besonders, wie ich gegen Krabbe hervorheben möchte, für die gliösen Grenzhäute. Abb. 11 zeigt dies sehr instruktiv. Es handelt sich um die Epiphyse eines Epileptikers, bei dem die Glia vielleicht etwas hypertrophisch ist. Aber auch in anderen Fällen läßt sich dasselbe nachweisen. Man sieht ein deutliches plasmatisches Reticulum, das bei Fuchsin-Lichtgrün dunkelgrünlich gefärbt ist. In ihm liegen nicht allzu zahlreiche Kerne, die viel Chromatin enthalten. In den Plasmasträngen liegen rotgefärbte Gliafasern; stellenweise nehmen die Zellen ganz den Typus „faserbildender“ Gliazellen an. An der Grenze gegen das hellgrün gefärbte Bindegewebe wird, unter Verbreiterung des Protoplasmas, eine ganz deutliche Grenzmembran gebildet. In den Lücken dieses Netzes liegen die heller gefärbten Pinealzellen. Die Nervenfasern dürften in den Plasmabalken verlaufen. Die Endkolben treten zum Teil wohl sicher über die Grenzmembran hinaus in die Septen. Das so beschriebene Bild stimmt in manchem mit Abbildungen überein, die auch Krabbe

¹⁾ Marburg hat versucht, zwischen der Größe der Zirbel und des sogenannten Subcommissuralorgans Beziehungen herauszufinden; er kommt zu dem Resultat, daß hier keine Korrelationen bestehen. Mein Material reicht nicht annähernd für solche Fragestellung aus, immerhin möchte ich auf eins hinweisen. Gerade der Mensch mit dem am reichsten ausgebildeten nervösen Anteil der Zirbel hat das kleinste Subcommissuralorgan. Es wäre interessant, auf die von Marburg angeschnittene Frage einzugehen von dem Gesichtspunkte aus, wie sich die Größe des Subcommissuralorgans zur Menge der Nerven in der Zirbel verhält.

gibt. Nur hat er, wie ich glaube, meist zu stark mit Lichtgrün nachgefärbt und so die roten Gliafasern meist fort differenziert. Er deutet nun das, was ich für Glia halte, als Ganglienzellen. Was gegen seine Auffassung geltend zu machen ist, habe ich oben zusammengestellt. Für die meine spricht erstens der Übergang dieser plasmatischen Glia in typische faserbildende, ferner die charakteristische Kleinheit und der Chromatinreichtum der Kerne, endlich die organische Ein-

Abb. 11. Epiphyse eines 48jähr. Epileptikers. Färbung mit Fuchsin-Lichtgrün, Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. Photogr. nach Zeichnung. R Gliareticulum; gl faserbildende Gliazelle; M Gliagrenzmembran; S Septum mit Blutgefäß (Ge); F Gliafasern; x Pinealzellen, zum Teil mit Kernkugeln.

gliederung aller Gliafasern in das Reticulum. Bei dieser Betrachtung ordnet sich die Epiphyse durchaus in den allgemeinen Bauplan des Gehirnes ein; wir haben hier nicht mehr „die teilweise Unklarheit der Grenzen zwischen ektodermal angelegter Hirnsubstanz und mesodermalem Bindegewebe“, vielmehr findet sich dasselbe wie überall im Zentralnervensystem: ein Gliareticulum mit seiner typischen Grenzmembran.

Die Menge der Glia in den einzelnen der Epiphysen wechselt ziemlich. Eine zweifellos sehr erhebliche Vermehrung, besonders auch

Abb. 12. Epiphyse einer 93 jähr. Frau. Färbung mit Fuchsin-Lichtgrün, Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. Phot. nach Zeichnung. Reichliches Gliafasernetz mit Verdichtung um eine capillare (Ge), dazwischen deutliche Pinealzellen (x).

Abb. 13. Gliazellen aus der Epiphyse eines Paralytikers. Bielschowsky-Präparat. Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. Phot. n. Zeichnung.

der Fasern, tritt oft im Alter ein. Ich bilde in Abb. 12 einen Schnitt aus der Epiphyse einer 93jährigen Frau ab. Hier findet sich ein ganz dichtes Fasergewirr mit sehr wenigen Zellen. An den Septen und Gefäßen kann man eine recht erhebliche Vermehrung der Fasern erkennen.

Von pathologischen Befunden ist die Gliawucherung bei progressiver Paralyse hervorzuheben. Man findet hier im Parenchym der Zirbel oft große monströse Elemente, wie Abb. 13 zeigt. Daß eine solche Wucherung nicht ohne Einfluß auf die anderen Bestandteile der Epiphyse sein kann, liegt auf der Hand. Ohne Zweifel gehen sie zum Teil zugrunde. An den Randgeflechten sind partielle Ausfälle bei Paralytikerepiphysen ganz deutlich, ebenso wie sich auch die Menge der Pinealzellen offenbar vermindert.

Was die gröbere Verteilung der Glia in den einzelnen Abschnitten des Corpus pineale betrifft, so ist es seit Weigert bekannt, daß an der Basis des Organs sich eine erheblichere Menge von Fasern findet als im distalen Teil. Krabbe spricht von Basalgliä. Außerdem findet sich stets an den äußeren Rändern des proximalen Abschnittes der Zirbel eine streifenförmige Gliaverdichtung.

3. Die Pinealzellen.

Diese Elemente sind die eigentlichen „Drüsenzellen“ der Zirbel. Über ihre Lage im Parenchym gibt Abb. 11 Auskunft. Sie finden sich in den Maschen, die vom Netz der Glia gebildet werden. Hier liegen sie entweder einzeln oder zu mehreren, in kleinen Nestern, zusammen.

Es handelt sich um mittelgroße Zellen mit meist ziemlich schmalem Plasmaleib. Fortsätze besitzen sie, wie auch Krabbe angibt, sicher nicht. Sie erscheinen öfter eckig, weil der Zellkörper sich in seiner Form dem Maschenwerk der Glia anpaßt. Das Protoplasma ist schwach basophil, wie man bei Färbung mit polychromem Methylenblau u. dgl. leicht feststellen kann. Mit Fuchsin-Lichtgrün wird es grünlich und erscheint nicht ganz homogen, sondern leicht gekörnelt, aber ohne daß sich ausgesprochene Granula darstellen ließen.

Die Kerne dieser Zellen sind recht charakteristisch. Sie sind erheblich größer als diejenigen der Glia, ihre Form ist rundlich, häufig aber sind sie auch, wie schon Dimitrowa angibt, hufeisen- oder nierenförmig oder tief eingekerbt. Meist sind ein oder zwei Nucleolen deutlich erkennbar. Ihr Chromatinnetz ist spärlich, so daß sie bei den üblichen Kernfärbungen recht hell erscheinen. Einzelne haben auch etwas mehr Chromatin und sind dunkler. Es scheint sich hier um Jugendstadien zu handeln. Marburg und Krabbe haben darauf hingewiesen, daß bei Föten und Kindern die Kerne im allgemeinen

dunkler sind als bei Erwachsenen. Krabbe hat bei kleinen Kindern einen Vorgang beschrieben, den er als Metamorphose des Parenchyms bezeichnet, und der darin besteht, daß sich im Zentrum der Zirbelläppchen größere Zellen mit hellerem Kern bilden, wie sie sich allgemein bei Erwachsenen finden. Sie heben sich von den peripher liegenden, kleineren Elementen mit chromatinreicherem Nucleus, dem „Proparenchym“, deutlich ab. Ich habe nach meinen Präparaten den Eindruck, daß es sich bei dieser Metamorphose um einen recht komplizierten Prozeß handelt, nicht nur um eine Vergrößerung

Abb. 14. Pinealzellen aus der Epiphyse eines 51 jähr. Mannes. Färbung mit Hämatoxylin-Kongorot, Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 4. Phot. nach Zeichnung. *K* Kernkugeln; *a* Kern mit rundem Einschuß; *b* Kugel am Kernrand, Kernmembran unterbrochen bei *x*; *c* Kern mit zwei Kugeln; *d* eingekerbter Kern mit kleiner Kugel; *e* Kern mit unregelmäßig geformtem Einschuß; Austritt von Granula ins Plasma bei *x*. Bei *xx* Kernfalte; *f* Nierenförmiger Kern ohne Einschuß.

der Fötalzellen. Es scheint fast, als ob hier Glia- und Nervenfasern zwischen die Pinealzellen, die bei Föten anscheinend epithelial angeordnet sind, eindringen.

Ein gewisses Interesse beanspruchen die sog. „Kernkugeln“, über deren Natur und Bedeutung in der Literatur viel diskutiert ist. Sie können sich bei Erwachsenen in den Kernen einzelner Pinealzellen oder auch in einer größeren Zahl von ihnen finden. Es handelt sich um Gebilde, die im Kerninnern liegen (Abb. 14). Sie sind meist rund, doch findet man auch andere Formen; längliche, fast stäbchenförmige, auch eckige kommen vor. Ab und zu sieht man zwei Kugeln in einem Kern.

Bei den meisten Färbungen erscheinen sie homogen, wie auch im frischen Zupfpräparat. Ihre Färbung gelingt leicht; mit polychromem

Methylenblau und Toluidinblau werden sie etwas dunkler als das Plasma, ebenso mit anderen basischen Farbstoffen. Mit Methylgrün-Pyronin färben sie sich, wie Krabbe zuerst angegeben hat, rot, nicht ganz so intensiv wie der Nucleolus, aber viel stärker als das Protoplasma. Krabbe hat mit dieser Methode in ihnen auch unregelmäßige leuchtendrote Granula gefunden, hält es allerdings selbst für möglich, daß es sich um Fällungsprodukte nach Alkoholfixierung handelt. Ich habe diese Granula nicht gesehen.

Sehr hübsche aber leider nicht haltbare Präparate erhält man mit Hämatoxylin-Kongorot bzw. Benzopurpurin. Man färbt nach Heidenhain mit Hämatoxylin vor, behandelt kurz mit alkalischem Alkohol nach und färbt dann mit einer frisch bereiteten konzentriert alkoholischen Lösung des roten Farbstoffes¹⁾. Die Kernkugeln werden leuchtend rot, daß Protoplasma ist viel weniger und in einer gelblichen Nuance tingiert. Wie mit dieser Methode, so kann man sie auch mit Fuchsin-Lichtgrün in einer anderen Farbe darstellen, als den Nucleolus. Sie werden hier grün, das Kernkörperchen dagegen leuchtend rot (Krabbe).

Die Kugeln bestehen, wie sich leicht nachweisen läßt, weder aus Fett noch aus Glykogen. Auch zum Nucleolus dürften wohl sicher keine Beziehungen bestehen. Ich habe versucht, über ihre Natur noch weitere Aufklärungen zu bekommen, indem ich Alkoholschnitte nach dem Vorgang von Unna²⁾ mit verschiedenen Chemikalien vorbehandelt und dann gefärbt habe. Es zeigt sich dabei vor allem eine recht erhebliche Resistenz dieser Gebilde. Sie lösen sich weder in normaler Natronlauge noch in 5proz. Salzsäure. Auch Aqua destillata, 1proz., 10proz. und konzentrierte NaCl-Lösung, 2proz. CuSO_4 , 1proz. und konzentrierte MgSO_4 -Lösung, 1prom. und stärkere Gerbsäure greifen sie nicht an³⁾. Eine genaue Analyse in der Art, wie Unna sie für die Zelle vornimmt, konnte ich mittels dieser Methoden nicht durchführen. Jedenfalls scheinen mir meine Resultate nicht nur ihre starke Widerstandsfähigkeit zu beweisen, sondern auch ihre Verschiedenheit vom Plasma sowohl wie von den Nucleolen.

Die Größe der Kernkugeln wechselt stark. Die größten finden sich in Kernen, die oft recht chromatinarm erscheinen. Sie liegen hier meist zentral und können gelegentlich einen großen Teil des Kerninnern ausfüllen. Die kleineren und unregelmäßigeren Formen findet man dagegen oft mehr exzentrisch im Kern gelegen; sie berühren, wie man nicht selten beobachten kann, die Kernmembran, und es scheint, wie auch andere Autoren angeben, diese hier unterbrochen zu sein. Ich kann mich aber nicht davon überzeugen, daß die Kugeln mit den Falten der Kernmembran, die man gelegentlich sieht, etwas zu tun haben. Sie lassen nichts von solchen Beziehungen erkennen.

¹⁾ Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie 20. 1903.

²⁾ Biochemie der Haut. Jena 1913.

³⁾ Bei Tanninsilberfärbung schwärzen sie sich oft intensiv.

Ich kann mich auch deshalb nicht der Ansicht von Achúcarro-Sacristán anschließen, daß die Kugeln nichts anderes sind, wie in die Kerne aufgenommenes Protoplasma. Dagegen spricht ja auch ihr tinktorielles Verhalten und ihr eigenartig homogenes Aussehen. Vielmehr neige ich der Krabbeschen Ansicht zu, wonach sie irgendwie im Innern der Kerne entstehen und ihren Inhalt unter gewissen, noch unbekannten Bedingungen in das Plasma entleeren. Ich habe auch öfter sowohl im Fuchsin-Lichtgrün-Präparat wie auch nach Hämatoxylin-Kongorot-Färbung im Plasma grobe Granula von derselben Farbe wie die Kernkugeln gesehen. Sie hoben sich ziemlich scharf von ihrer Umgebung ab. Abb. 14e zeigt ein solches Bild. Man sieht die Kernkugel, die fast wie zusammengefallen erscheint, sie berührt den Kernrand, die Membran erscheint hier unterbrochen, und an der entsprechenden Stelle liegen im Plasma rote Granula. Dies Bild erinnert sehr an das, was Krabbe nach Methylgrün-Pyronin-Färbung gesehen hat. Nur kann ich mich, wie gesagt, nicht davon überzeugen, daß auch der Inhalt der Kernkugel körnig wird.

Ob man diesen Prozeß der „Kernexkretion“ als einen morphologischen Ausdruck der Funktion der Drüse anzusehen hat oder nicht, ist kaum zu entscheiden. Die meisten Autoren meinen, daß dieser Vorgang mit der Involution des Organs etwas zu tun hat. Vor allem ist von diesem Gesichtspunkt aus bemerkenswert, daß die Kernkugeln in früher Jugend nicht vorhanden sind, sondern, wie Krabbe festgestellt hat, im allgemeinen erst vom 8. Lebensjahr an auftreten. Andererseits erscheinen die Kerne, die Kugeln haben, in ihrer Färbbarkeit und Struktur ganz normal und lassen nichts von den bekannten degenerativen Veränderungen erkennen. Außerdem nimmt die Zahl der Kerne mit Kugeln mit dem Alter keineswegs progressiv zu.

Auch die Frage nach der Bedeutung der eingekerbten und gelappten Kerne ist seit Dimitrowa verschiedentlich diskutiert worden. Dimitrowa neigt der Ansicht zu, daß es sich um Formen handelt, die durch Exkretion der Kugeln entstanden sind, läßt aber die Möglichkeit offen, daß Amitosen vorliegen. Mir erscheint das letztere wenig wahrscheinlich. Das, was Krabbe als Stadien der Amitose beschreibt, habe ich zwar auch gesehen; aber es handelt sich doch offenbar nur um Anschnitte hufeisenförmiger Kerne.

Für einen Teil der gelappten Kerne halte ich die Entstehung durch Ausstoßung der Kernkugeln immerhin für möglich. Man vergleiche dazu Abb. 14. Andererseits, kann ich die Krabbesche Feststellung bestätigen, daß schon bei Kindern unregelmäßige Kerne vorkommen, in einem Alter, wo von einer Exkretion deshalb nicht die Rede sein kann, weil die Kugeln noch gar nicht vorhanden sind. Ein Teil der unregelmäßigen Kerne ist also wohl als Dauerform zu betrachten.

Sekretcapillaren habe ich, wie alle anderen Untersucher, nicht nachweisen können. Ich halte es für recht wahrscheinlich, daß die Produkte der Tätigkeit der Pinealzellen vom Gliareticulum aufgenommen und weiterbefördert werden. Die engen topographischen Beziehungen beider Elemente deuten auf solche Möglichkeit hin, die sich auch wohl mit der Auffassung von der allgemeinen Funktion der Glia gut vereinbaren läßt.

Schließlich wäre noch einiges über die Menge der Parenchymzellen in den verschiedenen Lebensaltern zu sagen. Es ist klar, daß hier der Kern der Frage nach der Größe der Zirbel liegt. Mühsame Untersuchungen der Maße und des Gewichts, wie Uemura sie angestellt hat, sind gewiß sehr dankenswert, aber sie haben doch letzten Endes gezeigt, daß man so zu keinem rechten Resultat kommen kann. Wie der Autor selbst bemerkt, spielen Kalkablagerungen usw. für die Größe der Epiphyse eine viel zu wesentliche Rolle. Ich möchte dabei auch erwähnen, daß gerade Paralytiker oft eine recht umfangreiche Zirbel besitzen, welche aber funktionell jedenfalls wenig wertvoll ist, da sie zu einem wesentlichen Teil aus Glia besteht. Man könnte hier manchmal fast von einer Pseudohypertrophie des Organs sprechen.

Auch aus Schnittpräparaten kann man leider keine vergleichbaren Resultate über die Menge der Zellen bekommen. Im allgemeinen hat man zweifellos den Eindruck, daß das Parenchym in höherem Alter doch wohl etwas geringer ist als bei jüngeren Individuen. Nicht nur vermehren sich die Gliaplaques, die Cysten und Konkreme im Senium. Gelegentlich tritt auch in den einzelnen Drüsenläppchen, wie oben erwähnt, eine recht beträchtliche diffuse Gliawucherung auf. Trotzdem findet man allerdings stets noch eine ganze Menge von gut erhaltenen Pinealzellen. Diese diffuse Gliawucherung ist eine Form des Parenchymschwundes, auf die auch Marburg in seiner letzten Arbeit hinweist. Andere Altersveränderungen sind vor allem von Schlesinger beschrieben. Es handelt sich nach ihm besonders um folgende Vorgänge: 1. die bindegewebige Veränderung mit pseudoalveolärem Bau der Drüse, 2. hyaline Degeneration mit Homogenisation des Bindegewebes, 3. fleckweise gliöse Degeneration und Cystenbildung, 4. Kalkatrophie. Als 5. wäre hinzuzufügen die diffuse gliöse Degeneration. Alle diese Veränderungen können im Alter auftreten, aber sie sind nicht für das Senium charakteristisch. Alle werden auch gelegentlich bei jüngeren Individuen beobachtet und können bei alten Leuten fehlen. Jedenfalls sind sich alle Untersucher darüber einig, daß die Zirbel bis ins späteste Alter funktionstüchtige Drüsenzellen enthält.

Damit bin ich am Schluß meiner Untersuchung. Ich fasse die Resultate noch einmal kurz zusammen. Das Parenchym der Epi-

physe zeigt bei genauer histologischer Analyse einen recht komplizierten Aufbau. Es enthält einmal Bestandteile des Zentralnervensystems in Form von Nervenfasern und Glia. Die Fasern kommen aus den Commissuren und treten durch die Randgeflechte in enge Beziehungen zur Pia. Die „Kolben“ sind als Nervenendigungen aufzufassen, sie haben wahrscheinlich eine funktionelle Bedeutung und stellen nicht Involutionsformen oder dergleichen dar.

Die Glia zeigt denselben Bau wie im ganzen Nervensystem. Ihr Plasma bildet retikuläre Strukturen und entwickelt gegen das Bindegewebe hin eine deutliche Grenzmembran.

Außerdem finden sich in der Zirbel die spezifischen „Pinealzellen“. Sie liegen in den Maschen des von der Glia gebildeten Netzes. Sie zeichnen sich durch das Vorkommen der Kernkugeln, deren Bedeutung nicht sicher geklärt ist, aus. Ihre Menge nimmt mit dem Alter etwas ab.

Man kann sich auch folgendermaßen ausdrücken: Die Zirbel ist nicht nur genetisch, sondern auch ihrer histologischen Struktur nach ein typischer Bestandteil des Zentralnervensystems. Sie zeigt zwei Besonderheiten. Erstens gehen von ihr aus zahlreiche nervöse Endorgane an die Septen, d. h. die Pia, zweitens beherbergt sie als spezifischen Bestandteil die Pinealzellen.

Die Bedeutung der Zirbel für den Organismus ist noch keineswegs geklärt. Daß sie Funktionen nicht nur in der Jugend, sondern auch im Alter ausübt, hat Marburg erst kürzlich wieder ausführlich dargelegt. Es ist aber zu betonen, daß die Aufgabe der Zirbel nicht nur die eines Organs mit innerer Sekretion zu sein scheint. Die nervösen Randgeflechte sind sicher nicht bedeutungslos und die Auffassung der Zirbel als Reflexorgan (Walter) ist keineswegs abzulehnen, sondern ist durchaus diskutabel.

Literaturverzeichnis.

Die gesamte einschlägige Literatur ist bei Krabbe⁵⁾ und Marburg⁶⁾ zusammengestellt. Mir war bei der Schwierigkeit, heute Bücher von auswärtigen Bibliotheken zu erhalten, nur ein Teil der Originalien zugänglich. Benutzt wurden vor allem:

¹⁾ Achúcarro y Sacristán, Investigaciones histológicas e histopatológicas sobre la glándula pineal humana. Trabajos de laborat. de investigaciones biológicas. Madrid 1912. **10**. — ²⁾ Cajal, Ramon, Histologie du Système Nerveux. Paris 1909. — ³⁾ Hofstätter, R., Ergebnisse und Aussichten der experimentellen Zirbelforschung. Jahrb. f. Psych. **37**. 1917. — ⁴⁾ Krabbe, K., Sur la glande pinéale chez l'homme. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière **24**. 1911. — ⁵⁾ Krabbe, K., Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse. Anatomische Hefte **54**. 1916. — ⁶⁾ Löwy, P., Die

Sekretwege der Zirbeldrüse. Arb. aus dem Wiener neurol. Institut **20**. 1912, — ⁷⁾ Marburg, Otto, Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse. Arb. aus dem Wiener neurol. Institut **12**. 1909. — ⁸⁾ Marburg, Otto, Neue Studien über die Zirbeldrüse. Arb. aus dem Wiener neurol. Institut **23**. 1920. — ⁹⁾ Schlesinger, Hermann, Über die Zirbeldrüse im Alter. Arb. aus dem Wiener neurol. Inst. **22**. 1917. — ¹⁰⁾ Studnička, F. K., Die Parietalorgane (Oppels Handb. d. vergleichenden mikroskopischen Anatomie Bd. V). Jena 1905. — ¹¹⁾ Uemura, Zur normalen u. pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen u. einiger Haustiere. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **20**. 1917. — ¹²⁾ Walter, F. K., Beiträge zur Histologie der menschlichen Zirbeldrüse. Diese Zeitschr. **17**. 1913. — ¹³⁾ Walter, F. K., Über den histologischen Bau der Zirbeldrüse. Vorläuf. Mitteilung. Abhandl. d. Naturforsch.-Ges. zu Rostock **5**. 1913. — ¹⁴⁾ Walter, F. K., Über die normale und pathologische Histologie der Zirbeldrüse. Vortrag, gehalten auf d. 14. Jahresversamml. der norddeutschr. Psychiater u. Neurolog. Ref. Diese Zeitschrift. Ref. u. Erg. **10** 1914